

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26年4月1日～平成27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 忠宏
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
岩手医科大学附属病院	産婦人科	永沢 崇幸

研究要旨

本試験は、初回治療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例を登録した。

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2名ともプロトコール治療のうち化学療法との併用フェーズを終了したが、1名はprogressive diseaseのため、プロトコール治療を中止、後治療を開始したが、病勢進行のため平成26年10月25日原死亡した。他の1名は、治療フェーズ、維持フェーズともに終了し予定されたプロトコール治療を終了し現在観察期間で、平成27年3月11日時点で再発兆候なく無病生存中である。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、観察期間中である。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ビジネスミーティングが平成27年2月4日~8日（カリフォルニア州：サンディエゴ）にて行われ、本研究のチェアマンである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し観察期間中である事、本臨床試験は、日米両国とも予定道理の登録を終了した。本年秋ごろのデータ確定が予想されている。

4. 考察

総括としては、当院として予定通り、3例の登録することができた。多少の逸脱は認められたが、おおむね被験者の不利益となることはなかった。

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が、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ための成果である。抗がん薬の投与は、ほぼすべて外来投与にておこなわれ、患者のQOLの改善に役立ったと考えられる（調査結果は解析中）。これは、医師、看護師、外来看護師、外来化学療法室担当薬剤師、同看護師、薬物払い出し薬剤師、医事課、そして、婦人科臨床試験コーディネーター、北里データセンターとのチーム医療が機能しICH-GCPレベルでの臨床試験を行えた結果である。

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、被験者の不利益になることなくプロトコール通りの治療を完遂できた

今後、安全性情報を再確認しつつ患者の観察を十分に行って、臨床試験を完遂したい。

6. 研究発表

解析中のため。2017年ASCO予定。

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26年4月1日～平成27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 伸夫
東北大学大学院医学系研究科・新倉 仁
山形大学医学部・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

本年度は、症例の組み入れは終了し、投与はすべて終了している。

平成26年7月10-13日、NRG Oncology July 2014 Meeting (シカゴ) 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。

3か月ごとに行われるNRG Japanミーティングに出席し、進捗と有害事象の情報収集を行った。

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。

5. 結論

計5例の目標症例数登録を達成し再発・進行しプロトコル治療を終了した。これまで通り、プロトコルを遵守し、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 岡本 愛光

研究期間 平成26年4月1日～平成27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	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を用いて試験レジメンの効果を評価すること、さらに、米国および世界各国（日本以外）の患者と日本の患者間のProgression-free survivalを比較することである。さらに、米国および世界各国（日本以外）の患者と日本の患者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

治験センターを中心に、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。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

本年度は登録された4例のうち2例が経過観察期間中、1例が平成26年6月に17サイクル目最終投与後、経過観察期間であった。投与期間中の症例は大きな有害事象なくプロトコル治療を終了した。なお、本年度終了までに経過観察中であった3例が死亡した。

また、平成27年2月米国におけるNRG Oncology Semiannual Meetingに主任研究者が参加し情報収集および意見交換を行った。

4. 考察

本年度中に当院全症例の治験薬投与を終了した。国際共同試験に参加してNCIより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思われた。

5. 結論

本年度内に当院における登録症例全ての治験薬投与と後観察を終了した。

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26年4月1日～平成27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および安全性を第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およ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、本年度までに本治験に組み入れた4名の被験者の試験治療、追跡調査を継続した。これにともない、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

本治験への積極的な組入れにより、予定の症例数を確保することができた。過去の国際共同医師主導治験を実施した経験から、治験参加中の被験者に対し、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。今後は、テムシロリムスの卵巣明細胞腺癌に対する適応拡大にむけた臨床情報の解析が求められる。

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った。また、被験者の組入れと試験治療を実施し、臨床情報を集積した。

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26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

四国がんセンター婦人科	竹原和宏
四国がんセンター婦人科	横山 隆
四国がんセンター婦人科	白山裕子
四国がんセンター婦人科	大亀真一
四国がんセンター婦人科	山本弥寿子

研究要旨

本試験は医師主導試験として、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、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阻害薬の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、また米国Gynecology GroupのGOG-0268試験に国際共同医師主導治験として参加している。

