

シーアールシー
ー（CRC）にお尋ねください。

この治験に参加していただくことで、謝礼をお支払いすることはありません。また、通院のための交通費は、ご自身の負担になります。

12. 補償について

本治験の参加中または終了後に、本治験に参加したことが原因となって、予測しなかった重篤な健康被害をあなたが受けた場合には、適切に対処いたします。また、その健康被害に対して、補償として医療の提供を受けられます。その際の医療費はあなたが加入している健康保険が使用されますので一部をご負担いただくことになります。なお、医療費、医療手当、また後遺障害が残った場合や死亡の場合の障害補償金や遺族補償金は、今回の治験ではお支払いしません。しかし、明らかに薬の製造過程から投薬過程において従事者等の過失によって健康被害が発生した場合は、その限りではありません。ご不明な点は担当医師または臨床研究コーディネーター（シーアールシーCRC）にお尋ねください。

13. 治験の中止について

あなたがこの治験への参加に同意した後でも次のような場合には、治験を中止することがあります。

- あなた自身がこの治験への参加を取りやめたいと思った場合
- 検査などの結果、あなたの状態が治験への参加条件に合わないことがわかった場合
- 担当医師がこの治験の継続を中止したほうがよいと判断した場合
 - ・あなたの症状が進行した場合や、治験を続けるのに安全でないと思われる症状が現れた場合
 - ・あなたが来院スケジュール等を守ることができない場合
 - ・その他、担当医師がこの治験を継続することが好ましくないと判断した場合
- 新たに重要な情報を入手し、治験の実施者、製薬会社、または病院内に設置された治験審査委員会のいずれかが、この治験そのものを中止した方がよいと判断した場合

治験を中止した後については、担当医師があなたのご要望を伺いながら責任をもっ

て治療いたします。中止時には、安全性の確認のため検査を行います。また、副作用により治験を中止した場合も、その副作用がなくなるまでお身体の状態を調べさせていただくことがありますので、ご協力をお願いいたします。中止した後も、定期的に診察や検査をうけていただきますことをご了承ください。

なお、途中で治験を中止した場合でも、そこまでの記録は今後の卵巣がんの研究に役立つ貴重な情報となりますので、使用させていただきますようお願いいたします。

ただし、ご希望により、あなたのデータを一切使わないようにすることもできますので、その場合は担当医師にお申し出ください。

14. 参加しない場合の治療法

この治験に参加しない場合は、以下のいずれかの方法で治療を行います。治療法を選択するにあたっては、担当医師やご家族と十分に話し合った上で、あなたにとって最もよいと思われる治療法を決めていきます。ご質問などがありましたら、いつでも担当医師または臨床研究コーディネーター（^{シーアールシー}CRC）にご相談ください。

- 他の抗がん剤を使用する
- その他の臨床試験に参加して、別の治療を受ける
- 抗がん剤による積極的な治療は行わない

15. 治験の実施および施設における審査について

本治験は、治験の妥当性や方法について多くの専門医によって十分検討されています。また、当院では、医師以外の委員および病院外の一般の方をメンバーに加えた治験審査委員会を設定しており、本治験が科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査を受け、承認を得ております。

治験実施中は、治験審査委員会および、効果安全性評価委員会などが、患者さんの安全性が確保されているかを監視します。治験に関わるすべての担当者は、患者さんの人権・プライバシーの保護に十分に配慮して対応いたします。

以下に当院における治験審査委員会の概要をお示しします。さらに詳しい情報が知りたい方は、●●にお問い合わせください。

治験審査委員会の概要は以下の通りです。

- ・ 名称 : ●●●●●病院 治験審査委員会
- ・ 種類 : 実施医療機関設置治験審査委員会
- ・ 設置者 : 病院長
- ・ 所在地 : ●●●●● ●●●●● ●●●●●
- ・ ホームページアドレス : <http://>

16. 個人情報の保護

●●●●●病院は、ヘルシンキ宣言や「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)^{ジーシーピー}に則り、患者さんの人権を守るよう配慮して治験を行います。また、本治験を通じて得られたデータは、厚生労働省への提出資料として使用させていただきます。

このため、この治験へ参加すると、厚生労働省とその関連機関、この治験を審査する治験審査委員会(IRB)、治験薬の提供を行うノバルティスファーマ株式会社の担当者、その他、モニターや監査担当者など、この治験に関与する組織の担当者があなたのカルテやこの治験への参加に伴う記録を確認、閲覧することがあります。これらは、この治験が適正に行なわれていることを確認するためのものです。

