

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試験が円滑に実施できるように調整管理を行った。

当該対象のような稀少集団に対する国内外未承認薬の治験を行うには、効率的な患者集積が可能となる参加施設の設定、及び、全施設における迅速な情報収集・検討が可能となる体制の構築が重要であるとする。

今後、本治験の統計解析及び総括報告書の作成が遅滞なく行われるよう引き続き調整管理を行っていく。

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26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

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勸から山本春風に変更となる。
- 15: 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。
- 16: 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。
- 17: 平成26年6月12日第2相試験を開始した。(改訂した治験実施計画書がIRB審議を終了した施設より登録開始とした)
- 18: 平成26年8月8日第1相部分のデータカットを行い、第1相部分の統計解析報告書を受領した。第1相部分の結果をまとめ、国立病院機構大阪医療センターに学会発表の準備を依頼した。
- 19: 平成27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。
- 20: 平成27年2月3日米国臨床腫瘍学会で第1相部分の結果発表を行うべくabstractの提出を行った。

＜平成27年3月25日現在における症例登録数＞

【第I相 試験全体 (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 試験全体 (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

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。第Ⅰ相部分の安全性について総括を行っている際に、DLT評価期間以降の継続投与症例について貧血が複数症例認められていることがわかった。海外の安全性報告においてもolaparibによる重篤な貧血が複数例報告されていることも踏まえ、事務局及び各施設責任医師と協議の上、実施計画書に記載のなかった貧血に関わる休薬・減量基準を含んだ、実施計画書の改訂を行った。

Ⅱ相部分に入り、改訂された実施計画書の基準に抵触する貧血症例が複数発生したが、実施計画書に基づいた休薬・減量を行うことで未知重篤な有害事象が発生することなく治験を進めることができた。

本医師主導治験は国内外未承認薬を使用（欧米で2014年12月に単剤で承認）していた。そのような特性を持つ治験の場合、開始当初に予測されていなかった有害事象が試験実施上の問題となる可能性がある。Ⅰ相部分については、DLT評価期間のみならず継続投与期間に移行した症例についても、その治療経過をタイムリーに把握し、また、迅速に海外情報の収集・検討を行うことで、より安全な試験進捗と効果的な治験薬投与法の開発につながると考えた。

今後同様の未承認薬を用いた試験を行う際には、GCPに準拠した安全性情報の収集はもちろんであるが、収集後速やかに詳細な検討を行い、適切な試験実施につなげていけるような体制を構築しておくことが重要と考える。

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を実施した。当初の予想と反して併用にて比較的安全性が良好であり、双方とも単剤の推奨投与量で併用することが可能であった。一方で当初休薬・減量基準に記載のなかった事象が試験実施上問題となることが判明し、適切な治験実施計画書の改訂を行った。Ⅱ相試験の登録及び試験進捗も良好であり、予定された期間内で登録を完了することができた。今後、継続投与症例の追跡を行い、本治験の結果解析の後、総括報告書の作成を進めていく。

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26年4月1日～平成27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	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	八十島宏行
独立行政法人	国立病院機構	大阪医療センター	増田絃子

Eribulin 1.4mg/m²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11例の登録と治療を実施した。また、第2相試験には3例の登録を行い試験を実施した。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。全体として第2相試験の登録も終了している。

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)。その後、推奨投与用量にて、Phase2試験を行い、安全性ならびに有効性の評価を行う。

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試験に移行した。

3. 結果

第1相試験

Olaparib容量

レベル1 (25mgX2/day) に2例
レベル2 (50mgX2/day) に1例
レベル3 (75mgX2/day) に2例
レベル4 (100mgX2/day) に1例
レベル5 (150mgX2/day) に1例
レベル6 (200mgX2/day) に1例
レベル7 (300mgX2/day) に3例

いずれの11例も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。

最良臨床効果は1例がPR、3例がSD、7例がPDと評価されている。

全例、病状増悪にて、試験治療は中止となっているが、第3レベルのA13003、第6レベルのA16002、第7レベルのA17005、A17006は、生存調査中である。

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。

その後、第2相試験に移行し、当院からは3例の登録を行った。

1例SDで試験治療継続中。2例はPDで試験治療中止となり、1例は生存調査中、1例は原病の悪化のために死亡した。

GCP遵守状況に関しては、特記すべき事項なく、治験遂行できている。

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、1例でPR、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と考えられる。

