

治験の実施に関する研究 [ブリリアントブルーG250]

所 属 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科

研 究 者 大路 正人

研究期間 平成 24 年 12 月 26 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

- (1) 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科 川村 肇
- (2) 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科 西信 良嗣
- (3) 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科 柿木 雅志
- (4) 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科 澤田 修

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を課題名とする医師主導治験を実施し、平成 26 年 4 月 30 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。

1.目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。また院内において治験事務局等と協力のうえ治験実施の準備・管理を行い、治験が円滑に実施できるよう組織体制・手順を整備する。治験調整委員会による治験届提出後は、速やかに被験者エントリーを進め、被験者への治験薬投与・観察の完了後は、症例報告書へ記入し、データクエリー対応を行なう。

2.方法

- (1) 院内 IRB への治験実施申請と IRB での審査
- (2) 院内の治験実施体制の整備
 - ① 医師主導治験標準業務手順書（SOP）の確認
 - ② 治験関連部門における事前打ち合わせ
- (3) 治験開始準備
- (4) 被験者登録の開始・投与実施
- (5) 被験者への投与・観察の完了
- (6) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
- (7) 記録の整備・保管

3.結果

- (1) 院内 IRB への治験実施申請

平成 25 年 2 月 19 日に治験実施申請書等を院長に提出した。治験事務局が中心となって治験実施申請書等を作成した。平成 25 年 2 月 27 日に院内 IRB が開催され、同日に承認された。

- (2) 院内の治験実施体制の整備

- ① 医師主導治験 SOP の確認

当院の医師主導治験関連の SOP の内容を再確認し、治験実施にあたり、問題がないことを確認した。

② 治験実施にあたり、平成 25 年 12 月 17 日に、治験事務局、治験薬管理者、事務部門と打合せを行い、医師主導治験実施に必要な業務が円滑に進むよう調整した。

(3) 治験開始準備

治験調整委員会が実施した PMDA 薬事戦略相談結果より、欧州で市販されている CE マーク製品を治験薬として使用することになった。これを受け、治験実施計画書・同意説明文書・治験薬概要書等の各種 GCP 文書が第 2 版へ改訂されたため、平成 25 年 10 月 23 日の IRB において、変更に関わる審議を受け承認された。その後、治験調整委員会がとりまとめのうえ平成 25 年 11 月 15 日に治験届が提出された。

また、平成 25 年 11 月 2 日に日石横浜ホールにてキックオフ・ミーティングが開催され、治験責任医師、分担医師、治験事務局等の関係者が参加し、本治験の実施手順、留意事項等を確認した。

平成 26 年 1 月 8 日に治験調整委員会より治験薬を受領し、適切に保管した。

また、平成 25 年 12 月 17 日に院内のスタートアップミーティングを開催し、関係者に本治験の実施手順、留意事項等を周知した。

(4) 被験者登録の開始・投与実施

平成 26 年 1 月より順次症例登録を開始した。

(5) 被験者への投与・観察の完了

平成 26 年 4 月 30 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。

(6) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応

症例報告書を作成し、モニターによる直接閲覧を受けた後、治験調整委員会に提出した。また、データマネジメント担当者からのクエリー対応を行なった。

(7) 記録の整備・保管

本治験の記録を GCP に基づき、整備・保管した。

4. 考察

企業治験のように治験依頼者は存在しないため、医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験 SOP の確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要となる。本研究事業を通じて、そのことを関連部門やチーム内に周知徹底させ、院内における医師主導治験が継続的に実施可能な実施体制が整備された。また、企業治験と異なり、医師主導治験では自ら治験を実施する医師を含めた医療機関のスタッフが IRB の申請準備、実施体制の整備を行わなければならなかったが、業務の実施手順および方法を構築しつつ、治験の準備・管理業務を迅速に進め、安全性と品質を確保しながら治験終了に至ることができた。

5. 結論

本研究事業を通じて、治験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備を行い、治験を完了することができた。

6. 研究発表

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究[ブリリアントブルーG250]

所 属 大阪大学医学部附属病院

研 究 者 西田 幸二

研究期間 平成 24 年 12 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

研究分担者

大阪大学医学部附属病院 坂口 裕和

研究要旨

厚生労働科学研究費による「治験推進研究事業」の一環として、「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を課題名とする医師主導治験を実施し、平成 26 年 4 月 24 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。

1. 目的

「治験推進研究事業」としての医師主導治験である「A0001 による内境界膜可視化検討（第Ⅲ相 多施設共同医師主導治験）」を行い、治験薬による硝子体手術における術中の網膜内境界膜の可視化の検討を行う。また院内において治験事務局等と協力のうえ治験実施の準備・管理を行い、治験が円滑に実施できるよう組織体制・手順を整備する。治験調整委員会による治験届提出後は、速やかに被験者エントリーを進め、被験者への治験薬投与・観察の完了後は、症例報告書へ記入し、データクエリー対応を行なう。

