

3) Grade 3-4 diarrhea

Dose escalations for erlotinib are not allowed after a dose reduction. Erlotinib is terminated if either of the following adverse events occurs.

- 1) Grade 1 to 4 pulmonary fibrosis
- 2) Grade 4 non-hematologic toxicity other than pulmonary fibrosis
- 3) Delay from prior administration over 23 days

The protocol treatment is terminated if the disease progresses, serious adverse events occurs or at the patient's refusal. There is no restriction of maximum number of cycles. There is no restriction of treatment after failure of the protocol treatment.

Endpoints

The primary endpoint is ORR. The secondary endpoints are PFS, OS, disease control rate (DCR) and incidence of adverse events. Patients undergo tumor assessments at baseline and every six weeks by investigators using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 [20]. ORR and DCR are defined by the proportion of complete response (CR) and partial response (PR), or the proportion of CR, PR and stable disease (SD), in confirmed best overall response at the time of the primary analysis. OS is defined as the time from registration to death from any cause, and it is censored at the last contact date for living patient. PFS is defined as the time from registration to either the first event of progression of disease or death from any cause, and it is censored at the last date when patient is alive without progression. Adverse events are

evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 [21].

Data collection

Patients are followed-up for three months after registration. Schedule of data collection are summarised in Table 1. Radiographic data for tumor assessments is collected every six weeks.

Sample size determination

Simon's minimax two-stage design employing a binomial distribution is used to calculate the required sample size. In the previous trials, the ORR of erlotinib monotherapy ranged 8.9 to 28.3% [9,10]. Thus we consider that an ORR of 20% indicates no value of further investigation of the combination. This trial plans to accrue 42 patients in the first stage and 80 patients in total, which provides 90% power with an alternative hypothesis ORR of 35% and a null hypothesis ORR of 20% using one-sided testing at a 5% significance level.

Statistical consideration

The analysis population for efficacy is the full analysis set. The primary analysis for efficacy is a one-sided binomial test with the null hypothesis of 20% at a 5% significance level in the second stage. A subset analysis according to EGFR mutation status (direct sequence or PNA-LNA PCR clamp methods) is also planned. ORRs with 95% confidence intervals are calculated in the subsets of mutant and wild type, and compared with 20% using the same

Table 1 Schedule of data collection

	Baseline	Under treatment	At termination of treatment	After termination of treatment
Physical examination				
Height	○			
Weight, performance status	○	○	○	
Blood pressure	○	○	○	○
Laboratory test				
Blood count	○	○		
Biochemistry test	○	○		
Urine test	○	○		
SpO ₂	○	○		○*1
Electrocardiography	○	○*1		
EGFR gene	○			
Radiology test				
Chest Xp	○	○*1		○*1
Chest CT	○	○*2		○*3
Abdominal CT/Ultra sonography	○	○*2		○*3
Head CT/MRI	○	○*1		○*1
Bone scintigraphy/PET	○	○*1		○*1

*1 If necessary

*2 Every 6 weeks

*3 Six weeks after termination if treatment is terminated for reasons other than progression of disease

binomial test at a 5% significance level separately. Multiplicity is not adjusted for since this is a secondary analysis.

Discussion

We have presented the design of a single arm phase II trial to evaluate the efficacy and safety of combination of bevacizumab and erlotinib in advanced non-squamous NSCLC patients. In particular we are interested in determining the merit of further development of this regimen and whether prospective patient selection using EGFR gene is necessary in future trials.

List of abbreviations used

CR: complete response; CTCAE: the Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC: non-small-cell lung cancer; e-CRF: electronic case report form; EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PR: partial response; PFS: progression-free survival; SD: stable disease; VEGF: vascular endothelial growth factor.

Acknowledgements and Funding

The authors would like to thank the staff in participating institutes for their support in recruiting eligible patients and the patients who participated in this study.

Author details

¹Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. ²Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Kyoto University, 606-8507, Japan. ³Outpatient Oncology Unit, Kyoto University Hospital, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. ⁴Department of Translational Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Kyoto University, 606-8507, Japan.

Authors' contributions

KY conceived of the trial. KY, MH, YS, ST and MN designed the trial. MH searched the literature and drafted the protocol. MN supervised the data management and patient registration. ST is responsible for statistical analysis. ST wrote the final manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Competing interests

KY received research funding from Taiho Pharmaceutical and Chugai Pharmaceutical. The other authors declare no competing interests.

Received: 14 February 2011 Accepted: 12 May 2011

Published: 12 May 2011

References

1. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, Albain KS, Kelly K, Taylor SA, Gandara DR, Livingston RB: **Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study.** *J Clin Oncol* 1998, **16**:2459-2465.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH, Eastern Cooperative Oncology Group: **Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2002, **346**:92-98.
3. Edelman MJ, Clark JI, Chansky K, Albain K, Bhoopalam N, Weiss GR, Giguere JK, Kelly K, Crowley J, Gandara DR: **Randomized phase II trial of sequential chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (SWOG 9806): carboplatin/gemcitabine followed by paclitaxel or cisplatin/vinorelbine followed by docetaxel.** *Clin Cancer Res* 2004, **10**:5022-5026.
4. Yasuda H, Yamaya M, Nakayama K, Sasaki T, Ebihara S, Kanda A, Asada M, Inoue D, Suzuki T, Okazaki T, Takahashi H, Yoshida M, Kaneta T, Ishizawa K, Yamanda S, Tomita N, Yamasaki M, Kikuchi A, Kubo H, Sasaki H: **Randomized phase II trial comparing nitroglycerin plus vinorelbine and cisplatin with vinorelbine and cisplatin alone in previously untreated stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2006, **24**:688-694.
5. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J: **Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.** *J Clin Oncol* 2000, **18**:2095-2103.
6. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L: **Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group.** *J Clin Oncol* 2000, **18**:2354-2362.
7. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR, American Society of Clinical Oncology: **American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003.** *J Clin Oncol* 2004, **22**:330-353.
8. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr: **Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.** *J Clin Oncol* 2004, **22**:1589-1597.
9. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: **Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2005, **353**(2):123-132.
10. Kubota K, Nishiwaki Y, Tamura T, Nakagawa K, Matsui K, Watanabe K, Hida T, Kawahara M, Katakami N, Takeda K, Yokoyama A, Noda K, Fukuoka M, Saijo N: **Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study.** *J Thorac Oncol* 2008, **3**(12):1439-1445.
11. National Comprehensive Cancer Network: **Non-small cell lung cancer.** *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, v.2 2010.
12. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH: **Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer.** *N Engl J Med* 2006, **355**(24):2542-2550.
13. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C: **Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(8):1227-1234.
14. Nishio M, Horai T, Kunitoh H, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Hida T, Yamamoto N, Kawahara M, Saijo N, Fukuoka M, JO19907 Study Group: **Randomized, open-label, multicenter phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naive Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): JO19907.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(15S):8036.
15. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, Melnyk O, Ramies D, Lin M, Sandler A: **Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(30):4743-4750.
16. The World Medical Association: **WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects** [http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf], accessed on December 16, 2010.
17. The Ministry of Health, Labor, and Welfare: **Ethics Guidelines for Clinical Research** [http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html], accessed on December 16, 2010.
18. UICC International Union Against Cancer: **TNM classification of malignant tumours.** 7 edition. Wiley-Blackwell, New York; 2009.

19. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, Henderson T, Kim ES, Blumenschein G Jr, Lee JJ, Liu DD, Truong MT, Hong WK, Tran H, Tsao A, Xie D, Ramies DA, Mass R, Seshagiri S, Eberhard DA, Kelley SK, Sandler A: **Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(11):2544-2555.
20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: **New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.** European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**(3):205-216.
21. The Japanese Clinical Oncology Group: *Japanese version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0* [http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100201.pdf], accessed on December 16, 2010.

doi:10.1186/1745-6215-12-120

Cite this article as: Tanaka *et al.*: Design paper: A phase II study of Bevacizumab and Erlotinib in patients with non-Squamous non-small cell lung cancer that is refractory or relapsed after 1-2 previous Treatment (BEST). *Trials* 2011 **12**:120.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients

H. Ishiguro · S. Takashima · K. Yoshimura · I. Yano · T. Yamamoto · M. Niimi ·
H. Yamashiro · T. Ueno · M. Takeuchi · T. Sugie · K. Yanagihara · M. Toi ·
M. Fukushima

Received: 13 June 2011 / Accepted: 25 October 2011
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Purpose Frozen gloves (FG) are effective in preventing docetaxel-induced nail toxicity (DNT), but uncomfortable. The preventive effect of FG for DNT was compared using a standard (−25 to −30°C) or more comfortable (−10 to −20°C) preparation.

