

II. プロトコル



婦人科悪性腫瘍研究機構
卵巣がん研究
JGOG3021
実施計画書

再発・再燃卵巣明細胞腺癌に対する mTOR 阻害剤
(Everolimus) の第 II 相臨床試験

Everolimus in Patients With Recurrent Ovarian Clear cell Carcinoma

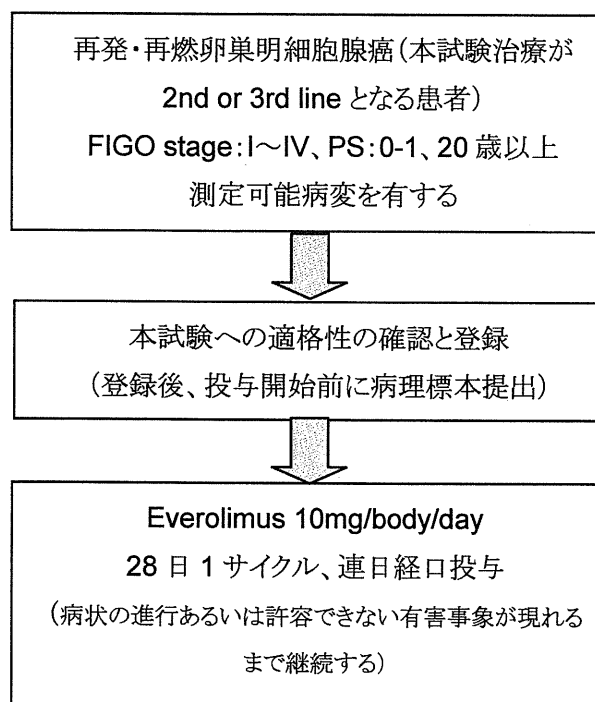
EVEROCC Trial

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構
卵巣がん委員会

Version 0.2 : 2012 年 7 月 02 日
Version 0.3 : 2012 年 7 月 12 日
Version 0.4 : 2012 年 7 月 19 日
Version 0.5 : 2012 年 7 月 24 日
Version 0.51 : 2012 年 8 月 6 日
Version 0.52 : 2012 年 8 月 7 日
Version 0.53 : 2012 年 8 月 23 日
Version 0.54 : 2012 年 11 月 8 日
Version 0.55 : 2012 年 12 月 14 日

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

- ・再発・再燃卵巣明細胞腺癌に対するエベロリムス(mTOR 阻害剤)の臨床的有効性と安全性について検討する
- ・mTOR シグナル伝達経路に関連する蛋白および遺伝子の発現・活性化状態とエベロリムスの抗腫瘍効果との関連を検討することにより、エベロリムスの効果を予見するバイオマーカーを探索する

0.3. 試験デザインと評価項目

試験デザイン: 非盲検、single-arm、多施設共同、第II相臨床試験

主要評価項目(Primary endpoint):

- disease control rate (CR+PR+(SD:8 週以上))

副次評価項目(Secondary endpoints):

- 全生存期間(OS)
- 無増悪生存期間(PFS)
- 奏効割合(Overall Response Rate:ORR)

- 有害事象発現割合
- 腫瘍における下記バイオマーカーと抗腫瘍効果の関連性を探索的に検討する
 - (1) 卵巣明細胞腺癌組織
 - 癌遺伝子: PIK3CA、KRAS、BRAF
 - PI3K-AKT-mTOR シグナル経路を構成する各シグナル: P-AKT、P-TSC2、P-mTOR (Ser2448)、P-mTOR (Ser2481)、P-S6K1、P-S6、P-4EBP1、P-PRAS40、P-Rictor
 - MAPK シグナル経路: P-ERK
 - その他の効果予測マーカー候補: Cyclin D1、Ki67、ARID1A、STAT3、HNF-1 β 、HIF-1 α 、VHL、NAC1、Stathmin、IGF-1R
 - (2) 血液
 - VEGF-A、VEGF-C、IL-6、IL-8、IGF-1、Thrombopoietin、FOLR1
 - (3) PET 検査による SUV 値

