

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 近畿大学医学部附属病院

研究者 万代 昌紀

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

近畿大学医学部附属病院 産婦人科 中井 英勝  
近畿大学医学部附属病院 産婦人科 小池 英爾

### 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。

### 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例の登録を行い効果、安全性についてプロトコルに従い評価し、経過観察中である。

### 2. 方法

臨床試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方法は、以下の通りである

パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> 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25年7月10日 3例目の症例でプロトコル治療が終了となった。

平成25年9月18日 1例目の症例でプロトコル治療が終了となった。

プロトコル治療に際して大きな逸脱等なく登録した3例とともに安全にプロトコル治療が施行された。

### 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。当科では始めて参加する医師主導治験であったが、治験管理センターや学術支援課などから他科で施行した過去の医師主導治験の手順等を指導してもらったなどの協力を経て短期間に試験遂行ができたものと思われる。現在予定していた3症例の登録・治験薬投与が終了しプロトコルに従って経過観察中である。また試験全体としても予定症例数に達したため新規登録は終了し、現在効果安全性について登録症例の経過観察期間中である。

### 5. 結論

GOG-0268試験を国際共同医師主導治験として遂行する院内体制が整備できた。まれな症例が対象の治験であるが、当院での予定症例数を達成し現在経過観察中である。今後もプロトコルを遵守して安全に臨床試験を遂行することが重要と考える。

### 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 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院

研究者 青木 陽一

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

長井 裕 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院  
稲嶺盛彦 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院  
久高 亘 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院

### 研究要旨

IIIC期の症例を本試験に登録し、試験治療を行いグレード3の発熱性好中球減少症、口腔粘膜炎、咽頭粘膜炎の発症を認めた。テムシロリムス、カルボプラチン、パクリタキセルの3者併用は6サイクル、その後のテムシロリムス単剤投与は2サイクルの投与を行ったが、無進行期間は8か月であった。治療継続のためには各薬剤の減量は必要な状態であり、dose intensity が十分でなかった可能性がある。

#### 1. 目的

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を明らかにする。

##### 1.1 主要目的

1.11 以下の集団で鵝期もしくは鶉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。

1.111 米国の患者

1.112 日本の患者

1.12 ステージIIIまたはIVの卵巣明細胞腺癌と新たに診断された米国および日本の患者の無増悪生存率を比較する。

##### 1.2 副次的目的

1.21 各集団における全生存期間および無増悪生存期間を評価する。

1.22 各集団における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、国籍もしくは臨床的特徴と関連するかどうかを探索する。

1.32 欧米および日本の患者における遺伝子発現プロファイルの違いがあるかどうかを探索する。

#### 2. 方法

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対して、1-6 サイクルまたは再発までの間は、Day 1 および Day 8 にテムシロリムス (CCI-779) 25 mg、Day 1 にカルボプラチンAUC= 6 ならびにパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup> を3週間毎にIV投与する。その後、7-17 サイクルまたは再発までの間は、Day 1 および Day 8、Day 15 (毎週) にテムシロリムス (CCI-779) 25 mgを3週間毎に維持療法としてIV投与する。

#### 3. 結果:

##### 当科症例

今年度もIIIC期の1症例を本試験に登録した。

2013/5/1 本試験同意。

2013/5/9 (day1) Cycle1 Day1としてパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>(267mg/body)、カルボプラチンAUC=6(698mg/body)、テムシロリムス25mgの投与を開始した。Day8 発熱性好中球減少G3、口腔粘膜炎G3、咽頭炎G3が出現 (SAE報告書提出)。Day8のテムシロリムスを20mgに減量し、Cycle1 Day8テムシロリムス投与。

2013/6/19: 2サイクル Day1 テムシロリムス20mg、パクリタキセル (135mg/&#13217;) 206mg減量、カルボプラチン (AUC:5) 582mgで減量投与した。Day3~5にG-CSF予防投与を行った。Day8 テムシロリムス20mg投与。

2013/7/11: 3サイクル Day1 テムシロリムス20mg、パクリタキセル (135mg/&#13217;) 206mg、カルボプラチン (AUC:5) 582mg投与し、Day3~5にG-CSF予防投与を行った。Day8に好中球減少G2、Day12には好中球減少G3が出現。プロトコルでは投与可であったが、患者さんの安全を考慮し臨床的判断で延期したがプロトコル逸脱となった。Day14 好中球減少G4出現したため投与延期し、Day20にday8のテムシロリムス20mgを投与した。

2013/8/13: 4サイクル Day1 テムシロリムス20mg、パクリタキセル (135mg/&#13217;) 206mg、カルボプラチン (AUC:5) 582mgで投与し、Day2~4にG-CSF予防投与を行った。Day8に好中球減少G4が出現し、テムシロリムスの投与を延期した。Day15にday8のテムシロリムス20mgを投与した。

2013/9/10: 5サイクル Day1 テムシロリムス20mg、パクリタキセル (135mg/&#13217;) 206mg、カルボプラチン (AUC:5) 582mgで投与し、Day2~4にG-CSF予防投与を行った。Day8に好中球減少G3、咽頭粘膜炎G2が出現したため投与を延期した。Day15でも好中球減少G3、口腔粘膜炎G2が認められ、Day18にday8のテムシロリムス20mgを投与した。

2013/10/16: 6サイクル Day1 テムシロリムス15mgに減量し、パクリタキセルは (135mg/&#13217;) 206mg、カルボプラチンは AUC:5 582mgで投与し、Day2~4にG-CSF予防投与を行った。Day8にテムシロリムス15mgを投与した。

2013/11/6: 7サイクル Days 1, 8, 15 にテムシロリムス15mg投与

2013/11/27 : 8サイクル Days 1, 8, 15 にテムシロリムス15mg投与  
2013/12/11 (最終投与日) : 8サイクル終了後のCTにて肝転移を疑う所見が出現。  
2013/12/20 : PET/CTにて新規病変ありPDにて治験終了