2. 方法

- (1) 院内 IRB への治験実施申請と IRB での審査
- (2) 院内の治験実施体制の整備
 - ① 医師主導治験標準業務手順書（SOP）の確認
 - ② 治験関連部門における事前打ち合わせ
- (3) 治験開始準備
- (4) 被験者登録の開始・投与実施
- (5) 被験者への投与・観察の完了
- (6) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応
- (7) 記録の整備・保管

3. 結果

(1) 院内 IRB への治験実施申請

平成 25 年 2 月 13 日に治験実施申請書等を院長に提出した。未来医療センターが中心となって治験実施申請書等を作成した。平成 25 年 2 月 25 日に院内 IRB が開催され、同月 25 日に修正の上承認となったため、平成 25 年 3 月 18 日に治験実施計画書等修正報告書を院長に提出した。

(2) 院内の治験実施体制の整備

① 医師主導治験 SOP の確認

当院の医師主導治験関連の SOP の内容を再確認し、治験実施にあたり、問題がないことを確認した。

② 治験実施にあたり、平成 25 年 1 月 29 日に、治験事務局、担当 CRC、治験分担医師と、また平成 25 年 2 月 7 日に治験薬管理者と打合せを行い、医師主導治験実施に必要な業務が円滑に進むよう調整した。

(3) 治験開始準備

治験調整委員会が実施した PMDA 薬事戦略相談結果より、欧州で市販されている CE マーク製品を治験薬として使用することになった。これを受け、治験実施計画書・同意説明文書・治験薬概要書等の各種 GCP 文書が第 2 版へ改訂されたため、平成 25 年 10 月 xx 日の IRB において、変更に関わる審議を受け承認された。その後、治験調整委員会がとりまとめのうえ平成 25 年 11 月 15 日に治験届が提出された。

また、平成 25 年 11 月 2 日に日石横浜ホールにてキックオフ・ミーティングが開催され、治験責任医師、分担医師、治験事務局等の関係者が参加し、本治験の実施手順、留意事項等を確認した。

平成 26 年 1 月 7 日に治験調整委員会より治験薬を受領し、適切に保管した。

また、平成 26 年 2 月 5 日に院内のスタートアップミーティングを開催し、関係者に本治験の実施手順、留意事項等を周知した。

(4) 被験者登録の開始・投与実施

平成 26 年 1 月より順次症例登録を開始した。

(5) 被験者への投与・観察の完了

平成 26 年 4 月 24 日に全 5 症例の投与・観察を終了した。

(6) 症例報告書の記入完了・データクエリー対応

症例報告書を作成し、モニターによる直接閲覧を受けた後、治験調整委員会に提出した。また、データマネジメント担当者からのクエリー対応を行なった。

(7) 記録の整備・保管

本治験の記録を GCP に基づき、整備・保管した。

4. 考察

企業治験のように治験依頼者は存在しないため、医師主導治験を円滑に進めるためには、医師主導治験 SOP の確実な実践、本治験に関わるスタッフのチームワークが重要となる。本研究事業を通じて、そのことを関連部門やチーム内に周知徹底させ、院内における医師主導治験が継続的に実施可能な実施体制が整備された。また、企業治験と異なり、医師主導治験では自ら治験を実施する医師を含めた医療機関のスタッフが IRB の申請準備、実施体制の整備を行わなければならなかったが、業務の実施手順および方法を構築しつつ、治験の準備・管理業務を迅速に進め、安全性と品質を確保しながら治験終了に至ることができた。

5. 結論

本研究事業を通じて、治験の実施に必要な準備を円滑に進めるのと同時に、医師主導治験を継続的に実施可能な体制の基盤整備を行い、治験を完了することができた。

6. 研究発表

7. その他

テムシロリムス 総合研究報告書

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23年9月16日～平成27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	紀川	純三
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併用化学療法）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。米国Gynecologic Oncology Groupが行う国際臨床試験であるGOG-0268試験に参加する。治験薬はNCIから直接輸入することとした。国内では平成23年度より4年間の厚生労働科学研究費による医師主導治験として行われた。

Primary Endpointは12ヶ月目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。トランスレーショナルリサーチとしてmTORシグナル伝達経路の構成要素の免疫組織化学的発現が転帰、国籍、もしくは臨床的特徴と関連するかどうか探索する。さらに日米間で明細胞腺癌の予後や遺伝子発現プロファイルを比較する。