0.4. 患者選択規準

0.4.1. 適格規準

- 1) 組織学的に確定診断が得られている卵巣明細胞腺癌の患者。(初回手術にて原発巣が摘出され、卵巣明細胞腺癌であることが確定された患者。卵巣癌として適切な手段のもとに組織診断に必要な組織が採取されていること)
 - ・他の組織型が混在する場合には明細胞腺癌が主体(50%以上)を占めること。
 - ・登録後に **Central Pathological Review(CPR)** および **PIK3CA/KRAS** 変異探索を行うため、初回手術時の摘出標本スライドの提出が可能な患者。
- 2) 前治療として、プラチナ製剤を含む1レジメン以上の抗癌剤治療(単剤および併用療法)を施行した後、再発・再燃し、本試験での治療を **2nd line** または **3rd line** 治療として使用する患者。(ただし術前化学療法を施行した患者は除く。)
- 3) **RECIST** に基づく測定可能病変を少なくとも1つ有する患者。
- 4) 前治療の抗癌剤治療の最終投与日から **4 週間以上経過している患者**。
- 5) 登録時の年齢が **20 歳以上**の患者。
- 6) 登録時の **Performance Status (ECOG)** が **0-1** の患者。
- 7) **3 カ月以上**の生存が期待できる患者。
- 8) 主要臓器機能が十分に保たれており、下記の規準をすべて満たす患者。
 - * 以下の臨床検査は、登録日前 **14 日以内**に施行
 - * 心電図および胸部レントゲンは登録日前 **28 日以内**に施行
 - * **2 週間以内**に **G-CSF** 製剤の投与を行っていない血液学的検査を使用
 - ・好中球数 $\geq 1500/ \text{mm}^3$
 - ・血小板数 $\geq 100,000/ \text{mm}^3$

- ・総ビリルビン $\leq 1.2\text{mg/dL}$
 - ・AST/ALT $\leq 100\text{IU/L}$ (肝転移がある場合は $\leq 200\text{IU/L}$)
 - ・クレアチニン $\leq 1.5\text{ mg/dL}$
 - ・血液凝固パラメータ PT(プロトロンビン時間):国際標準比(INR)が ≤ 1.5 (肺血栓塞栓症を含む静脈血栓症の治療としてワルファリン等を維持用量で服用している場合は、3.0 以下であること)
 - ・心電図および胸部レントゲン:正常または無症状かつ治療を必要としない程度の変化
- 9) 本人により文書による参加同意が得られた患者。

0.4.2. 除外規準

- 1) 同時重複癌の患者。(上皮内癌は除く)
- 2) 5年以内に他の浸潤性の悪性腫瘍の既往を有する患者。(ただし、非悪性黒色腫の皮膚癌を除く)
- 3) 過去に放射線療法を受けたことがある患者。ただし、限局性の乳がん、頭頸部がんもしくは皮膚がんに対する放射線療法が患者登録の5年以上前に完了しており、患者に再発もしくは転移が認められない場合、その放射線療法は容認する。
- 4) 抗生物質による治療を必要とする活動性の感染症を有する患者。
- 5) 過去に mTOR 阻害剤(エベロリムス、テムシロリムス、シロリムス)など他の分子標的治療薬による治療を受けたことがある患者。
- 6) 肺臓炎を有する患者。
- 7) 一酸化炭素肺拡散能力(DLCO)が基準値の 50%以下、および/または安静時非投与下酸素飽和度 $\leq 88\%$ と定義される、重度の肺機能障害を有する患者。
- 8) 結核の既往歴を有する患者。
- 9) HBs 抗原陽性の患者(HBs 抗原陰性であっても、HBs 抗体陽性もしくは HBc 抗体陽性であることが判明している患者は、HBV-DNA を測定すること。HBV-DNA 陽性は登録不可である。既感染治癒患者(HBV-DNA 陰性)については、登録可とする。) (Appendix8 を参照)
- 10) 中等度以上(Child-Pugh 分類クラス B)または高度(クラス C)の肝機能異常を有する患者。(Appendix9 を参照)
- 11) New York Heart Association(NYHA)の分類で ClassIII もしくは IV の症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、症候性うっ血性心不全、心筋梗塞、コントロール不能の重篤な不整脈もしくはその他の臨床的に重大な心疾患を有する患者。(Appendix10 を参照)
- 12) 空腹時の血糖値が施設基準値の 1.5 倍を超えるようなコントロール不良の糖尿病患者。インスリンによる治療をうけている患者は除外とする。
- 13) コントロール不良の高脂血症を有する患者。
- 14) 侵襲的な治療を必要とする癌性胸水もしくは腹水を有する患者(例えば、持続的なドレナージを要する場合)