#### 4. 考察 :

##### 【治療効果について】

発熱性好中球減少、好中球減少のためテムシロリムスは25mgから15mgまで2段階の減量、カルボプラチン、パクリタキセルは、それぞれAUC5, 135mg/m<sup>2</sup>への1段階の減量が必要であり、dose intensity が不十分であった可能性がある。テムシロリムス、カルボプラチン、パクリタキセルの3者併用は6サイクル、その後のテムシロリムス単剤投与は2サイクルの投与を行ったが、無進行期間は8か月であった。

##### 【発熱性好中球減少症(G3)について】

テムシロリムスの一般的な有害事象として好中球減少が報告されており、添付文書にも記載がある。また、好中球減少は併用薬であるパクリタキセル、カルボプラチンでも起こりうる有害事象であり、治験薬のみによるものかどうかは不明であるが、本事象とテムシロリムスとの因果関係は否定できないと判断した。発熱の原因としては、CT所見から、骨盤腔の腹膜・腸間膜の脂肪混濁と直腸壁肥厚を認めたため、好中球減少に伴う骨盤腹膜炎が疑われ、抗菌薬による治療を継続し軽快傾向にある。

5. 結論 : 本症例において、好中球減少の有害事象は治療を中止するまでの高度のものではなかったが、治療継続のためには各薬剤の減量は必須であり、dose intensity が十分でなかった可能性がある。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

海外渡航報告 (共同研究者の2名が海外渡航)

平成26年2月7日～9日に、米国、サンディエゴのManchester Grand Hyatt を会場として開催されたGOG88th Semi-Annual Meeting へ参加した。Symposium, Scientific Session, 各種ワークショップ、委員会が開催され、GOG Symposium, GOG-Japan委員会、子宮頸癌委員会、プロトコール開発委員会に参加した。GOG-Japan委員会、各種委員会におけるアクティブなディスカッションから、貴重な情報をえることができた。海外渡航の旅費宿泊費は、本研究費より拠出した。

## 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所属 新潟大学医歯学総合病院

研究者 榎本 隆之

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

新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 西野幸治  
新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 西川伸道  
新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 安達聡介  
新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科 八幡哲郎

### 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

ちけんセンターを中心に、院内における本治験遂行体制を整備し、被験者登録ならびに試験治療を行った。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/m<sup>2</sup> 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

昨年度に引き続き、平成25年7月に行われたGOG semi-annual meeting (サンアントニオ)、平成26年3月行われたNRG semi-annual meeting (サンディエゴ)に参加した。その中で当該研究の日本における成果を発表し、また米国の研究責任者との直接の議論を行うことができ、情報の交換～共有を通じて当該研究が円滑に遂行できた。

平成24年8月1日 本院より1例目の被験者登録を行い、同日より試験治療を開始、プロトコルに従って試験治療を終了し、現在経過観察中である。

平成24年8月27日 本院より2例目の被験者登録を行い、平成24年8月30日より試験治療を開始、有害事象のため平成25年8月15日プロトコル治療を中止し、現在経過観察中である。

平成25年3月22日 本院より3例目の被験者登録を行い、同日より試験治療を開始、現在試験治療を継続中である。

### 4. 考察

平成23年度に行った医師主導治験の実施研究としての院内での本治験施行体制整備に引き続き、平成24年度には実際の被験者登録ならびに試験治療を行い、それに引き続いて平成25年度には試験治療の継続を行った。3例の被験者のうち2名で試験治療を終了し、残り1名は現在継続中という状態である。当院は当初3例の被験者登録を目標としており、実際その通りの被験者登録を行うことができ、目標設定は妥当なものであったと考える。また、有害事象報告や安全性情報の確認等も院内連携を図り、遅滞なく行うことができたと思われる。

### 5. 結論

平成23年度には国際共同医師主導治験として遂行する院内体制を整備し、平成24年度には3例の被験者登録を行い、さらに平成25年度は試験治療を実施・継続し、うち2名においては試験治療を終了することができた。残り1例については現在も順調に試験治療を継続中である。被験者保護のため、今後国内のみならず米国との安全性情報の管理・共有を引き続き徹底しながら試験治療を継続する必要がある、そのためには米国でのGOG semi-annual meetingへの参加・情報交換が有用である。

### 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 兵庫県立がんセンター

研究者 松本 光史

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)兵庫県立がんセンター | 婦人科  | 藤原 潔  |
| (2)兵庫県立がんセンター | 婦人科  | 山口 聡  |
| (3)兵庫県立がんセンター | 婦人科  | 長尾 昌二 |
| (4)兵庫県立がんセンター | 腫瘍内科 | 谷岡 真樹 |
| (5)兵庫県立がんセンター | 腫瘍内科 | 尾上 琢磨 |
| (6)兵庫県立がんセンター | 腫瘍内科 | 高瀬 直人 |

### 研究要旨

本試験は、殺細胞性抗癌剤に抵抗性であることが知られる卵巣明細胞腺癌の、特に予後不良な進行例(III期又はIV期)に対して、標準治療であるカルボプラチン+パクリタキセル併用療法に加えて、mTOR阻害薬であるテムシロリムスの併用、及び継続維持療法として投与する治療の有効性と安全性を検証する第二相試験である。この試験により、テムシロリムスの承認事項一部変更申請を目指す、医師主導治験である。本治験は、米国NRG(旧GOG)がリードする国際共同試験GOG268に参加して、米国National Cancer Institute(NCI)よりテムシロリムスの供給を受けて行う。

#### 1. 目的

卵巣明細胞腺癌に対するテムシロリムスとカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法との併用の有効性及び安全性を検討する。当院からは最低3例の登録を目指した

#### 2. 方法

GOG268試験を医師主導治験として行う治験推進研究事業に参加した。

#### 3. 結果

臨床試験の実施を行い、1名の候補者を選定したが、多重癌(甲状腺癌)であることが登録前に判明し、登録を断念した。

適宜安全情報の提出を院内IRBに行い、本研究の試験実施計画書、説明同意文書、標準手順書の更新も行った。

平成26年2月 米国におけるGOG business meetingに主任研究者ならびに分担研究者を1名ずつ派遣し、情報収集及び意見交換を行った。

平成26年2月28日 当院でのGOG監査を施行、問題無く終了した。

#### 4. 考察

本邦の都道府県型がん診療拠点病院である当院において、国際共同試験に参加してNCI-CTEPから薬剤供給を受ける形での医師主導治験は、十分な体制整備と準備、支援を行えば実施可能であると考えられる。