Methods Breast cancer patients receiving docetaxel were eligible. Each patient wore an FG (prepared at −10 to −20°C for 90 min) for 60 min without replacement on the right hand. The left hand was protected by standard methods

(FG prepared at −25 to −30°C overnight and worn for 90 min with replacement at 45 min). The primary endpoint was DNT occurrence at 5 months. Secondary endpoints included docetaxel exposure [cumulative dose and area under the blood concentration time curve (AUC)] until DNT occurrence and discomfort from FG. The pharmacokinetics of docetaxel was assessed. **Results** From 23 patients enrolled between December 2006 and June 2010, seven who received docetaxel for less than 5 months were excluded from evaluation. The median accumulated docetaxel dose was 700 mg/m² (340–1430 mg/m²). Within 5 months of FG use, none developed protocol-defined DNT in either hand. Two patients (13%) developed DNT at 7.2 and 7.3 months, respectively, both at −10 to −20°C. In the control hand (−25 to −30°C), discomfort occurred in 92% of the cycles, compared to 15% in the experimental hand (−10 to −20°C). Five patients (22%) experienced pain at −25 to −30°C, but none did at −10 to −20°C. The degree of docetaxel exposure was not related to DNT occurrence in our study. **Conclusion** A convenient preparation of FG at −10 to −20°C is almost as effective as a standard preparation at −25 to −30°C, with significantly less discomfort.

Part of this study was presented as an oral abstract in the “Fatigue, Mucositis, Cutaneous Toxicity” session (abstract number A-327-0003-00192) at the 2011 Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology.

H. Ishiguro (✉) · S. Takashima · K. Yanagihara
Outpatient Oncology Unit, Kyoto University Hospital,
Kyoto, Japan
e-mail: hishimd@kuhp.kyoto-u.ac.jp

K. Yoshimura · T. Yamamoto · M. Niimi
Translational Research Center, Kyoto University Hospital,
Kyoto, Japan

I. Yano
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,
Kyoto, Japan

H. Yamashiro
Breast Surgery Department, Mitsubishi Kyoto Hospital,
Kyoto, Japan

T. Ueno · M. Takeuchi · T. Sugie · M. Toi
Breast Surgery Department, Kyoto University Hospital,
Kyoto, Japan

M. Fukushima
Translational Research Informatics Center,
Kobe, Japan

Keywords Chemotherapy · Docetaxel · Frozen glove · Nail toxicity · Pharmacokinetics

Introduction

Taxanes such as docetaxel and paclitaxel have been widely used for the treatment of various types of cancers, including breast, lung, gynecological and gastric cancers, as palliative chemotherapies. Since common adverse effects such as

bone marrow and gastrointestinal toxicities have become manageable due to the development of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) [1, 2] and 5-HT₃ antagonists [3, 4], the adverse events related to cutaneous toxicities after taxane treatment have become more important. The important cutaneous toxicities due to taxane treatment include hand-foot skin syndrome and nail-related adverse events. Minisini et al. have reported that more than 40% of patients treated with taxanes developed nail toxicities [5]. In our department, approximately 45% of patients receiving docetaxel treatment for 4 months or longer developed clinically significant nail toxicities (unpublished data). This is especially relevant for breast cancer patients, who received higher doses of taxanes than patients with other types of cancer: more than 60% of these patients showed clinically significant nail toxicities. Nail toxicities include pigmentation, onychitis, onycholysis, hemorrhage and tenderness in the nail bed. Although these adverse events are not life threatening, they do not recover in a short period of time and make it difficult to continue chemotherapy, resulting in negative consequences for the patient's prognosis.

Scottè et al. reported that applying Elasto-Gel frozen gloves (FG) reduced nail-related adverse events in patients receiving docetaxel at 75 mg/m² alone or in combination chemotherapy [6]. They used gloves frozen at -25 to -30°C, and 11% of patients dropped out of the study after experiencing discomfort due to cold intolerance. In our pilot trial, frozen gloves were also applied; however, some patients were not able to wear them for a predetermined period (90 min) due to discomfort (cold intolerance). Several studies have demonstrated the usefulness of the vasoconstrictor effect of cold stimulation on oral cavities (oral cryotherapy) and the scalp (scalp cooling system) [7–10]. For example Ridderheim et al. reported that maintaining a constant scalp temperature of +5°C prevented alopecia in patients treated with anthracyclines [9]. In oral cryotherapy, it is very unlikely that oral cavity temperatures are maintained at 0°C or less [10]. In addition, it may be impossible to use a -30°C freezer in some medical facilities; therefore, the temperature of -10° to -20°C which can be maintained by the freezer compartment of a household refrigerator may be ideal for routine clinical use. From our careful clinical observations of eight hospital staff volunteers, there were no differences in the duration of the cooling effect or in skin temperatures of the hands and fingers between gloves frozen at -25 to -30°C and -10 to -20°C. Some had redness and increased skin temperatures possibly due to reactive increase in blood flow in the hand wearing the glove frozen at -25 to -30°C. Furthermore, seven out of eight volunteers experienced discomfort due to cold intolerance only in the hand wearing the glove frozen at -25 to -30°C [11].

Based on these results, we designed a study to compare the cooling effects in each individual patient between one control hand wearing a glove frozen for at least overnight at -25 to -30°C, for 90 min, and the other experimental hand wearing a glove frozen at -10 to -20°C. Considering the maximum blood concentration time (T_{max}) of docetaxel (60 min after the initiation of dosing) [12], the patients wore a single glove on the experimental side (the glove frozen at -10 to -20°C for 90 min) from 15 min after the initiation of docetaxel infusion to 15 min after the end of the infusion, in order to enable a single glove to cover the hand during the 60 min around the time point of maximum drug concentration.

In general, each patient currently requires four gloves in total daily (two for each hand), frozen for at least 3 h or overnight; however, if an alternative method is available using only two gloves in total daily (one for each hand) that are frozen for a shorter duration (90 min, the time required for the patient's blood test results to become available), it may be more practical for clinical use.

Patients and methods

Study population

Women eligible for this study were pathologically proven stage IV or recurrent breast cancer patients who were not candidates for curative surgery, between 20 and 69 years of age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 to 2 with adequate organ functions, scheduled to receive docetaxel at 40 mg/m² or more at least once a month and who had not received more than two doses of docetaxel on entry to the study. The criteria for exclusion included peripheral neuropathy, edema, Raynaud's symptoms or peripheral arterial ischemia which were graded 2 or higher, the presence of suspected metastasis in the bone, soft tissue or skin of the hands, the presence of pleural and pericardial effusion and ascites requiring drainage, and pre-existing nail toxicities which were scored as equal to or higher than 5 by protocol-defined scoring. All participants gave their written informed consent prior to their inclusion in this study.

Study design

In this self-controlled trial, we compared the efficacy and discomfort of FG (Elasto-Gel flexible gloves, 84400 APT Cedex, Akromed, France) prepared using different degrees of freezing. Patients enrolled onto this study were to receive docetaxel over 1 h after appropriate premedication such as dexamethasone. Some patients also received other chemotherapeutic agents in combination and/or zoledronic acid.

For each patient, three frozen gloves were prepared and used as follows. As standard protection (control), each patient wore an FG on the left hand which was prepared at -25 to -30°C at least overnight. These FG were worn on the left hand from 15 min before docetaxel administration, during the 1-h docetaxel infusion and until 15 min after the end of infusion, a total duration of 90 min. In order to maintain the low temperature, two gloves were used successively for 45 min each [6]. On the right hand, each patient wore an FG prepared at -10 to -20°C for 90 min in the freezer compartment of a household refrigerator. This was used from 15 min after the start of docetaxel infusion until 15 min after the end of docetaxel infusion, a total of 60 min.

This study was approved by the Ethics Committee of Kyoto University Graduate School of Medicine (C-79) and conducted in accordance with the Ethical Guidelines for Clinical Studies by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (July 30, 2003, amended December 28,

2004) and the Helsinki Declaration (1964, amended in 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 and 2004) of the World Medical Association. This study was registered to the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) managed by the National University Hospital Council of Japan and operated by the University of Tokyo Hospital (UMIN000000478).

Assessment

Nail toxicities and discomfort due to FG were assessed and graded by the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 before study entry and prior to every docetaxel administration in the Outpatient Oncology Unit. Nail toxicity was documented by photography and scored as follows. Grade 1 nail toxicity was given 1 point for each finger with a maximum of 5 points per hand.

