

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）

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 総括研究報告書

研究代表者 藤原 恵一

平成 25（2013）年 3 月

目 次

- . 総括研究報告
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
藤原恵一
- . プロトコル
- . 同意説明文書
- . 先進医療申請書
厚生局長先進医療受理通知書
- . 文献

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

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

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、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 Ⅲ 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 (GOG0-218, ICON-7) の成績が報告され、初発進行上皮性卵巣癌・腹膜癌に対するパクリタキセルとカルボプラチン併用 (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) の下で遂行する。

B. 研究方法

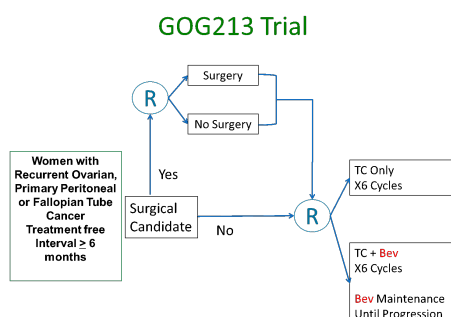


図 1

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、北里大学臨床薬理研究所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 年より高度医療評価制度(現先進医療)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、11 施設で開始した。現在日本からの登録症例数は 34 例である。

米国全体では現在までに 737 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。残っている。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)。

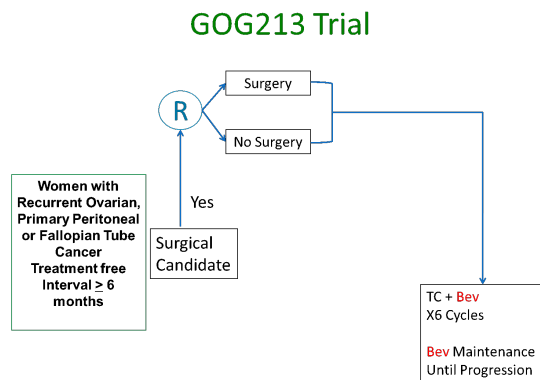


図 2

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(金)
 平成 24 年 7 月 21 日(土)
 平成 24 年 9 月 7 日(金)
 平成 24 年 10 月 27 日(土)
 平成 24 年 12 月 14 日(金)
 平成 25 年 2 月 15 日(金)

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 Ⅰ 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 Ⅱ 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。(GOG218, 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ランダム化第 Ⅱ 相試験である。本研究は高度医療評価制度の承認を受け、第 3 項先進医療として国内 12 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る。

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

較試験であることに重要な意義がある。

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 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高度医療評価制度の承認を受け、第 3 項先進医療として国内 12 医療機関において実施している。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. 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 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 : 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 lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol.* in press.
 14. Itamochi H, Kato M, Nishimura M, 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 serous adenocarcinoma cell line, TU-OS-4, that overexpresses EGFR and HER2. *Hum Cell.* 25:111-5.2012.
- (分担研究者 : 笠松高弘)
- 1) Togami S, Kasamatsu T, Sasajima Y, Onda T, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, Tsuda H. Serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases and a review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73: 26-31.
 - 2) Togami S, Sasajima Y, Oi T, Ishikawa M, Onda T, Ikeda S, Kato T, Tsuda H, Kasamatsu T. Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) and

hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma
Cancer Sci. 2012 May;103(5):926-32

3) Uehara T, Onda T, Togami S, Amano T, Tanikawa M, Sawada M, Ikeda S, Kato T, Kasamatsu T. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2012;22: 280-5.

4) Ikeda S, Yoshimura K, Onda T, Kasamatsu T, Kato T, Ishikawa M, Sasajima Y, Tsuda H. Combination of squamous cell carcinoma-antigen, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. J Obstet Gynaecol Res 2012;38: 1260-5.

5) Eto T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Yokota H, Satoh T, Nogawa T, Yoshikawa H, Kamura T, Konishi I. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. Gynecol Oncol 2012;127: 338-44.

6) Kuroda Y, Murakami N, Morota M, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Mayahara H, Ito Y, Yoshimura R, Sumi M, Kagami Y, Katsumata N,

Kasamatsu T, Itami J. Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO IIIb cervical cancer. J Radiat Res 2012;53: 588-93.

(分担研究者：波多江正紀)

Detection of Fusobacterium nucleatum in chorionic tissues of high-risk pregnant women. Tateishi F, Hasegawa-Nakamura K, Nakamura T, Oogai Y, Komatsuzawa H, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K. J Clin Periodontol. 2012 May;39(5):417-24

3.