#### 5. 結論

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検討のため、治験推進事業を通じてGOG268試験に参加した。残念ながら当該年度には症例登録を行うことはできなかった。

#### 6. 研究発表

追跡中であり、当該試験については行っていない。

#### 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 独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター

研究者 齋藤 俊章

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

九州がんセンター 婦人科部 岡留 雅夫

### 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。

### 2. 方法

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 175mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 Day1

カルボプラチン AUC 6 点滴静注 Day1

テムシロリムス 25mg 点滴静注 Day1, 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 25mg 点滴静注 Day1, 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25年7月13日 当院2例目 死亡

平成24年10月12日 当院3例目の同意取得

平成24年10月17日 症例登録

平成24年10月18日 投与開始

平成25年6月19日 最終投与 PD中止

平成25年2月20日 当院4例目の同意取得

平成25年2月27日 症例登録

平成25年2月28日 投与開始

～平成26年2月20日 投与継続中

平成25年9月2日 登録終了

### 4. 考察

明細胞癌が出た時点でいつでも入れられる様に体制を整えていた。期間を通して4例を登録出来た事は良かった。よって目標設定も妥当なものであったと考える。現在実施中で好中球減少のAdEERS報告が行われたが、それ以外の重篤な有害事象はなく大きな逸脱もなく実施できた。

### 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。自科の患者情報に目を配るだけでなく、患者紹介依頼を近隣施設に広く行う必要がある。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

## 治験の実施に関する研究[テムシロリムス]

所 属 国立がん研究センター中央病院

研究者 温泉川 真由

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

藤原 康弘 国立がん研究センター  
田村 研治 国立がん研究センター  
清水千佳子 国立がん研究センター  
米盛 勸 国立がん研究センター  
公平 誠 国立がん研究センター  
山本 春風 国立がん研究センター

### 研究要旨

難知性の卵巣明細胞癌III-IV期の術後治療として、パクリタキセル/カルボプラチン併用療法にテムシロリムスを併用する第II相試験である。本試験は米国婦人科腫瘍研究グループ (GOG)により実施されており、日本は医師主導治験として参加している。当院も日本の参加施設として、本治験に参加しており、現在までに6名の患者に説明同意をとり治療を行った。

### 1. 目的

卵巣明細胞癌は既存の抗がん剤に対し抵抗性であり、予後不良の組織型と認識されている。卵巣明細胞癌III-IV期の患者を対象にカルボプラチン/パクリタキセル+テムシロリムス治療の12カ月時点の無増悪生存割合を推定することと、この推定値をこれまでに同じ患者集団を対象としてGOGで行われた先行研究の値と比較することである。

### 2. 方法

卵巣明細胞癌III-IV期の術後にパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>, day 1投与、カルボプラチン AUC=6, day 1投与に加え、mTOR阻害剤であるテムシロリムス 25mg/bodyをday 1, 8投与(いずれも3週毎)を6コース行った後、テムシロリムス 25mg/body day1, 8, 15(3週毎)を11コース施行投与する。

### 3. 結果

2012年8月から試験を開始し、現在、合計6名の患者さんに説明同意をいただき、治療を行った。詳細については、以下の通りである。

58歳女性：2012年7月9日に当院で手術を行い、卵巣明細胞癌IIIC期と診断した。術後、GOG268試験の説明を行い、8月3日に同意を取得し、9月6日から治療を開始した。9月22日に腹痛G3(治験薬との因果関係は否定できず)のため、SAE報告を行った。10月26日に嘔吐G2(治験薬との因果関係は否定できず)のため、SAE報告を行ったが、その後の精査、経過からイレウスG2(因果関係は否定的)に変更した。11月8日に継続の中止をご希望され、治験は中止となった。その後、病状増悪し、地元で緩和ケアを行った。2014年4月25日ご永眠された。

60歳女性：2012年6月19日に当院で手術を行い、卵巣明細胞腺癌IIIB期と診断した。術後、GOG268試験の説明を行い、8月19日に同意を取得し、8月22日から治療を開始した。2013年9月19日までテムシロリムスを投与し、治験治療は終了し現在経過観察中である。

54歳女性：2012年12月3日に卵巣明細胞腺癌IIIB期の診断で他院より紹介され、2013年1月4日に同意を取得し、1月8日から治療を開始し、2014年1月22日で治験治療は終了した。現在、外来で経過観察中である。

57歳女性：2012年12月5日に当院で手術を行い、卵巣明細胞腺癌IIIC期と診断した。2013年1月15日に同意を取得し、1月23日から治療を開始した。2013年8月22日までテムシロリムス投与を行ったが、肺臓炎G2となり中止した。その後、乳癌(因果関係なし)となり、加療を行っている。

58歳女性：卵巣明細胞癌IV期の診断で2013年1月11日に当院紹介受診、1月30日に同意を取得し、2月6日から治療開始、2013年12月10日のCTで病状増悪と判断し、治験治療は中止とした。現在、二次治療中である。

58歳女性：卵巣明細胞癌IIIC期の診断で2013年4月17日に当院で手術を行い、2013年6月1日にGOG268試験の説明を行い、6月18日に同意を頂いた。6月28日~治療開始したが、その後、関節炎、発熱、皮膚症状が出現し、精査したところ既往のベーチェット病の再燃ということであり、治験治療は中止となった。その後、パクリタキセル+カルボプラチンで全6コースを行い、現在、外来で経過観察中である。

### 4. 考察

GOG、GOG-Japanとの共同の試験であり、また、臨床的に必要性の高い試験であることを留意する必要があると考える。

### 5. 結論



現在、当該試験は安全に施行されており、さらなる症例の登録、治療を行うよう予定である。

6. 研究発表

現在までに本研究についての研究発表は行っていない。

7. その他

特記すべき事項なし。

## 治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]

所 属 静岡県立静岡がんセンター

研究者 武隈 宗孝

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

|              |     |    |    |
|--------------|-----|----|----|
| 静岡県立静岡がんセンター | 婦人科 | 平嶋 | 泰之 |
| 静岡県立静岡がんセンター | 婦人科 | 安部 | 正和 |
| 静岡県立静岡がんセンター | 婦人科 | 高橋 | 伸卓 |
| 静岡県立静岡がんセンター | 婦人科 | 田中 | 晶  |
| 静岡県立静岡がんセンター | 婦人科 | 久慈 | 志保 |
| 静岡県立静岡がんセンター | 婦人科 | 米田 | 聡美 |

### 研究要旨

卵巣明細胞腺癌は一般に予後不良組織型として認識されている。悪性細胞の増殖制御に中心的役割を果たすと考えられているmTORは、現在の抗癌剤開発における重要な標的とみなされている。mTOR経路の調節不全は、とくに卵巣明細胞腺癌で明らかになっており、基礎研究の結果から、mTOR阻害剤によるmTOR経路の阻害は、卵巣明細胞腺癌治療に有効である事が判明された。進行した卵巣明細胞腺癌治療に対する標準療法（カルボプラチン、パクリタキセル）に、mTOR阻害剤であるテムシロリムスを併用した3剤併用療法の有効性を検証する。

#### 1. 目的

進行期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。

#### 2. 方法

初回手術後2-12週以内に適格症例を登録。パクリタキセル（175mg/m<sup>2</sup>）+カルボプラチン（AUC=6）を1日目に静脈内投与。2剤に加えてテムシロリムス（25mg）を1日目および8日目に静脈内投与。1サイクルを21日間として6サイクル繰り返す。その後30週間、テムシロリムス（25mg）のみを毎週投与することにより試験治療は終了する。その後最大5年間フォローアップを継続する。

#### 3. 結果

現在試験続行中。日本国内における目標症例数45例の集積が終了した。未知な重篤な有害事象の報告はない。

2014/2/6-2014/2/9にSan Diegoで行われたGOG meetingに参加した。2/7にはGOG Japan Meetingが開催されPIであるDr Farleyと実際にdiscussionすることができた。現在、GOG全体での集積目標である90例の登録を終了し、現在経過を追っているところであることを確認した。

当院では本治験に2例の症例を登録することができた。

#### 4. 考察

現在試験続行中。詳細な考察は結果公表後に行われる。

当院の医師主導治験として、国際共同試験への参加は初めての経験であり、その体制作りなど注意が必要であった。しかし、今回の経験は今後の活動に生かせるものと考えられる。

#### 5. 結論

現在試験続行中。今後の報告される研究成果を期待する。

#### 6. 研究発表

試験終了後詳細な解析が行われた後に研究発表予定。

#### 7. その他

特になし。

オラパリブ  
総括研究報告書

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発

所属 独立行政法人 国立がん研究センター  
研究者 山本 春風  
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

米盛 勸 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院  
鋤柄 多美恵 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院  
柏 康弘 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院  
後澤 乃扶子 独立行政法人 国立がん研究センター  
藤原 康弘 独立行政法人 国立がん研究センター  
竹内 正弘 北里大学

研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験の調整管理を開始した。

1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗HER2治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構であるPARPの異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。この患者集団に対するPARP阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で計画し、平成25年1月8日に治験届を提出し医師主導治験の実施に向けて調整管理を行っていく。

2. 方法

『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発』の計画研究で立案された治験実施計画書に基づいて、医師主導治験が円滑に実施できるように研究事務局体制を整備し、研究の進捗について調整管理を行っていく。

3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

- 1: 平成24年12月16日に独立行政法人国立がん研究センター中央病院において本医師主導治験のキックオフ会議を実施した。本医師主導治験は、国内外未承認薬であるPARP阻害薬 (olaparib) と乳がんでの承認薬であるエリブリンを併用する多施設共同第I/II相試験 (平成25年1月時点で、独立行政法人国立がん研究センター中央病院、国立病院機構大阪医療センター、国立病院機構四国がんセンターの3施設) である。試験実施にむけて、効果安全性評価委員会と独立効果判定委員会の整備を行った。
- 2: 本医師主導治験の調整管理を目的として、各種SOPの整備を実施した。
- 3: 週1回の調整事務局会合を定期開催した。
- 4: データセンター業務を北里大学臨床薬理研究所と契約し本試験の実施に向けて電子情報収集システム構築や登録体制の整備を実施した。
- 5: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構・各実施医療機関との安全性情報の共有・報告体制構築に関する業務を北里大学臨床薬理研究所と契約し、本試験の実施に向けての電子的安全性情報共有システムを構築した。
- 6: 本医師主導治験におけるolaparib薬物動態測定に関して、本治験薬の企業治験における測定系を持つ英国のCovans Laboratoryと交渉を実施し契約を行った。
- 7: 本医師主導治験における探索的目的に関する実施体制を国立がん研究センター研究所において整備した。
- 8: 本医師主導治験の調整管理の目的として、監査体制の整備を国立がん研究センター学際的支援室で実施した。
- 9: 本医師主導治験の調整管理の目的として、モニタリング体制の整備を国立がん研究センター中央病院内の臨床試験支援室で整備を行った。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の事前面談を利用しモニタリング体制・方法等について相談を行った。
- 10: 本医師主導治験の調整管理の目的として、知財関係の検討を独立行政法人国立がん研究センターの知財部門で調整を行い、本医師主導治験の実施に向けて、治験薬提供者と日本医師会治験促進センターと契約内容を検討し契約に至った。
- 11: 本医師主導治験の調整管理を目的とした多地点定期カンファレンス (通常2週に1回) の実施体制を整備した。
- 12: 本医師主導治験の検体搬送の整備を行い、株式会社ハブネットと契約を行った。
- 13: 平成24年10月に独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ治験実施計画書の申請を行い、平成24年11月28日に承認された。
- 14: 本医師主導治験をUMINや日本医師会治験促進センターの試験登録システムに登録した。
- 15: 平成25年1月8日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。
- 16: 平成25年1月22日に治験依頼者より治験薬を受領し、試験実施施設へ初回搬入した。
- 17: 治験実施計画書の記載整備を目的として改訂を行った (第2版: 平成25年5月15日)。
- 18: 平成25年7月1相試験における最高用量レベル (コホート1レベル4) のDLT評価を実施し忍容性ありとなった。
- 19: 平成25年8月6日英国Covance社に薬物動態の回収済サンプルを送付した。