が、全体の結果を取りまとめたうえでの慎重な評価が望まれる。

予後不良なTNBC(triple negative乳がん)には、新たな治療法の開発が急務な課題であり、本試験には、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った。

今後、第1, 2相試験の治療ならびに生存調査の継続を行う。第1相試験のデータ解析検討を行い、用量設定に関する部分、PK主データに関しては、ASC02015に演題を提出中であり、今後、論文作成を含め、データの公表を進める。

5. 結論

Eribulin 1.4mg/m²とOlaparib (300mgX2/day)の併用レジメは安全かつ有効で、TNBC進行再発乳癌に対して、期待できる治療法の可能性がある。平成27年度はこれまでの蓄積された臨床データの解析を進める。

6. 研究

第1相試験結果はASC02015に抄録提出中。

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26年4月1日～平成27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、北海道がんセンターが共同で、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/ m2, 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/ m2, day1, 8+ Olaparib 25-100mg 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相部分では施設を拡大し推奨用量によるEribulin+Olaparib療法の有効性 (奏効割合) 及び安全性を検討する。

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例登録しており、登録を続行する。

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、また有害事象発生の情報共有を行うため、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。現時点で有効な治療がなく、本治験の遂行は極めて重要である。

6. 研究発表

7. その他

治験の実施に関する研究〔オラパリブ〕

所 属 神奈川県立がんセンター

研究者 乳腺内分泌外科 部長 清水 哲

研究期間 平成26年4月1日から平成27年3月31日

研究分担者

吉田 明 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科)
稲葉 将陽 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科)
吉田 達也 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科)
中山 博貴 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科)
山中 隆司 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科)
西山 幸子 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科)
嘉数 彩乃 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科)
横瀬 智之 (神奈川県立がんセンター 病理診断科)

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

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勸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。
- 16:当院では、平成26年7月31日に初回登録を行い、II相試験を開始し、2例の登録があった。
- 17:平成27年度は、現在投与中の1例について引き続き経過観察を行っていく。また、新規登録も進めていく。

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相部分について、登録は終了しており、効果安全性評価委員会と慎重に検討が行われ、円滑に解析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相試験における容量に従ってI相試験が行われ42例の登録が終了した。今後、医師主導治験の治験実施計画書に基づいて症例解析を進めていく。

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北海道がんセンター

研究者 高橋 将人

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

渡邊 健一、富岡 伸元、佐藤 雅子、馬場 基、萩尾 加奈子

研究要旨

アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴のある日本人の手術不能・再発のTriple negative type (HER2過剰発現がなく、ホルモン受容体陰性) 乳がんを対象とした薬物療法において、I相試験ではエリブリンとオラパリブ併用療法の各投与レベルでの用量制限毒性 (DLT) の発現状況に基づき、最大耐量 (MTD) から推奨用量を推定し (エリブリン1. 4mg/m²、オラパリブ600mg/Day)、II相試験を開始した。II相試験では、I相試験からの推奨用量を使用したエリブリン+オラパリブ療法の有効性及び安全性を検討した。5例同意取得し、1例スクリーニング脱落、4例実施した。有効性においては、4例中1例が最良治療効果部分奏効 (PR)、1例が安定 (SD) であった。安全性においては、発熱性好中球減少症 (グレード3) が1例あり、エリブリンを1段階減量して、投与を継続した。2015年3月の時点で、実施例数4例は、病勢進行 (PD) のため中止となった。現在、日々報告される安全性情報の評価、対応、付随研究のための検体の発送、被験者の追跡調査及び生存調査を継続中である。

1. 目的

アンスラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の治療歴を有する手術不能又は再発のTriple negative type乳がんを対象とした薬物療法において、I相試験ではエリブリン+オラパリブ療法の各投与レベルでの用量制限毒性 (DLT) の発現状況に基づき、最大耐量 (MTD) から推奨用量を推定する。II相試験では、推奨用量を使用したエリブリン+オラパリブ療法の有効性及び安全性を検討する。また、I相及びII相で得られた有効性及び安全性の情報と薬物動態やバイオマーカーの関連を探索的に検討する。

2. 方法

治験実施計画書に則り実施する。投与方法については、エリブリンは1. 4mg/m²を1日目・8日目に静脈投与、治験薬オラパリブは300mg1日2回経口投与とし、通常21日間を1コースとする。(エリブリンの投与が1日目・15日目となった場合は28日間を1コースとする。)