High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. 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.
Clin Cancer Res. 2012 Mar
1;18(5):1374-85

Endocervical glandular neoplasia
associated with lobular
endocervical glandular hyperplasia
is HPV-independent and correlates
with carbonic anhydrase-IX
expression: a Gynaecological
Oncology Group Study.
Liao SY, Rodgers WH, Kauderer J,
Darcy KM, Carter R, Susumu N,
Nagao S, Walker JL, Hatae M,
Stanbridge EJ.
Br J Cancer. 2013 Jan 8.

(分担研究者 : 落合和徳)

(講演)

台灣婦産科醫學會 台湾 2012.3.4
「 Clinical trials of gynecologic
malignancies in Japan:
experience of Japanese gynecologic
oncology group (JGOG) 」
Kazunori Ochiai

(講演)

第 25 回東京産婦人科医会・東京産科
婦人科学会合同研修会
並びに第 361 回東京産科婦人科学会
例会
東京 2012.2.18
「 体重減少が卵巣予備能に与える影

響」

松本公平・高橋絵理・拝野貴之・橋
本朋子・大浦訓章・落合和徳・田中忠
夫

(講演)

日本臨床試験研究会第 3 回学術集会
総会
福岡 2012.2.23
「 がんに対する医師主導臨床試験の
現状と展望」
福田治彦・中村慎一郎・落合和徳・
直江知樹・向井博文

(学会発表)

公益社団法人日本産科婦人科学会第
64 回学術講演会
神戸 2012.4.13-15
「 子宮体癌特殊組織型および類内膜
腺癌 G3 の腫瘍進展様式と予後因子」
山口乃里子・矢内原臨・關壽之・嘉
屋隆介・永田知映・国東志郎・斉藤元
章・高倉聡・山田恭輔・岡本愛光・落
合和徳・田中忠夫

「 卵巣明細胞腺癌細胞株 HAC2 の低酸
素培養によるグリコーゲン蓄積とそ
の機序の解明」

飯田泰志・山田恭輔・上田和・矢内
原臨・高倉聡・岡本愛光・落合和徳・
田中忠夫

「 子宮頸部腺癌と扁平上皮癌の臨床
病理学的予後因子と治療法別予後の
比較」

關壽之・矢内原臨・山口乃里子・嘉屋隆

介・永田知映・国東志郎・斉藤元章・高倉
聡・

山田恭輔・岡本愛光・落合和徳・田中忠
夫

「Prevalence and incidence of
perioperative venous
thromboembolism in gynecologic
malignancy patients—strategies for
prevention」

○Chie Nagata, Hiroshi Tanabe,
Satoshi Takakura, Aikou Okamoto,
Toshiyuki Seki,
Ryusuke Kaya, Shiro Kunito,
Motoaki Saito, Nozomu Yanaihara,
Kyosuke Yamada,
Kazunori Ochiai, Tadao Tanaka

(学会発表)

第 53 回日本臨床細胞学会総会(春期
大会)

千葉県 2012-6.1-3

「シユアパス TM と直接塗抹法におけ
る SIL 検出率に関する検討」

梅澤敬、芦川智美、野村浩一、池上
雅博、恩田威一、山田恭輔、岡本愛光、
落合和徳、熊谷二郎

「当院健診センターにおけるシユア
パス TM と直接塗抹法の不適正標本の
比較」

芦川智美、梅澤敬、福村絢菜、野村
浩一、池上雅博、恩田威一、山田恭輔、
岡本愛光、落合和徳

「子宮頸部上皮内腺癌の診断精度に
影響を与える採取器具に関する研究」

梅澤敬、野村浩一、池上雅博、山田

恭輔、岡本愛光、落合和徳、熊谷二郎
「広範な腹膜播種を伴った卵黄嚢腫
瘍の 1 例」

嘉屋隆介、山田恭輔、千葉諭、新崎
勤子、高倉聡、岡本愛光、落合和徳、
池上雅博、
田中忠夫

「豊富な粘液が BD シュアパス TM に及
ぼす影響に関する検討」

土屋幸子、梅澤敬、福村絢奈、野村
浩一、池上雅博、山田恭輔、岡本愛光、
落合和徳

(講演)

Meet the Expert がん専門医に訊くも
っと知ってほしい卵巣がんのこと
東京 2012.5.19

「卵巣がんの診断・治療と今後につい
て」

落合和徳

(講演)

第 367 回四水会

東京 2012.6.27

「頸管妊娠に対し UAE 施行した 2 例」
塚原、佐藤、佐藤、松岡、梶原、土橋、
田中、川口、種元、矢内原、大浦、落
合教授、岡本教授

Vienna 2012 ESMO CONGRESS

「phase study of combination
chemotherapy with oral S-1 and
oxaliplatin (sox) in patients with
mucinous adenocarcinoma of the
ovary

○S.Nishio, M.Shimada, T.Kamura,

K.Ochiai, N.Takeshima,
Y.Yokoyama, H.Furumoto,
T.Sugiyama, J.Kigawa

(分担研究者 : 高野忠夫)

Clinical outcome of pelvic
exenteration in patients with
advanced or recurrent uterine
cervical cancer.

