

3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER治験）に関して、下記の業務を施行した。

①説明同意文書の作成

治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

②キックオフ会議における討議

2013年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

③IRB承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出によるEARLIER治験の承認手続きを進め、2013年1月23日に承認を得た。

④治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

⑤EDC操作講習

EPS社による操作講習を受け、EDC入力方法を確認した。

⑥スタートアップ会

2013年7月1日19時～より、治験責任医師、治験分担医師、臨床研究コーディネーター、検査技師、看護師、画像診断科医師、技師の参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

⑦症例スクリーニング

症例スクリーニングを開始した。

⑧症例登録

今年度は、17症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、16症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例は1症例で、弁膜症の手術適応の理由が本登録に至らなかった理由である。

⑨症例管理

症例管理ファイルを作成し、16症例の管理を行った。8症例が治験終了し、7症例が治験中である。1症例が中止となり、中止となった理由は、脳梗塞である。

⑩安全性情報管理

重篤な有害事象に関する報告を、当施設より8症例行った。具体的な有害事象名として、下部消化管出血、日弁膜性心房細動、冠動脈硬化症等であった。また、他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

⑪モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

⑫各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

4. 考察

医師主導治験における準備、症例登録を進めた。

5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

6. 研究発表

特になし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究[エプレレノン]

所 属 公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター

研究者 木村 一雄

研究期間 平成25年10月3日～平成26年3月31日

研究分担者

海老名 俊明、日比 潔、田原 良雄、塚原 健吾、岩橋 徳明、小西 正紹
前島 信彦、秋山 英一、高野 桂子、中山 尚貴、郷原 正臣、永嶋 善幸
南本 裕吾、片岡 俊介、鈴木 弘之、松下 絢介

研究要旨

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主であり、本治療だけでは急性心不全患者の長期予後改善効果までは期待できない現状がある。そこで、急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要である。そこで今回、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における心筋障害を軽減することが期待できると考え、急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価する医師主導型治験を開始した。今年度は、治験審査委員会による承認手続きを行い、症例登録を進めた。

1. 目的

急性心不全患者の予後は悪いにもかかわらず、急性心不全患者数は増加しており、急性心不全に対する新たな治療開発の必要性が高まっている。現在の急性心不全治療は、心行動態の改善による症状改善および急性期の救命率向上を主目的として治療が行われているが、今後急性心不全治療においても、長期予後の改善を見据えた治療法の開発が必要である。長期予後改善効果を期待するべく、急性心不全の治療戦略に臓器保護という観点を取り入れる新たな臨床試験を進めることとした。心不全急性期には、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が亢進していることが知られており、すでに海外で、慢性心不全患者におけるアルドステロン拮抗薬（エプレレノン）の長期予後改善効果が明らかにされている。我々は、心不全急性期にアルドステロンによるシグナルを遮断することで、急性期における不全心筋の障害を軽減することが期待できると考え、医師主導治験の枠組みを用いた急性心不全患者におけるエプレレノンの有効性を評価することを目的とした。

2. 方法

本試験は、急性心不全患者に対して、急性期早期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、医師主導治験にて行う。今年度は、治験開始初年度であり、開始までの準備及び症例登録を進める。

- ① 説明同意文書の作成
- ② キックオフ会議
- ③ 倫理委員会承認手続き
- ④ 治験薬管理
- ⑤ EDC操作講習
- ⑥ スタートアップ会議の開催
- ⑦ 症例スクリーニング
- ⑧ 症例登録
- ⑨ 症例管理
- ⑩ 安全性情報管理
- ⑪ モニタリング対応
- ⑫ 各種推進会議

3. 結果

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験（EARLIER治験）に関して、下記の業務を施行した。

① 説明同意文書の作成

治験実施計画書に基づき、説明同意文書の作成を行った。

② キックオフ会議における討議

2013年5月25日（土）より開催された全国キックオフ会議に参加し、EARLIER治験の運営に対する情報収集を行い、討議に参加した。

③ 倫理委員会承認手続き

治験実施計画書および説明同意文書等の提出によるEARLIER治験の承認手続きを進め、2013年7月12日に承認を得た。

④ 治験薬管理

治験薬搬入の手続きおよび管理を行った。

⑤ EDC操作講習

EPS社による操作講習を受け、EDC入力方法を確認した。

⑥ スタートアップ会議の開催

2013年12月11日 18時～より、治験責任医師、治験分担医師、看護師、臨床検査技師、薬剤師、臨床研究コーディネーター参加による施設におけるスタートアップ会議を開催した。

⑦ 症例スクリーニング

急性心不全患者が搬送される都度、症例スクリーニングを実施した。

⑧ 症例登録

今年度は、7症例の仮登録を行い、スクリーニング検査等の結果、5症例の本登録を行った。仮登録から本登録に至らなかった症例は2症例で、選択・除外基準に合致しなかった（Hbの値）ことが本登録に至らなかった理由である。