3. 結果

I相試験において、推奨用量が決定されII相試験を開始した。II相試験では、5例同意取得、1例スクリーニング脱落、4例登録実施したが、現時点で病勢進行によりすべて中止となった。現在、追跡及び生存調査を継続している。

4. 考察

有効性においては、4例中1例が最良治療効果部分奏効 (PR)、1例が安定 (SD) であった。安全性においては、発熱性好中球減少症 (グレード3) が1例あり、エリブリンを1段階減量して、投与を継続した。

5. 結論

平成26年度は、I相試験で推奨用量が決定されII相試験を開始した。5例同意取得、4例実施した。最良治療効果は1例部分奏効 (PR)、1例安定 (SD) であったが、現時点では進行 (PD) により、すべて中止となった。安全性においては、発熱性好中球減少症 (グレード3) が1例あり、エリブリンを1段階減量して、投与を継続した。現在、追跡及び生存調査を継続している。

6. 研究発表 なし

7. その他 なし

治験の実施に関する研究〔オラパリブ〕

所 属 千葉県がんセンター

研究者 中村 力也

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

千葉県がんセンター 乳腺外科 山本尚人
千葉県がんセンター 乳腺外科 味八木寿子
千葉県がんセンター 乳腺外科 大久保嘉之

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。
- 4：平成25年2月より1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。
- 5：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）。
- 6：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。
- 7：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。
- 8：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。
- 9：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、1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。
- 10：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。
- 11：平成25年10月2日より1相試験コホート1レベル5の登録を開始した。
- 12：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、1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2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、当センターは2相より参加することとなる。
- 13：平成25年10月に千葉県がんセンター治験審査委員会へ治験実施の申請を行い、平成25年10月10日に承認された。
- 14：平成25年11月12日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験計画変更届を提出した。
- 15：平成25年11月20日に治験薬を搬入した。
- 16：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。
- 17：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。
- 18：平成26年6月12日第2相試験を開始した。（改訂した治験実施計画書がIRB審議を終了した施設より登録開始とした）当センターは平成26年6月10日にIRB審議を終了し、6月12日より登録開始となる。
- 19：平成26年8月8日第1相部分のデータカットが行われた。
- 20：平成26年9月30日に1例目同意取得。
- 21：平成26年10月7日よりOlaparibとEribulinの投与開始。
- 22：平成27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。
- 23：平成27年1月14日Eribulin投与終了。
- 24：平成27年1月28日Olaparib投与終了。
- 25：平成27年1月28日PD中止。

＜平成27年3月25日現在における症例登録数＞

【第Ⅰ相 試験全体（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 試験全体（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

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。第1相部分の安全性について総括を行っている際に、DLT評価期間以降の継続投与症例について貧血が複数症例認められていることがわかった。海外の安全性報告においてもolaparibによる重篤な貧血が複数例報告されていることも踏まえ、事務局及び各施設責任医師と協議の上、実施計画書に記載のなかった貧血に関わる休薬・減量基準を含んだ、実施計画書の改訂が行われた。

2相では当センターにおいても登録症例に血液毒性がみられたが、実施計画書に基づいた休薬・減量を行うことで未知重篤な有害事象が発生することなく治験を進めることができた。

本医師主導治験は国内外未承認薬を使用（欧米で2014年12月に単剤で承認）していた。そのような特性を持つ治験の場合、開始当初に予測されていなかった有害事象が試験実施上の問題となる可能性がある。1相部分については、DLT評価期間のみならず継続投与期間に移行した症例についても、その治療経過をタイムリーに把握し、また、迅速に海外情報の収集・検討を行うことで、より安全な試験進捗と効果的な治験薬投与法の開発につながると考える。

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を実施した。当初の予想と反して併用にて比較的安全性が良好であり、双方とも単剤の推奨投与量で併用することが可能であった。一方で当初休薬・減量基準に記載のなかった事象が試験実施上問題となることが判明し、適切な治験実施計画書の改訂がなされた。2相試験の登録及び試験進捗も良好であり、予定された期間内で登録完了がなされた。今後、当センターにおいても本治験の解析のため登録症例の追跡を継続する。

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 国立がん研究センター東病院

研究者 内藤 陽一

研究期間 平成26年8月20日 ～平成27年3月31日

研究分担者

佐々木 政興

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、参加施設となることが決定された。

2：平成26年7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26年8月13日に承認された。

2：平成26年8月15日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ症例集積のための追加施設として治験届が提出された。