Tanaka S, Nagase S,
Kaiho-Sakuma M, Nagai T,
Kurosawa H, Toyoshima M,
Tokunaga H, Otsuki T, Utsunomiya
H, Takano T, Niikura H, Ito K,
Yaegashi N.

Int J Clin Oncol. 2013 Feb 13.

Small cell carcinoma of the uterine
cervix: clinical outcome of
concurrent chemoradiotherapy
with a multidrug regimen.

Tokunaga H, Nagase S, Yoshinaga
K, Tanaka S, Nagai T, Kurosawa H,
Kaiho-Sakuma M, Toyoshima M,
Otsuki T, Utsunomiya H, Takano T,
Niikura H, Ito K, Yaegashi N.

Tohoku J Exp Med.
2013;229(1):75-81.

Hysteroscopic inspection and total
curettage are insufficient for
discriminating endometrial cancer
from atypical endometrial
hyperplasia.

Kurosawa H, Ito K, Nikura H,
Takano T, Nagase S, Utsunomiya H,
Otsuki T, Toyoshima M, Nagai T,
Tanaka S, Watanabe M, Yaegashi
N.

Tohoku J Exp Med.
2012;228(4):365-70.

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.

Shoji T, Kumagai S, Yoshizaki A,
Yokoyama Y, Fujimoto T, Takano T,
Yaegashi N, Nakahara K,
Nishiyama H, Sugiyama T.
Eur J Gynaecol Oncol.
2012;33(4):353-7.

Prospective study of sentinel lymph
node biopsy without further pelvic
lymphadenectomy in patients with
sentinel lymph node-negative
cervical cancer.

Niikura H, Okamoto S, Otsuki T,
Yoshinaga K, Utsunomiya H,
Nagase S, Takano T, Ito K,
Watanabe M, Yaegashi N.
Int J Gynecol Cancer. 2012
Sep;22(7):1244-50

(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 γ 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 : 野河孝充)

論文発表

1. 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: High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. *Clin Cancer Res* 18(5):1374-85, 2012.
2. Masamichi Hiura, Takayoshi Nogawa: The Role of Modified Radical Hysterectomy in Endometrial Carcinoma. *HYSTERECTOMY* 2012, pp51-74, INTECH, Croatia.
3. 野河孝充、日浦昌道 : .外陰・膣がん 外因癌・膣癌の治療 . 婦人科がん 最新の研究動向 日本臨牀 70巻 増刊号4 2012 , pp687-691 , 日本臨牀社 , 大阪 .
4. 大亀真一、野河孝充 : PART.4 卵巣癌の最新医学 早期卵巣がんの治療方針 . からだの科学 No.274

- 2012, pp123-125, 日本評論社, 東京.
5. 野河孝充: 婦人科腫瘍登録 - 本邦の婦人科腫瘍登録と頸癌・体癌の取扱い規約改訂について - 愛媛県産婦人科医会報 第 48 号 2012, pp8-9, 愛媛県産婦人科医会, 愛媛.
 6. 野河孝充: . 子宮体部の細胞診・組織診 6. ヒステロスコープのコツ . 婦人科外来診療のための細胞診・組織診のすべて 研修ノート (No.90) 2012, pp87-97, 公益社団法人 日本産科婦人科医会, 東京.
 7. Takako Eto, Toshiaki Saito, Takahiro Kasamatsu, Toru Nakanishi, Harushige Yokota, Toyomi Satoh, Takayoshi Nogawa, Hiroyuki Yoshikawa, Toshiharu Kamura, Ikuo Konishi : Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. *Gynecol Oncol* 127(2):338-44, 2012.
 8. 松岡直樹、大亀真一、小島淳美、白山裕子、松元 隆、横山 隆、野河孝充: 右腎盂尿管術後の再発膀胱摘出後に膣に再々発したい移行上皮癌の臨床病理学的検討 . 現代産婦人科 Vol.61 No.1 2012, pp131-135, 中国四国産科婦人科学会, 岡山.
- (分担研究者 : 櫻木範明)
1. Kato H, Todo Y, Suzuki Y, Ohba Y, Minobe S, Okamoto K, Yamashiro K, Sakuragi N. Re-consideration of lymphadenectomy for stage Ib1 cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Feb;38(2):420-6.
 2. Kato T, Watari H, Endo D, Mitamura T, Odagiri T, Konno Y, Hosaka M, Kobayashi N, Todo Y, Sudo S, Takeda M, Dong P, Kaneuchi M, Kudo M, Sakuragi N. New revised FIGO 2008 staging system for endometrial cancer produces better discrimination in survival compared with the 1988 staging system. *J Surg Oncol.* 2012 Jun 27. doi: 10.1002/jso.23203. [Epub ahead of print]
 3. Hosaka M, Fujita H, Hanley SJ, Sasaki T, Shirakawa Y, Abiko M, Kudo M, Kaneuchi M, Watari H, Kikuchi K, Sakuragi N. Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women. *Int J Cancer.* 2013 Jan 15;132(2):327-34. doi:

