

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）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
（英 語） A randomized phase III study to establish the intraperitoneal chemotherapy
for advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.

研究開発実施期間：令和 2 年 4 月 1 日～令和 5 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）藤原 恵一

（英 語） Keiichi Fujiwara

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）学校法人埼玉医科大学 埼玉医科大学国際医療センター婦人科腫瘍科 客員教授

（英 語） Professor, Faculty of Medicine, Saitama Medical University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

試験概要

- 試験デザイン：オープンラベル第 II/III 相比較試験
- 対象：卵巣癌・卵管癌・腹膜癌 II 期、III 期、IV 期（残存腫瘍径を問わない）
- 治療レジメン：
 - 標準治療（IV 群）
パクリタキセル dose-dense 毎週投与（80 mg/m² D1, 8, 15）+ カルボプラチン AUC 6 IV 投与（D1）
3 週間毎（6-8 サイクル）
 - 試験治療（IP 群）
パクリタキセル dose-dense 毎週投与（80 mg/m² D1, 8, 15）+ カルボプラチン AUC 6 IP 投与（D1）
3 週間毎（6-8 サイクル）
- 主要評価項目：無増悪生存（PFS: Progression-Free Survival）
- 副次評価項目：全生存（OS: Overall Survival）、安全性、QOL、費用対効果）
- 登録症例数：655 例
- 研究期間：2009 年～2021 年（登録期間 2010 年～2016 年）
- 参加国：日本、シンガポール、韓国、ニュージーランド、米国、香港

結果

無増悪生存（PFS）

ITT（ランダム化された全症例 655 例）での解析結果

mPFS：IV 群 20.7 ヶ月 対 IP 群 23.5 ヶ月

HR = 0.83 (95%CI: 0.69-0.99), P=0.041

mITT（適格症例：ランダム化された全症例から中央病理診断で除外された非適格症例などを差し引いた症例 602 例）での解析結果

mPFS：IV 群 20.0 ヶ月 対 IP 群 22.9 ヶ月

HR = 0.78 (95%CI: 0.65-0.94), P=0.009

サブグループ解析結果

Stage, 残存腫瘍径、PS、年齢、中間減量手術の有無、組織型などについて行ったサブグループ解析では、すべてのグループで IP 群が優れている傾向がみられた。

全生存（OS）

両群間に差はみられなかった。（再発後の二次治療が有効であったためと考えられる）

安全性

IP 群では、カテーテル留置に伴う副作用（カテーテル感染、腔断端リーク）がやや多く見られたが、それ以外の副作用発生率は IV 群と同等であった。

QOL, 費用対効果

現在、解析中。

本試験の意義

本試験結果には、3つの重要な意義が含まれる。

1. カルボプラチン IP 療法の有用性が明らかに示された。
2. カルボプラチン IP 療法は残存腫瘍径にかかわらず有効であった。
3. 5年～10年に長期間にわたって無増悪生存が改善されることが示された。

以下に解説する。

1. まず、カルボプラチン IP 療法の有用性を明快に示すことが出来た。

これまで、卵巣癌に対する IP 療法の有用性は何度も示されてきたが、治療レジメンの毒性が過剰だったり、試験デザインが複雑なために IP 治療の有効性の解釈がむずかしかったりと、その評価は定まっていなかった。

このような状況下で、本試験は、シンプルな試験デザインを用いて、現在の標準化学療法であるパクリタキセル+カルボプラチンのうち、カルボプラチンを IP 投与した方が IV 投与よりも有効であることを証明された。

2. もう一つの重要なポイントは、IP 療法の適応範囲が広がったこと。

これまで IP 療法は減量手術により残存腫瘍がかなり小さくなった症例にしか効果がないとされてきたが、本試験では残存腫瘍径にかかわらず有効であることを証明した。これは、これまでの常識を覆す発見といえる^(注1)。

この結果は、進行卵巣癌においては、すべての症例に対して IP 療法を推奨することができるということを示している。術前化学療法でも術後化学療法でも IP 療法が推奨されることになり、治療法選択を単純化することが可能となった。

3. さらに長期無増悪生存が得られることが示された。

PFS の Kaplan-Meier 曲線を見ると、治療後 5 年以降 10 年以上にわたって IP 療法の方が IV 療法を約 10% 上回った状態が続いています（最終的に 2 つの曲線が交わる、いわゆる banana effect はみられていない）。すなわち、長期間、再発無しで生存している患者さんの割合が IP 療法行った方に多かったということになる。OS のデータは同等ですが、再発無しでの生存が多いということは、患者さんにとって、最も重要な事実だと考える。