- 15) 水分および栄養分の非経口投与を必要とし、腸閉塞または腸穿孔の所見を有する患者
- 16) 対症療法を必要とする脳転移を有する患者。
- 17) 活動性の出血素因を有する患者。ただし、低用量ワルファリン等による治療は許容する。
- 18) 短期間の使用(5日未満)を除き、コルチコステロイドの維持療法を受けている患者。
- 19) 妊娠中もしくは授乳中もしくは妊娠の可能性のある患者。妊娠の可能性のある患者(例えば1年以内に最終月経がある、あるいは薬剤治療後の一時的な閉経状態の可能性のある女性など)は、十分な問診と妊娠検査(血液もしくは尿)を行い、試験治療中および試験治療終了後最低6ヶ月間、避妊の手段を講じることに同意しなければならない。
- 20) 本試験の完遂やその後のフォローアップが困難であると予測される患者、または治験担当医師が不適当と判断した患者。

0.5. プロトコル治療

測定可能病変を有する、再発・再燃明細胞腺癌に患者対し、エベロリムス 10mg/body/day を28日1サイクルとして連日経口投与する。病状の進行や許容できない有害事象の発現があるまで継続する。死亡またはプロトコルに規定する中止規準に該当する場合には速やかに中止する。

0.6. 目標症例数と試験期間

目標症例数: 52 症例

登録期間: 2年(2013年6月～2015年5月)

追跡期間: 登録終了後2年

総研究期間: 4年

ただし、進捗状況によっては登録期間および試験期間の延長を行うことがある。。

0.7. 問い合わせ先

適格規準、中止規準等、医学的判断を要するもの

Everocc 治験調整医師

平澤 猛

東海大学医学部付属病院 産婦人科

住所: 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

TEL: 0463-93-1121 (代表) → 内線 2386/2380 /PHS 5234

携帯: 080-4633-4255/090-5349-2805

E-mail: hira@is.icc.u-tokai.ac.jp

TR 検討に関するもの

【TR プロトコル実施責任者】

馬淵 誠士

大阪大学医学部附属病院 産婦人科

住所: 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL: 06-6879-3351 (代表)

E-mail: smabuchi@gyne.med.osaka-u.ac.jp

登録手順、eCRF 作成、有害事象報告等に関するお問い合わせ

Everocc 治験調整事務局

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

住所: 〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL: 03-5791-6400

FAX: 03-5791-6399

E-mail: everocc@insti.kitasato-u.ac.jp

目次

0. 概要	i
0.1. シェーマ	i
0.2. 目的	i
0.3. 試験デザインと評価項目	i
0.4. 患者選択規準	ii
0.5. プロトコル治療	iv
0.6. 目標症例数と試験期間	iv
0.7. 問い合わせ先	iv
1. 目的とエンドポイント	1
1.1. 目的	1
1.2. エンドポイント	1
2.背景・根拠	2
2.1.卵巣明細胞腺癌の概略	2
2.2.卵巣明細胞腺癌における mTOR 経路と遺伝学的背景について	2
2.3.これまでに行われた mTOR 阻害薬を用いた臨床試験とケーススタディについて	3
2.4. PET もしくは PET-CT の意義	3
2.5.レジメン設定根拠	4
2.6.予想される利益と不利益	4
3.薬剤情報	5
3.1.治験薬名 エベロリムス	5
3.2.薬剤の供給	7
4.選択規準	8
4.1.適格規準	8
4.2.除外規準	8
5.症例登録	10
5.1.登録方法	10
5.2.事前の手續	10
5.3.登録からプロトコル治療開始までの手順	10

5.4.登録に際しての注意事項.....	11
6 治療計画	12
6.1.投与スケジュール	12
6.2.エベロリムス.....	12
6.3.投与開始基準	12
6.4.投与減量基準	13
6.5.中止基準.....	18
6.5.1.中止基準.....	18
6.5.2.中止の手順.....	18
7. 併用療法・支持療法	19
7.1.許容されない併用療法	19
7.2.注意が必要な併用療法	19
7.3.許容される併用療法.....	20
7.4.プロトコル治療終了・中止後の後治療.....	22
8. 観察・検査項目とスケジュール	23
8.1.登録前の検査・評価	23
8.2.治験期間中の検査・評価.....	24
8.3.治験終了・中止後の検査・評価.....	25
8.4.スタディーカレンダー	26
9. 後治療	28
10. トランスレーショナルリサーチ (TR)	29
10.1.TR の目的	29
10.2.被験者の同意について.....	29
10.3.検体処理方法	29
10.4.TR の実施方法.....	34
10.5. 検体の将来の TR への使用について	40
10.6. JGOG 組織バンク責任者、安全管理者.....	40
11. 評価基準・効果判定	42
11.1.Disease control rate (CR+PR+SD(8 週以上))の定義.....	42
11.2.全生存期間の定義	45