3：平成26年8月19日に治験薬が搬入された。

4：平成26年8月20日に独立行政法人国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科においてキックオフ会議を開催した。

5：平成25年9月国立がん研究センター東病院の1例目を登録した。

6：平成27年12月16日第2相試験目標登録症例24例の登録を完了となった。当施設は、3症例登録で終了した。

<症例登録数>

・NCC東病院：3症例

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。第I相部分の安全性について総括を行っている際に、DLT評価期間以降の継続投与症例について貧血が複数症例認められていることがわかった。海外の安全性報告においてもolaparibによる重篤な貧血が複数例報告されていることも踏まえ、事務局及び各施設責任医師と協議の上、実施計画書に記載のなかった貧血に関わる休薬・減量基準を含んだ、実施計画書の改訂を行った。

II相部分に入り、改訂された実施計画書の基準に抵触する貧血症例が複数発生したが、実施計画書に基づいた休薬・減量を行うことで未知重篤な有害事象が発生することなく治験を進めることができた。

本医師主導治験は国内外未承認薬を使用（欧米で2014年12月に単剤で承認）していた。そのような特性を持つ治験の場合、開始当初に予測されていなかった有害事象が試験実施上の問題となる可能性がある。I相部分については、DLT評価期間のみならず継続投与期間に移行した症例についても、その治療経過をタイムリーに把握し、また、迅速に海外情報の収集・検討を行うことで、より安全な試験進捗と効果的な治験薬投与法の開発につながると考えた。

今後同様の未承認薬を用いた試験を行う際には、GCPに準拠した安全性情報の収集はもちろんであるが、収集後速やかに詳細な検討を行い、適切な試験実施につなげていけるような体制を構築しておくことが重要と考える。

4. 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を実施した。当初の予想と反して併用にて比較的忍容性が良好であり、双方とも単剤の推奨投与量で併用することが可能であった。

一方で当初休薬・減量基準に記載のなかった事象が試験実施上問題となることが判明し、適切な治験実施計画書の改訂を行った。Ⅱ相試験の登録及び試験進捗も良好であり、予定された期間内で登録を完了することができた。今後、継続投与症例の追跡を行い、本治験の結果解析の後、総括報告書の作成を進めていく。

5. 研究発表
無し

6. その他
無し

グルカルピダーゼ 総括研究報告書

所 属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

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) 金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授 吉村健一
- (2) 東京女子医科大学病院 薬剤部 部長 木村利美
- (3) 浜松医科大学医学部附属病院 薬理学講座教授/探索的臨床研究部長 梅村和夫
- (4) 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座 教授/臨床研究管理センター長 渡邊裕司
- (5) 国立がん研究センター 研究支援センター研究企画部 部長 佐藤暁洋

研究要旨

本研究はグルカルピダーゼ (CPG2) について健康成人第I相試験 (薬物動態+安全性確認)、引き続いて大量メソトレキサート療法 (HD-MTX) 時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態と有効性、安全性を確かめる第II相試験を実施する事を目的とする。治験はすでに平成24年7月に研究代表 (調整医師) 施設と東京都立小児総合医療センターでIRB承認を得、8月23日に治験開始届けを提出、その後年内に6施設で治験開始していた。2年目は登録が3例4登録と少ないことから、参加施設のない地域の中で、HD-MTXが標準である骨肉腫も急性リンパ性白血病も治療対象としている2施設を追加し、いずれの疾患とも標準治療開発グループには本治験の事について再周知を行った。

今年度も昨年度と引き続き、登録を継続しながら、投与例についての追跡を行った。今年度前半の登録はなく、結果、約1年間登録が無かったが、紹介例が1例、成人例2例、1歳児が1例登録され、12-18歳以外の年齢層の情報が得られた。

予定症例数達成は困難だが、主要評価項目のCIR達成までは2-3例の登録が必要十分であるため、総括報告書作成ができる様、来年度の半ばまでを登録期間としながら、登録・追跡をつづけ、現時点での承認可能性を治験薬提供者からの申請前相談として実施することになり、事前面談を終えている。

また、CPG2によるMTXの低減率は昨年に引き続き、全例で98%以上であり、十分な奏効が期待できることから承認可能性は十分にあると考え得ている。

1、目的

本研究はグルカルピダーゼについて健康成人第I相試験 (薬物動態+安全性確認)、引き続いて大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態と有効性、安全性を確かめる第II相試験を実施する。