⑨ 症例管理

症例管理ファイルを作成し、5症例の管理を行った。4症例が治験中であり、1症例が中止となった。中止となった理由は、倫理的問題（転院希望）である。

⑩ 安全性情報管理

当施設の重篤な有害事象に関する報告はない。また、他施設からの重篤な有害事象報告の確認および当局報告必要性の判断を行った。

⑪ モニタリング対応

ベルメディカルシステム社による施設モニタリングへの対応を行った。

⑫ 各種推進会議

治験調整事務局により開催される各種推進会議に参加し、討議を行った。

4. 考察

当院では初となる医師主導治験における準備、症例登録を手探りで進めた。前述の通り院内の実施体制の整備等にかかなりの時間を要したため、実質的には平成26年1月からの症例登録開始となり、本年度は5症例の登録である。今後は症例の選定を慎重にしつつ積極的にエントリーしていかないといけないと考える。すべての作業が初めてであるのでその都度各部門と調整が必要であるが徐々にならしていく必要があると考えている。しかしすべての業務が医療の発展に寄与しているという自負を持ちつつ遂行しなければいけないと思われる。

5. 結論

急性心不全治療に、臓器保護という新しいコンセプトを組み入れた医薬品開発を目指した治験に参加し、急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の6か月後の予後改善効果が得られるか否かを、明らかにすることを目標に、治験への準備および症例登録を進めた。

6. 研究発表

特になし

7. その他

特になし

テムシロリムス
総括研究報告書

卵巣明細胞腺癌に対するテムシロリムスを含む化学療法の有効性及び安全性に関する研究

所属 埼玉医科大学国際医療センター

研究者 藤原 恵一

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 東京慈恵会医科大学附属病院 産婦人科 落合 和徳
- (2) 鹿児島市立病院 産婦人科 波多江 正紀
- (3) 慶應義塾大学病院 産婦人科 青木 大輔
- (4) 近畿大学医学部附属病院 産婦人科 万代 昌紀
- (5) 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 温泉川 真由
- (6) 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 婦人科部 齋藤 俊章
- (7) 鳥取大学医学部附属病院 女性診療科 板持 広明
- (8) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科 野河 孝充
- (9) 国立大学法人東北大学病院 臨床試験推進センター 高野 忠夫
- (10) 北海道大学病院 婦人科 櫻木 範明
- (11) 岩手医科大学附属病院 産婦人科 杉山 徹
- (12) 新潟大学医歯学総合病院 産婦人科 榎本 隆之
- (13) 琉球大学医学部附属病院 産科婦人科 青木 陽一
- (14) 兵庫県立がんセンター 腫瘍内科 松本光史
- (15) 静岡県立静岡がんセンター 婦人科 武隈 宗孝
- (16) 北里大学 薬学部 竹内 正弘
- (17) 北里大学臨床研究機構 臨床コーディネーティング部 青谷 恵利子

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（Ⅲ期またはⅣ期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第Ⅱ相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

Ⅲ期もしくはⅣ期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとしての承認事項一部変更承認申請を目指す。

2. 方法

米国GOG-0268試験を、我が国において医師主導治験として行うための体制整備を行うためには、北里大学臨床研究機構、臨床試験コーディネーティング部と密接な連携が不可欠であるため、委託契約を結んだ。また、米国で施行中の臨床試験が、我が国における医師主導治験として成り立つようにするため、GOGに対して、我が国の保険制度、薬事承認制度、医師主導臨床試験遂行体制の違いを説明し、協力を求めた。

薬剤投与方法は、以下の通りとした。

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1
カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1
テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8
以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)
この期間中に進行が見られなかった場合、
テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

2013年9月2日、日本国内での目標45症例の登録を、2014年1月6日、GOG全体での目標90症例の集積を終了した。国内での症例登録期間は、目標（2013年6月末）より約2か月延長での終了となった。

症例登録推進にあたり、参加施設のみでは症例集積が困難であると考えられたため、他の医療機関向けに試験紹介パンフレットを作成した。また、患者向けの募集パンフレットを作成し、各実施医療機関のIRB審議を経た後に併せて配布した。配布にあたり、JGOGのネットワーク、がん患者会の協力を得た。登録期間中、実施医療機関に計19症例の紹介があり、うち15症例の登録実績につながった。

2013年7月18日～7月21日にサンアントニオで、2014年2月6日～2月9日にサンディエゴで開催されたGOG semi-annual meeting注) に出席し、全体の進捗状況および、試験管理や問題点について情報交換を行った。

注) GOGは2014年3月1日をもって、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) 、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) と統合し、NRG Oncologyに名称を変更した。