治験中の上記のいずれの場合においても、あなたのお名前や住所などプライバシーにかかわる情報は、法律に基づく要求があった場合を除いて、第三者に漏れることはありません。

あなたがこの同意書に署名することによって、担当医師以外にも上記組織の担当者があなたのカルテ等を確認、閲覧することにご承諾いただいたこととなりますので、ご了承ください。

また、本治験から得られたデータを学会などで発表したり、論文として医学雑誌などに発表する場合があります。いずれの場合も、お名前、住所、カルテ番号などが外部に伝わることはありません。あなたの個人情報の保護には十分配慮し、法令を厳守いたしますのでご安心下さい。

17. 治験に参加している間のお願い

この治験に参加している間は、次のことを守ってください。

- 担当医師の指示にしたがって、定期的に来院してください。

ご都合が悪くなった場合には、なるべく早めにご連絡をお願いします。日程調整をいたします。

- 他の病院を受診される場合はお知らせください。

他の病院を受診される場合は、その旨を担当医師にお知らせください。

また、受診される病院の医師に、この治験に参加していることを伝えてください。

- 他の薬を使用する場合は、前もってご相談ください。

現在使用している薬（市販薬・健康食品を含む）がある場合や、治験の参加中、または参加後に新しく薬を使用する場合には、前もって担当医師にご相談ください。薬には相互作用といって、一緒に使うと効果がなくなったり、反対に効果が強くなったりして、体に悪い影響を及ぼすことがあるためです。

- いつもと体調が違ふと感じられた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。

- 治験参加中は避妊してください。

この治験で行われる治療法は、胎児への安全性が確認されていません。妊娠の可能性のある患者さんは、試験参加中は避妊してください。

- 住所や電話番号など連絡先が変更になる場合は、必ずお知らせください。

- 転院の必要がある場合はお知らせください。

18. 担当医師の連絡先および病院の相談窓口

この治験について知りたいことや、心配なことがありましたら、担当医師や臨床研究コーディネーター（^{シーアールシー}CRC）に遠慮なくおたずね下さい。

当院の治験責任医師：●● ●● 職名：●●

担当医師：●● ●● 職名：●●

担当の臨床研究コーディネーター（シリアルシーCRC）：●●●●

連絡先：〒00000-0000 〇〇県〇〇市〇〇町〇〇番地

Tel: 00-0000-0000 (代)

Fax: 00-00000-00000

また、担当医師や担当臨床研究コーディネーター（^{シーアールシー}CRC）以外にも、直接この
治験に關与していない中立的な対応窓口として●●●●●●●●●●があります。

Fax: 800-828-8888

同意書

病院 病院長殿

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）の第Ⅱ相臨床試験

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| 1. この説明文書について | 10. 予測される利益と不利益 |
| 2. 治験とは | 11. 治験参加中の費用 |
| 3. 治験への参加について | 12. 補償について |
| 4. この治験の対象となる患者さんの治療 | 13. 治験の中止について |
| 5. この治験の目的 | 14. 参加しない場合の治療法 |
| 6. この治験に参加する予定の患者さんの人数 | 15. 治験の実施および
と試験期間施設における審査について |
| 7. 治験薬について | 16. 個人情報の保護 |
| 8. この治験の内容 | 17. 治験に参加している間のお願い |
| 9. 予測される副作用とその対策 | 18. 担当医師の連絡先および病院の相談窓口 |

上記の項目について口頭と文書により説明を受け、自らの意思でこの治験に参加します。

将来のトランスレーショナルリサーチ研究における組織・血液の使用について
「同意する」 ・ 「同意しない」 *どちらかを○で囲んでください。

患者さん本人署名

同意年月日

20 年 月 日

代諾者（又は法定代理人）署名

〔必要時のみ〕

患者との関係

同意年月日

20 年 月 日

上記の試験について私が十分に説明を行ない、同意が得られたことを確認し、説明文書ならびに同意書の写しをお渡ししました。

説明担当医師署名

説明年月日

20 年 月 日

同意確認日

20 年 月 日

協力者【補助説明を行った場合】

説明年月日

20 年 月 日

IV. 医薬品戦略相談資料



受付日・番号：平成24年12月25日・#戦P40
治験成分記号：RAD001
相談区分：医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）