1. 目的

平成26年度は、当院からの新規症例の登録はなく、既登録2症例の病状の経過と、本試験薬投与後に施行した化学療法へ及ぼす影響等についても観察する。

2. 方法

平成26年度の診療録より、本試験に引き続き施行した化学療法の効果や有害事象、病状の経過について調査検討した。

3. 結果

1. 登録症例1は平成24年11月、維持療法13コース目に腹膜播種巣の増大増加を認めPDとなり試験を終了した。平成25年にイリノテカンとパクリタキセルの投与を6コース施行し一時的に効果を認めたが再燃した。平成26年1月にゲムシタビン治療を開始してSDが持続したが、6コース後に画像検査で腹膜播種の増悪となった。その後ペシド50mg/日内服治療を5コース、さらにドキシル投与を3コース施行したが無効であった。平成26年10月から緩和ケアとなり、11月16日に主病死となった。本試験薬投与後に施行した化学療法に対する障害等はなかった。

2. 登録症例2は平成25年5月に手術を施行、肝転、肺、傍大動脈リンパ節転移に対し本試4コース施行後にPRとなり、維持療法2コース後に増悪と判断し本試験を終了した。

平成26年1月から、イリノテカンとパクリタキセルによる治療を2コースしたが腹膜播種の増悪、膨大動脈リンパ節転移巣増大、腹水増量となり、同年5月に抗がん剤を変更してゲムシタビンとドセタキセルの治療を1コースしたが、発熱のため患者希望で中止となった。以降、患者が継続治療を望まず経過観察をした。

平成27年1月に、多発肝転移、傍大動脈リンパ節転移巣増大、左第7肋骨と第6頸椎に転移が判明し、カルボプラチンとパクリタキセルによる治療を施行している。この間に施行した化学療法に対する本試験薬の影響は認めなかった。

4. 考察

当院登録2症例のみであるが、本試験後もsecond line, third line, fourth line の化学療法が長期間可能であったことから、本薬剤による治療後に行われる化学療法への影響は無いと推察された。

5. 結論

本試験薬の晩期障害は認めず、引き続き行う化学療法も安全に施行可能と考えられた。

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 中村 俊昭

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

鹿児島市立病院産婦人科 川畑宜代
鹿児島市立病院産婦人科 波多江正紀
鹿児島市立病院産婦人科 山本文子

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う、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1名が登録された。症例は、平成25年5月15日に治療終了となった。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ていない。

平成27年2月5日から8日にサンディエゴにて開催された、NRG Oncology Semi-Annual Meetingに出席し、本治験(GOG268試験)の進捗状況、注意すべき有害事象を確認し、集積が終了となり、最終登録症例の投与終了後成績が示されるものと確認がなされた。

4. 考察

本研究により国際共同医師主導治験を実施、経験することができた。今後も安全性情報を管理、共有して、研究結果を待ちたい。

5. 結論

1例を登録し、治療を完了した、経過観察を行っているが、再発を認めていない。

6. 研究発表

現在のところない

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26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

北海道大学病院 渡利 英道
北海道大学病院 保坂 昌芳
北海道大学病院 加藤 達矢
北海道大学病院 三田村 卓

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。本試験を医師主導試験として行い、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、国際共同医師主導試験であり、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

全例（4症例）投与終了し、生存調査を継続中

4. 考察

医師主導試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。1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試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

該当なし

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26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

近畿大学医学部附属病院 中井 英勝
近畿大学医学部附属病院 小池 英爾
近畿大学医学部附属病院 飛梅 孝子

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、オフア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。平成27年3月までに全登録症例の規定治療が終了するため医師主導治験は終了し、今後は臨床試験として患者フォローアップと安全性情報の審議などを中心に継続施行する予定である。

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フアンドラッグとして承認事項一部変更承認申請を目指す。当院からは目標登録症例数を3例とした。

2. 方法

臨床試験管理センター(現 臨床研究センター)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27年1月21日、投与量・開始基準の逸脱がGOG監査にて指摘され、改善計画書を提出した。

平成27年当院での新規登録症例はなく、既登録症例はプロトコル治療についても終了しているため病状の経過観察と有害事象報告を中心に管理した。

3例の登録症例のうち2例は病状増悪し、1例は無病外来定期経過観察中である。

プロトコル治療に際して重篤な有害事象の発現や安全性に問題となる事象の発現は認めなかった。

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。当科では初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(現 臨床研究センター)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う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。平成27年4月以降は医師主導治験から臨床試験に移行する予定であり、今後も引き続き臨床研究センター臨床研究部門と協力して効果・安全性についてフォローアップを継続していく予定である。

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26年4月1日～平成27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

久高 亘 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院

研究要旨

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ことを目的に当科で登録したIIIC期の2症例について検討を行った。1例目は、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、これらの発生要因として、テムシロリムスの関連が示唆された。