国内の進捗状況の確認、症例管理や安全性に係る留意事項等、情報の徹底を目的として、GOG Japan委員会を以下の通り開催した。

2013年4月12日
2013年6月7日
2013年7月12日
2013年9月20日
2013年11月8日
2014年2月14日

4. 考察

卵巣明細胞癌Ⅲ/Ⅳ期という、極めてまれな腫瘍に対するtemsirolimusの第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始した。当初、症例登録の進捗に懸念があったが、施設数の拡大、JGOGを通じた施設への情報提供などが効を奏し、比較的順調な進捗により、本邦より予定していた45症例の登録が完了したが、先行していたGOGよりも早く終了したことは評価出来ると考える。約1年後に行われる解析結果が待たれる。

これまで発現した未知の重篤な有害事象としては、平成25年3月21日に発生した、穿孔性虫垂炎があげられる。本剤の作用機序のひとつに血管新生抑制作用の可能性が含まれているので、今後も腸管穿孔の発生頻度の推移には注視しながら治験を継続していく方針である。

モニタリング、監査では治験全体の継続に影響を及ぼすような問題点は指摘されておらず、治験の進捗は順調といえる。

5. 結論

進行卵巣明細胞癌に対する初の分子標的薬であるtemsirolimusを、TC療法との併用後維持療法として投与する第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始し、登録を終了した。解析結果が待たれる。

6. 研究発表

なし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所属 埼玉医科大学国際医療センター

研究者 藤原 恵一

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

- | | | |
|--------------------|--------|--------|
| (1) 埼玉医科大学国際医療センター | 婦人科腫瘍科 | 長谷川 幸清 |
| (2) 埼玉医科大学国際医療センター | 婦人科腫瘍科 | 黒崎 亮 |
| (3) 埼玉医科大学国際医療センター | 婦人科腫瘍科 | 西川 忠暁 |

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例(Ⅲ期またはⅣ期)に対して、従来の標準治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用)に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第Ⅱ相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

Ⅲ期もしくはⅣ期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用)に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指す。

2. 方法

臨床試験支援センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。また、医師主導臨床試験に登録した患者でも、進行明細胞癌と診断された症例に対しては、本治験に参加できるよう、あらかじめ説明するための文書を作成し、治験審査委員会、病院IRBで承認された。

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1
カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1
テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8
以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)
この期間中に進行が見られなかった場合、
テムシロリムス 25 mg点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

今年度には3名の登録を予定していたが、適格症例がなく、登録が終了した。候補症例は2例あったが、1例は術後の低アルブミン血症が遷延し、適格基準を満たさなかった。1例は、同意取得に至ったが、免疫組織染色ERが陽性であったため不適格となった。

極めてまれな症例であり、当科のみでは症例集積が困難であると考えられたため、症例紹介の依頼パンフレットを作成し、地方研究会の機会に配布した。また、年2回行われる日本婦人科腫瘍学会などの全国学会に、JGOGのブースを出展し、ポスター掲示を行うと共に、パンフレットを配布し、日本全国の腫瘍専門医に本治験の衆知を図り、症例紹介を依頼した。また患者向けの募集パンフレットを作成し、患者団体を通じた啓発に努めた。

2013年7月18日～7月21日にサンアントニオで、2014年2月6日～2月9日にサンディエゴで開催された、GOG semi-annual meeting注) に出席し、本治験(GOG-0268試験)が順調に遂行できるよう、全体の進捗状況および、安全性情報と問題点について情報交換を行った。

注) GOGは2014年3月1日をもって、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) と統合し、NRG Oncologyに名称を変更した。

国内の進捗状況の確認、症例管理や安全性に係る留意事項等、情報の徹底を目的として、GOG Japan委員会を以下の通り開催した。

2013年4月12日

2013年6月7日

2013年7月12日

2013年9月20日

2013年11月8日
2014年2月14日

4. 考察

卵巣明細胞癌Ⅲ/Ⅳ期という、極めてまれな腫瘍に対するtemsirolimusの第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始した。当初、症例登録の進捗に懸念があったが、施設数の拡大、JGOGを通じた施設への情報提供などが効を奏し、GOG Japan, GOG全体としては目標症例の登録を終了した。当科では全期間を通じて4例の候補症例があったが、残念ながら適格症例がなかった。

これまで発現した未知の重篤な有害事象としては、平成25年3月21日他施設で発生した、虫垂穿孔があげられる。本剤の作用機序のひとつに血管新生抑制作用の可能性が含まれているので、今後も腸管穿孔の発生頻度の推移には注視しながら治験を継続していく方針である。

モニタリング、監査では大きな問題点は指摘されておらず、治験の進捗は順調であり、約1年後のGOG全体解析の結果が待たれる。

5. 結論

進行卵巣明細胞癌に対する初の分子標的薬であるtemsirolimusを、TC療法との併用後維持療法として投与する第Ⅱ相試験を医師主導治験として開始し、登録が順調に終了した。当科からの症例登録ができるよう、最大限の努力をしたが、適格症例がなかった。

6. 研究発表

なし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所属 鳥取大学医学部附属病院

研究者 板持 広明

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

鳥取大学医学部附属病院	北野博也
同上	大石徹郎
同上	島田宗昭
同上	佐藤慎也
同上	浪花 潤
同上	佐藤誠也

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチを行う。

1. 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する。試験治療の有用性が認められた場合、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録（現在、2例の登録）を目標としている。

2. 方法

治験管理センターを中心に、病棟および外来、薬剤部、化学療法室における情報共有をおこない、スムーズな本治験の遂行を目指している。

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである。

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。（サイクル1-6）

この期間中に進行が見られなかった場合、テムシロリムス 25 mg点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与。病状進行がない限り11サイクルまで継続する。（サイクル7-17）

鳥取大学医学部附属病院がんセンターにJGOG Tissue Bankを設置。組織保存設備を整備し、各施設から提出される組織およびプレパラートの受け入れをおこなっている。

本試験をおこなっているGOGのBusiness Meetingに積極的に参加し、試験に関する最新情報を得て国際共同臨床試験のスムーズな遂行を目指す。

3. 結果

当院より2例の症例登録をおこない、試験治療をおこなっている。

平成24年8月 スクリーニング症例1例。組織の免疫染色で適格基準を満たさず。

平成24年9月19日 本施設として1例目の症例登録をおこなった（他院からの紹介）。

平成25年5月 スクリーニング症例1例。組織の免疫染色で適格基準を満たさず。

平成25年8月20日 2例目の症例登録をおこなった。

平成26年3月現在 1例は試験終了。1例は試験治療を継続中。

JGOG Tissue Bankとして、鳥取大学医学部附属病院がんセンターに届いた検体の保存および管理をおこなっている。2月28日現在、本邦より45例が登録されており、これらのホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックまたは未染色スライド（各症例20枚）を受理している。Tissue Bankでは検体の種類、数量および状態を評価、受理時の情報とともに適切な条件下で検体を補完する。また、GOG統計・データセンターとの共同作業を介し、検体の識別子、情報、状態および品質を定期的に照合する。

4. 考察

医師主導治験の実施研究として院内での本治験施行体制整備を行った。平成25年度はスクリーニングにおいて対象症例が2例あり、1例を本試験に登録した。1例は適格基準を満たさなかった。対象となる疾患は比較的少ないことから、当院の患者情報に目を配るだけでなく、本院の関連施設に試験案内および対象症例の紹介依

頼を定期的におこない、目標症例の確保に努めている。

GOG Business Meetingに参加して、米国での臨床試験実施状況および試験の問題点等について、直接説明を聞いたことは有意義であった。卵巣癌治療における欧米とのドラッグラグが問題となっている現状で、本邦におけるエビデンスを構築するためには、本試験の完遂が不可欠である。試験遂行においては、GOGとの連携を深めることが重要と考えられた。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。適格症例を現在、当院から2例を登録し、試験継続中である。患者紹介依頼を近隣施設に広く行うことが最優先事項である。また、安全性情報の管理、共有を徹底する必要がある。

6. 研究発表

現在のところ、本研究による成果の発表はない。

7. その他

平成26年2月6日から2月8日に米国サンディエゴで開催されたGOG Semi-Annual Meetingに1名が参加した。GOG-Japan Meetingでは、GOG268試験の主任研究者であるDr. Farleyとディスカッションをおこなった。卵巣明細胞腺癌に特化したGOG268試験では、日本および米国から各45例の症例登録が終了し、Rare tumorに対する前向き第III相試験の症例集積を完遂することができた。Temsitrolimusは卵巣癌に対する分子標的薬の有望な候補として期待される。今後は治療継続とデータの解析をおこなっていく。

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所属 岩手医科大学附属病院

研究者 杉山 徹

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

岩手医科大学附属病院	産婦人科	竹内 聡
岩手医科大学附属病院	産婦人科	三浦 史晴
岩手医科大学附属病院	産婦人科	庄子 忠弘
岩手医科大学附属病院	産婦人科	利部 正裕
岩手医科大学附属病院	産婦人科	小見 英夫

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬は米国がん研究所（NCI）から直接輸入する。プライマリーエンドポイントは12ヶ月目の無再発率を過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは登録期間中に3例の登録を目指す。

2. 方法

治験管理センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1 (アルコール不耐性患者においてはドセタキセル60 mg/m²に変更可)

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

前年度よりの登録症例1例は、平成25年3月に、本治験関連施設である北海道大学病院へ転院となり、同所にてプロトコール治療（維持療法）を継続されていたが、progressive diseaseとなりプロトコール治療中止、現在は後治療が行われている。

