

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究3) 乳癌に対するドセタキセル 100mg/m²を用いた医師主導治験

研究分担者 平田 泰三 岡山大学病院・准教授

研究要旨

本研究では乳癌に対するドセタキセル100 mg/m²の適応拡大を取得することを目的とする研究である。日本人患者における本剤100 mg/m²投与時の情報が不十分であるため、日本人患者での100 mg/m²投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を評価するための医師主導治験を実施する。

本治験で上記のエンドポイントが適切な評価が出来るデザインとなるよう生物統計家、薬物動態専門家、薬事担当と共同で治験実施計画書を作成した。また、治験結果を適切にデータ収集するためのEDCシステムの構築、データの信頼性を担保するためにQA, QCの体制を構築した。平成26年7月に治験開始予定である。

A. 研究目的

本研究では乳癌に対するドセタキセル100mg/m²の適応拡大を取得することを目的とする研究である。現在、ドセタキセルは乳癌に対しては日本では75mg/m²という承認用量であり、海外では検証試験の結果を元に、最大100mg/m²が認められているとともに、国内外のガイドラインでも100mg/m²の推奨の記載がなされている。この乖離の原因として国内第1相試験では、日本人患者における本剤の3~4週間隔投与の薬物動態、忍容性、安全性は90 mg/m²までの検討にとどまっていることがあげられる。そのため、現時点では薬物動態を含めた情報が不十分であり、今後、日本人患者での薬物動態、忍容性、安全性について評価可能な臨床試験成績、エビデンスなどがさらに蓄積される必要があると考えられている。また現

在、日本の臨床の現場においても同用量の投与が求められている。このような現状を踏まえ、日本人患者での100 mg/m²投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を評価するための医師主導治験を実施して、それらの結果により適応拡大を目標とする。

B. 研究方法

進行・再発乳癌患者を対象に総予定症例数9症例として、エンドポイントを100 mg/m²投与時の薬物動態、忍容性及び安全性と設定した。

また、ドセタキセルの有効性及び安全性、並びに薬物動態に影響を及ぼす可能性のあるバイオマーカーを評価する予定である。

主な選択基準は以下の通りとして、被験者の安全性に慎重に対応する。

選択基準

以下のすべての選択基準を満たす患者を選択する。

- (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- (2) 病理組織学的に乳癌と確定診断されている患者
- (3) 手術不能又は放射線療法が不適な再発乳癌患者もしくはステージ 4 期の乳癌患者（測定可能病変の有無は問わない）
- (4) スクリーニング検査時の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) が 0~1 の患者
- (5) スクリーニング検査時の臨床検査で、以下に示す臓器機能を有する患者
 - ・ ヘモグロビン：8.0 g/dL 以上
 - ・ 好中球数：1,500/mm³ 以上
 - ・ 血小板数：100,000/mm³ 以上
 - ・ AST (GOT)、ALT (GPT)：施設基準値上限の 2.0 倍以下
 - ・ 総ビリルビン：1.5 mg/dL 以下
 - ・ 血中アルカリホスファターゼ：施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - ・ 血清クレアチニン：1.0 mg/dL 以下
- (6) 手術後 2 週間以上経過している患者又は前治療が化学療法又はホルモン療法の場合には最終投与日から 4 週間以上、放射線療法の場合は最終照射日から 2 週間以上経過している患者
- (7) 3 ヶ月以上の生存が可能と判断される患者
- (8) HER2 過剰発現を認めない患者（ただし、HER2 過剰発現を認めるが、抗

HER2 療法が適応とならない患者は参加可能とする）

- (9) 前治療として行われた癌に対する治療（手術、放射線治療、抗癌剤など）に関連するすべての臨床的に重要な毒性が、有害事象共通用語規準 [Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver 4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0)] グレード 1 以下まで回復している患者
- (10) 被験者本人から文書で本治験への参加同意が得られた患者

除外基準

以下の除外基準のいずれかに抵触する患者は除外する。

- (1) ドセタキセル、アルコール又はポリソルベート 80 含有製剤のいずれかに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 精神病を有する患者又は精神症状を有しており本治験への参加が困難と思われる患者
- (3) コントロールが困難な感染症（真菌、ウイルス、細菌など）のある患者
- (4) 不安定又は未治療の中樞神経系転移を有する患者
- (5) コントロールされていない心疾患を有する患者 [心筋症、ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association: NYHA) 分類 3 又は 4 度の心疾患、不整脈、不安定狭心症、心筋梗塞を含む]
- (6) 進行・再発乳癌として、ドセタキセルの投与歴を有する患者（ただし、術前・術後の補助化学療法としてドセタキセルを投与し、最終投与から 6

- ヵ月以上経過して再発した場合は参加可能とする)
- (7) ステロイドが臨床的に禁忌であることにより、デキサメタゾンの前投薬ができない患者
 - (8) 同意文書への署名前 5 年以内に乳癌以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者又は乳癌以外の悪性腫瘍の現病歴を有する患者(ただし、基底細胞癌、上皮内癌又は表在性膀胱癌を発症し、適切に治療された場合は参加可能とする)
 - (9) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体陽性の患者、又は慢性活動期の B 型肝炎、C 型肝炎感染 (HBS 抗原陽性又は HCV 抗体陽性) を認める患者 (適格性を確認するための検査は必須とはしないが、治験責任・分担医師が必要と判断した場合には実施する)
 - (10) CTCAE v 4.0 のグレード 2 以上の末梢性ニューロパチーを合併している患者
 - (11) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者

(倫理面への配慮)

本治験では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及びGCP省令を遵守し、以下のように人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意への徹底した対応を行う。

- ・ 治験を実施する前に被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不利益とを比較考量し、期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り本治験を開始・継続する。
- ・ 被験者の人権の保護，安全の保持及び福

祉の向上に対する配慮を最も大事とし、科学と社会のための利益よりもこれを優先する。

- ・ また、本治験では、実施にあたり十分な非臨床試験及び臨床試験に関する情報を得て、試験内容も科学的に妥当であることを確認する。また、治験審査委員会にて、本試験の倫理性，科学性，社会性の審査を行い，承認された治験実施計画書を遵守して本治験を実施する。
- ・ すべての被験者から治験に参加する前に、本治験の詳細（期待される効果と副作用等），従来の治療法，同意撤回の自由などを十分説明し、自由意思によるインフォームド・コンセントを得る。被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は被験者のプライバシーと秘密保全に配慮して保護を行う。
- ・ 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものがあるか否かを問わず、被験者の損失を適切に補償し、その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課すことがないようにする。

C . 研究結果

本治験で上記のエンドポイントが適切な評価が出来るデザインとなるよう生物統計家、薬物動態専門家、薬事担当と共同で治験実施計画書を作成した。また、治験結果を適切にデータ収集するためのEDCシステムの構築、データの信頼性を担保するためにQA, QCの体制を構築した。

平成26年7月に治験開始予定である。

D . 考察

本研究では乳癌に対するドセタキセル100 mg/m²の適応拡大を取得することを目的とする研究である。それらが達成されることにより日本人患者においても標準治療が日常臨床で可能となること、ドセタキセル100mg/m²は標準治療であるためこれを対照群あるいはドセタキセルをベースに併用する臨床試験及び治験には、承認がないことを理由にこれまで日本が参加できなかった試験にも参加が可能となり、医薬品・医療機器の開発の推進につながる可能性が期待される。

E . 結論

進行・再発乳癌患者を対象としたドセタキセル 100mg/m²の医師主導治験の準備を進めることができた。平成26年7月に治験開始予定である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし