

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

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.

研究開発担当者 (日本語) 埼玉医科大学 教授 藤原 恵一
所属 役職 氏名： (英語) Keiichi Fujiwara, Professor Saitama Medical University

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (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
開発課題名： (英語) A randomized phase III study to establish the intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.

研究開発分担者 (日本語) 北里大学 医療統計学 道前 洋史
所属 役職 氏名： (英語) Hirofumi Michimae, Assistant Professor
School of Pharmacy, Department of Clinical Medicine (Biostatistics)

研究開発分担者 (日本語) 兵庫県立がんセンター 婦人科 部長 長尾 昌二
所属 役職 氏名： (英語) Shoji Nagao, Director, Hyogo Cancer Center,
Dept. of Gynecologic Oncology

研究開発分担者 (日本語) 筑波大学 産婦人科 教授 佐藤 豊実
所属 役職 氏名： (英語) Satoh Toyomi, professor, University of Tsukuba Department of
Obstetrics and Gynecology Faculty of Medicine

- 研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人 神奈川科学技術アカデミー
グローバルヘルスリサーチコーディネーティングセンター
ディレクター 青谷 恵利子
- 所属 役職 氏名: (英語) Aotani Eriko, Director, Global Health Research Coordinating Center,
Kanagawa Academy of Science and Technology
- 研究開発分担者 (日本語) 岩手医科大学 産婦人科 教授 杉山 徹
- 所属 役職 氏名: (英語) Toru Sugiyama, Professor and Chairman Iwate Medical University
Department of Obstetrics and Gynecology
- 研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 産婦人科 教授 青木 大輔
- 所属 役職 氏名: (英語) Daisuke Aoki, MD, PhD Professor Department of Obstetrics
and Gynecology Keio University School of Medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 産婦人科 教授 藤原 寛行
- 所属 役職 氏名: (英語) Hiroyuki Fujiwara, Professor Jichi Medical University
- 研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院 婦人科 特任教授 高野 忠夫
- 所属 役職 氏名: (英語) Takano Tadao, Special Appointment Professor, Tohoku University
Hospital, Clinical Research, Innovation and Education Center
- 研究開発分担者 (日本語) 新潟大学医歯学系 婦人科腫瘍学 教授 榎本 隆之
- 所属 役職 氏名: (英語) Takayuki Enomoto, Professor, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
- 研究開発分担者 (日本語) 東京慈恵会医科大学 婦人科 教授 岡本 愛光
- 所属 役職 氏名: (英語) Aikou Okamoto, Chief Professor, chairman, Department of Obstetrics and
Gynecology, The Jikei University School of Medicine

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は、癌性腹膜炎を伴った卵巣癌・腹膜原発癌に対して、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とともに、IP療法の安全性を検討することを目的としたランダム化第II/III相試験である。併用療法としては、dose-denseのパクリタキセル毎週投与(80 mg/m²/week)とした。主評価項目は無増悪生存(PFS)、副評価項目は、全生存、安全性、QOL、費用対効果である。本試験計画段階では、パクリタキセルの毎週投与とカルボプラチン腹腔内投与の妥当性が明確でなかったため、最初の120例をII相試験部分として解析し、III相試験の妥当性を評価することとした。II相部分の症例もIII相試験の解析に含めることとし、目標症例数は

654例で、必要なイベント数は510例としている。

本試験は平成22年より登録開始しており、試験全体の進捗状況は、研究開発開始から平成28年3月31日までの症例登録数は617例であったが、平成28年8月10日、目標症例数654例のところ655例で症例登録を完遂した。本年度中の登録症例総数は38例であった。

QOL調査進捗状況を引き続き確認し、調査票提出状況の悪い施設に対して継続的な助言と警告を行った。医療経済評価の評価方法についてデータセンターと打ち合わせを行い、平成29年度に方針を決定することとした。

トランスレーショナルリサーチに関しては、平成26年度より、我々はiPocc試験に参加したシンガポール国立大学と共同で進行卵巣癌に関するトランスレーショナルリサーチ (TR)を進めてきた。埼玉医科大学の卵巣癌検体を利用して、実験系及び評価系の整備を行い、腫瘍の全エクソン解析、腫瘍の分子サブタイプの解析を進めた。

国際共同臨床試験として、シンガポール(KK Women's Hospital, Singapore National University Hospital)、韓国(KGOG; Korea Cancer Center Hospital, Shinchon Severance Hospital)、香港(Hong Kong University)に加えてニュージーランド(Otago University)、米国(Pittsburg University)とのにおいて症例登録がおこなわれた。