11.3.無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS)	45
11.4.腫瘍縮小効果中央判定	45
11.5.有害事象(発生頻度と程度)	46
11.6.病理診断中央判定	46
12. データの報告方法	47
12. 1.データの集積	47
12. 2.原資料の特定	47
12. 3.欠落、不採用および異常データの取り扱い手順	48
13. 有害事象の報告	49
13.1.有害事象の定義	49
13.2.プロトコルで測定を規定していない臨床検査値の異常	49
13.3.規制当局への報告義務のある有害事象	49
13.4.重篤な有害事象	49
13.5.治験との因果関係	50
13.6.有害事象の重症度の判定	50
13.7.有害事象に対する処置に関する分類	50
13.8.重篤な有害事象が発生した場合の報告手順	51
13. 9.治験責任医師、治験調整医師、および効果・安全性評価委員会の責務	52
13.10.妊娠に関する報告	52
14.統計学的事項	53
14.1.解析対象集団	53
14.2.目標症例数の設定根拠	53
14.3.統計解析的手法	53
15. 倫理的事項と Good Clinical Practice (GCP)	55
15. 1.倫理的事項	55
15. 2.治験の中止基準と手順	58
15. 3.補償について	58
15.4.研究の登録	58
15.5. 賠償について	59
16. 治験薬エベロリムスの管理	60
16.1.治験薬エベロリムスの管理	60

16.2. 治験薬のラベル.....	60
16.3. 治験薬の保存.....	60
17. 効果・安全性評価委員会	61
18. モニタリング・監査.....	62
18.1. モニタリング	62
18.2. 監査.....	63
19. 研究成果の発表	64
20. 本治験の grant support.....	65
21. 研究組織	66
21.1. 治験調整委員会.....	66
21.2. 治験実施施設および治験責任医師	67
21.3. 治験調整事務局.....	67
21.4. 統計担当者	67
21.5. データセンター	67
21.6. JGOG 事務局.....	67
21.7. 効果安全性評価委員会	68
21.8. 中央病理判定委員会.....	68
21.9. 監査業務受託機関	68
21.10. 治験総括報告書作成業務受託機関.....	68
21.11. エベロリムス治験薬管理/配送担当者	68
21.12. エベロリムス治験薬提供者	68
21.13. 医師主導治験運営支援組織.....	68
22. 参考文献	70

【Appendix 一覧】

Appendix1 説明文書・同意書

Appendix2 ① EDC System Procedure Manual

② アクセス権限依頼書 (FormA /FormC)

③ Patient Registration Procrdure

Appendix3 CRF 見本/eCRF 入力マニュアル

Appendix4 ① SAE Report

② SAE Report 入力マニュアル

③ 重篤な有害事象の報告手順(フローチャート)

④ STUDY WEB-PAGE Procedure Manual

Appendix5 ECOG の Performance Status (P.S.) の日本語訳

Appendix6 NCI-CTCAE v 4.0(日本語訳 JCOG/JSCO 版) および注意点

Appendix7 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)ガイドライン Ver1.1

Appendix8 肝炎ウィルスキャリアのフローチャート

Appendix9 Child-Pugh 分類

Appendix10 New York Heart Association(NYHA)の分類

Appendix11 併用禁止薬一覧

1. 目的とエンドポイント

1.1. 目的

- ・再発・再燃卵巣明細胞腺癌に対するmTOR阻害剤(エベロリムス)の臨床的有効性と安全性について検討する
- ・mTOR シグナル伝達経路に関連する蛋白および遺伝子の発現・活性化状態とエベロリムスの抗腫瘍効果との関連を検討することにより、エベロリムスの効果を予見するバイオマーカーを探索する

1.2. エンドポイント

主要評価項目 (Primary endpoint)

- disease control rate (CR+PR+SD (8 週以上))

副次評価項目 (Secondary endpoint)