Table 1 Baseline clinical characteristics of all enrolled patients and those evaluable for frozen glove efficacy

		Enrolled		Evaluable		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Age (years)		23		16		
	Median	58		59		
	Range	40–68		44–68		
	<50	4	17	2	13	
	≥ 50 , <60	11	48	8	50	
Complications	≥ 60	8	35	6	38	
	Peripheral neuropathy	1	4	1	6	
	Edematous hand	1	4	1	6	
	Raynaud's symptoms	0	0	0	0	
Smoking history	Peripheral arterial ischemia	0	0	0	0	
	Never	20	87	13	81	
	Yes	2	9	2	13	
Performance status	Unknown	1	4	1	6	
	0	23	100	16	100	
Prior chemotherapy	None	5	22	3	19	
	Yes	18	78	13	81	
	5-Fluoropyrimidine	UFT	2	9	2	13
		Doxifluridine	9	39	8	50
		Capecitabine	8	35	5	31
		S-1	6	26	4	25
		Fluorouracil	2	9	2	13
	Anthracycline	Doxorubicin	1	4	0	0
		Epirubicin	4	17	3	19
		Taxane	3	13	3	19
	Vinca alkaloid	Paclitaxel	3	13	3	19
		Vinorelbine	1	4	1	6
	Alkylating	Cyclophosphamide	16	70	11	69
		Others	1	4	1	6
		MTX, MMC, CBDCA	1	4	1	6

MTX methotrexate, MMC mitomycin C, CBDCA carboplatin

Table 2 Treatment and pharmacokinetic results of all enrolled patients and those evaluable for frozen glove efficacy

		Enrolled		Evaluable	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
		23		16	
Total docetaxel dose (mg/m ²)	Median	560		700	
	Range	80–1430		340–1430	
Duration of docetaxel (months)	Median	9.0		11.5	
	Range	0.6–24.3		5.3–24.3	
	<5.0	7	30	0	0
	≥5.0	16	70	16	100
Combination chemotherapy	No	3	13	1	6
	Yes	20	87	15	94
Cytotoxic agent	Cyclophosphamide	8	35	6	38
	Capecitabine	1	4	0	0
	Epirubicin	2	9	2	13
	Hormonal agent				
Hormonal agent	Anastrozole	1	4	0	0
	Letrozole	7	30	5	31
	Exemestane	3	13	3	19
	MPA	1	4	0	0
Molecular target	LH-RH analogue	1	4	0	0
	Trastuzumab	5	22	4	25
	Pharmacokinetics ^a				
AUC (mg*h/L)	Median	1.73		1.76	
	Range	1.14–2.78		1.14–2.78	
Clearance (L/h)	Median	34.7		34.6	
	Range	22.8–52.2		23.0–51.9	
Clearance/BSA (L/h/m ²)	Median	22.9		22.6	
	Range	14.5–35.6		14.5–35.6	
<i>C</i> _{max} (mg/mL)	Median	1.57		1.57	
	Range	0.94–2.34		0.94–2.34	
<i>V</i> _{ss} (L)	Median	12.5		12.6	
	Range	6.10–36.7		8.07–36.7	

^a One patient whose pharmacokinetic analysis was not carried out correctly was excluded from enrolled and evaluable cohorts

AUC area under the blood concentration time curve, *BSA* body surface area, *C*_{max} maximum concentration, *V*_{ss} volume in steady state, *MPA* medroxyprogesterone acetate, *LH-RH* luteinizing hormone releasing hormone

Grade 2 nail toxicity was given 5 points for each finger. Total points for each hand were recorded for docetaxel-induced nail toxicity (DNT).

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of docetaxel was assessed within 1 month of enrollment. Blood samples were obtained

prior to docetaxel infusion, immediately before the end of infusion and 10, 30, 60, 120 and 180 min after the end of infusion. Drug concentration was measured by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Pharmacokinetic parameters were calculated with the software WinNonlin (Pharsight Co., Mountain View, CA) using the two-compartment model.

Table 3 Primary endpoint: protocol-defined docetaxel-induced nail toxicity (DNT) occurrence by 5 months

		Number	Event	Rate (%)	95% Confidence interval
Left hand	Standard: −25 to −30°C	16	0	0	0–21%
Right hand	Experimental: −10 to −20°C	16	0	0	0–21%

Table 4 Secondary endpoint: docetaxel exposure and duration before occurrence of protocol-defined DNT

Case ID	Hand	Duration until DNT occurrence (days)	Docetaxel dose until DNT occurrence (mg/m ²)	Total docetaxel dose (mg/m ²)	Total duration(days)	Type of event
4	Right	222	440	640	307	Pigmentation, hemorrhage, pain
10	Right	220	480	1360	585	Tenderness

Statistical methodology

The primary endpoint was DNT occurrence (more than a 2-point increase in nail toxicity scoring or any grade 2 toxicity) by 5 months. Secondary endpoints were as follows: any grade 2 or higher DNT occurrence by 5 months, docetaxel exposure [cumulative dose and area under the blood concentration time curve (AUC)] and time until DNT occurrence, discomfort from FG and a detailed description of specific DNT type.

It was estimated that the protective effect of FG on the control hand would be 90% (DNT 10%) at 5 months. The expected protection rate for the experimental side was 85%, and at least higher than 50% which is the protection rate without FG in the literature [6]. It was estimated that analysis of 20 patients was required for a statistical power of 80%. To be eligible for FG efficacy evaluation, patients must have received more than five doses of docetaxel with a total of at least 160 mg/m² or more, over 5 months or longer. A total enrollment of 25 patients was required for 80% of the enrolled patients to be evaluable for FG efficacy.

Results

Patients

The patients' demographic information is listed in Table 1. The performance status (PS) of all enrolled patients ($n=23$) was 0. About 80% of patients had received chemotherapy before enrollment, and most of these patients had received 5-fluoropyrimidines, such as UFT, S-1 and capecitabine. The next most common chemotherapy was cyclophosphamide in 70% of patients. Treatment information is summarized in

Table 2. The total cumulative dose of docetaxel and duration of administration was 560 mg/m² (80–1430 mg/m²) and 9.0 months (0.6–24.3 months). Common concurrent cytotoxic and hormonal agents were cyclophosphamide and letrozole, respectively.

Efficacy of FG

Sixteen patients met the pre-specified criteria for FG efficacy evaluation. The total cumulative dose of docetaxel and duration of administration was 700 (340–1430)mg/m² and 11.5 (5.3–24.3)months within the population evaluated for FG efficacy (Table 2). None of the 16 evaluable patients developed protocol-defined DNT before 5 months in either hand (Table 3).

After the initial evaluation period for the primary endpoint, two patients developed protocol-defined DNT at 7.2 and 7.3 months, respectively (Table 4). The first patient (case #4) developed grade 2 DNT (pain with nail pigmentation, and hemorrhage in the nail bed), and the cumulative docetaxel dose was 440 mg/m² before development of DNT. Administration of docetaxel was terminated in this patient due to recurrence of DNT and progressive disease within a few months. The second patient (case #10) developed nail tenderness with no other changes in the nails at a docetaxel dose of 480 mg/m²; however, this may not be related to docetaxel since this patient was able to receive further docetaxel doses of 880 mg/m² (total 1360 mg/m²) without recurrence of DNT.

Adverse events due to FG

Although none of the enrolled patients discontinued FG use due to intolerance, 100% (95% confidential interval 85–

Table 5 Adverse events due to use of frozen gloves (FG) in all enrolled patients: any discomfort due to FG at 5 months—by patient and by cycle

By patient	N	Events	Rate (%)	95% CI
Left hand Standard: -25 to -30°C	23	23	100	85–100%
Right hand Experimental: -10 to -20°C	23	12	52	30–73%
By cycle	Cycles	Events	Rate (%)	95% CI
Left hand Standard: -25 to -30°C	146	135	92	87–96%
Right hand Experimental: -10 to -15°C	146	22	15	10–22%

Table 6 Other adverse events due to FG

		Worst grade					
		0	1	2	3	4	≥ Grade 1 (%)
<i>n</i> =23		0	1	2	3	4	≥ Grade 1 (%)
Allergic reaction	Left hand (standard: -25 to -30°C)	23	0	0	0	0	0
	Right hand (experimental: -10 to -15°C)	23	0	0	0	0	0
Pain	Left hand (standard: -25 to -30°C)	18	5	0	0	0	22
	Right hand (experimental: -10 to -15°C)	23	0	0	0	0	0
Sensory neuropathy	Left hand (standard: -25 to -30°C)	22	1	0	0	0	4
	Right hand (experimental: -10 to -15°C)	22	1	0	0	0	4
Arthritis	Left hand (standard: -25 to -30°C)	23	0	0	0	0	0
	Right hand (experimental: -10 to -15°C)	22	0	1	0	0	4

100%) and 52% (95% confidential interval 30–73%) of patients complained of discomfort at least once in their left (-25 to -30°C) and right (-10 to -20°C) hands, respectively, by 5 months of FG use ($p < 0.001$ by McNemer test; Table 5). When these results were analyzed by treatment cycle, the values were 92% (95% confidential interval 87–96%) and 15% (95% confidential interval 10–22%), respectively ($p < 0.001$ by permutation test; Table 5). Specific adverse events observed were pain (five patients=22%, all events in the left hand), sensory neuropathy (one event in the right hand, one event in the left, each in a different patient) and arthritis (one patient in the right hand) (Table 6).