- 20：平成25年7月31日第1回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 21：平成25年8月16日第2回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 22：平成25年9月10日第3回の効果安全性委員会が電話会議で開催され、I相試験のコホート1におけるレベル追加の結論に達し、治験実施計画書の改訂の方針となる。
- 23：治験実施計画書の改訂（第3版）について独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ申請を行い、平成25年10月1日に承認された。
- 24：平成25年10月2日よりI相試験コホート1レベル5の登録を開始した。
- 25：平成25年10月3日英国Covance社より送付した薬物動態サンプルの速報結果を受領した。
- 26：平成25年10月12日『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発』研究班会議が開催され、I相試験の進捗状況、得られている薬物動態・薬力学等の探索的研究結果の速報が報告された。またII相試験の円滑な進捗を目的に試験参加施設の追加（追加3施設、試験実施施設の総計6施設）が協議された。
- 27：平成25年11月12日第II相から参加の追加施設3施設の治験変更届を提出。
- 28：平成25年11月22日、AZ社より治験薬（Olaparib）の追加搬入があった。（新たな用量100mg錠を提供頂く）
- 29：平成26年1月より北海道がんセンターが第I相から参加となった。
- 30：平成26年1月29日より本試験の研究代表者が米盛勸から山本春風に変更となる。
- 31：平成26年3月20日現在、コホート1レベル7が実施されている。

#### [事務局運営]

- ・調整事務局において定期会議（週1回）を調整事務局内で開催した。
- ・調整事務局とデータセンターの定期会議（月1回）を調整事務局内で開催した。

#### [安全性情報管理]

本試験においては、安全性情報管理体制を図1として実施した。安全性情報管理体制については、一部を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に委託して安全性情報管理のSOPに基づいて運用している。

治験薬提供者より受領した安全性情報件数：64件  
 治験実施施設に送付した安全性情報件数：64件  
 医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性情報件数：34件  
 （詳細は表1のとおり）

#### CIOMS 受領件数 2013/1/8～2014/9/30（表1）

|         | CIOMS受領件数 | PMDA報告件数 |
|---------|-----------|----------|
| 2013年1月 | 9件        | 5件       |
| 2013年2月 | 10件       | 9件       |
| 2013年3月 | 14件       | 6件       |
| 2013年4月 | 4件        | 3件       |
| 2013年5月 | 11件       | 4件       |
| 2013年6月 | 4件        | 2件       |
| 2013年7月 | 4件        | 1件       |
| 2013年8月 | 2件        | 1件       |
| 2013年9月 | 6件        | 3件       |

平成25年7月1日の課長通知（薬食審査第0701第21号）を受け、平成25年9月17日に治験届変更を行い平成25年10月1日より安全性情報管理体制を変更した。

治験薬提供者より受領した安全性情報件数：91件  
 治験実施施設に送付した安全性情報件数：91件  
 医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性情報件数：1件（当該治験でのSAE報告のみ）  
 （詳細は表2のとおり）

#### CIOMS 受領件数 2013/10/1～2014/3/18（表2）

|            | CIOMS受領件数   | AZ社 |
|------------|-------------|-----|
| PMDA報告予定件数 |             |     |
| 2013年10月   | 14件         | 7件  |
| 2013年11月   | 10件         | 3件  |
| 2013年12月   | 4件          | 4件  |
| 2014年1月    | 27件         | 14件 |
| 2014年2月    | 21件         | 9件  |
| 2014年3月    | 15件         | 3件  |
|            | 2014/3/18現在 |     |

#### [I相部分の施設間連絡体制]

・I相試験において実施施設（平成25年2月～平成25年12月まで3施設、平成26年1月より4施設）の治験責任医師・分担医師・研究協力者の参加するSafety Review Committee（安全性評価会議：テレビ電話会議）を定期的に開催し（2週間ごと）、調整事務局が開催者となった。（平成26年3月31日現在の実施回：第25回実施済）

#### [試験のモニタリング]

本試験のモニタリングSOPに従い、平成25年1月30日より試験実施施設モニタリングを開始した。On site monitoringの状況は以下のとおりである。

- ・独立行政法人 大阪医療センター：26回実施
- ・独立行政法人 四国がんセンター：16回実施
- ・独立行政法人 国立がん研究センター：30回実施
- ・独立行政法人 北海道がんセンター：1回実施

#### [試験の監査]

本試験の監査SOPに従い、平成25年6月12日に監査を独立行政法人大阪医療センターで実施した。監査報告書が監査者より監査を受けた治験責任医師に提出された。

#### [データセンター業務について]

本試験におけるデータセンターは、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に委託されSOPに従って運営されている。データセンターと調整事務局で①EDCの入力に関するメモランダムが発行

- ②治験実施計画書の改訂に伴うEDCのデザイン変更
- ③毎月1回の定期ミーティングを行い問題解決、状況共有を行っている。

#### [統計解析業務]

本試験においては、I相試験部分、II相試験（試験終了時）において、試験成績の統計解析が実施される。統計解析業務は、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に委託され統計解析業務のSOPにて運用される。平成26年3月31日現在、I相試験実施中であるため解析は実施されていない。