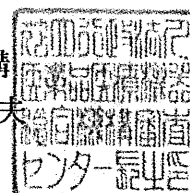
薬機審長発 第0225001号
平成25年2月25日

埼玉医科大学 医学部 婦人科腫瘍科
藤原 恵一 殿

貴殿から平成24年12月25日付けで相談申込のあったRAD001の医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることにについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長

矢守 隆夫



1. 上記の相談に対しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部（抗悪性腫瘍剤分野）と薬事戦略相談室が担当した。
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談申込者との対面助言は平成25年2月7日（木）に行われた。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者として、河野典厚、井口豊崇、植田多美、崎山美知代、目黒芳朗（以上、新薬審査第五部）、宇山佳明、阿部喜穂（以上、薬事戦略相談室）が出席した。

相談申込者である藤原恵一側の担当者として、藤原恵一、長谷川幸清（以上、埼玉医科大学医学部婦人科腫瘍科）、平澤猛（東海大学医学部付属病院専門診療学系産婦人科）、馬淵誠士（大阪大学大学院医学系研究科器官制御

外科学)、青谷恵利子、秦友美(以上、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)、道前洋史(北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床医学)、所明男、吉田佳嗣、小室真人、樽井克年(以上、ノバルティス ファーマ株式会社)が出席した。

3. 相談申込者からの相談事項は2項目あり、詳細は別紙のとおりである。

4. 対面助言記録

以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」といい、相談申込者である藤原恵一側の担当者を「相談者」という。

(1) 治験薬の概要

RAD001(成分名:エベロリムス、以下、「本薬」)の概要及び相談に至った経緯は、以下のとおりである。

1) 本薬の概要

本薬は、細胞内受容体である FK506 binding protein 12 と複合体を形成し、Mammalian target of rapamycin(以下、「mTOR」)を介するシグナル伝達を阻害することにより、細胞増殖、血管新生等を抑制すると考えられている。また、複数の上皮性卵巣癌細胞株に対して *in vitro* 及び *in vivo* において、細胞増殖抑制効果及び腫瘍増殖抑制効果を示すことが報告されている(Clin Cancer Res. 2007; 13: 4261-70、Clin Cancer Res. 2009; 15: 5404-13)

2) 相談に至った経緯

上皮性卵巣癌のうち明細胞腺癌については、漿液性腺癌及び類内膜腺癌等と比較して既存の化学療法レジメンに対する感受性が低く、予後不良であることが複数の臨床研究等で報告されており、明細胞腺癌に対する新たな治療戦略の開発の必要性が高いと考えられている。相談者は、明細胞腺癌においてmTORの活性化率が高いこと、本薬と同様にmTOR阻害作用を有するテムシロリムスの臨床研究の成績から、本薬についても明細胞腺癌に対する有効性が期待できると考えたこと等から、明細胞腺癌患者を対象として、本薬を投与した際の有効性、安全性、及びバイオマーカーを探索する目的の第Ⅱ相試験(以下、「本試験」)を医師主導治験として実施することを計画し、本相談に至った。

(2) 相談事項1:対象患者について

1) 相談事項の概略

相談者は、本試験において、対象患者を再発又は再燃の上皮性卵巣癌のうち明細胞腺癌患者に限定することは可能と考えている。対象患者の設定について、機構の意見を聴きたい。

【理由】

- ・ 上皮性卵巣癌のうち明細胞腺癌については、漿液性腺癌及び類内膜腺癌等と比較して既存の化学療法レジメンに対する感受性が低く、予後不良であることが複数の臨床研究等で報告されており、明細胞腺癌に対する新たな治療戦略の開発の必要性が高いと考えること。
- ・ 腫瘍細胞の増殖に関与すると考えられている mTOR の活性に関して、上皮性卵巣癌全体では活性化が認められる症例は約 55%との報告 (Oncogene. 2004; 23: 5853-7) があるのに対して、明細胞腺癌では約 80%において活性化が認められるとの報告 (Clin Cancer Res. 2009; 15: 5404-13, Pathol Int. 2009; 59: 19-27) があり、mTOR 阻害作用を有する本薬の有効性がより期待できる組織型であると考えること。
- ・ 上皮性卵巣癌のうち粘液性腺癌については、明細胞腺癌と同様、化学療法に対する感受性が低いものの、粘液性腺癌では AKT-mTOR シグナル経路を活性化させる *PIK3CA* の変異はほとんど無いと報告されている (Am J Pathol. 2009; 174: 1597-601) こと。
- ・ 非臨床試験において、明細胞腺癌の細胞株 (白金系抗悪性腫瘍薬感受性細胞株及び耐性細胞株) に対して *in vitro* 及び *in vivo* において細胞増殖抑制効果及び腫瘍増殖抑制効果を示すとの報告 (Clin Cancer Res. 2009; 15: 5404-13) があること。
- ・ 4 レジメン以上の前治療歴のある再発明細胞腺癌患者 6 例に対して、本薬と同様に mTOR 阻害作用を有するテムシロリムスを投与したケーススタディでは、1 例に部分奏効、1 例に病勢安定が認められていることから、mTOR 阻害作用を有する薬剤が明細胞腺癌に対して有効である可能性が考えられること。