- 10.1002/ijc.27680. [Epub ahead of print]
4. Hanley SJ, Yoshioka E, Ito Y, Konno R, Hayashi Y, Kishi R, Sakuragi N. Acceptance of and attitudes towards human papillomavirus vaccination in Japanese mothers of adolescent girls. *Vaccine*. 2012 Aug 24;30(39):5740-7.
 5. Dong P, Karaayvaz M, Jia N, Kaneuchi M, Hamada J, Watari H, Sudo S, Ju J, Sakuragi N. Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the miR-130b-ZEB1 axis. *Oncogene*. 2012 Jul 30. doi: 10.1038/onc.2012.334.
 6. Todo Y, Suzuki Y, Azuma M, Hatanaka Y, Konno Y, Watari H, Kato H, Matsuno Y, Yamashiro K, Sakuragi N. Ultrastaging of para-aortic lymph nodes in stage III C1 endometrial cancer: A preliminary report. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug 30.
 7. Sakuragi N. Emerging concept of tailored lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012 Oct;23(4):210-2. doi: 10.3802/jgo.2012.23.4.210. Epub 2012 Sep 19.
 8. Todo Y, Sakuragi N. Randomized controlled trial versus comparative cohort study in verifying the therapeutic role of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012 Dec 1. [Epub ahead of print]
 9. Todo Y, Sakuragi N. Systematic lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Dec 21. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02062.x. [Epub ahead of print]
 10. Kang S, Todo Y, Odagiri T, Mitamura T, Watari H, Kim JW, Nam JH, Sakuragi N. A low-risk group for lymph node metastasis is accurately identified by Korean gynecologic oncology group criteria in two Japanese cohorts with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan 13. doi:pii: S0090-8258(13)00015-2. 10.1016/j.ygyno.2013.01.005. [Epub ahead of print]

11. Kobayashi N, Abedini M, Sakuragi N, Tsang BK. PRIMA-1 increases cisplatin sensitivity in chemoresistant ovarian cancer cells with p53 mutation: a requirement for Akt down-regulation. *J Ovarian Res.* 2013 Jan 26;6(1):7. [Epub ahead of print]

(分担研究者 : 青木大輔)

1. Tamada Y, Takeuchi H, Suzuki N, Aoki D, Irimura T: Cell surface expression of hyaluronan on human ovarian cancer cells inversely correlates with their adhesion to peritoneal mesothelial cells. *Tumour Biol*, 33: 1215-1222, 2012.
2. Tanaka K, Takada H, Isonishi S, Aoki D, Mikami M, Kiguchi K, Iwamori M: Possible involvement of glycolipids in anticancer drug resistance of human ovarian serous carcinoma-derived cells. *J Biochem*, 152: 587-594, 2012.
3. Toyama A, Suzuki A, Shimada T, Aoki C, Aoki Y,

Umino Y, Nakamura Y, Aoki D, Sato TA: Proteomic characterization of ovarian cancers identifying annexin-A4, phosphoserine aminotransferase, cellular retinoic acid-binding protein 2, and serpin B5 as histology-specific biomarkers. *Cancer Sci*, 103: 747-755, 2012.

4. Akahane T, Hirasawa A, Tsuda H, Kataoka F, Nishimura S, Tanaka H, Tominaga E, Nomura H, Chiyoda T, Iguchi Y, Yamagami W, Susumu N, Aoki D: The origin of stroma surrounding epithelial ovarian cancer cells. *Int J Gynecol Pathol*, 32: 26-30, 2013.

(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：JCOG．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
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, Ghersi 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.