Pharmacokinetic correlation

The AUC ($n=22$) of docetaxel (at 40 mg/m²) was 1.73 (1.14–2.78)mg*h/L for all enrolled patients except one whose pharmacokinetic analysis was not carried out correctly (Table 2). For patients evaluable for FG efficacy,

the total cumulative dose of docetaxel ($n=16$) was 700 (340–1430)mg/m², and the AUC ($n=15$) was 1.76 (1.14–2.78)mg*h/L (Table 2). Clearance (CL, $n=15$) and CL adjusted by body surface area ($n=15$) was 34.6 (23.0–51.9) L/h and 22.6 (14.5–35.6)L/h/m² for those evaluable patients (Table 2), which seems to be slightly lower than figures reported for the Western population [13].

The AUC of case #4, who developed DNT at day 222, was 1.71 mg*h/L, which was comparable to the median (1.76 mg*h/L) and mean (1.78 mg*h/L) AUC. She had received only 440 mg/m² of docetaxel before DNT occurrence. The AUC of case #10 was 1.14 mg*h/L. She had received 480 mg/m² of docetaxel before DNT. On the other hand, none of the four patients whose AUC and total dose were both higher than the median (1.76 mg*h/L and 560 mg/m², respectively), out of the 15 patients evaluable for both FG efficacy and pharmacokinetics, developed protocol-defined DNT (Figs. 1 and 2).

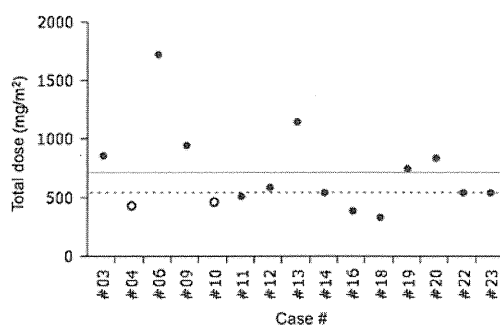


Fig. 1 Total docetaxel dose before development of docetaxel-induced nail toxicity (DNT) or study closure was plotted for patients who met the evaluation criteria for frozen glove efficacy and pharmacokinetics. *Straight lines and broken lines* indicate mean and median values, respectively. *Open circles* represent data from patients who developed DNT and *closed circles* from patients without DNT. This figure was created using the Microsoft Office Powerpoint and JMP program

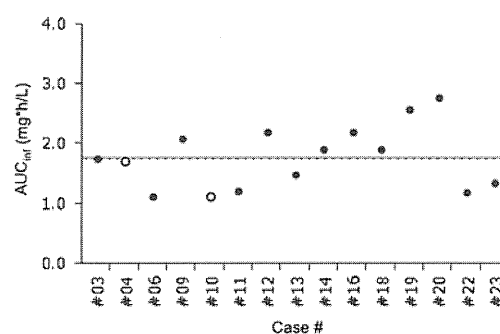


Fig. 2 Area under the blood concentration time curve (AUC) for docetaxel administered at 40 mg/m² was plotted for patients who met the evaluation criteria for frozen glove efficacy and pharmacokinetics. *Straight lines and broken lines* indicate mean and median values, respectively. *Open circles* represent data from patients who developed DNT and *closed circles* from patients without DNT. This figure was created using the Microsoft Office Powerpoint and JMP program. *AUC_{inf}* area under the blood concentration time curve extrapolated to infinity

Discussion

This study compared the effectiveness of FG prepared in two different ways and used on the right and left hand in the same patient. The standard application of FG was quite effective for DNT prevention but caused significant discomfort similar to that reported in the literature [6]. On the other hand, the more convenient method including preparation for a shorter time at higher temperature as well as a shorter duration of application without FG replacement was not only as effective as the standard method but also caused less discomfort and was economically beneficial. The occurrence of DNT seems not to be predictable from simple docetaxel exposure.

This self-controlled study was neither blinded nor randomized, but comparison of the right and left hand in the same patient gives less bias relative to historical control comparisons. It is also unknown whether our findings can be applied to other taxane agents such as paclitaxel, including albumin-bound paclitaxel.

Another possible weakness of this study was the relatively lower starting dose of docetaxel (40 mg/m²) because the study protocol allowed for combination chemotherapy. In fact, 50% of patients received combinations such as cyclophosphamide and epirubicin. The study protocol also allowed for dose escalation depending on the pharmacokinetic results as well as clinical toxicity and efficacy according to the judgment of the treating physician. Median time to treatment failure in our study was 9.0 (0.6–24.2) months, and this is comparable to the time to treatment failure of modern chemotherapy regimens such as the docetaxel plus bevacizumab combination (8 months) [14]. In the trial reported by Scotté et al. the cumulative dose of docetaxel was 810 (150–1275) mg/m², and FG reduced the CTCAE G2 nail toxicity from 20% to zero [6]. In a study of a Japanese patient population who received a 300-mg/m² or higher dose of docetaxel, the incidence of CTCAE G2 nail toxicity was 14% (without protection in a historical control) versus 4.4% (FG protected) [15]. The cumulative and lowest total docetaxel dose in our study is similar to those in the two studies cited previously. Furthermore, our study suggests that the degree of docetaxel exposure might not be an important causative factor for DNT occurrence.

FG are usually dried overnight after use and then frozen overnight or longer, which requires each institution to keep at least 80 FG for ten docetaxel-treated patients per day. The commercial cost of FG in Japan is ¥28,000 per glove. It is also necessary to have a special freezer at –25 to –30°C to prepare FG. Since the cost of FG is not covered by health care insurance in Japan, a limited number of institutions use FG for patients who receive docetaxel. On the other hand, the method used in this

study requires only two FG for each patient and requires only 90-min preparation, which means that 20 FG is enough to treat ten docetaxel-treated patients per day. It is also unnecessary to have a special freezer, since the freezer compartment of a household refrigerator is enough to maintain the temperature at –10 to –20°C. This method is therefore economically highly beneficial. In addition, the more convenient method used in this study is not only as effective as the standard method but causes less discomfort.

Acknowledgements This work was supported by a grant-in-aid for scientific research by Japan's Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology [grant no. 19590533]. We are grateful to Ms. Chisaki Chikuda and Mio Iiboshi, RNs, for their help with an evaluation of nail toxicities and Ms. Naoko Yonesaku and Mariko Inoue for administrative help.

Disclosures None.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

References

1. National Comprehensive Cancer Network (2011). NCCN clinical practice guidelines in oncology: myeloid growth factors, V.1. 2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf. Accessed 9 May 2011
2. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC (2006) 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24(19):3187–3205. doi:10.1200/JCO.2006.06.4451
3. National Comprehensive Cancer Network (2011). NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis, V.3.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Accessed 9 May 2011
4. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM (2006) American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 24(18):2932–2947. doi:10.1200/JCO.2006.06.9591
5. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Mansutti M, Piraccini BM, Sacco C, Puglisi F (2003) Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol* 14(2):333–337
6. Scotté F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, Magherini E, Fabre-Guillevin E, Andrieu JM, Oudard S (2005) Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 23(19):4424–4429. doi:10.1200/JCO.2005.15.651
7. Katsimbri P, Bamias A, Pavlidis N (2000) Prevention of chemotherapy-induced alopecia using an effective scalp cooling system. *Eur J Cancer* 36(6):766–771

8. Lemenager M, Lecomte S, Bonneterre ME, Bessa E, Dauba J, Bonneterre J (1997) Effectiveness of cold cap in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Eur J Cancer* 33 (2):297–300
9. Ridderheim M, Bjurberg M, Gustavsson A (2003) Scalp hypothermia to prevent chemotherapy-induced alopecia is effective and safe: a pilot study of a new digitized scalp-cooling system used in 74 patients. *Support Care Cancer* 11(6):371–377. doi:10.1007/s00520-003-0451-y
10. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, Sorensen JM, Gainey DK, Mailliard JA, Gusa NL et al (1991) Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 9(3):449–452
11. Takashima S, Nakata K, Kameno K, Yonesaku N, Teramukai S, Yanagihara K, Ishiguro H (2006) Observational study of docetaxel-induced nail-related adverse event and modification of hand cooling method using frozen glove. *J Jpn Soc Cancer Ther* (41):907
12. Taxotere (docetaxel) [package insert]. Paris, France: Sanofi Aventis.
13. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, Groult V, Murawsky M, Cold S (2006) Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 24(31):4963–4970. doi:10.1200/JCO.2005.05.0294
14. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, Tomczak P, Delozier T, Sohn JH, Provencher L, Puglisi F, Harbeck N, Steger GG, Schneeweiss A, Wardley AM, Chlistalla A, Romieu G (2010) Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28(20):3239–3247. doi:10.1200/JCO.2008.21.6457
15. Sakurai M, Todaka K, Takada N, Kamigaki S, Anami S, Shikata A, Ueno H, Iseki C, Fujii C, Fujino M, Yamamura J, Masuda H, Ishitobi M, Nakayama T, Masuda N (2008) Multicenter phase II study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity for the breast cancer patients (Kinki Multidisciplinary Breast Oncology Group: KMBOG-0605). San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio

特集：臨床研究実施の現状と課題

第1部 医師主導臨床試験の推進：各大学の臨床試験支援体制

京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験サポート体制

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部¹⁾ 同探索医療検証部²⁾

伊藤達也¹⁾ 新美三由紀²⁾

はじめに

わが国では、基礎研究から臨床応用への橋渡し（以下、トランスレーショナルリサーチ）は新規医薬品や適応外医薬品を用いてヒトへ使用するため、臨床応用研究（以下、臨床試験）の実施の際には守るべき指針や準備必要項目などの規制に従う必要がある。一方で、再生医療のなかで代表される細胞製剤などは技術開発のスピードが速く、技術と並行してガイドラインや法律も整備中であり、臨床試験を実施する環境はこれまでにない複雑である。また、質の高い臨床試験を実施するためにはデータマネジメントや統計解析などで質を担保する必要がある。診療業務を抱える医師を中心とした少人数のグループで質の高い臨床試験を実施することは簡単なことではない。近年、大学や医療機関内などに臨床試験を支援する拠点が設立され、質の高い臨床試験やトランスレーショナルリサーチの実施のための支援体制整備が進められている。本稿では、京都大医学部附属病院探索医療センターにおけるトランスレーショナルリサーチのサポート体制について紹介する。

1 京都大学病院探索医療センターのミッション

京都大学医学部附属病院探索医療センター（以下、当センター）は、わが国初のトランスレーショナルリサーチ（TR）を支援する基盤組織のひとつとして2001年に設立された。当センターは、出口を見据え

た開発研究と、科学的にも倫理的にも正当性が高く、質の高い臨床試験、Proof of Concept（POC：概念実証）取得研究の円滑な実施を支援しており、2007年より文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムに採択されている。これまで学内外の多くの臨床試験を支援し、特に国内外未承認医薬品や医療機器の医師主導治験を4つ実施した実績がある。

特に探索型研究を進めることを掲げ、基礎研究で発見されたものを早く臨床応用することが目標である。そのため、当センターでは既存の枠を越えた横断的に研究を進めるため、研究者の基礎研究も支援を行い、臨床支援スタッフとの連携により臨床応用も可能とする。若手研究者のオリジナリティや発想を育成し、新たなシーズを発掘する全国拠点を目指している。われわれのねらう臨床開発は、フェーズの浅い段階における探索的治験、厚生労働省の制度下で行う先進的な臨床試験など、POCを取得することや次に臨床展開できるためのエビデンスを立証することである。

2 京都大学病院探索医療センターの体制

支援組織は、探索医療開発部、探索医療検証部、探索医療臨床部の3部より構成され（図1）、「探索医療開発部」では試験計画書や概要書の作成、規制当局との折衝、臨床試験文書の管理・保管、および試験の進捗管理などを、「探索医療検証部」では試験

Management and Support of Investigator-Initiated Clinical Trials in Translational Research Center, Kyoto University Hospital
Tatsuya Ito : Department of Experimental Therapeutics, Translational Research Center, Kyoto University Hospital ; Miyuki Niimi : Department of Clinical Trial Design & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

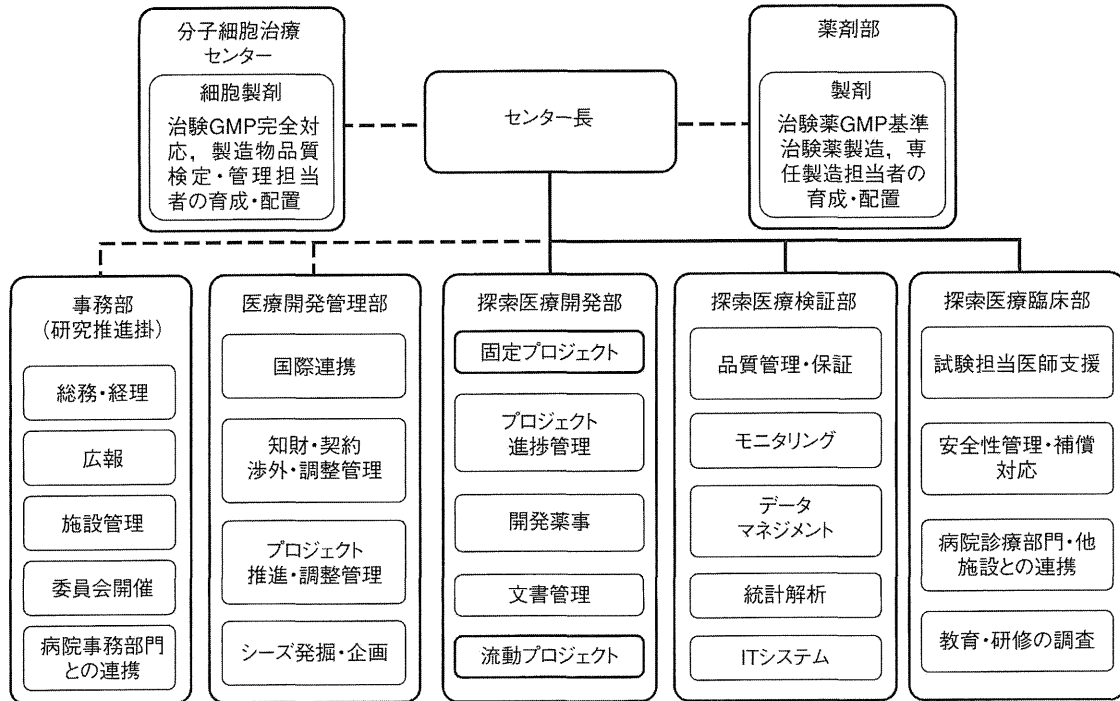


図 1 トランスレーショナルリサーチ (TR) の組織

計画策定時からの統計学的支援、試験データの品質保証とデータ解析を、「探索医療臨床部」では診療科や研究者との連携・調整、被験者の保護、安全性情報などを担当している。さらに TR を推進する 3 つの病院部門、すなわち、知的財産・契約・渉外の調整管理などを担当する「医療開発管理部」、GMP 基準の細胞製剤の調製や品質管理を担当する「分子細胞治療センター」、治験薬管理や治験薬（治験薬 GMP 基準）製造を担当する「薬剤部」とも連携している。

当センターは、支援施設基盤の整備だけでなく、これまでに医師主導治験の手引きおよび当センターにおける業務標準手順書やマニュアルの作成など、円滑な業務遂行をするためのシステム整備が推し進めている。また、研究者の種（シーズ）の採択の際には、当センターは厳選な審査を経て支援を決定する。すなわち、研究者が探索医療センターの要領に従った申請書類を作成し、支援申請の窓口である医療開発部管理部へ提出する。探索医療センター内で協議し、センター長が最終的な採否を決定する。決定後は、3 部により形成した支援チームが研究者側と一体となり臨床試験を進める。また、当センターの 3 部と連携部門を合わせた機能は、単なる「臨床

試験調整支援機関」ではなく、実務担当者を設置し育成する「院内完結型支援機関」の位置づけである。

以上のような支援体制により、当センターはハード面とソフト面から研究者（医師）側をサポートし、それぞれのシーズを推進している。

3 質の高い臨床試験実施に必要なもの

当センターは、質の高い臨床試験を実施するために、心がけていることが 2 つある。1 つ目は研究者側とのコミュニケーションである。臨床試験自体は決して短いものではなく、年単位での事業であるため、研究者の熱を冷まさせないようにプロセスとゴールを確認することを常に意識している。2 つ目はチームとしての役割の明確化である。試験の開始から終了までは、多くの業務が発生するため、チームの一人一人が業務に責任をもち、チーム内で連携する。当センターは、これら 2 つのことがうまく機能することを通じて、臨床試験の準備段階から試験スタート、試験の進捗に至るまで円滑な連携を行っている。