2、方法

平成25昨年度に第I相試験については総括報告書も完了。第II相試験について平成25年度に6施設が治験開始し、今年度は2施設を追加して、目標症例数達成を目指し登録を継続する。なお、治療実施例でのMTX、DAPMA、LV、5-MeTHF濃度の推移やCPG2の薬物血中濃度、抗CPG2抗体の情報から、実施計画に必要な変更を検討する。また試験終了時期の検討のため、承認申請が可能かどうかについてはPMDA相談を行う。

3、結果

① 試験進捗 (主に患者登録) について:

2012年度中に治験開始予定の6施設のIRB承認と治験届けは終了・登録を開始し2例の登録をえた。2013年度は北海道がんセンター1例、国立がん研究センター3例 (うち1例は2回目の登録) であった。本治験対象はできるだけ生じない様に注意して施療が行われているHD-MTXの排泄遅延患者であることから、積極的な登録が困難ではあるが、2013年度後半は全く登録がなかったことから、治験施設を増やすことについては費用対効果が悪いものの、排泄遅延が生じた後の搬送患者の登録も想定して、地域的に含まれていない九州地方、東北地方にある施設を2014年度は1施設ずつ追加することとした。欧米での臨床情報とこれまでの登録例から、骨肉腫

(OS) と急性リンパ性白血病 (ALL)、リンパ腫を治療対象としている施設として、九州大学病院と福島県立医科大学病院を追加施設とした。本研究では、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) のALLの研究代表者、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の骨軟部腫瘍グループのOSの研究事務局を研究分担としているが、排泄遅延が生じた場合には近くの治験実施施設に転院を薦めることについて、それぞれの研究グループ内周知を続けている。

しかし2014年度は後半に国立がん研究センターで3例、大阪市立総合医療センターで1例の登録にとどまった。なお1例は紹介・転院後の登録であった。また2013年度までは12-18歳小児年齢区分の例ばかりであったが、2014年度は2例の20歳以上例と1例の1歳児の登録があり、適応年齢を検討する際に重要な、薬物動態および安全性の情報が得られた。

② 登録期間と承認申請準備について:

1年で1施設1例程度を見込んでいるが、登録を施設で平均しても2年で1例弱のペースであり想定を大きく下回っている。ただ、登録例には高度の腎不全を発症している例もいたが、全例で速やかにMTXは1%程度に低減され、透析に至ることもなく、Creもほぼ全例で正常に近いレベルまで回復している。このため臨床的な意義と開発の重要性は依然高いと考えられた。ただ開発対象の性質上、時間をかけても登録を延ばすのが難しいと判断し、今年の後半は、エンドポイント達成を予定症例数に達しなくても主要評価項目の達成が確認できる登録数 (2015年3月時点でCIR達成例として残り2例) を目指しながら、PMDA相談にて現時点での承認可能性を探

査することとした。

PMDA薬事戦略相談の事前面談では、第II相試験開始前には事前面談に言っているものの、対面助言を行っていないため、当初の（第I相試験実施前の）後期第II相試験開始前相談では記録上は試験デザインとエンドポイントについて（相談はしているが）明記されていないことから承認可能性については、研究者がおこなう薬事戦略相談では言及できないとされた。そのため治験薬提供者による申請前相談に変更して、事前面談を3月に行い、追加の事前面談で4月、対面助言を5月に行うこととなった。登録期間は、対面助言後に最終決定としたが、現在は症例数によらず、総括報告書を完成させることから逆算して最長期間で2015年8月までとし、試験期間は3月までとして、全施設で実施計画書の改訂、治験変更届けを行っている。

③ 安全性、実施計画書変更、モニタリングについて：

2014年度は3回のプロトコール改訂を行ったが、調整医師の追加、組織改編によるもの、登録期間の明確な設定、2施設の追加、および、文意の明確化を目的とした文面変更であり、いずれも軽微な計画書の変更のみであった。SAEについて、当局報告が必要な治療関連報告はなく、海外症例では、治験薬との関連が無いと思われるが情報が少なく判断しにくい死亡例について当局報告を1例しているのみである。なお他の安全性情報とともにDSURを当局報告している。

また、モニタリング上、エンドポイントに影響すると考えられる逸脱はなく、軽微なもののみであった。いずれも治験当初から第I相試験で得られた安全性評価に大きな変更なく、治験継続は適切と考えられるものであった。