(分担研究者 : 万代昌紀)
論文業績

Yamamura S, Matsumura N, Mandai M, Huang Z, Oura T, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Kang HS, Okamoto T, Abiko K, Mori S, Murphy SK, Konishi I. The activated transforming growth factor-beta signaling pathway in peritoneal metastases is a potential therapeutic target in ovarian cancer. Int J Cancer. 2012 Jan 1;130(1):20-8.

Yamanoi K, Mandai M, Suzuki A, Matsumura N, Baba T, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I. Synchronous primary corpus and ovarian cancer: High incidence of endometriosis and thrombosis Oncol Lett. 2012 Sep;4(3):375-380.

Ueda Y, Mandai M, Matsumura N, Baba T, Suzuki A, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I.

Adenoid cystic carcinoma of Skene's glands: a rare origin in the female genital tract and the characteristic clinical course. Int J Gynecol Pathol. 2012 Nov;31(6):596-600.

Mandai M, Matsumura N, Kosaka K, Yasumoto K, Baba T, Yoshioka Y, Suzuki A, Konishi I. Laparoscopic tubo-ovarian transposition prior to chemoradiation for uterine cervical cancer Int J Case Rep Imag. 2012 3(6):42-45.

Yasumoto K, Suzuki A, Matsumura N, Baba T, Oiwa Y, Miyamoto S, Matsuura M, Obama K, Kido A, Umeoka S, Minamiguchi S, Mikami Y, Yoshioka Y, Kosaka K, Mandai M, Konishi I. Cancer risk and management in a woman with Peutz-Jeghers syndrome. Int Canc Conf J. 2012 1:1-14.

Baba T, Su S, Umeoka S, Abiko K, Nakamoto Y, Mandai M, Matsumura N, Konishi I. Advanced extragonadal yolk sac tumor serially followed up with (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and

computerized tomography and serum alpha-fetoprotein.

J Obstet Gynaecol Res. 2012
Mar;38(3):605-9.

Mandai M, Suzuki A, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Yoshioka Y, Kosaka K, Konishi I

Clinical management of ovarian endometriotic cyst (chocolate cyst)-diagnosis, medical treatment and minimal invasive surgery.
Curr Obstet Gynecol Rep. 2012
1:16-24.

Suzuki A, Kariya M, Matsumura N, Baba T, Yagi H, Mandai M, Konishi I, Fujii S

Expression of p53 and p21WAF-1, apoptosis, and proliferation of smooth muscle cells in normal myometrium during the menstrual cycle.

Med Mol Morphol. 2012
Dec;45(4):214-21.

Taki M, Baba T, Mandai M, Suzuki A, Mikami Y, Matsumura N, Konishi I

A case of solitary fibrous tumor arising slowly in vulva over 10 years – case report and review.
J Obstet Gynaecol Res. 2012
May;38(5):884-8.

野溝万吏、馬場長、鈴木彩子、山西恵、山口綾香、角井和代、松村謙臣、吉岡弓子、近藤英治、佐藤幸保、濱西潤三、小阪謙三、万代昌紀、小西郁生
子宮びまん性平滑筋腫症を認めた姉妹例

産婦人科の進歩 65 : 40-45、2012

万代昌紀、山口建、松村謙臣、岡本尊子、天野泰彰、馬場長、小西郁生
卵巣明細胞腺癌における特異的遺伝子発現と分子標的治療への展開

産科と婦人科 79 : 1279-1284、2012

万代昌紀、小阪謙三、松村謙臣、馬場長、鈴木彩子、吉岡弓子、小西郁生
初期子宮体癌症例に対する腹腔鏡下骨盤リンパ節郭清術の導入

産婦人科の進歩 64 : 361-363、2012

万代昌紀、松村謙臣、馬場長、鈴木彩子、小西郁生

卵管癌の臨床診断と治療

日本臨床 70 : 増刊号 4 664-669、2012

万代昌紀、濱西潤三、安彦郁、吉岡弓子、小西郁生

卵巣癌の転移機構 - 免疫学的機序

日本臨床 70 : 増刊号 4 507-511、2012

松村謙臣、万代昌紀、馬場長、小西郁生

卵巣癌の転移機構 - 播種性転移の分子機構

日本臨床 70 : 増刊号 4 498-501、
2012

万代昌紀、鈴木彩子、松村謙臣、馬場
長、小西郁生

子宮筋腫の発生メカニズムの最新知
見は？

産科と婦人科 79 : 267-273、2012

万代昌紀、濱西潤三、安彦郁、松村謙
臣、馬場長、小阪謙三、吉岡弓子、小
西郁生

卵巣癌の播種・進展と免疫環境との関
連分子を標的とした治療法の開発

産婦人科の実際、61 : 201-205、2012

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					