なお、白金系抗悪性腫瘍薬に対する感受性が認められる (感受性の有無は前回の白金系抗悪性腫瘍薬の投与から再発までの期間によって判断される) 症例には、再発上皮性卵巣癌患者に対する治療として、白金系抗悪性腫瘍薬を含む化学療法を行うことが一般的であるものの、①明細胞腺癌患者においては、再発時の白金系抗悪性腫瘍薬に対する感受性は低い (感受性の場合の奏効率が 8~9%、抵抗性の場合の奏効率が 1~6%と報告されている) (Int J Gynecol Cancer. 2008; 18: 937-42, Gynecol Oncol. 2007; 105: 404-8) こと、及び②非臨床試験にお

いて、明細胞腺癌の細胞株のうち、白金系抗悪性腫瘍薬感受性細胞株及び耐性細胞株の両方において、本薬に対する感受性があるとの報告がなされている（Clin Cancer Res. 2009; 15: 5404-13）ことから、本試験では、白金系抗悪性腫瘍薬に対する感受性にかかわらず、患者を組み入れる予定である。

2) 機構の意見

有効性等を探索的に評価する本試験において、対象患者を再発又は再燃の上皮性卵巣癌のうち明細胞腺癌患者に限定することは可能と考える。なお、本試験は白金系抗悪性腫瘍薬に対する感受性にかかわらず、患者を組み入れる設定であることから、白金系抗悪性腫瘍薬感受性の患者における既存の治療法についても適切に説明した上で、本試験の参加について同意を取得する必要があると考える。

3) 当日の議論

機 構：組織型別の本薬の感受性について、現時点で得られている情報は限定的であると考えます。本試験では、上皮性卵巣癌のうち、明細胞腺癌患者以外のデータは得られないことから、他の組織型における情報も収集できるように対象患者を広げることも一案である。

明細胞腺癌患者に限定することは可能と考えるが、効果予測因子となりうるバイオマーカー等についても探索する目的の初期開発段階の試験において、患者集団を限定することにより、得られる情報も限定的になることや症例組み入れが困難となり、試験に要する時間が増大する可能性があること等のデメリットについても勘案した上で、本試験において対象患者を限定することが最善の方法であるかについて、十分に検討しておくことが望ましいと考える。

相談者：時間的及び金銭的な制限もあることから、本試験の対象患者は明細胞腺癌患者に限定し、現案で実施することを考えているが、機構の意見は了解した。

(3) 相談事項2：目標症例数について

1) 相談事項の概略

相談者は、以下の理由から、本試験の目標症例数は、52例（登録期間2年、総研究期間4年）と設定している。目標症例数について、機構の意見を聴きたい。

【理由】

- ・ 白金系抗悪性腫瘍薬に対する感受性にかかわらず卵巣明細胞腺癌の既存の二次治療における奏効率を後方視的に検討した文献において、部分奏効が 5/75 例 (7%)、病勢安定が 11/75 例 (15%) であったとの報告がなされている (Int J Gynecol Cancer. 2008; 18: 937-42)。当該報告に加えて、①本試験における対象患者は二次治療だけでなく三次治療の患者も含むこと、及び②上記報告では病勢安定の定義を 4 週間以上と定義している一方、本試験では病勢安定の定義を 8 週間以上と定義することを考慮して、本試験の主要評価項目である病勢コントロール (完全奏効、部分奏効及び病勢安定 (8 週間以上)) 率の閾値を 10%と設定したこと。
- ・ 閾値を 15%上回れば臨床的に意義があると考えたことから、病勢安定率の期待値を 25%と設定したこと。
- ・ 上記の閾値及び期待値を設定し、片側有意水準 5%、検出力 85%とした場合、必要症例数を算出すると 48 例となり、不適格症例や同意撤回症例を全体の 10%と見積もり 4 症例の脱落を考慮すると、52 例が必要となること。