④ CPG2の薬物動態と現時点でのCPG2の効果について：

今年度の登録例は20歳以上の例が2例、2歳未満が1例登録された。登録が後半であったためCPG2についての薬物血中濃度測定は3月としたため、結果解釈は来年度であるが、2-18歳の小児区分以外の例が登録されたことは投与量の年齢での検討が可能となり、適応年齢の拡大につながる可能性が大きくなった。

またCPG2の効果について、本年度登録例3例のうちイマチニブ内服をしていたALL例でイマチニブ内服継続による下痢の出現で血中MTX値のリバウンドがみられ、 $1\mu\text{mol/l}$ を超えてしまった。そのため合計3例がCPG2投与後に $1\mu\text{mol/l}$ を越えているがそれ以外の症例は6例7登録でCPG2投与後MTX値 $1\mu\text{mol/l}$ 未満で維持できており、かつ、全例で治療前MTX値を98%以上低減を今年も確認できた。

4、考察

①排泄遅延患者の発生と現在の治療施設について：

昨年度までの登録ペースからは施設を追加しても、登録ペースが上昇するとは考えにくいものの、地域的なカバーを行うことで、紹介患者による登録を増やすことができると考えた。国立がん研究センターで1例紹介患者があったが、その他はなく、施設追加効果は明らかではなかった。

②承認申請可能性について：

現在3例でCPG2投与後15分以降 $1\mu\text{mol/l}$ 未満を維持できているというエンドポイントであるClinical Important Reductionを達成できていない。複数回登録例の2回目を除いて、残り2例のCIRを達成例で、本治験で設定した水準では、CPG2に期待される効果を持つことが確認できる水準となった。全例で98%以上のMTX低減を達成していること、米国での臨床情報も参考にすること、世界でも初めての前向き試験であることから、現時点で承認検討する可能性は十分あると考えている。

5、結論

本年度は第II相試験の登録を継続した。参加施設のない地域にある2施設を追加した。しかし登録は4人とどまった。一方で、12-18歳の年齢層以外の20歳以上2例、1歳が1例がえられ、他の年齢での投与量の検討、安全性、有効性の情報が得られた。昨年度に引き続き、全例でCPG2によりMTX濃度の98%以上の低減が達成できており、薬効については再確認できたため、PMDAに現時点での承認可能性について、治験薬提供者からの申請前相談として対面助言準備を進めた。研究は予定通り来年度で終了を見込んでいる。

6、研究発表

本年は本研究に関する研究発表はない。

7、その他

なし。

所 属 国立がん研究センター

研究者 佐藤 暁洋

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究要旨

「大量メソトレキサート療法時に生じるメソトレキサート排泄遅延に対してのグルカルピダーゼの臨床薬理および早期有効性・安全性検討試験」に関して登録・データマネジメントを実施した。

1. 目的

医師主導治験として実施される「大量メソトレキサート療法時に生じるメソトレキサート排泄遅延に対してのグルカルピダーゼの臨床薬理および早期有効性・安全性検討試験」に関して、登録業務、データマネジメント業務、効果・安全性評価委員会事務局業務を実施する。

2. 方法

データマネージャによる、FAXによる登録業務、紙Case Report Formによるデータ収集およびデータクリーニング、問合せおよびデータベース/Clinical Data Management SystemであるDEMANDへの入力及びロジカルチェック、レポート作成を行う。また、併せて効果・安全性評価委員会に関する事務局業務を実施した。

3. 結果

2012年9月より登録を開始し、2014年4月～3月に3名（累積9名）の患者登録を行った。
3名の登録業務、登録患者に関するCase Report Formの回収・データクリーニング、DEMANDへの入力を行い、2015年1月にモニタリングレポート2014年度前後期を発行している。

4. 考察

登録・データ管理業務に関して問題なく業務を実施できた。

5. 結論

「大量メソトレキサート療法時に生じるメソトレキサート排泄遅延に対してのグルカルピダーゼの臨床薬理および早期有効性・安全性検討試験」に関して、登録業務、データマネジメント業務、効果・安全性評価委員会事務局業務を実施した。

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 [グルカルピダーゼ]

所 属 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター

研究者 平賀 博明

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

小山内 俊久、相馬 有、黒澤 光俊

研究要旨

2014年度は26回の大量メトトレキサート療法 (HD-MTX) が行われたが、CPG2の治験登録適格基準を満たす排泄遅延は発生せず、本治験の患者登録は行われなかった。今年度はHD-MTXの適応にならない高齢者の骨肉腫患者が多数を占めたことが原因と思われた。