- 全生存期間 (Overall survival: OS)
- 無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS)
- 奏効割合 (Overall Response Rate: ORR)
- 有害事象 (Adverse event: AE 発生頻度と程度)

— 腫瘍における下記バイオマーカーと腫瘍効果の関連性を探索的に検討する

(1) 卵巣明細胞腺癌組織

癌遺伝子: PIK3CA, KRAS, BRAF

PI3K-AKT-mTOR シグナル経路を構成する各シグナル: P-AKT、P-TSC2、P-mTOR (Ser2448)、P-mTOR (Ser2481)、P-S6K1、P-S6、P-4EBP1、P-PRAS40、P-Rictor

MAPK シグナル経路: P-ERK

その他の効果予測マーカー候補: Cyclin D1、Ki67、ARID1A、STAT3、HNF-1 β 、HIF-1 α 、VHL、NAC1、Stathmin、IGF-1R

(2) 血液

VEGF-A、VEGF-C、IL-6、IL-8、IGF-1、Thrombopoietin、FOLR1

(3) PET 検査による SUV 値

2.背景・根拠

2.1.卵巣明細胞腺癌の概略

卵巣がんは本邦にて年間約 8000 人の罹患があり、明細胞腺癌は約 23%を占めるとされる¹⁾。明細胞腺癌は、上皮性卵巣癌の中でも他の組織型と比較して予後不良であることが海外および本邦から示されており²⁾、異なる治療戦略の必要性が示唆されている。

現在、TC 療法が上皮性卵巣癌に対する標準的初回化学療法となっているが、その感受性を規定する因子として、これまでに、臨床進行期、年齢、また病理組織学的因子(組織亜型、分化度)が報告されている。Enomotoらは 2003 年の ASCO で TC 療法に対する奏効率は明細胞腺癌で 18%(2/11)と、漿液性腺癌 81%(61/75)、類内膜癌 89%(16/18)に比べ著しく低いことを前方視的に示し、残存病変を有するか否かに関わらず不良であることを報告している³⁾⁷⁾。海外における報告でも、米国 GOG で行われた複数のランダム化比較試験のデータ解析で、漿液性腺癌と比較して明細胞腺癌が予後不良であることが示された⁴⁾。さらに、GCIG で行われた国際共同メタ解析に於いても、同様の成績が示された⁵⁾。これらのデータは明細胞腺癌がタキサン系薬剤+プラチナ製剤療法に低感受性であることを示しており、明細胞腺癌に対する治療の個別化の必要性が提唱されるに至った。現在、本邦を中心として明細胞腺癌に対する術後補助化学療法としてカルボプラチン+パクリタキセル(TC)とシスプラチン+塩酸イリノテカン(CPT-P)を比較するランダム化臨床第 3 相試験(GCIG/JGOG-3017 試験)が国際共同試験として進行中であり、TC 療法以外の化学療法レジメンが予後改善をもたらすかどうかを検証されているが、GOG218 試験では、non-serous subtype でも bevacizumab の有用性が示唆競れていることから⁶⁾、明細胞腺癌に於いても分子標的薬の役割を検証することも必要と思われる。

また現在、再発卵巣明細胞腺癌の治療についてはエビデンスがほとんど存在しない。本邦では再発卵巣明細胞腺癌は高度に化学療法に抵抗性であることが後方視的研究にて報告され、その奏効率は 1-8%である⁷⁾。よって、長期生存は期待できない。明細胞腺癌の予後を改善するには、再発・再燃明細胞腺癌に対する新規治療の開発が急務である。

2.2.卵巣明細胞腺癌における mTOR 経路と遺伝学的背景について

mTOR は癌細胞の増殖・生存・血管新生を促進する細胞内シグナルである。PI3K-AKT-mTOR 経路の活性化は、上皮性卵巣癌を含む種々の悪性腫瘍において報告され、癌治療の標的として注目されている。上皮性卵巣癌全体では、AKT-mTOR シグナルの活性化率は約 50%と報告されている⁸⁾¹²⁾。明細胞腺癌では PI3K をエンコードする PIK3CA 遺伝子変異が約 40%程度に認められており⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、他の組織型と比較して同経路の高い活性を示すことが示唆されている。また、同経路に対して抑制的な働きをするがん抑制遺伝子である PTEN の不活性化も高率に認めることから¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、明細胞腺癌において同経路が高頻度に活性化していることが予想される。