2症例目でも、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鵝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か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/m² 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：

1) 当科から登録した2症例のその後の経過

症例1：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、これらの発生要因として、テムシロリムスの関連が示唆された。重篤な有害事象の発現により治験中止し、その後、経過観察にて追跡フォロー中であるが、新たな増悪や再発はなく現在まで無病生存中である。

症例2：試験治療 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。後治療で2014/1/14 CPT-11 I-1 (100mg/m²)、2/12 CPT-11 II-1 (100mg/m²)、3/10CT RECISTにてPD、3/17 PLD I (40mg/m²)、4/14 PLD II (40mg/m²)、5/7CT RECISTにてSD、5/12 PLD III (40mg/m²)、5/19 Day8:倦怠感きつく本人より抗癌剤中止希望あり、5/20 倦怠感強く抗癌剤治療の継続は希望しないとのことで、沖縄赤十字病院へ転院。5/21沖縄赤十字病院初診時、頭痛、眼球外転症状あり、6/10全身状態不良にて入院。CT検査で右大脳へ広範囲な転移病巣と脳浮腫見付き、ステロイド投与による脳浮腫対策を行った。7/1一時退院、7/18再入院以降徐々に全身状態悪化、7/31卵巣癌病状悪化により原病死。

4. 考察：当科登録症例に対するその後の経過について

1) 症例1

試験治療は高度の有害事象発生により1コースのみの投与であったが、経過観察にて現在追跡フォロー中であるが、新たな増悪や再発はなく無病生存中である。試験治療の効果は評価不能である。

2) 症例2

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/m²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。

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を明らかにすることを目的に当科で登録したIIIC期の2症例について検討を行った。1例目は、高度の有害時報の出現を認めた。これらの発生要因として、テムシロリムスの関連が考えられ、試験治療は中止となった。

2症例目では、有害事象の発生により、減量による試験治療の継続を行ったが、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考えられた。

6. 研究発表

特になし

7. その他

海外渡航報告

平成27年2月、米国で開催されたNRG Semi-Annual Meeting へ参加した。NRG Symposium, Scientific Session, 各種ワークショップ、委員会が開催されており、NRG Symposium, GOG-Japan委員会、子宮頸癌委員会、子宮体癌委員会、プロトコール開発委員会等に参加した。NRG Symposiumは、生物統計、臨床試験に関する網羅的、進歩的なもので極めて有用な情報をえることができた。また、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。毎年の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26年4月1日～平成27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

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

昨年度に引き続き、平成26年7月に行われたNRG semi-annual meeting(シカゴ)、平成27年2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ており、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、本人希望により平成26年6月26日プロトコル治療を中止し、現在経過観察中である。なお、3例ともに原病の再発を認めており、状態に即した治療～ケアを行っている。

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。平成26年度には3例すべて被験者で試験治療を終了し、現在それぞれ経過観察中である。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、平成26年度には3名すべての被験者に対し試験治療を終了することができた。被験者保護のため、今後も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NRG oncology 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 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26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

九州がんセンター 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験例の患者を対象に、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/m² 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

2014年3月7日 当院1例目 PDの為、次治療開始

2014年7月27日 当院3例目 原疾患悪化で死亡

2014年5月29日 当院4例目 最終投与 PD中止

4. 考察

目標設定は妥当なものであったと考える。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

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 国立がん研究センター

研究者 温泉川真由

研究期間 平成26年4月1日～平成27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
山本 春風 国立がん研究センター
公平 誠 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と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/m², 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

【症例の経過】

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：卵巣明細胞癌IIIC期の診断でGOG268試験に登録し、2013年9月6日から11月8日まで治療を行い、本人希望で中止となった。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：卵巣明細胞癌IIIB期の診断でGOG268試験に登録し、2012年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：卵巣明細胞癌IIIB期の診断で他院より紹介されGOG268試験に登録し、2013年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。3月26日のCTで病状増悪を確認し、4月9日からドキシル+カルボプラチン併用療法を開始したが、2コースで病状増悪した。8月5日に永眠された。

57歳女性：卵巣明細胞癌IIIC期の診断でGOG268試験に登録し、2013年1月23日から8月22日まで治療を行ったが、テムシロリムスに関係する肺臓炎G2となり中止した。その後、乳癌(因果関係なし)となり、加療を行っていた。2014年7月28日のCTで多発肝転移、腹膜播種、リンパ節腫大を指摘され、肝臓から生検したところ、卵巣がんの再発と診断された。8月5日からドキシル開始するも1コースで病状増悪し、11月28日に永眠された。