#### [有効性・安全性の評価]

・本試験における安全性の評価は、効果安全性評価委員会があり随時、試験情報の報告を行っている。試験進捗に合わせ計3回の審議がSOPに基づいて以下のとおり行われた。

- 第1回（書面）：平成25年8月13日委員長意見受領
- 第2回（書面）：平成25年8月26日委員長意見受領
- 第3回（会議開催）：平成25年9月10日開催

・本試験のII相部分では有効性評価に関するSOPに基づいて外部評価を行うこととなっている。平成26年3月31日現在、I相試験実施中であるため開催されていない。

#### [薬物動態解析]

本試験では、薬物動態解析を治験薬提供者の試験で測定を担当している英国Covance社の同じ測定系を用いることで委託している。平成25年8月6日に回収済検体216本（12例分）を送付し測定を開始した。随時、検体回収数を見ながら送付していく。

#### [試験施設追加について]

平成25年10月12日の班会議において試験施設の追加が決定された。

参加施設は以下の通り（括弧内は、参加する部分）

- 独立行政法人 大阪医療センター（I・II相）
- 独立行政法人 四国がんセンター（I・II相）
- 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院（I・II相）
- 独立行政法人 北海道がんセンター（I・II相）
- 千葉県がんセンター（II相）
- 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター（II相）

#### [平成26年3月20日現在における症例登録数]

I相試験全体：22例（コホート1のみ）

<第I相：1コホート1レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名（継続症例数）
- ・中止症例数 3名

<第I相：1コホート2レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名（継続症例数）
- ・中止症例数 3名

<第I相：1コホート3レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名（継続症例数）
- ・中止症例数 2名

<第I相：1コホート4レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名(継続症例数)
- ・中止症例数 2名

<第I相：1コホート5レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名(継続症例数)
- ・中止症例数 3名

<第I相：1コホート6レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 3名(継続症例数)
- ・中止症例数 0名

<第I相：1コホート7レベル>

- ・同意取得数 4名
- ・登録症例数 4名
- ・投与症例数 3名(継続症例数)
- ・中止症例数 1名

<各施設の累計投与症例数>

- ・大阪医療センター：9症例
- ・四国がんセンター：2症例
- ・北海道がんセンター：1症例
- ・国立がん研究センター中央病院：10症例

#### 4. 考察

本医師主導治験では、国内外未承認の薬剤を用いた開発であること、薬物動態・薬力学・バイオマーカー等の探索的研究項目を含むこと、多施設で実施する第I相治験であること、乳がんの中における比較的稀な集団であるトリプルネガティブ乳癌を対象としていること等の試験調整管理の困難があるが、体制整備を整え平成25年1月に治験届を提出し、2月からの症例登録が開始できた。Olaparibの併用療法が実施された他剤の臨床試験計画や成績を元に計画を立案したが、EribulinとOlaparibの併用は忍容性が高く、予定された最高用量レベルでDLTは発現しなかった。効果安全性評価委員会においてその時点で得られた情報を総合的に検討が行われレベルの追加が提案され治験実施計画書の改訂が行われた。このように早期相の臨床試験では、実際に得られた結果に基づき科学的・倫理的に慎重かつ適切な判断を行い迅速に研究計画の進捗を行う必要があると考えた。今後、本試験のII相部分における推奨用量の決定についても、効果安全性評価委員会と慎重に検討が行われ、II相試験も円滑に登録が進むことを期待する。また施設数の追加も加わったので、試験の進捗に向けて調整管理を適切に行っていく。

#### 5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験としてOlaparibとEribulinの併用療法によるPhase I/II試験の治験実施計画書に基づき、医師主導治験が円滑に実施できるように調整管理を開始した。平成25年2月より医師主導治験の症例登録を開始した。I相試験における計画時の最高用量レベルにおける忍容性が良好であった。効果安全性評価委員会との協議を経てI相試験用量レベルの追加を行い、I相試験の症例追加登録を開始した。今後、医師主導治験の治験実施計画書に基づく進捗に合わせ調整管理を進めていく。また、II相部分の円滑な登録を目的に施設追加となったのに合わせ、更に多施設の試験体制を確立する。

#### 研究発表

米盛 勲 『周回遅れからの脱出 そして 早期開発への参入』（於：抗悪性腫瘍薬開発フォーラム/日本製薬医学会/第11回日本臨床腫瘍学会学術集会 合同企画 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム/日本製薬医学会/第11回日本臨床腫瘍学会学術集会 合同企画 2013年8月29日(木) 9:15~11:45)

#### 6. その他

無し

## 治験の実施に関する研究[オラパリブ]

所 属 独立行政法人 国立がん研究センター  
研究者 山本 春風  
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

米盛 勲 独立行政法人国立がん研究センター (研究代表者交替 平成26年1月28日)  
鋤柄 多美恵 独立行政法人国立がん研究センター

### 研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤 (Olaparib) を用いた早期探索的医師主導治験を平成25年1月8日に治験届を提出し開始した。

### 1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗HER2治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構であるPARPの異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。したがって、この患者集団に対するPARP阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で行う。

### 2. 方法

研究課題名『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発』の治験計画の研究において計画された第I/II相試験研究計画書に基づいて、医師主導治験を実施する。

### 3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

- 1: 平成24年10月に独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ治験実施計画書の申請を行い、平成24年11月28日に承認された。
- 2: 平成25年1月8日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。
- 3: 平成25年1月22日に治験薬搬入した。
- 4: 平成25年1月24日に独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科においてキックオフ会議を開催 (於: 16Aカンファレンスルーム) した。
- 5: 平成25年2月より I 相試験の症例登録を開始し、国立がん研究センター中央病院の1例目を登録した。
- 6: 治験実施計画書の記載整備を目的として改訂を行った (第2版: 平成25年5月15日)。
- 7: 平成25年7月 I 相試験における最高用量レベル (コホート1 レベル4) のDLT評価を実施し忍容性ありとなった。
- 8: 平成25年7月31日第1回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 9: 平成25年8月16日第2回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 10: 平成25年9月10日第3回の効果安全性委員会が電話会議で開催され、I相試験のコホート1におけるレベル追加の結論に達し、治験実施計画書の改訂の方針となる。
- 11: 治験実施計画書の改訂 (第3版) について独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ申請を行い、平成25年10月1日に承認された。
- 12: 平成25年10月2日よりI相試験コホート1レベル5の登録を開始した。
- 13: 平成25年10月12日『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発』研究班会議が開催され、I相試験の進捗状況、得られている薬物動態・薬力学等の探索的研究結果の速報が報告された。またII相試験の円滑な進捗を目的に試験参加施設の追加が協議された。
- 14: 平成26年1月29日より研究代表者が米盛勲から山本春風に変更となる。
- 15: 平成26年3月20日現在、コホート1レベル7が実施されている。