本年度は、新規に、候補症例2例があり、適格基準を満たし登録（平成25年3月26日、5月14日に登録）した。2名ともプロトコール治療を開始した。現在、1名はprogressive diseaseのため、プロトコール治療を中止、後治療を開始している。残り1名は、治療フェーズを終了し維持フェーズを継続中である（平成26年2月28日現在）。国内においては、予定症例数（45例）の登録が完遂され、登録を平成25年9月2日に終了した。現在維持治療フェーズにて治療継続中であり、安全性報告が2週ごとに行われている。また、本年度の、冬季のGOG（なお、GOGは、米国の乳がんグループNSABP、放射線治療グループRTOG、と合併しNRGと改称2014/3/1より）ビジネスミーティングが平成26年2月6日～9日（カリフォルニア州：サンディエゴ）にて行われ、本研究のスタディチェアであるDr. Farleyと情報交換（USの登録状況、投与状況、有害事象発生頻度、重篤な有害事象発生頻度）がおこなわれた。それによると、米国も予定登録数を見たとし、本臨床試験は、日米両国とも予定通りの登録を終了した。プロトコール治療中の症例があり、引き続き来年度も本臨床試験の継続が承認された。

4. 考察

本年度は、当院として第2, 3例目を登録することができた。

当科では、各疾患に対する臨床試験に優先順位を付けてスクリーニングしている。本試験は、卵巣がんに対する臨床試験では最優先としてスクリーニングを行った。

いずれの症例も、傍大動脈リンパ節転移の症例であり、特に第2例目は、凝固系の異常があったが、抗凝固療法により手術療法が可能であった。術後も抗凝固療法を継続しつつ、適格基準を満たしたため登録可能であった。併用治療中は病勢の進行は認めなかったが、維持療法において肝臓に新規病変が出現しPD判定となりプロトコール治療を終了、現在後治療を行っている。

第3例目は、併用治療を終了し現在維持治療10コース目を施行中である。今後プロトコール治療を継続する予定である。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行予定であった3例は、期限内に登録終了し、現在1例につき、プロトコール治療（維持療法）実施中であり、残り約23週間のプロトコール治療を施行予定である。今後、安全性情報を再確認しつつ残りのプロトコール治療を完遂し、観察期間に入る予定である。

6. 研究発表

なし

7. その他

特記事項なし

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所属 東北大学病院

研究者 高野 忠夫

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

東北大学大学院医学系研究科・八重樫 伸生
東北大学大学院医学系研究科・新倉 仁
東北大学病院・永瀬 智
東北大学病院・海法 道子
東北大学病院・田中 創太
東北大学病院・永井 智之

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行う。

1. 目的

1.1 主要目的

1.11 III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と新規に診断された患者において、試験登録から12カ月の無増悪生存割合を用いて試験レジメンの効果を評価する。

1.2 副次的目的

1.21 全生存期間および無増悪生存期間を評価する。

1.22 CTCAE 4.0 版で評価された有害事象の頻度および重症度を調べる。

1.3 探索的目的

1.31 mTORシグナル伝達経路の構成要素 [PTEN、全Aktおよびリン酸化Akt、並びにABCC3 (MRP3)、ABCF2、サイクリンEおよび血管内皮増殖因子 (VEGF)] の免疫組織化学的 (IHC) 発現が転帰もしくは臨床的特徴と関連するかどうか探索する。

2. 方法

Day 1にパクリタキセル 175 mg/m² およびカルボプラチン AUC = 6の投与、またDay 1およびDay 8にテムシロリムス (CCI-779) 25mgの投与を3週間おきに6サイクルまたは病状進行するまで投与する。その後、維持療法としてDay 1、Day 8、Day 15にテムシロリムス (CCI-779) 25mgの投与を3週間おきに7～17サイクル、または病状進行まで継続する。

3. 結果

平成25年2月12日、東北大学病院第3例目登録

平成24年度の登録予定数達成。

平成25年8月17-21日、第87回Gynecologic Oncology Group (GOG) Semi-Annual Meeting (サン・アントニオ) 出席、GOG0268ミーティングを行い、プロトコルについて議論した。

平成25年9月～10月、GOG0268の施設用パンフレットを作成し、関連病院に配付。

平成25年11月 患者さん用パンフレットを作成、配付

平成26年2月6-9日、第88回Gynecologic Oncology Group (GOG) Semi-Annual Meeting (サンディエゴ) 出席、GOG0268ミーティングを行い、プロトコルについて議論した。

4. 考察

患者リクルートは予定通りであり、観察期間中も大きな問題は生じていない。

本研究を通じて、国際共同医師主導治験の経験とノウハウが蓄積されたことを実感している。

今後とも、安全情報の管理・共有を徹底していきたい。

5. 結論

3例の目標症例数登録を達成したが、うち2例は再発・進行しプロトコル治療を終了した。現在1例のみが継続中である。これまで通り、プロトコルを遵守して投与継続を行いながら、安全性情報の管理、共有を徹底する。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 東京慈恵会医科大学附属病院

研究者 落合 和徳

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	岡本 愛光
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	山田 恭輔
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	高倉 聡
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	矢内原 臨
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	斎藤 元章

<研究要旨>

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1) 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指す。

2) 方法

臨床試験支援センターを中心に、本年度も院内における本治験遂行体制を引き続き整備した。また、プロトコル改訂毎に当院オリジナルの同意説明文書（意識版）を改訂を行い、治験審査委員会で承認された。