58歳女性：卵巣明細胞癌IV期の診断で他院より紹介されGOG268試験に登録し、2013年2月6日から12月10日まで治療を行ったが、描像増悪で中止した。その後、2014年1月31日からドキシル+カルボプラチン併用療法を2コース行うも病状増悪し中止、2014年5月2日からゲムシタビンを3コース施行するも病状増悪し中止となった。2014年8月9日に永眠された。

58歳女性：卵巣明細胞癌IIIC期の診断でGOG268試験に登録し、2013年6月28日から治療開始したが、既往のベーチェット病の再燃のため、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コースを行った。2014年5月29日のCTで病状増悪を確認し、7月11日からドキシル+カルボプラチン併用療法6コース行い縮小を得た。現在、外来で経過観察中である。

【海外渡航報告】

年に2回開催されるGynecology Oncology Group (現NRG Oncology)のSemiannual meetingに参加した。いずれの会議においてもGOG268試験を含むGOG試験の進捗状況の報告、新規試験の討議が行われた。

87th GOG semiannual meeting : 2015年7月10日から13日 : Chicago, Illinois, 参加者 小林典子(国立がん研究センター中央病院 治験管理室)

GOG268試験の報告：登録は終了。現在、明細胞卵巣がんに対するstudyとしてはJGOGのeverocc試験が予定され

ている。

88th GOG semiannual meeting :2015年2月5日から8日 : San Diego, CA, 参加者 小林典子 (同上)
GOG268試験の報告：登録は終了。NRG Oncologyに移行し、企業との共同試験が増えている現状がある。卵巣がんの治療開発の動向としてPARP、PD-1、PD-L1、CTLA4、P53を用いたOMP-54F28、PD-1、Nivolumab、metforminを用いたプロトコールのコンセプトがレビューされた。

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、当該試験の登録、治療は終了し、追跡中である。

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26年4月1日～平成27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/m²）+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

現在登録終了し、全症例の追跡調査中である。日本国内では目標症例数45例の登録を完遂できた。その後未知な重篤な有害事象の報告はない。

当院からは本治験には2例の登録症例があり、うち1例が生存しフォローされていた。しかし2014年7月9日に原病による全身状態悪化のため死亡されたことによりフォロー終了している。

被験者のフォローが終了し、治験関連文書の確認も終了したため、2014年9月30日に当院IRBへ終了報告書を提出し、試験を終了した。

4. 考察

現在追跡調査中。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える。

5. 結論

現在追跡調査中。主評価項目である12か月無増悪生存割合については2016年に全症例（internationalで90例）の追跡が終了する見込みである。2015年7月に開催されるNRG-semiannual meetingでは経過報告される見込みである。

6. 研究発表

試験終了後詳細な解析を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26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

鋤柄 多美恵	国立がん研究センター
長坂 律子	国立がん研究センター
藤原 康弘	国立がん研究センター
竹内 正弘	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。

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5月8日第1相試験コホート1レベル7に登録した6例のDLT評価期間が終了した。
 32：平成26年5月28日推奨投与量の決定及び治験実施計画書の改訂について効果・安全性評価委員会に答申を行った。
 33：平成26年6月12日第2相試験の登録を開始した。
 34：平成26年8月5日より東病院が参加となり第II相は全7施設となった。
 35：平成26年8月8日に第I相部分のデータカットオフを行い、解析を開始した。
 36：平成26年12月15日に第I相解析終了。
 37：平成26年12月16日第2相試験目標登録症例24例の登録を完了した。
 38：平成27年2月3日ASCOへアブストラクト提出
 39：平成27年3月27日、本試験第I相結果ASCOのposter presentationにてアクセプト
 40：平成27年3月30日現在、投与継続症例は7例となっております。

[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。

【平成25年7月1日の課長通知対応前の状況】

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 2013/1/8～2013/9/30（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。

【平成25年7月1日の課長通知対応後の状況（2014/3/18まで）】

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	

【2014/3/19から2015/3/30までの安全性情報】

治験薬提供者より受領した安全性情報件数：489件

治験実施施設に送付した安全性情報件数：489件

医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性情報件数：2件（当該治験でのSAE報告のみ）

（詳細は表3のとおり）

CIOMS 受領件数 2014/3/19～2015/3/30（表3）

	CIOMS受領件数	AZ社
--	-----------	-----

PMDA報告予定件数

2014年3月19日～	6件	0件
-------------	----	----

2014年4月	27件	2件
2014年5月	26件	4件
2014年6月	26件	8件
2014年7月	35件	6件
2014年8月	37件	4件
2014年9月	37件	4件
2014年10月	48件	9件
2014年11月	30件	6件
2014年12月	37件	11件
2015年1月	62件	19件
2015年2月	52件	20件
2015年3月	66件	22件
	2015/3/30現在	