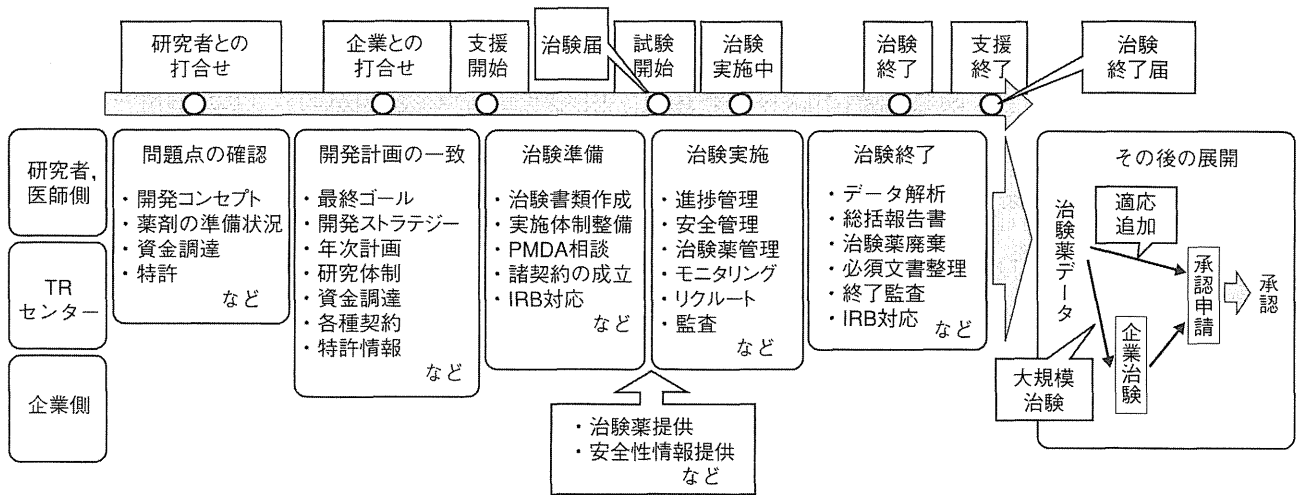


図 2 治験の主な流れ

4 支援の流れ (図 2)

①研究者側との調整

研究者からのシーズ支援の相談があった場合には、探索医療開発部がまず研究者とテーマについて十分な時間をかけて議論する。開発内容が現治療の問題点や競合する医療技術との差別化など、開発根拠を双方が理解したうえで開発を進める。そして、研究の位置づけに基づき、治験、先進医療、高度医療などのいずれのトラックを用いてゴールをめざすのか議論し、ゴールへ向かうために最短ルートを模索する。なお、臨床試験を実施する場合には、探索医療開発部が中心となり、年単位でのスケジュールやプロジェクト経費、そして試験の準備～実施～終了までの実施項目を考えるものすべてをあげ、その実施時期と作業時間を考慮して、およそのスケジュール表など試験規模を捻出する。また、将来的な開発ロードマップは、臨床研究後の開発方針を企業とも打合せ、一般医療化までの全体の開発戦略のなかで、臨床試験の位置づけを明確にしていく必要がある。また、研究者側が公的資金への申請を検討している場合に、臨床が目標であるのであれば、当センターは積極的に申請計画に加わり共同申請となるようにする。

②企業との折衝

企業とあらかじめ連携している場合には、探索医療開発部が企業側と研究者を交えて早急に折衝をしてプロジェクトとしてのゴールを議論する。企業と

の共同研究が可能となれば、医療開発管理部が中心となり契約をまとめる。最終的な開発する物が医薬品や医療機器であれば、企業側が臨床研究を引き継ぐこととなるため、企業側がどのような研究成果を期待し、どのように活用するかを最初の時点で製品化までのルートを議論しておくことは非常に重要である。契約内容で特に注意が必要なのは、共同研究のなかで得られた成果の取扱いであり、事前に十分な議論をしたうえで共同研究契約をまとめる。なお、当センターにかかる研究費や成果報酬についても議論が重要である。

③臨床研究のチーム形成と進捗管理

ゴールや目標が決まれば、次に支援組織と研究者側を交えて、具体的な今後のスケジュールや実行項目などを議論し、担当者を決定する。チームによる支援が本格的に開始となる。研究者側を中心に当センターの3部とともに試験実施計画書、説明文書・同意文書、概要書の作成などを行う。試験計画書は、臨床試験中で計画の根幹をなすものであり十分な熟慮が必要である。この試験計画書の良し悪しが試験の質を決める。当センターでは、探索医療検証部が統計学的な思考やデータマネジメントなどを中心に担当し、試験計画書の質を担保している。一方では医学部附属病院の各診療科および各部門との協力関係は重要であり、探索医療臨床部が中心となり、準備段階からの綿密な打合せをして臨床試験の効率的な遂行に支援をしている。さらに、臨床研究用製剤

(院内製剤)が必要な場合には、研究者側と相談のうえ、薬剤部が治験薬 GMP 製剤を、分子細胞治療センターが細胞製剤 (GMP 基準) を調製・出荷をする。

試験デザインが決定し、実施計画書もほぼ固定できる段階になれば、対象患者も明確になる。実際に試験が始まると被験者リクルートに苦労することが多いため、実施計画書作成段階から組み入れられそうな被験者を調査する。試験の成功のカギは被験者リクルートを進捗にかかっている。

④規制当局との折衝

「治験」であれば、医薬品や医療機器の承認申請をめざすものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) との折衝は必要不可欠である。PMDA との対面助言でどのようなことを相談するのか、相談資料の準備も別途必要となるため、当センターは資料作成から対面助言への参加なども支援する。

⑤院内における審査

試験実施計画書、説明文書・同意文書、概要書などが完成できた場合には、研究者側が倫理委員会や治験実施審査委員会などの審査委員会へ申請を行う。当センターは審査委員会からの意見に対する対応も支援する。承認が得られれば開始可能となる。治験の場合には、院内の治験審査委員会にて承認が得られれば、研究者は PMDA へ治験計画届書を提出し、治験が開始となる。

⑥試験期間中～試験終了時の進捗管理

臨床試験がいったん開始となれば、被験者リクルートの進捗管理が重要となる。探索医療臨床部が中心となり、試験期間と被験者リクルート状況について研究者側と定期的に打合せ、今後の対応などを協議している。

臨床試験が順調な進捗をたどり、目標症例数に達成し観察期間など試験期間が終了した場合、あるいは中止した場合には、研究のまとめ作業となる。データマネジメント、統計解析、報告書作成など、研究

者側と当センターと今後のスケジュールを立てて、開始段階と同様にチームを形成し作業を打ち合わせる。また、審査委員会などへの報告を行う。さらに、院内関係部署への終了報告を行う。

⑦企業への継承

臨床試験の開発段階で企業とあらかじめ契約された内容を達成可能な場合には、試験終了前に企業を折衝し、今後の動きを具体的に議論する。研究のまとめ作業と並行し、企業へ円滑な移管を行う。

5 課題

当センターはこれまでの実績から、臨床試験の実施のノウハウは積み上げ、研究者のニーズにあった支援体制を整備してきた。しかし、実際に一般医療まで到達したシーズはなく、企業への継承を含め、最終結果が判明するまでに時間を要する。また、臨床試験の実施に際してのマンパワーが現在不足している。今後当センターの支援体制の質を保つには人材育成が急務の課題である。今後は、これまでの当センターの経験から、今後は他の医療機関とも連携を模索し、さらなる臨床研究のネットワークと人材育成の場を広げ、質の高い臨床試験を次々と実施していくことである。

おわりに

当センターは、学内の有望シーズの臨床開発を通じて、現有の優れた支援機能を増強・拡充・整備し、人材の実地教育による育成をすることによって、学内はもとより外部からのプロジェクトを受け入れて支援する体制を確立すること、さらに、より円滑かつ効率的な橋渡し研究・臨床開発を可能にし、創薬・新規医療開発の国内におけるアカデミア拠点となることを目標としている。また、これらの目標を達成することで、欧米に比し遅れているわが国の臨床試験・治験を推進し、国際競争力の強化に貢献できるものと考えている。

〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都
 シンポジウム6：これからのCRC：臨床試験を支援するスタッフの教育

2. 未承認薬・未承認機器の臨床試験を支援するために

新美 三由紀* 多田 春江* 伊藤 達也*

1. はじめに

アカデミアで行う研究者主導臨床試験（臨床研究）は、市販薬を用いてエビデンスを創成する、いわゆる育薬を目的としたものが多い。しかし当学では、産学連携のもとに、基礎医学研究の成果を臨床応用まで一貫して行う、いわゆるトランスレーショナルリサーチを実行する大学病院における先端医療開発拠点として探索医療センターを設置し、未承認薬・未承認機器の臨床試験を多く手がけている。

今回、CRCの専門性やスキルアップを考えるにあたり、企業治験以外の未承認薬・未承認機器を用いた臨床試験における支援という観点から、CRCとしての役割や業務の広がり、さらにはCRCに限らず広く臨床試験専門職（Clinical Research Professionals：CRP）としての役割や業務の広がりを紹介する。とくに、当センターで行っている医師主導治験、高度医療の臨床試験、通常の臨床研究という3つのタイプの違う臨床試験の支援体制を比較しながら、臨床試験支援スタッフそれぞれのミッションと業務内容、CRCがキャリアアップ、キャリアチェンジとしてそれらの業務を行うために必要なトレーニングについて紹介する。