本邦からの報告によると、明細胞腺癌における mTOR の活性化率は約 80~90%であり、これ

は漿液性腺癌の 50%を大きく上回り、mTOR が明細胞腺癌の有望な治療標的であることを示している。また実際、mTOR 阻害剤であるエベロリムスは、明細胞腺癌の細胞株やプラチナ耐性細胞株に対して *in vitro*、*in vivo* の両方において、抗腫瘍効果を示すことが確認されており^{19) 15)}、mTOR 阻害治療が明細胞腺癌に臨床応用されることが期待される。

2.3. これまでに行われた mTOR 阻害薬を用いた臨床試験とケーススタディについて

①明細胞腺癌における mTOR の高頻度な活性化、②mTOR 阻害剤の前臨床試験の良好な結果、③卵巣明細胞腺癌と遺伝子背景が類似する腎臓明細胞癌に対する mTOR 阻害剤の有効性の証明を受け、明細胞腺癌に対する mTOR 阻害治療の臨床試験が計画・進行中である。

現在までに、再発または初回治療に抵抗性の上皮性卵巣癌に対してテムシロリムスの有効性を評価した臨床第Ⅱ相試験が行われており、評価可能な 54 例中 5 例(9.3%)に PR (partial response)が認められている²⁰⁾。

またケーススタディではあるが、本邦で 4 レジメン以上の前治療歴のある再発卵巣明細胞腺癌の 6 例に対してテムシロリムス治療を行った報告があり、1 例に PR と 1 例に SD (stable disease)が認められている²¹⁾。

ステージⅢ-Ⅳ期の卵巣明細胞腺癌を対象とした臨床試験は、初回治療の TC 療法への併用およびその後の維持療法としてテムシロリムスを用いる臨床試験(GOG 268)が GOG にて進行中である。しかし、再発・再燃例の明細胞腺癌を対象とした mTOR 阻害薬を用いた臨床試験は行われていない。

卵巣明細胞癌の遺伝子発現プロファイルは腎臓明細胞癌に酷似することが報告されている^{8) 9)16)17)}。腎細胞癌では、mTOR 阻害剤、TKI、また VEGF 阻害剤などを用いた分子標的治療が確立されており¹⁰⁾¹¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、共通の分子生物学的背景を有する卵巣明細胞腺癌においても、同様の治療戦略が有効である可能性がある。

本試験は、再発卵巣明細胞癌に対して経口の mTOR 阻害薬であるエベロリムスを用いる初めての臨床試験である。エベロリムスは前臨床研究により卵巣明細胞腺癌に対して抗腫瘍効果が期待され、また腎細胞癌などの固形がんにおける安全性情報が十分に蓄積されていることから試験薬剤として適切であると判断した。以上より、再発・再燃明細胞腺癌に対するエベロリムスの臨床的有効性を検証する目的で臨床第Ⅱ相試験を計画した。

2.4. PET もしくは PET-CT の意義

mTOR が糖代謝に関与するため、mTOR を阻害すると癌細胞の FDG の取り込みが低下し、PET 検査における SUV 値が低下することが報告されている。²²⁾そこで本研究では、SUV 値の変化とエベロリムスの抗腫瘍効果の相関を検討し、投与前後での SUV 値の変化が効果予測の

バイオマーカーとなるかを明らかにしたい。mTOR 阻害による糖の取り込み低下は薬剤投与後比較的早期におこるため、SUV 値の変化を用いれば、腫瘍サイズの変化を検討する従来の CT 検査よりも早期に治療効果を判断することが可能になるかもしれない。早期に効果判定が可能になれば、不要な投薬の回避を介して副作用の軽減や、医療コストの削減にもつながるかもしれない。その意義は大きい。

2.5. レジメン設定根拠

エベロリムスは本邦にて免疫抑制剤および腎細胞癌、腓神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫に対する抗がん剤として承認・販売されている。国内における固形癌を対象とした臨床第 I 相試験では、**dose limiting toxicity** は認めず、推奨用量は海外の臨床試験において採用された **10mg/日**となった。胃癌を対象とした臨床第 II 相試験および、腎細胞癌における国際協同臨床第 III 相試験も行われており、本邦における安全性情報が集積されている。従って、当研究においても推奨用量の **10mg/日**を、プロトコル治療として設定した。