1. 目的

日本の小児・成人でのメトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対するCPG2のメトトレキサート低減効果を評価する。

2. 方法

治験実施計画書に則り実施する。主な投与方法は下記のとおり行う。HD-MTX施行後のMTX濃度が通常の濃度域を大きく上回る異常高値、もしくは、MTX濃度が通常の濃度域以上で血清クレアチニン上昇がみられる症例に対し、

- ・登録後は可及的速やかに、かつ、最後のLV投与後2時間以上後であることを確認してCPG2 50U/kgを5分で投与する。

- ・治験薬投与後46時間以降の施設測定での血中MTX濃度が $1\mu\text{mol/L}$ 以上である場合、治験薬を再投与する。

- ・支持療法は48時間以降も継続する。

3. 結果

2014年度は、8名の骨肉腫患者のうち4名に計26回のHD-MTXを行った。他の4名はいずれも高齢者であり、HD-MTXは適応にならないと判断した。26回の治療中、CPG2の治験登録適格基準を満たす排泄遅延は発生せず、患者登録は行われなかった。

CPG2使用後のMTX血中濃度は、MTX分解産物との交差反応のため測定不能であり、CPG2の効果判定を困難にしていることが問題であった。当院薬剤試験室でカラムを使用したMTX分解産物の除去を試み、その方法がほぼ確立した。今後、実際の血液サンプルを用いた解析を行う予定である。

4. 考察

今年度は高齢の骨肉腫患者が多く、HD-MTXの総数も26回とやや少なかったことが治験登録に至らなかった原因の一つと考える。北海道内の他施設にもCPG2の治験について呼びかけているが、治験登録に至るメトトレキサート排泄遅延は発生しなかった。来年度も再度、道内の施設に本治験の広報を行う予定である。

また、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 骨軟部腫瘍グループで行われている骨肉腫に対する第Ⅲ相試験 JCOG0905では、HD-MTXが標準治療と試験治療の両群に用いられており、2013年8月に行われた改訂にてMTX排泄遅延時の支持療法として本治験を記載した。来年度もグループ内で周知する予定である。

5. 結論

今年度は、患者背景が影響し治験登録はできなかったが、来年度にむけた体制は整っている。CPG2投与後のMTX血中濃度測定も可能な体制が整った。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]

所 属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

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) 国立がん研究センター東病院 (中央病院併任) 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科
医長 中谷文彦

研究要旨

大量メソトレキサート (HD-MTX) 療法時にメソトレキサート (MTX) 排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第II相試験を国立がん研究センターで実施することを研究目的とする。一昨年来の院内治験実施体制を維持し、登録を継続した。本年は3例の登録で、すべて主科の当院小児科以外の症例であった。当院症例ではSAEの発生はななく、モニタリング上も、症例検討上、問題となる指摘もなかった。

1、目的

大量メソトレキサート (HD-MTX) 療法時にメソトレキサート (MTX) 排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第II相試験を国立がん研究センターで実施する。

2、方法

一昨年度構築した院内体制 (MTX測定結果について $1\mu\text{mol/l}$ 以上の値の場合はすべて治験責任医師に連絡する仕組み) を維持し、病棟スタッフやCRC担当の変更に応じた治験説明を適宜行うことで、対象症例発生時の登録・治療実施の手続きを確認し、症例登録につとめた。

3、結果

本年度も昨年度と同様、3例が登録できた。
第II相試験開始以降、院内MTX測定で $1\mu\text{mol/l}$ を超える場合は、すべて研究代表者である治験責任医師に報告する体制を整えている。このため院内HD-MTX例の全例を把握し、排泄遅延例については全例登録が可能である。本年の登録3例のうち、他科で生じた成人例を2例の登録でき、報告体制が機能したことが確認できた。残りの1例は、他院からの紹介であり、白血病研究グループへの周知が機能した。
モニタリング報告について、1例の逸脱があった。実施計画書では、CPG2 投与後の施設MTX値は不正確であるため、通常行うMTX 濃度によるLVR の減量方向の調整は行わず、CPG2投与直前に決定したLVR (ロイコボリン救済) の方法・投与量をCPG2投与後48時間は継続することとしていた。
登録症例で、CPG2投与後、Creの上昇、嘔気、口腔内違和感の増加がみられ、毒性出現予防としてLVRの増量が適切と考えられた。そのため、LVRを増量し、「緊急の危険回避のための逸脱」として報告、施設IRBから承認を得た。
今後も実地臨床上、尿量減少や臨床症状の悪化やCre 値上昇など臨床的にMTX 濃度の再上昇が考えられる場合には増量方向のLVR調整は必要であることから、「LVR を固定」としていた記載を変更して、増量方向の調整は行える記載に変更が必要と考え、効果安全性評価委員会の承認を得て、実施計画書の変更をおこなった。安全性について、当院症例ではCPG2投与比較的早期 (通常の血球減少時期以前) に輸血が必要となる貧血が生じたため、併用抗がん剤やMTXによるものと考えられたが、院内SAE報告を行ったが、既知の有害事象であり、当局報告は行っていない。