本治験における薬剤投与方法は、以下の通りである。

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3) 結果

1例目：平成25年8月6日、17サイクル目最終投与。その後経過フォローを行っていたが、平成26年1月に再発。紹介元の病院にて治療を行うことになった。

2例目：平成25年4月2日より治験薬投与開始。7月に6サイクル目開始であったが原病の増悪により治験中止。入院が必要であったためSAE報告を実施。

3例目：平成25年6月4日より治験薬投与開始（他院からの紹介患者）。大きな有害事象もなく現在も投与継続中。

4例目：平成25年8月7日より治験薬投与開始（他院からの紹介患者）。大きな有害事象もなく投与を行っていたが平成26年3月に病状進行のために10サイクルにて治験中止。

なお、本年度においては術前・術中の状況から他に2例の候補患者があったものの、適格規準に該当せず本治験への登録には至らなかった。

<2例不適格理由>

①抗原検査以外の開始規準満たさず

②抗原検査(ER(+))

4) 考察

本研究の対象となるIII・IV期症例が少ないことのみならずER, WT-1などの特染で条件が適合しない症例があることが本研究症例集積上の問題点であった。結果的に当院での症例において登録には至らなかったが、関連施設から紹介を受けることで、目標症例数を上回る4例の症例登録ができた。

5) 結論

本年度は3例の投与開始があり、1例は4月1日現在、治療継続中である。
引き続き治験が円滑に進むよう調整を行い、また安全性情報の管理、共有を徹底する。

6) 研究発表
なし

7) その他
特記事項なし

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所 属 慶應義塾大学病院

研究者 青木 大輔

研究期間 平成25年4月1日 ～ 平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 慶應義塾大学病院・進 伸幸
- (2) 慶應義塾大学病院・片岡 史夫
- (3) 慶應義塾大学病院・野村 弘行

研究要旨

卵巣明細胞腺癌に対する有効な新規薬物療法を模索するため、テムシロリムスを含む化学療法の有効性及び安全性を第Ⅱ相試験で検証する。この目的のため、本研究を医師主導治験として実施する。

1. 目的

卵巣悪性腫瘍の中での明細胞腺癌は、本邦においてその占める割合が増加しているが、他の組織型と比較し標準的化学療法の奏効率が低く、予後が不良である。テムシロリムスは、卵巣明細胞腺癌と病理組織学的にも分子生物学的にも性質が似ている腎明細胞腺癌に対して有効であり、卵巣明細胞腺癌の治療においても有効である可能性が指摘されている。

米国Gynecologic Oncology Group (GOG) が計画・実施する本臨床試験を、参加要件を満たした国内施設において医師主導治験として実施し、テムシロリムスを含む化学療法の有効性及び安全性を検証するとともに、テムシロリムスの卵巣明細胞腺癌に対する適応拡大を目指す。

2. 方法

本研究を医師主導治験として実施するにあたっての体制を維持し、適格症例の組入れと試験治療の実施、安全性情報の管理を行う。

3. 結果

院内での本治験実施体制を維持し、昨年度に本治験に組み入れた2名の被験者の試験治療を継続した。また、平成25年3月に同意を取得した1症例の試験治療開始、及び、平成25年8月に1症例の患者を新たに本治験に組み入れ、試験治療を開始した。これらにともない、治療の進捗に応じてNCIに対して薬剤輸入を申請し治験薬を搬入した。また、各症例の臨床情報につき症例報告書を作成し、オンサイトモニタリングおよび施設間監査を受け入れた。

実施計画書、説明同意文書の変更の際には、IRB審議を依頼した。

本治験およびテムシロリムスに関連した安全性情報につき、研究者間で共有するとともに、速やかにIRBへ報告した。

4. 考察

過去の国際共同医師主導治験を実施した経験から、現在治験参加中の被験者について、安全面に十分な配慮をしつつ、実施計画書に従った治療および追跡調査が滞りなく実施できた。本治験の対象となる症例数は多くないが、関連施設からの患者紹介受け入れを行うことで予定の組入れ症例数を確保することができた。今後も引き続き本治験およびテムシロリムスに関連した安全性情報を管理、共有していく必要がある。

5. 結論

本研究を医師主導治験として実施するにあたっての必要な各種手続きを適切に行い、被験者の組入れおよび試験治療を実施した。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

特記すべきことなし。

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所 属 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
研究者 野河 孝充
研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

四国がんセンター・竹原 和宏
四国がんセンター・横山 隆
四国がんセンター・松元 隆
四国がんセンター・白山 裕子
四国がんセンター・小島 淳美
四国がんセンター・大亀 真一

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期あるいはIV期）に対して、従来の標準両方（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更申請を目指す。本試験は米国Gynecology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOG試験の臨床試験における明細胞腺癌でも成績と比較する。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうか比較するためのトランスレーショナルリサーチを行うこととなった。

1. 目的

III期もしくはIV期の卵巣癌明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更申請を目指す。本年度当院からは新規患者1例の登録を行った。