2. トランスレーショナルリサーチのプロジェクト支援の特徴

当院は全国に7つある橋渡し研究拠点の1つである。これは、医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、薬事法を目指した試験物製造のような橋渡し研究の試験を行うアカデミアの機関である。当センターでは、おもに流動プロジェクト¹⁾、橋渡し研究プロジェクト¹⁾、スーパー特区（難病創薬スーパー特区、医療機器開発スーパー特区、iPS細胞スーパー特区）²⁾という研究プロジェクトの特徴から、医師主導治験、高度医療評価制度下での臨床試験、臨

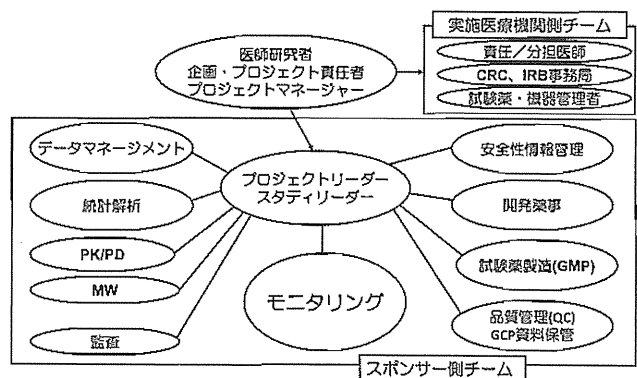


Fig. シーズ・革新的技術開発試験の支援スタッフ

床研究というさまざまな方法で、未承認薬・未承認機器を用いた試験を計画・運営しなければならない。

最も大きな特徴は、企業治験では明確に分かれているスポンサー（製薬・医療機器企業側）と実施医療機関が、1つの大学内に存在するという点である。Fig.のように、プロジェクトおよび企画の責任者である医師研究者や、プロジェクトマネージャーから、実施医療機関側のチームと、スポンサー側のチームに指示が出される。しかし、この2つのチームは1つの臨床試験において業務上は明確に役割が分けられており、たとえばモニタリングやデータマネージメントのスタッフがCRCを兼任することは決してない。これは、臨床試験における品質を保証するための前提条件であり、リスクの高い試験であるほど、重要となる。仮に、医師やCRCがモニタリング担当者を兼任した場合、実施者がモニタリングという品質チェックをすることになり、公平・公正な第三者の視点が欠如するため、重要な問題点を看過する可能性が高くなるだろう。また、医師やCRCがデータマネージメント担当者を兼任した場合、解析データセットを作成するまでのデータバリデーションの過程で、無意識にバイアスを生じさせているかもしれない。

したがって、これらの役割を明確に分離することが品質保証に繋がるが、大学・医療機関という1つの組

* 京都大学医学部附属病院探索医療センター
 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

織の中でこれらすべての業務を行うためには、人材(人材)を育成して、その人を適切な役割として効果的に使う必要がある。このため、試験によって実施医療機関側のスタッフからスポンサー側のスタッフへ、つまりCRCから別の役割へ変わることもあるだろう。

3. CRCとしての役割・業務の広がり

当センターのスタッフの中にはCRC経験者は多い。しかし、わが国のCRCはもともと企業治験から臨床試験領域に入る者が多いため、CRCが役割や業務を広げるには、大学内でスポンサー(データセンター・運営管理)機能と、実施医療機関機能の両者を同時に担うという特殊な環境を理解することからはじめる必要がある。また、その基本となるのが、創薬育薬医療チームと創薬育薬医療スタッフ³⁾という試験組織全体の理解である。とくに、普段見ることのないスポンサー側にはどのような専門家がいるのか、どのような役割分担をしているのかを詳細に知ろうと努力しなければならない。

CRCの中には、それまでCRC業務には含まれないと思ってきた役割を積極的に担い、場合によっては同じ病院所属で変更はないものの、データマネジャーやモニター等、他の業種にキャリアチェンジしていく人もいるかもしれない。一方、CRC業務をそのまま担う場合でも、企業治験とはアプローチを変えていく必要がある。

説明同意文書の作成を例にとってみよう。企業治験と異なり、トランスレーショナルリサーチをアカデミアで行う場合は、見本として提供される説明同意文書はない。また、すでに海外で販売されている医薬品の国内導入や、適応外使用の場合は、ある程度参考になるものがあるかもしれないが、全く初めてのシーズの場合は、ゼロからの作成となる。また、試験実施計画書と平行作業で作成し、同時完成を目指さなければならないが、もし説明同意文書作成中に試験実施計画書や試験薬概要書に問題があれば修正することも可能である。また、未承認薬・未承認機器の試験であるという点から、補償や医療費の支払いについても交渉しながら説明同意文書を作成していくことになる。

試験薬・試験機器の管理という点では、必ずしもできあがった試験薬を受領するだけとは限らない。院内GMP施設で試験薬を製造する場合もあり、その場合は、トラブルによる追加製造の必要性を判断する情報伝達が重要である。取扱い手順書の策定もゼロからと

なるだろう。

できることが広がる分、責任も重くなり、同時にやり甲斐も増え、キャリアアップにも繋がる可能性がある。

4. CRPとしての役割・業務の広がり

次にCRPとしての役割や業務の広がりを考えてみよう。未承認薬・未承認機器を用いたアカデミアベースの臨床試験の場合、スポンサー機能と、実施医療機関機能の両者を院内で同時に担うため、さまざまな役割が生まれる。このような環境では、ゼネラリスト(オールラウンドプレイヤー)は重宝されるだろう。しかし、何でも屋は責任の分散化というリスクに繋がる恐れがある。常に、スポンサー側と医療機関側を明確に分けたうえで、自分の役割の明確化が必要になる。

データマネジメント、モニタリング、プロジェクトマネジメント、メディカルライティング、薬事、品質管理、文書管理、安全性情報管理等々の専門領域で活動することは、役割の明確化としては重要である。しかし、これらのスペシャリストは、その領域に特化した教育とトレーニングを受ける必要がある。これらの専門領域は、CRCの経験は活かせるが、それだけでは足りない。必ず専門家としてのトレーニングが必要である。

5. まとめ

これからのCRCは何を目指すべきだろう。CRCとして極めるのも選択肢の1つである。その場合は、企業治験だけでなく、さまざまな試験を担当することがキャリアアップに繋がるはずである。たとえアカデミア発の臨床応用を目指す未承認薬・未承認機器の臨床試験を担当しなくても、研究者主導臨床試験には自分たちでゼロから作り出す「可能性」が秘められている。

また、CRCからCRPとして展開することも1つの「可能性」である。この場合、より広い概念の臨床試験・研究チームとしてのプレイヤーを意識するだろう。

文 献

- 1) 京都大学医学部附属病院探索医療センター：
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~trc/project/index.html>
- 2) 内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省：「先端医療開発特区」(スーパー特区)の創設について。平成20年5月23日。
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/05/h0526-1.html>
- 3) 中野重行。創薬育薬医療チームと創薬育薬医療スタッフというコンセプトの重要性。臨床薬理。2008；39(4)：75S-76S。

特集：高齢者の脂質異常とコレステロール吸収阻害薬

総説

2. 高齢者における脂質管理・ 動脈硬化学会からのメッセージ

南 学 横出 正之

株式会社 ライフ・サイエンス

総説

2. 高齢者における脂質管理・ 動脈硬化学会からのメッセージ

南 学 横出 正之

KEY WORD

- 加齢
- 脂質異常症
- 前期高齢者
- 後期高齢者
- 動脈硬化性疾患予防ガイドライン

SUMMARY

- 高齢者においても、脂質異常症は心血管疾患の極めて重要な危険因子であり、多くの大規模臨床試験の結果から、75歳未満の前期高齢者に対しては、高LDLコレステロール血症の是正（脂質低下療法）によって、冠動脈疾患の一次および二次予防効果が期待できる。
- 一方、75歳以上の後期高齢者では、脂質低下療法の有効性に関するエビデンスは十分ではなく、脂質異常症の治療については、個々の患者の病態やQOLを考慮し、主治医が総合的に判断するべきである。
- 実際の高齢者脂質異常症の治療においては、合併症や併用薬の存在、臓器予備能や薬物代謝能の低下など留意すべき点が多い。薬物療法はいうまでもなく、食事療法や運動療法などの非薬物療法においても、個々の患者の病態や背景に配慮し、細心の注意を払う必要がある。

■ 高齢者の脂質異常と動脈硬化性疾患リスク

加齢は重要な動脈硬化性疾患の危険因子であり、人口10万人当たりの年齢別死亡率では、急性心筋梗塞死亡率は、50歳代124~184に対して70歳代では63.5~110.7と5~6倍に達し、脳梗塞死亡率は2.6~5.8から69.4~162.8へと約30倍増加する（平成21年人口動態統計）。

一方、欧米での様々な疫学研究から、主に65歳以上75歳未満の前期高齢者においては、成人と同様、脂質異常症、特に高LDLコレステロール(LDL-C)血症は冠動脈疾患の主要な危険因子であることが明らかとなっている¹⁻³⁾。日本人においても、NIPPON DATA80の結果から、61歳以上の高齢男性では、冠動脈疾患死の相対リスクがLDL-C値の増加とともに上昇することが示されている⁴⁾。