2.6. 予想される利益と不利益

再発卵巣明細胞腺癌の化学療法の目的は、生存期間の延長と症状緩和である。抗がん剤による前治療歴のある再発卵巣明細胞腺癌は、既存の殺細胞性抗がん剤による治療に抵抗性であり、標準治療は確立していない。卵巣明細胞腺癌は、PIK3CA の遺伝子変異を高頻度にもち、がんの増殖に関連するシグナル伝達経路である PI3K-Akt-mTOR 経路が恒常的に活性化していることが示唆されている。前臨床研究において、*in vitro*, *in vivo* にて mTOR 阻害剤の卵巣明細胞腺癌に対する抗腫瘍効果が確認されている。また、本邦から mTOR 阻害薬であるテムシロリムスにて奏効例がでていたことが報告されており、本治験で用いるエベロリムスによっても腫瘍縮小効果が得られる可能性が期待される。従って、予想される利益は、エベロリムスによる奏効割合の向上による予後改善の可能性、症状改善の向上の可能性である。

一方、患者に対して予想される不利益について、以下の可能性がある。

- 1) 予後不良な対象群で通院や場合により入院などの負担があること
- 2) エベロリムスによる貧血、好中球減少、血小板減少、リンパ球減少、感染、口内炎、発疹、疲労、間質性肺疾患、腎機能障害、高血糖、高脂血症をはじめとした有害事象をもたらす可能性がある。このリスクを最小限にするため、「6.3.投与開始基準、6.4.投与減量基準、6.5.中止基準」が試験グループにより検討された。また、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には「13.有害事象報告」に示す諸規定に従って慎重に検討され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

3.薬剤情報

エベロリムスの非臨床試験および臨床試験の結果の詳細は、すべて最新の治験薬概要書を参照すること。また、添付文書の最新版を「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」にて参照できるので、最新情報を把握するよう努めること。

3.1.治験薬名 エベロリムス

エベロリムスは分子量 958.2 の白色～淡黄色の粉末であり、分子量は $C_{53}H_{83}NO_{14}$ である。製剤はエベロリムス 5mg を含有する。(添加物としてジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドンを含有する)

1) 一般名 エベロリムス(エベロリムス)

化学名:

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-((1R)-2-((1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone (IUPAC)

2) 有害事象

当局報告時に既知とみなされる事象は、最新の治験薬概要書に記載されている有害事象とする。なお本治験ですでに報告された事象は既知と取り扱うこととする。

下記に、治験薬概要書【第 10 版】より、有害事象情報を抜粋する。

国内外で実施された 4 つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験 (【CRAD001Y2301】:レトロゾール又はアナストゾールに抵抗性を示すエストロゲン受容体陽性の局所進行性又は転移性乳癌、【CRAD001C2324】:進行性腭神経内分泌腫瘍、【CRAD001C2325】:主に消化管又は肺を原発部位とする進行性神経内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)、【CRAD001C2240】:進行性腎細胞癌)において高頻度(少なくとも1つの第Ⅲ相試験において、発現率が 10%以上)に報告された、治験責任医師により治療との関連が疑われたものには、下記の事象があった。

(発現率 10%以上の事象)

口内炎、発疹、下痢、疲労、感染、無力症、悪心、末梢性浮腫、食欲減退、頭痛、味覚異常、鼻出血、粘膜の炎症、肺臓炎、体重減少、嘔吐、そう痒症、咳漱、呼吸困難、皮膚乾燥、爪の障害、発熱

また、高頻度(少なくとも1つの第Ⅲ相試験で発現率が2%以上)に報告されたグレード3~4の有害事象は下記の事象があった。

口内炎、疲労、下痢、感染、肺臓炎、糖尿病

発現率が5%未満であったが、注目すべき事象を以下に示す。

【血液およびリンパ系障害】

低頻度:真性赤血球無形成(1%未満)

【代謝および栄養障害】

高頻度:脱水(2.5%)、既存の糖尿病の増悪(1.1%)

低頻度:糖尿病の新規発症(1%未満)

【精神障害】

高頻度:不眠症(3.3%)

【神経系障害】

低頻度:味覚消失(1%未満)

【血管障害】

高頻度:出血(4.7% 種々の部位)

低頻度:深部静脈血栓症(1%未満)

【心臓障害】

低頻度:うっ血性心不全(1%未満)