平成26年3月20日現在における症例登録数

I 相試験全体: 22例 (コホート1のみ)

<第I相: 1コホート1レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名 (継続症例数)
- ・中止症例数 3名

<第I相: 1コホート2レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名 (継続症例数)
- ・中止症例数 3名



<第I相：1コホート3レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名(継続症例数)
- ・中止症例数 2名

<第I相：1コホート4レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名(継続症例数)
- ・中止症例数 2名

<第I相：1コホート5レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名(継続症例数)
- ・中止症例数 3名

<第I相：1コホート6レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 3名(継続症例数)
- ・中止症例数 0名

<第I相：1コホート7レベル>

- ・同意取得数 4名
- ・登録症例数 4名
- ・投与症例数 3名(継続症例数)
- ・中止症例数 1名

<各施設の累計投与症例数>

- ・大阪医療センター：9症例
- ・四国がんセンター：2症例
- ・北海道がんセンター：1症例
- ・国立がん研究センター中央病院：10症例

4. 考察

OlaparibとEribulinの併用療法についての治験実施計画書に基づき症例登録を開始した。Olaparibの併用療法が実施された他剤の臨床試験計画や成績を元に計画を立案したが、EribulinとOlaparibの併用は忍容性が高く、予定された最高用量レベルでDLTは発現しなかった。効果安全性評価委員会においてその時点で得られた情報を総合的に検討が行われレベルの追加が提案され治験実施計画書の改訂が行われた。このように早期相の臨床試験では、実際に得られた結果に基づき科学的・倫理的に慎重かつ適切な判断を行い迅速に研究計画の進捗を行う必要があると考えた。今後、本試験のII相部分における推奨用量の決定についても、効果安全性評価委員会と慎重に検討が行われ、II相試験も円滑に登録が進むことを期待する。

5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験としてOlaparibとEribulinの併用療法によるPhase I/II試験の治験実施計画書に基づいて医師主導治験の実施(症例登録)を開始した。I相試験における計画時の最高用量レベルにおける忍容性が良好であった。効果安全性評価委員会との協議を経てI相試験用量レベルの追加を行い、I相試験の症例追加登録を開始した。今後、医師主導治験の治験実施計画書に基づいて症例登録を進めていく。

6. 研究発表

無し

7. その他

無し

## 治験の実施に関する研究 [オラパリブ]

所 属 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター  
研究者 増田慎三  
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

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科 水谷麻紀子  
独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科 八十島宏行

Eribulin 1.4mg/m<sup>2</sup>とOlaparibの併用第1相試験において、以下の通り、大阪医療センターからは、計9例の登録と治療を実施した。CRCを中心として、院内関係各部署との連携が取れており、PKも滞りなく実施できた。また、試験開始から、全体の進捗も、著明な有害事象なくまた登録も順調に進んでいると考える。

### 1. 目的

進行再発triple negative乳癌において、エリブリンに新規PARP阻害剤であるOlaparibの適切な容量用法を決定する(Phase1試験)。

### 2. 方法

治験実施計画書に基づき、olaparibの容量用法を順次dose escalationしながら、安全性を確認し、最適投与スケジュールを決定する。そのうえで、効果と安全性を評価するPhase2試験に移行する。

### 3. 結果

#### Olaparib容量

レベル1(25mgX2/day)に2例 (最良効果 SD/PD)

レベル2(50mgX2/day)に1例 (最良効果 PD)

レベル3(75mgX2/day)に2例 (最良効果 SD/SD)

レベル4(100mgX2/day)に1例 (最良効果 PD)

レベル5(150mgX2/day)に1例 (最良効果 PD)

レベル6(200mgX2/day)に1例 (最良効果 SD)

レベル7(300mgX2/day)に1例 (効果判定前)

いずれもDLTを経験していない

また、重篤な有害事象も見られずdose escalationを行うことができた

PK/PDサブスタディについてもCRCならびに病棟看護師との連携の元、大きな逸脱なく遂行できている。

### 4. 考察

CRCを中心として、院内関係各部署との連携が取れており、PKも滞りなく実施できた。また、試験開始から、全体の進捗も、著明な有害事象なくまた登録も順調に進んでいると考える。

臨床効果は、8例の効果判定実施症例中、4例でSDを得ており、アントラサイクリン系並びにタキサン系薬剤の既治療例の状況を鑑みると一定の有効性も期待できる(第2相試験への移行が問題ない範囲)と考えられる。近隣施設からの紹介も多く、患者の期待が非常に窺える試験である。

### 5. 結論

来期も安全性をメインに留意しながら、Phase1試験で定まった用法容量で、Phase2試験を滞りなく進めていく。

### 6. 研究発表

未実施

### 7. その他

特記すべきことなし

## 治験の実施に関する研究 [オラパリブ]

所属 国立病院機構 四国がんセンター

研究者 青儀 健二郎

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

### 【研究要旨】

ホルモン受容体発現、HER2タンパク発現がないためホルモン療法、HER2標的分子標的治療が行えず、化学療法も奏効しにくいとされるTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対して有効な化学療法レジメンの確立を目指して、ポリ (ADPリボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害分子標的薬剤OlaparibとEribulinの併用療法の安全性・有効性を明らかにするため、「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第I/II相臨床試験」の研究実施計画書を作成し、登録を開始した。本試験は医師主導型治験であり、医師、CRC、事務部門が体制整備と円滑な実施に取り組んだ。

### 1. 目的

Triple negative typeの手術不能・再発乳がんに対して、PARP阻害分子標的薬剤OlaparibとEribulinの併用療法の安全性・有効性を明らかにするため、「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第I/II相臨床試験」の研究計画を作成し、実施する。