2) 機構の意見

有効性等を探索的に評価する本試験において、目標症例数を相談者の提示した設定とすることは可能と考える。

3) 当日の議論

機 構：医薬品の開発という観点からすると、試験期間はできる限り短縮する方が望ましいと考える。本試験の総研究期間は4年間と設定されているが、実施施設数や組入れ等の点で工夫できる点がないかを検討し、研究期間を短縮できるように努めて欲しい。

相談者：了解した。なお、本試験の総研究期間については、対面助言申し込み後に再度検討しており、3年間で終了可能と予測している。

以上

相談内容

治験課題名：再発・再燃卵巢明細胞腺癌に対する mTOR 阻害剤 (Everolimus) の第Ⅱ相臨床試験 (EVEROCC study)

【はじめに】

卵巢癌は本邦にて年間約 8000 人の罹患があり、明細胞腺癌は約 23.7%を占めるとされる。一方欧米では 8-10%とされ、民族差異があるものと考えられている。明細胞腺癌は、上皮性卵巢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、異なる治療戦略の必要性が示唆されている。現在、ステージⅢ-Ⅳ期の卵巢明細胞腺癌を対象として、初回治療の TC 療法へのテムシロリムス併用に続くテムシロリムス単独維持療法による第Ⅱ相試験 (GOG 268) が GOG にて進行中である。テムシロリムスは、エベロリムスと同じ、mTOR 阻害剤である。GOG 268 試験は、日本においても医師主導型治験として実施されている。しかし、mTOR 阻害剤を用いた再発・再燃の明細胞腺癌を対象とした臨床試験は、今までに国内外において実施されていない。そこで、本治験の計画を立案するに至った。

【本治験計画の概要】

(1) 目的

- ・再発・再燃卵巢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

(2) 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
- エベロリムスの効果を予見するバイオマーカーの探索的検討：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検討する
 - (1) 卵巣明細胞腺癌組織（初回治療時の手術検体）
 - 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（再発時の検体）
 - VEGF-A、VEGF-C、IL-6、IL-8、IGF-1、Thrombopoietin、FOLR1
 - (3) PET もしくは PET-CT
 - SUV (Standardized Uptake Value) 値

(3) プロトコル治療

測定可能病変を有する、再発・再燃明細胞腺癌の患者に対し、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。

(4) 目標症例数と試験期間

目標症例数： 52 症例

登録期間：2 年

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。

事前面談での助言を踏まえて、本治験計画策定の背景に関する考え方を説明

し、それに沿って質問事項を記載しています。

1. 本試験対象患者についての背景について

1-1 卵巣明細胞腺癌の概略

現在、タキサン系薬剤+白金製剤療法 (TC 療法) が上皮性卵巣癌に対する標準的初回化学療法 (2010 年卵巣がん治療ガイドライン) となっているが、榎本ら²⁾ は 2003 年の ASCO で TC 療法に対する奏効割合は明細胞腺癌で 18% (2/11) と、漿液性腺癌 81% (61/75)、類内膜腺癌 89% (16/18) に比べ著しく低いことを前方視的な検討にて示し、明細胞腺癌が不良であることを報告している。海外における報告でも、米国 GOG (Gynecologic Oncology Group) で行われた複数のランダム化比較試験のメタアナリシス³⁾ 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。さらに、GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) で行われた国際共同メタアナリシス⁴⁾ においても、同様の成績が示された。

これらのデータは明細胞腺癌が上皮性卵巣癌に対する標準化学療法である TC 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。

1-2 再発上皮性卵巣癌の治療

一般に再発上皮性卵巣癌 (漿液性、類内膜性、粘液性、明細胞性) の化学療法による治療戦略は、白金製剤を含む前治療から再発までの期間にともなう化学療法の感受性 (プラチナ感受性、プラチナ抵抗性) で異なる。プラチナ感受性は、初回治療終了後 6ヶ月以上の再発で一般に、初回治療と同様の化学療法 (TC 療法) が選択される。また、プラチナ抵抗性は、6ヶ月以内の再発で、イリノテカン、リボソーマルドキソルピシン、ゲムシタビンなどの単剤治療が推奨されている。(2010年卵巣がん治療ガイドラインより)。