これに対して、75歳以上の後期高齢者においては、LDL-C値と心血管イベント発症、または冠動脈疾患死の間には相関を認めないとする報告が多い^{5,6)}。

脳卒中とLDL-C値との関連については見解が分かれており⁷⁻⁹⁾、NIPPON DATA80では、脳卒中死亡とLDL-C値との間に関連性は見出されなかった¹⁾。

■ 高齢者における脂質低下療法のエビデンス

1. 冠動脈疾患に対する予防効果

主にスタチンを用いた大規模臨床試験の結果から、65~74歳の前期高齢者における脂質低下療法の有用性、すなわち、高LDL-C血症の是正による冠動脈疾患の一次・二次予防効果が成人と同様に示されている¹⁰⁻¹⁴⁾（表1）。

●みなみ まなぶ, よこで まさゆき(京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部)

前期高齢者に対するスタチンの一次および二次予防効果は、メタ解析でも証明されている^{13,16)}すなわち、一次予防・二次予防を含む、65~75歳の高齢者におけるプラバスタチンによる冠動脈イベント(冠動脈疾患+非致死性心筋梗塞)発症のリスク低下率は26%であり、これは55~64歳の21%とほぼ同等であった¹⁶⁾。二次予防試験のメタ解析においては、65~82歳の高齢者では、スタチン治療により5年間の総死亡率が22%、冠動脈疾患死は30%、非致死性心筋梗塞発症は26%それぞれ低下を認めている¹⁷⁾。また、男性のみならず女性高齢者でも冠動脈疾患の予防効果は認められている^{12,18,19)}。

これらはサブ解析の結果であるが、心血管疾患既往者を含む70~82歳の高齢者のみを対象とした大規模臨床試験であるPROSPER試験では、冠動脈イベントリスクが、プラバスタチン投与により3年間で19%低下した²⁰⁾。

わが国でも、主にプラバスタチンを用いた高齢脂質異常症患者に対する介入研究の結果から、その有効性が報告されている^{18,21-23)}。日本人高齢者を対象とした大規模な二次予防試験は行われていないが、小規模な観察研究では、冠動脈疾患の既往を有する正常~軽度高コレステロール血症高齢患者において、スタチンによる心血管イベント再発予防効果(二次予防効果)が報告されている²⁴⁾。

これらにより、少なくとも前期高齢者においては、日本人においても、成人と同様の脂質管理が必要であるといえる。

一方、最近のメタ解析において、75歳以上の後期高齢者に対しても、スタチン投与によりLDL-C値が1 mmol/L(約37.8 mg/dL)低下することに、イベント発症が約16%低下することが示された¹⁶⁾が、これらはサブ解析の結果であり、かつ二次予防を含んでいる。後期高齢者(75歳以上)に対する脂質低下療法の有用性に関するエビデンスは、現状では十分とはいえない。

2. 脳卒中に対する予防効果

脳卒中発症予防に関する脂質低下療法の有効性については、多くの報告は冠動脈疾患予防に

関する大規模臨床試験のサブ解析の結果に基づく^{11,13,20)}(表1)。高齢者におけるスタチンの脳卒中発症予防効果については、エビデンスが十分確立したとはいえないが、日本人においても、高LDL-C血症を有する高齢冠動脈疾患一次予防患者に対して、男女ともスタチン投与が脳卒中リスクを低下させることが示唆されている^{18,20)}。

脳卒中再発予防に関して、脂質低下療法の有効性を検討した報告は比較的少ないが、冠動脈疾患の既往のない発症後6カ月以内の脳卒中またはTIA患者(N=4,731、平均観察期間4.9年、登録前LDL-C値100~190 mg/dL)を対象としたSPARCL試験では、アトルバスタチン高用量(80 mg/日)の投与で、非致死性および致死性脳卒中中の発症が-16%と有意に低下し、TIAや主要冠動脈イベント発生も有意に抑制した(それぞれ-26%、-35%)²⁵⁾。サブ解析では、65歳以上の高齢者についても、非致死性および致死性脳卒中発症および主要冠動脈イベントは、アトルバスタチン群でそれぞれ-10%、-32%と有意に抑制されていた²⁶⁾。

一方、冠動脈疾患一次・二次予防に関する大規模臨床試験のメタ解析ではスタチン投与と脳出血発症との相関は否定されているものの¹⁶⁾、SPARCLのPost hoc解析などでは、スタチン群で脳出血のリスクが上昇することが指摘されている²⁷⁾。特に脳出血の既往を有する高齢患者に対してなど、脂質管理とともに十分な血圧管理を行うことが必要であろう。

高齢者における脂質異常管理のあり方

高齢化が急速に進行しているわが国であるが、今後はさらに生活習慣の欧米化に伴い、長期間動脈硬化危険因子に曝露された高齢者の増加が予想される。高齢者のQOLを著しく損なう動脈硬化性疾患の発症を予防するためには、重要な危険因子である脂質異常症、特に高LDL-C血症の管理は重要である。

前述したとおり、75歳未満の前期高齢者においては、日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」(現行は2007年版)(表

表1 高齢者における脂質低下療法のエビデンス

臨床試験	タイプ	期間(年)	薬剤(投与量/日)	エンドポイント	対象	結果	文献
4S(サブ解析)	二次予防	5.4	シンバスタチン(20~40 mg)	総死亡および冠動脈イベント発生(冠動脈疾患死+非致死性心筋梗塞)	労作性熱心症または心筋梗塞の既往を有する65歳以上の脂質異常症患者(N=1,021)	シンバスタチン投与群でLDL-C値は36%の低下、総死亡が34%低下し、冠動脈イベントも34%抑制効果あり。	10
CARE(サブ解析)	二次予防	5.0	プラバスタチン(40 mg)	冠動脈イベント発生(冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞、冠血行再建)	冠動脈疾患の既往を有する65~75歳の正常~軽度高LDL-C血症患者(N=1,283)	プラバスタチン投与群でLDL-C値は29%低下、32%のイベント抑制効果あり。ホイントの脳卒中発症も40%低下。	11
HPS(サブ解析)	一次・二次予防	5.3	シンバスタチン(40 mg)	主要心血管イベント初回発症(冠動脈疾患死+非致死性心筋梗塞)	冠動脈または未確動脈疾患患者の約30%が女性。女性や75歳以上の後期高齢者についても、シンバスタチンによるイベント発生抑制効果を認めた。	対象者の約30%が女性。女性や75歳以上の後期高齢者についても、シンバスタチンによるイベント発生抑制効果を認めた。	12
ASCOT-LLA(サブ解析)	一次予防	3.3	アトルバスタチン(10 mg)	冠動脈疾患死+非致死性心筋梗塞(無症候性心筋梗塞を含む)	65~80歳の正常~軽度高LDL-C血症患者(N=10,697)	アトルバスタチン群で36%のイベント発症抑制効果あり。対象患者全体(40~79歳、N=19,342)では、冠動脈イベント36%、二次イベントポイントの致死性・非致死性脳卒中は27%低下。	13
JUPITER(サブ解析)	一次予防	5.0	ロスバスタチン(20 mg)	主要脳心血管イベント初回発症(心臓死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症による入院、血行再建、非致死性脳卒中)	70歳以上の高齢者で、正脂血症(LDL-C<130 mg/dL)かつ高感度CRP高値(≥2 mg/dL)(N=5,695)	ロスバスタチン投与による39%のイベント抑制効果あり。	14
PROSPER	一次・二次予防	3.2	プラバスタチン(40 mg)	冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞、致死性・非致死性脳卒中	70~82歳(N=5,804)のうち二次予防はN=1,822)	LDL-C値はプラバスタチン群で34%低下し、イベント発生は15%低下。脳卒中全体では有効性は認めなかったが、TIAは25%低下。	20
PATE	一次・二次予防	3.9	プラバスタチン(低用量群:5 mg vs. 標準用量群:10~20 mg)	心血管イベント発症	60歳以上の日本人高コレステロール血症患者(N=665)	プラバスタチン標準用量投与群でLDL-C値の低下は大きく、同群でイベント発症は有意に低下(33%, p=0.046)。	18
MEGA(サブ解析)	一次予防	5.3	プラバスタチン(10~20 mg)	冠動脈イベント発症(致死性・非致死性心筋梗塞、心臓死、突然死、冠血行再建)	日本人高コレステロール血症患者、40~70歳の男性または閉経後女性(N=7,832)	プラバスタチン投与群でLDL-C値は平均18%低下し、33%のイベント抑制効果あり(60歳以上では44%低下)。60歳以上の女性を対象にしたサブ解析では、冠動脈イベントがスタチン治療群で45%低下し、脳卒中は64%低下。	19, 21