IP カルボプラチンが日常臨床で使えるようになるために

iPocc 試験は 2009 年に立案し、2010 年より登録を開始しました。当時、日本で創設された高度医療評価制度（現在の先進医療 B）として行い、カルボプラチンの IP 療法を保険収載することが出口戦略であり、これが 1 日も早く実現できるように、厚労省審査管理課、PMDA と折衝中である。

注 1

大きな残存腫瘍に対しても IP カルボプラチンが IV カルボプラチンに優れるという仮説は以下の 2 つの研究が基になっている。

1. Miyagi Y, Fujiwara K, Kigawa J, Itamochi H, Nagao S, Aotani E, Terakawa N, Kohno I. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin-A Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. Gynecol Oncol. 2005 Dec;99(3):591-6.
2. Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, Yoshida N, Maehata K, Nishiya M, Koshida T, Sawai H, Aotani E, Kohno I. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. Gynecol Oncol. 2003 Sep;90(3):637-4

Weekly intravenous paclitaxel and intraperitoneal carboplatin every 3 weeks (ddTC-IP therapy) significantly prolonged progression-free survival (PFS) compared with weekly intravenous paclitaxel and intravenous carboplatin every 3 weeks (ddTC-IV therapy), regardless of the amount of residual disease after surgery, in patients with epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer at FIGO stage II to IV. The results of the iPocc study (a GOTIC-001/JGOG-3019/GCIG), an open-label, randomized Phase 3 trial conducted primarily in Japan, were published in NEJM Evidence on April 21.

The iPocc trial was designed in 2009, and enrollment began in 2010. It was conducted as part of the advanced medical care evaluation system established in Japan at that time (currently Advanced Medical Care B) and aimed to have IP therapy with carboplatin covered by insurance.

In the iPocc study, patients with stage II-IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers, including large tumors, were randomized 1:1 to receive weekly intravenous paclitaxel and intravenous carboplatin every 3 weeks (ddTCiv group) or weekly intravenous paclitaxel and intraperitoneal carboplatin every 3 weeks (ddTCip group). The patients were randomized 1:1 to receive chemotherapy. Chemotherapy was administered intravenously and intraperitoneally with paclitaxel 80 mg/m² on days 1, 8, and 15 and carboplatin AUC 6 on day 1, respectively, for 6 to 8 cycles of 21 days. The primary endpoint was PFS; secondary endpoints were overall survival (OS), toxicity, and quality of life. No bevacizumab was administered or maintenance therapy was given.

Between 2010 and 2016, 655 patients were enrolled, 32 in Singapore, 10 in South Korea, 4 in New Zealand, 4 in the U.S., and 2 in Hong Kong (outside Japan). 328 patients were assigned to the ddTCiv arm and 327 to the ddTCip arm (ITT). Of these, mITT was defined for eligible patients only: 299 in the ddTCiv group and 303 in the ddTCip group. There were no differences in patient background. The number of patients with residual disease >2 cm was 182 (55.5%) in the ddTCiv group and 180 (55.0%) in the ddTCip group.

PFS results showed a significantly improved hazard ratio of 0.83 (95% confidence interval: 0.69-0.99), $p = 0.041$. At mITT, the hazard ratio was 0.78 (95% confidence interval: 0.65-0.94), $p=0.009$.

Subgroup analysis of PFS showed an advantage in the ddTCip group in all subgroups, regardless of FIGO stage, residual disease size, age, or overall body condition.

Important messages of this study had three important implications: 1. it clearly demonstrated the benefit of carboplatin IP therapy; 2. carboplatin IP therapy was effective regardless of residual tumor size; and 3. it improved progression-free survival (PFS) over a longer period of 5 to 10 years.

Although IP therapy has been considered effective only in patients whose residual tumors have been reduced to a fairly small size by debulking surgery, but this study proved that IP therapy is effective regardless of residual tumor size. This is a discovery that overturns conventional hypothesis. The results indicate that IP therapy can be recommended for all cases of advanced ovarian cancer. IP is now recommended for both preoperative and postoperative chemotherapy, simplifying the choice of treatment options," he explained.

The Kaplan-Meier curve for PFS shows that IP continues to outperform IV by about 10% for more than 10 years after 5 years of treatment (the so-called banana effect, where the two curves finally intersect, is not observed). This means that the proportion of patients who survived without recurrence for a long period of time was higher with IP therapy. Although the overall survival (OS) data are comparable, it implies that more patients survived without relapse is the most important fact for patients.