2. 方法

本治験における薬剤投与方法は、以下の通りである。

パクリタキセル 175mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチン AUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続とする（サイクル1-6）。

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週毎に投与。病状進行がない限り11サイクルまで継続する（サイクル7-17）。

3. 結果

登録症例は平成25年5月に子宮および両側付属器摘出術、大網部分切除、腹腔内腫瘍摘出術を施行し、明細胞腺癌と診断した。肝実質に3か所、肺、傍大動脈リンパ節に転移を認めており、テムシロリムスを用いるGOG試験に関する説明を行った。6月に同意を取得、試験に登録し、治療を開始した。4サイクル施行後に、画像検査でPRが得られ、11月からテムシロリムス単剤による維持療法へと移行した。重篤な有害事象は見られず、経過も良好であったが、12月に2サイクル目を施行した後にPDと判断し、試験を終了した。

4. 考察

当院における治験薬の供給および管理、使用に関しては、計画を遵守することができた。国内関連機関および院内各部署で十分な協力、連携が行われ、医師主導治験を安全に実施できることが確認できた。今後は臨床試験全体でのテムシロリムスの有用性についての研究結果の解析が待たれる。

5. 結論

本研究の整備された体制を維持しながら、今後も安全性情報の管理、共有を徹底する必要がある。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所属 鹿児島市立病院

研究者 波多江 正紀

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

鹿児島市立病院産婦人科 中村俊昭
鹿児島市立病院産婦人科 山本文子
鹿児島市立病院産婦人科 川畑宜代

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例(III期またはIV期)に対して、従来の標準治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用)に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と引き続き維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第II相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指すものである。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとるといふ、特異な国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入提供された。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較することである。さらに、日米間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも平行して行うこととなった。

1. 目的

III期もしくはIV期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用)に、更にテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が確認された場合にはオーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは3例の登録を目指すこととした。

2. 方法

当院治験管理室を中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。また、進行明細胞癌と診断された症例が本治験に参加できるよう説明文書を作成し、院内治験審査委員会で承認された。本治験における薬剤投与法は以下の通りである。

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1 カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1
テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8 以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、テムシロリムス 25 mg点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

当院としては3名の登録を予定していたが、平成25年9月2日登録終了までの間に1名が登録された。明細胞癌の進行がんは極めてまれであるため、当院のみの症例集積では限界があると判断し、対策を講ずることとした。症例紹介の依頼パンフレットを作成し、鹿児島市医師会の通信ファックスにて、県内の婦人科腫瘍を取り扱う施設、および一般産婦人科施設の全てに対し、該当症例もしくは要件に近いと想定される症例がある場合には、ご紹介いただけるよう要請書面を配布した。また、日本婦人科腫瘍学会などの全国学会において、主幹施設である埼玉国際医療センターとともにJGOGのブースに参加し、ポスター掲示を行うとともに、パンフレットを配布し、日本全国の腫瘍専門医に本治験の重要性の紹介と試験デザインの衆知を図り、症例紹介を依頼した。患者向けの募集パンフレットを作成し、当院外来にも掲示した。

残念ながら、近隣施設よりの紹介は得られず、効果が限定的であったと考えられる。

患者紹介依頼の案内パンフレットに従い、学会及び鹿児島での癌治療に関わる婦人科腫瘍医に直接症例の紹介を再度依頼するなど努力を重ねてきた。本来この条件を満たす症例の絶対数が少ないことの反映と思われるが、症例の集積は当院が直接関わったもの以外の症例登録を獲得することができず、試験全体としては45例目の登録をもって登録終了とのアナウンスが平成25年9月2日であった。

当院で登録した症例は、治療中にgrade 3の高血圧とgrade 3の高トリグリセライド血症を来し、治験薬であるテムシロリムスの投与量の減量とそれぞれ内服治療とを併せて行い平成25年5月15日に治療終了となった。grade 3の高血圧に対しては降圧剤アムロジピンOD錠の内服を行い、治療終了後も4か月内服を継続した。grade 3の高トリグリセライド血症は抗高脂血症薬ゼチーア錠の内服にて治療中コントロールし、治療終了とともに内服も終了し現在も安定している。その後もfollow upは継続しているが、現在までに再発は認めない。

平成25年7月サンアントニオで開催された87thGOG Business Meetingでは、GOGJAPANとして共同研究を実施している臨床試験について会場ホテル内でGOG Japan closed meetingが行われた。波多江もpresentationを行い、それぞれの臨床試験の理解と問題点をstudy chairを交えて検討した。テムシロリムスによる明細胞卵巣癌に対する検討では、進行症例が少なく集積が遅れつつ在るも、米国からも集積がそれなりに進んでいることが示された。テムシロリムスの注意すべき有害事象にも喚起がなされ、更なる症例の集積に努力しようとの一致した意見が提出された。また、平成26年2月サンディエゴで開催されたNRG Business Meetingでは、本治験(GOG268試験)の集積が終了となり、現在の臨床試験の進捗状況を確認し、数ヶ月内に何らかの中間成績が示されるものとの確認がなされた。