しかし、再発卵巣明細胞腺癌はプラチナ感受性、プラチナ抵抗性にかかわらず、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、その奏効割合は 1-8%である⁵⁾。

1-3 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。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⁶⁾、他の組織型に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、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%である。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。また実際に、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⁶⁾、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。

1-4 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

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第Ⅱ相試験が行われており、評価可能症例の 54 例中 5 例 (9.3%) に PR が認められている⁷⁾。しかし、本試験は海外で実施されており、評価可能症例の組織型のそのほとんどが漿液性腺癌であり (54 例中 39 例:72.2%)、一方、明細胞腺癌は 3 例の 5.6%である。つまり明細胞腺癌以外の組織型において、mTOR 阻害剤は期待されうる効果が得られなかったといえる。

一方、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 が認められており、mTOR 阻害剤が明細胞腺癌に対する効果が期待される。

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⁾。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⁹⁾、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。

質問 1 前述の本治験対象患者についての背景をもとに、

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

を根拠として、本治験の対象患者を再発・再燃の明細胞腺癌と設定した。

これについて機構の意見をお聞きしたい。

2. 本治験の症例数の背景について

本治験では症例数設定の根拠として Takano et al. (Int. J. Gynecol. Cancer, 2008) を参考にした。Takano et al. (Int. J. Gynecol. Cancer, 2008) では明細胞腺癌のセカンドラインでの奏効割合は、PR が 7%、SD が 15%であったと報告している。Takano の報告では、セカンドラインの患者における奏効割合であるが、本治験では、サードラインの患者を含むこと、ならびに Takano の報告では、SD の定義を 4 週以上としているが、本治験では、RECIST および Slomovitz ら¹⁾の報告を参考に、SD と定義する最短の期間を 8 週以上と定義する。これらの理由により奏効割合の減少を考慮し、本治験の主要評価項目 disease control rate (CR+PR+SD (8 週以上)) のベースラインを 10%とした。ここでベースラインの disease control rate より 15%上回れば臨床的に有効であると考え、期待disease control rate を 25%とした。 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.15$ とした場合の必要症例数を算出 (正確) すると 48 例となった。病理中央判定での不適格症例や同意撤回の症例を全体の 10%と見積り、4 症例の脱落例を考慮し目標症例数を 52 例と設定した。

実施施設は 10~20 施設を予定している。

質問事項 2 : 本治験の症例数の設定は適切でしょうか？

参考文献

1. Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, Coleman RL, Munsell M, Broaddus RR, Walker C, Ramondetta LM, Burke TW, Gershenson DM, Wolf J. A Phase 2 Study of the Oral Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor, Everolimus, in Patients With Recurrent Endometrial Carcinoma. *Cancer*. 2010; Dec 1;116(23):5415-9.
2. Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M, et al. Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proc Am Soc Clin Oncol* 22;447 (#1797), 2003.
3. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 20;25:3621-7, 2007.
4. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Swart AM, Siddiqui N, Colombo N, Bookman MA, Pfisterer J, du Bois A; Gynecologic Cancer InterGroup. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 20:945-52, 2010
5. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sakuma M, Suzuki M, Saga Y, Kuzuya K, Kigawa J, Shimada M, Tsuda H, Moriya T, Yoshizaki A, Kita T, Kikuchi Y. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:937-42.
6. Mabuchi S, Kawase C, Altomare DA, Morishige K, Sawada K, Hayashi M, Tsujimoto M, Yamoto M, Klein-Szanto AJ, Schilder RJ, Ohmichi M, Testa JR, Kimura T. mTOR is a promising therapeutic target both in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant clear cell carcinoma of the ovary. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5404-13.
7. Behbakht K, Sill MW, Darcy KM, Rubin SC, Mannel RS, Waggoner S, Schilder RJ, Cai KQ, Godwin AK, Alpaugh RK. Phase II trial of the mTOR inhibitor, temsirolimus and evaluation of circulating tumor cells and tumor biomarkers in persistent and recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol*

Oncol 2011;123: 19-26.

8. Campbell IG, Russell SE, Choong DY, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CS, Cristiano BE, Pearson RB, Phillips WA. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res*;2004;64, 7678- 7681.
9. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*;2008: 372, 449-456.