4、考察

本年度は、当科での発生はなかったが、構築した院内体制 (MTX測定値が高値の場合に治験責任医師に検査科から報告する体制) をとっていたため、整形外科、内科の症例を登録することができた。また、他の1例も他院からの紹介例であり、これも治験のための対策である、周囲施設への周知が機能した結果であった。

想定されたことであったが、当科症例でないため、1例は病棟スタッフへの周知のない病棟での治験実施となった。主病棟でも頻度がすくないため、治験体制維持が困難であるが、他病棟での実施は病棟スタッフへの説明も登録等と並行することとなったが、当院は全病棟で治験が少なからず行われていることから、逸脱なく実施でき、MTXによる有害事象もほぼみられずに治療が終了でき、被験者メリットも得られた。

5、結論

当院では本年度3例の登録が得られた。院内報告体制が機能した結果の2例と他院からの紹介症例1例であり、症例登録への取り組みが生きた結果であった。「緊急の危険回避のための逸脱」はあったが、繰り返すことの内容に実施計画書変更がなされた。SAE報告はなかった。

6、研究発表

関連の研究発表は無し

7、その他

なし。

治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]

所 属 新潟県立がんセンター新潟病院

研究者 小川 淳

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) 新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 畠野宏史
- 2) 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 渡辺輝浩

研究要旨

メトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対する治療薬であるCPG2の本邦での承認を目指しGCP下に治験を実施する。
本年度は治験の実施例は無かった。

1. 目的

日本の小児・成人でのメトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対するCPG2のメトトレキサート低減効果を評価する。

2. 方法

以下の概要で治験を行う。

- (1) 中央登録制による多施設共同試験
- (2) 単群の非比較オープン第II 相試験
- (3) 臨床薬理試験 (CPG2 の薬物動態とMTX、DAMPA、LV、5-MeTHF の血中濃度探索)

3. 結果

2014年度の登録症例は無かった。
院内集談会にて本治験の概要を報告し、院内、院外への周知を計った。

4. 考察

本年度は登録例が無かったが院内の治験実施体制の維持に努めた。
また症例リクルートのため院内、院外への周知を計った。

5. 結論

第1例の治験実施により院内体制としても医師主導治験実施が可能なまでに整備されたが、その後登録が無い
ため症例リクルートに務める。
該当症例が発生した場合にはまた速やかに対応する予定である。

6. 研究発表

無し。

7. その他

無し。

治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所 属 地方独立行政法人 大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センター

研究者 原 純一

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

藤崎 弘之

1. 研究要旨

平成26年度は、グルカルピダーゼの医師主導治験の症例登録を行うための体制を維持するとともに、1例の症例登録を行った。

2. 目的

本研究は、大量メトトレキサート療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対してのグルカルピダーゼの有効性・安全性試験を行う医師主導の治験であり、最終的に薬事承認を得ることを目標としている。

3. 方法

平成26年度においては、症例登録を行うための当院での体制を維持し、適応症例が発生した場合には登録を行う。また、希少な症例を対象としているため、他施設での登録症例における実施状況・具体的事例、それに伴う注意事項について遅滞なく把握するために、開催される班会議に参加する。

4. 結果

平成27年3月末までに大量メトトレキサート療法をのべ10例以上に実施した。そのうち1例において排泄遅延を認め、症例登録を行った。また、開催された班会議については、全て参加した。

5. 考察

当院での研究実施体制は順当に維持でき、1例の症例登録を行えた。この症例は年齢が2歳で、本研究における初めての年少幼児であり、貴重な症例であったと思われる。研究開始以来当院での登録症例はこの症例だけであるが、このようなメトトレキサートの副作用の発生頻度を考えると、想定内と思われる。

6. 結論

あらかじめ立案した計画通り、研究体制を維持し、1例の症例登録を行った。

7. 研究発表

なし