本邦における進捗状況の確認，安全性情報の徹底を目的として，平成25年6月7日(金)平成25年7月12日(金)平成25年9月20日(金)平成25年11月8日(金)平成26年2月14日(金)にGOG Japan委員会が開催され，これに参加した。この中で，当該症例の有害事象についても討議を行い，本邦からの登録症例の現状を確認した。

4. 考察

今年度は，卵巣癌に対する分子標的薬Bevacizumab(Avastine)の承認が得られ，卵巣癌のfirst lineでのAvastin併用効果を期待して，治療実績が積み上げられてくるものと思われる。しかし卵巣明細胞癌に対するこれらの併用療法は，まだ未知の分野に近く，これから対象をしばった臨床研究が示されてくるものと思われる。本治験薬テムシロリムスは，卵巣癌の中でも進行卵巣明細胞癌をターゲットとした初の分子標的薬である。テムシロリムス併用TC療法でのadverse eventはGrade 3以上のものは，leukopenia, thrombocytopenia, nerutropenia, anemiaなどの血液系のもの，あるいはgastrointestinal, metabolism/nutrition, vascular disorderであったが，管理可能な範囲のものであり，今後の治療成績そのものの発表が期待される。

5. 結論

進行卵巣明細胞癌に対する初の分子標的薬であるテムシロリムスを，TC療法との併用後維持療法として投与する第II相試験を医師主導治験として開始し，登録が終了した。GOG data centerから近日中に成績が報告される予定であるが，当院で登録した患者の経過を丁寧に追いながら慎重にfollow upを継続していきたい。

6. 研究発表

特になし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所属 北海道大学病院

研究者 櫻木 範明

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

北海道大学病院・婦人科・渡利英道
北海道大学病院・婦人科・保坂昌芳
北海道大学病院・婦人科・加藤達矢
北海道大学病院・婦人科・三田村卓
北海道大学病院・婦人科・小田切哲二

研究要旨

本試験は、化学療法抵抗性の卵巣明細胞腺癌進行症例（III期またはIV期）に対して、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価する第Ⅲ相試験である。本試験を医師主導治験として行い、オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。本試験は米国Gynecologic Oncology Groupが行う臨床試験GOG-0268試験に参加する形をとる、国際共同医師主導治験であり、治験薬はNCIから直接輸入する。Primary Endpointは12ヶ月目のProgression-free rateを過去のGOGの臨床試験における明細胞腺癌での成績と比較する。さらに、日間で明細胞腺癌の性質が異なるかどうかを比較するためのトランスレーショナルリサーチも行うこととなった。

1. 目的

鵜期もしくは鶉期の卵巣明細胞腺癌と診断された初回治療例の患者を対象に、従来の標準治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用）に、テムシロリムスの併用と維持療法を追加し、その有効性と安全性を評価し、有用性が認められた場合オーファンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは5例の登録を目指す。

2. 方法

臨床試験支援センターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備した。

本治験における薬剤投与法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m² 点滴静注 Day 1

カルボプラチンAUC 6 点滴静注 Day 1

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8

以上を3週間毎に投与し、病状進行がない限り6サイクルまで継続する。(サイクル1-6)

この期間中に進行が見られなかった場合、

テムシロリムス 25 mg 点滴静注 Day 1, 8, 15を1サイクルとし、3週間毎に投与し、病状進行がない限り11サイクルまで継続する。(サイクル7-17)

3. 結果

平成24年7月4日：1例目（識別番号109-0268-008）より同意取得した。

平成24年7月13日：1例目（識別番号109-0268-008）に治験薬の投与を開始した。

平成24年8月22日：2例目（識別番号109-0268-014）より同意取得した。

平成24年8月24日：2例目（識別番号109-0268-014）に治験薬の投与を開始した。

平成25年1月17日：3例目（識別番号109-0268-024）より同意取得した。

平成25年1月22日：3例目（識別番号109-0268-024）に治験薬の投与を開始した。

平成25年3月11日：識別番号109-0268-012、9コース目終了後に他施設より転院し、当院にて再度同意取得した。

平成25年4月4日：識別番号109-0268-014終了

平成25年5月1日：識別番号109-0268-008終了

平成25年8月28日：識別番号109-0268-012終了

平成26年2月27日：識別番号109-0268-024終了

現在：全例投与終了

4. 考察

医師主導治験の実施研究として、院内での本治験施行体制整備をおこなった。3症例の登録を行い、他院より転院した1例を含めて、計4例すべて投与終了した。2月にGOG Business Meetingに参加して、アメリカ側の研究者と意見交換を行った。

5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備でき、円滑に治験が遂行されている。当院からの症例登録は3例であり、日本側の施設全体で45例の目標症例数を2013年9月に満了した。今後も、安全性情報の管理、共有をさらに徹底する。

6. 研究発表