〔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27年3月日現在の実施回：第29回実施済）平成26年6月11日にⅡ相から参加する施設（3施設）も交えてのⅠ相報告会が開催された。Ⅱ相開始後は定期的な会議は設けていないが登録センター、調整事務局連絡等で試験進捗情報は共有している。

〔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：43回実施
- ・独立行政法人 四国がんセンター：27回実施
- ・独立行政法人 国立がん研究センター中央病院：54回実施
- ・独立行政法人 北海道がんセンター：9回実施
- ・独立行政法人 国立がん研究センター 東病院：9回実施
- ・千葉県がんセンター：6回実施
- ・地方独立行政法人 神奈川県立がんセンター：7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。

第Ⅱ相を実施中の平成26年12月1日に第Ⅱ相より試験に参加した神奈川県立がんセンターで監査を実施し監査担当者より監査報告書が神奈川県立がんセンターへ提出された。

〔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。

④平成26年8月8日に第Ⅰ相のデータカットオフを行い解析を開始した。⑤第Ⅱ相開始前にEDC記載項目等の見直しを行い反映した。

〔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8月8日に第Ⅰ相のデータカットオフに伴い解析を開始し12月17日に第Ⅰ相は解析終了となった。現在はⅡ相が試験実施中であるため解析は行われていない。

〔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6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（電話会議開催）：平成25年9月10日開催
第4回（電話会議開催）：平成26年5月28日開催
第5回（書面）：平成27年1月12日委員長意見受領
第6回（書面）：平成27年1月23日

・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27年3月30日現在、II相試験投与継続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。平成26年5月27日に197本（12症例分）を送付して第I相全症例のOlaparibPK検体の送付を完了した。平成26年8月27日にCovance社より最終結果を受け取った。

[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）

独立行政法人 国立がん研究センター東病院（II相）

[平成27年3月30日現在における症例登録数]

【第I相（25症例）】

- ・同意取得数 25名
- ・登録症例数 25名
- ・投与症例数 0名（継続症例数）
- ・中止症例数 25名

（各施設の第I相投与症例数）

- ・大阪医療センター：11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
- ・NCC：11症例

【第II相（24症例）】

- ・同意取得数 27名
- ・登録症例数 24名
- ・投与症例数 7名（継続症例数）
- ・中止症例数 17名

（各施設の第II相投与症例数）

- ・大阪医療センター：3症例
- ・四国がんセンター：2症例
- ・北海道がんセンター：3症例
- ・千葉県がんセンター：1症例
- ・神奈川県立がんセンター：2症例
- ・NCC東病院：3症例
- ・NCC中央病院：10症例

4. 考察

本医師主導治験は、国内外未承認薬を用いた開発であり、海外においても2014年12月に単剤での承認が得られたのみで併用での開発は各国で検討がなされている最中である。そのため、併用での薬物動態・薬力学的変動については不明な部分が多く、慎重な検討が必要であった。

当初の予想と反してEribulinとの併用における忍容性は良好であり、Olaparib及びEribulin共に単剤での推奨投与量で併用するところまで用量を上げることができた。一方で、比較的強い嘔気及び貧血が複数例でみられた。実施計画書には推奨投与量の決定に関する規定を予め設けていたものの、未承認薬の併用療法という特性を考慮し、慎重を期するために参加全施設による総合的な検討の場を設け、推奨投与量の決定とII相開始にあたってのOlaparibの減量・休薬基準の改訂を行い、効果・安全性評価委員会に答申を行った。

未承認薬であり、発生する有害事象について十分な知見が蓄積されていないため、日々治験薬提供者から配信される有害事象の迅速な検討と全施設への提供、及び、本治験における投与症例の有害事象情報のタイムリーな収集が、適切な試験進捗管理に重要であると考えられた。

また、本治験はトリプルネガティブ乳癌という稀少集団を対象としたため、登録の遅延が危惧されたが、国内の広い範囲での施設参加を募ったことで効率的な症例集積が可能となり、予定期間内に登録終了することができた。