研究期間中に iPocc Trial Meeting を以下の通り開催した。

- | | |
|----------------|-----------------|
| 1.シカゴ | 平成24年6月1日 |
| 2.バンクーバー | 平成24年10月13日 |
| 3.オランダ ライデン | 平成24年12月2日 |
| 4.シカゴ | 平成25年5月31日、6月2日 |
| 5.東京 | 平成25年9月27日 |
| 6.ロンドン | 平成25年11月17日 |
| 7.シカゴ | 平成26年5月30日 |
| 8.メルボルン | 平成26年11月7日、8日 |
| 9.シカゴ | 平成27年5月29日、6月1日 |
| 10.デンバー | 平成27年7月16日 |
| 11.東京 | 平成27年11月11日 |
| 12.シンガポール | 平成27年12月18日 |
| 13.アトランタ | 平成28年1月21日 |
| 14.シカゴ | 平成28年6月2日 |
| 15.デンバー | 平成28年7月15日 |
| 16.ポルトガル リスボン | 平成28年10月28日 |
| 17.シンガポール (TR) | 平成28年12月17日 |
| 18.ヒューストン | 平成29年2月10日 |

This is a randomized phase II/III trial to compare the efficacy and safety of intraperitoneal (IP) administration of carboplatin compared with intravenous (IV) administration of carboplatin in combination with dose dense weekly administration of paclitaxel. Dose of carboplatin is AUC of 6 given every 3 weeks and dose of paclitaxel is 80 mg/m² given every week. Primary endpoint is progression free survival (PFS). Secondary endpoints include overall survival (OS), toxicity, quality of life (QOL), and cost/benefit. Target number of the patients for accrual was set to be 654, and number of events required for primary analysis was 512. Accrual of the patients started in 2010. Evaluation for Phase II portion was conducted in 2013 with first 120 patients, and it was allowed to be proceed to Phase III.

At March 31st, 2016, total accrual was 617, and the enrollment was completed on August 10, 2016. Total accrual was 655. Therefore the number of patients enrolled during this period was 38.

During this period, progress of the QOL assessment in participating institution was periodically evaluated and appropriate advice was given in case problems were found. Regarding cost/benefic assessment, it was determined to make the analysis plan in 2017.

Regarding the translational research, we have been working with Singapore National University since 2014. In the term of 2016, retrospective study was conducted using tissue samples obtained in Saitama Medical University, experimental system was built and the whole exon analysis of the tumor and molecular subtype of the tumor was tested.

As an international collaborative study, KK Women's Hospital, Singapore National University Hospital, Korean GOG institutions, Hong Kong University, Otago University of New Zealand, Pittsburg University of USA participated in this study. To facilitate the international collaboration, iPocc trial international investigator meeting was held with following schedule.

1/6/2012 Chicago 13/10/2012 Vancouver

2/12/2012 Leiden, the Netherlands

31/5/2013, 2/6-2013 Chicago

27/9/2013 Tokyo

17/11/2013 London

30/5/2013 Chicago

7/11/2014, 8/11/2014 Melbourne

29/5/2015, 1/6/2015 Chicago

16/7/2015 Denver

11/11/2015 Tokyo

18/12/2015 Singapore

21/1/2016 Atlanta

2/6/2016 Chicago

15/7/2016	Denver
28/10/2016	Lisbon
17/12/2016	Singapore (TR only)
10/2/2017	Huston

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 0 件）

長尾昌二、藤原恵一 卵巣癌化学療法 GOTIC001/JGOG3019 (iPocc) 試験 産婦人科臨床研究
最前線 産科と婦人科. 2016, 83(10): 1154-9.

藤原恵一、青谷恵利子 先進医療奮闘記 腫瘍内科 2016, 17(1), 117-121

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

Multicenter phase II study of intraperitoneal carboplatin plus intravenous dose-dense paclitaxel
in patients with suboptimally debulked epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma,
口頭、Kosei Hasegawa, Muneaki Shimada, Satoshi Takeuchi, Hiroyuki Fujiwara, Yuichi Imai,
Norihiro Iwasa, Satoru Wada, Hidetaka Eguchi, Tetsuro Oishi, Toru Sugiyama, Mitsuaki
Suzuki, Masahiko Nishiyama, Keiichi Fujiwara; Chicago, June 2016 ASCO 国外

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

本研究の概要を、一般向けの下記雑誌に発表した。

1. 藤原恵一 進行卵巣、卵管、原発性腹膜がんに対する、パクリタキセル静脈内投与およびカル
ボプラチン腹腔内投与の併用療法、がん患者と家族に希望の光を与える情報誌 ライフライン 2
1 がんの先進医療 第 25 号 2017/4/30 22-25

- (4) 特許出願 なし