### 2. 方法

当院と国立がん研究センター中央病院、国立病院機構大阪医療センターが共同で、医師主導型治験の形で「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第I/II相臨床試験」の研究実施計画書を作成した。第I相部分ではEribulin 1.4mg/ m<sup>2</sup>, day1, 8+ Olaparib25-100mg bid (コホート1; 持続投与, コホート2; day1-10, コホート3; day1, 2, 8, 9), コホート4; Eribulin 1.1mg/ m<sup>2</sup>, day1, 8+ Olaparib25-100mg bid, day1, 2, 8, 9 で、各投与レベルでの用量制限毒性の発現率から最大耐量から推奨用量を決定し、第II相部分では推奨用量によるEribulin+Olaparib療法の有効性 (奏効割合) 及び安全性を検討する。研究実施計画書の完成に続き、平成25年1月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得て登録を開始した。平成27年12月まで3施設から12～66例の登録を目指す。

### 3. 結果

本試験は平成25年1月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得て登録を開始した。当院は平成25年3月以降2例登録し、現在も登録継続中である。本試験は医師主導型治験であり、医師、CRC、事務部門が体制整備と円滑な実施に取り組んだ。モニタリングも試験計画に基づき順次行っている。また、登録適格症例を重複なく効率的に登録するため、3病院での合同会議や、医師、CRCを中心に2週に1度電話会議を行い、候補症例と登録順番について情報交換を行った。また有害事象の迅速で効率的な共有を図るため、電話会議での確認とデータセンターホームページ上で各施設の有害事象発生連絡確認を義務付けた。さらにtriple negative乳癌症例におけるバイオマーカーの確立も重要な課題であるため、「乳がんに対するエリブリンおよびオラパリブ併用化学療法第I/II相試験に付随する薬物動態および薬力学研究、有効性に関するバイオマーカー探索的研究」も実施することとなり、平成25年2月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得た上で、研究を開始した。当院は現在までに2例登録した。

### 4. 考察

ホルモン受容体発現、HER2タンパク発現がないためホルモン療法、HER2標的分子標的治療が行えず、化学療法も奏効しにくいとされるTriple negative typeの手術不能・再発乳がんを対象にする本試験では、今後2年間で3施設から12～66例の登録を目指す。症例も比較的少なく、登録適格症例を重複なく効率的に登録するため、また有害事象発生情報の共有を行うため、合同会議、電話会議、データセンターホームページでの確認は有効と考える。

### 5. 結論

OlaparibとEribulinの併用療法は、治療困難なTriple negative type症例を対象にしており、有効な治療となる可能性が高い。その安全性・有効性の確認のための本治験の遂行は極めて重要であり、慎重な治験の遂行が望まれる。

### 6. 研究発表

なし

### 7. 特記事項

なし

### 【前年度までに行った本研究の実施状況】

ホルモン受容体発現、HER2タンパク発現のいずれもないためにホルモン療法、HER2標的分子標的治療が行

えず、化学療法も奏効しにくいとされる。このTriple negativeといわれるtypeの手術不能・再発乳がんに対して有効な化学療法レジメンは現在のところ確立していない。この現状下で、Triple negative乳癌の分子生物学的特性をターゲットにした新規治療開発の試みが欧米の臨床試験においてなされている。このtriple negative乳癌ではDNA修復に関与するBRCA1および2の遺伝子変異によりDNA修復機能が落ちており、そのため抗癌剤を含む種々の外的な刺激により障害を受けたDNAの修復の際、ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ(PARP)に依存するケースが高くなるため、PARP阻害は抗腫瘍効果を発揮する可能性が高い(Synthetic lethality理論、Tutt A et al: J Clin Oncol 2009;27(18S):803s)。そのためこのPARPを阻害する分子標的薬剤を抗癌剤と併用する試みがなされており、Olaparibはその有力な候補の一つである。

また平成24年に本邦で上市されたEribulinは、新規抗チューブリン剤とされているが、その詳細な作用機序は明確になっていない。特にtriple negative乳癌症例に対して、他のタイプの乳癌と遜色なく有効性を示すことが臨床試験において確認されている(Cortes J et al: Lancet 2011; 377, 914-923, Kaufman PA et al: SABCS 2012)。したがって現在使用可能な抗癌剤の中ではEribulinはtriple negative乳癌に有効な治療手段と考えられている。

そこでTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対して有効な化学療法レジメンの確立を目指して、この2剤の併用を行うことの安全性・有効性を明らかにすることを企図して、国立がん研究センター中央病院、国立病院機構大阪医療センターと共同で、医師主導治験の形で「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第I/II相臨床試験」の研究実施計画書を作成した。研究実施計画書の完成に続き、平成25年1月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得て登録を開始した。平成27年12月まで3施設から12~66例の登録を目指す。平成25年度は当院から2例の登録を行った。

また、triple negative乳癌症例におけるバイオマーカーの確立も重要な課題であるが、今回「乳がんに対するエリブリンおよびオラパリブ併用化学療法第I/II相試験に付随する薬物動態および薬力学研究、有効性に関するバイオマーカー探索的研究」も本研究と併せて実施することとなり、平成25年2月までに各施設での院内倫理委員会の承認を得た上で、研究を開始し、平成25年度は当院から2例の登録を行った。

#### 【 当該年度の予定 】

医師主導治験「アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するTriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第I/II相臨床試験」において、今後2年間で3施設から12~66例の登録を目指す。今年度は第I相部分を終了し、推奨用量を決定した後、第II相部分に移行し、引き続き登録を行っていく予定である。登録適格症例を重複なく効率的に登録するため、定期的に電話会議を行い、情報交換を行っている。また有害事象の効率的共有を図るため、電話会議での確認とデータセンターホームページ上で各施設の有害事象発生連絡確認を義務付けている。

また同時に「乳がんに対するエリブリンおよびオラパリブ併用化学療法第I/II相試験に付随する薬物動態および薬力学研究、有効性に関するバイオマーカー探索的研究」も登録をすすめていく予定であり、引き続き当院登録症例からも本付随研究に登録を行っていく予定である。