【呼吸器、胸郭および縦郭障害】

高頻度:肺塞栓症(1.5%)、喀血(1.1%)

低頻度:急性呼吸窮迫症候群(1%未満)

【胃腸障害】

高頻度:口腔内痛(3.7%)、腹痛(3.6%)、消化不良(2.9%)、嚥下障害(2.6%)

【皮膚および皮下組織障害】

高頻度:手足症候群(4.7%)、紅斑(3.7%)

【筋骨格系および結合組織障害】

高頻度:関節痛(2.8%)

【腎および尿路障害】

高頻度:蛋白尿(2.5%)、腎不全(2.3% 急性腎不全を含む)、昼間頻尿(1.8%)

【全身障害および投与局所様態】

高頻度:胸痛(1.1%)

低頻度:創傷治癒障害(1%未満)

主要な臨床検査値異常

(発現率 10%以上の事象)

減少した血液学検査パラメータ:ヘモグロビン、リンパ球、血小板および好中球(汎血球減少症として総称)

増加した臨床生化学的検査パラメータ:コレステロール、トリグリセリド、血糖、AST、クレアチニン、ALT、ビリルビン

減少した臨床生化学的検査パラメータ:リン酸塩、カリウム

観察された臨床検査値異常のほとんどは、軽度(グレード 1)又は中等度(グレード 2)であった。グレード 4 の異常には、リンパ球(2.2%)、ヘモグロビン(2%)およびカリウム(2%)の減少、好中球、血小板及びリン酸塩の減少(各1%未満)、クレアチニン増加(1%)、コレステロール、AST、ALT、ビリルビンおよび血糖の増加(各1%未満)があった。

3.2.薬剤の供給

本治験で用いる薬剤について、エベロリムスはノバルティス株式会社から治験薬として無償提供される。

4. 選択規準

4.1. 適格規準

- 1) 組織学的に確定診断が得られている卵巣明細胞腺癌の患者。(初回手術にて原発巣が摘出され、卵巣明細胞腺癌であることが確定された患者。卵巣癌として適切な手段のもとに組織診断に必要な組織が採取されていること)
 - ・他の組織型が混在する場合には明細胞腺癌が主体(50%以上)を占めること。
 - ・登録後に Central Pathological Review(CPR)および PIK3CA/KRAS 変異探索を行うため、初回手術時の摘出標本スライドの提出が可能な患者。
- 2) 前治療として、プラチナ製剤を含む1レジメン以上の抗癌剤治療(単剤および併用療法)を施行した後、再発・再燃し、本試験での治療を 2nd line または 3rd line 治療として使用する患者。(ただし術前化学療法を施行した患者は除く。)
- 3) RECIST に基づく測定可能病変を少なくとも1つ有する患者。
- 4) 前治療の抗癌剤治療の最終投与日から 4 週間以上経過している患者。
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上の患者。
- 6) 登録時の Performance Status (ECOG) が 0-1 の患者。
- 7) 3 カ月以上の生存が期待できる患者。
- 8) 主要臓器機能が十分に保たれており、下記の規準をすべて満たす患者。
 - * 以下の臨床検査は、登録日前 14 日以内に施行
 - * 心電図および胸部レントゲンは登録日前 28 日以内に施行
 - * 2 週間以内に G-CSF 製剤の投与を行っていない血液学的検査を使用
 - ・好中球数 $\geq 1500 / \text{mm}^3$
 - ・血小板数 $\geq 100,000 / \text{mm}^3$
 - ・総ビリルビン $\leq 1.2 \text{mg/dL}$
 - ・AST/ALT $\leq 100 \text{IU/L}$ (肝転移がある場合は $\leq 200 \text{IU/L}$)
 - ・クレアチニン $\leq 1.5 \text{mg/dL}$
 - ・血液凝固パラメータ PT(プロトロンビン時間): 国際標準比 (INR) が ≤ 1.5 (肺血栓塞栓症を含む静脈血栓症の治療としてワルファリン等を維持用量で服用している場合は、3.0 以下であること)
 - ・心電図および胸部レントゲン: 正常または無症状かつ治療を必要としない程度の変化
- 9) 本人により文書による参加同意が得られた患者。

4.2. 除外規準

- 1) 同時重複癌の患者。(上皮内癌は除く)
- 2) 5 年以内に他の浸潤性の悪性腫瘍の既往を有する患者。(ただし、非悪性黒色腫の皮膚癌を除く)