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。

2. 方法

治験管理センター、病棟、外来、薬剤部および化学療法室看護師が参加するキックオフミーティングを開催、試験実施中にも適宜情報共有をおこなう。研究代表者および研究分担者が試験に関する説明と診療を担当する。CRCと協力して、プロトコルを遵守して安全に試験を遂行する。また症例から得られたデータ等を適切かつスムーズに事務局に報告する。

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入れと管理をおこなう。

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

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。本邦での症例登録予定数は45例であり、当院の目標登録症例は3例とした。地域の関連病院に積極的な徐放提供をおこない、比較的稀な対象疾患の症例登録促進をおこなった。

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 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 2例目の症例登録をおこなった。

平成27年3月現在 当院より2例の症例登録をおこない、2例の試験治療が終了した。

1症例は原病により逝去。1症例は試験治療を終了し経過観察をおこなっている。当院治験管理センターの協力のもと、GCPを遵守して試験を遂行しプロトコルからの逸脱も認めなかった。

JGOG Tissue Bankとして、鳥取大学医学部附属病院がんセンターにおいて検体の受け入れをおこなった。本邦の参加施設より登録された45例のうち、本人からの同意が得られた39症例の組織検体を受領した。現在、Tissue Bankではホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロック2症例、未染色スライド（各症例20枚）37症例を管理している。検体の種類、数量および状態を評価し、受理時の情報とともに適切な条件下で検体を保管す

る。またGOG統計・データセンターとの共同作業を介して、検体の識別子、情報、状態および品質を定期的に照合する。今後は検体を米国GOGへ送付し、トランスレーショナルリサーチをおこなう予定である。

米国で年2回開催されるGOG Business Meetingに参加して、本試験の主任研究者であるDr. Farleyと試験実施状況および問題点について討論した。米国GOGの担当者と直接質問や話ができただことは大変有意義であった。

4. 考察

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は、本試験の完遂が非常に意義のあるものと考えられる。卵巣明細胞腺癌に特化したGOG268試験に計90例（本邦45例、米国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。テムシロリムス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。新たな分子標的薬が次々と注目されるなかで、本邦における新たなエビデンスを構築する難しさを実感した。本試験のような国際臨床試験の遂行においては米国GOGや本邦のデータセンターとの連携を深めることが必要であった。また施設内での円滑な情報交換は試験のクオリティに直接影響するものと考えられた。今後の課題として、本邦の組織構築を進めることや、本邦からの試験提案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。当院から本試験に2症例を登録し試験治療を終了した。安全性情報の共有を徹底し、試験を適切に遂行することができ、本邦における新たなエビデンスの構築に貢献できたと考えられる。

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

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23年9月16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
岩手医科大学附属病院	産婦人科	吉崎 陽

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、オープ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。

明細胞腺癌は、上皮性卵巣がんのうち抗がん化学療法抵抗性であることが知られており、その予後の改善の目的で分子標的薬テムシロリムスの上乗せ効果が認められるかどうかの第2相試験である。プライマリーエンドポイントは、治療効果（RECISTv. 1.1を用いる）であり、セカンダリエンドポイントとして、無病再発生存期間（PFS）、薬物有害事象の頻度および重症度（CTCAEv. 4.0を用いる）の評価を行った。

2015年2月5日現在で、米国の症例でプロトコル治療中症例があり、データ固定がされておらず、結果の検討には入っていない。したがって、総合的な評価はできない。

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プ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

患者適格規準

ステージⅢ期もしくはⅣ期の卵巣明細胞腺癌患者、原発腫瘍の組織型の50%以上が明細胞癌であること。さらに、腫瘍の免疫組織化学的解析で、WT-1 抗原およびエストロゲン受容体（ER）抗原の発現は陰性であること。なお、中央判定（Central Pathology Review: CPR）をおこなう。

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。

登録前に、現病歴および身体所見、臨床的腫瘍測定（RECIST version 1.1による）、毒性の評価CTCAE version 4.0による）、検査として血算/分画/血小板数、生化学検査（電解質、BUN、クレアチニン、Ca、Mg、P04）、尿蛋白、尿クレアチニン比、肝機能（Bil、AST、ALP、Alb）、空腹時血統、T-cho1、TG）、PT/PTT/INR、血圧測定、ALCO、EKG、血清CA125値、血清妊娠検査、胸部画像検査またはCTスキャン、画像診断による腫瘍測定ができていないもの。

承認されたインフォームドコンセントおよび個人の健康情報の公開許諾についての同意書に署名したもの

GOGパフォーマンスステータスが0、1もしくは2

診断、進行期決定および腫瘍減量の目的で行う初回手術から2～12週以内に登録される

年齢18歳以上

活動性の感染症（合併症のない尿路感染症を除く）に罹患していないもの。

適切な臓器および骨髄機能を有する患者

肺塞栓症および静脈血栓症の治療としてワルファリンを維持容量で服用している場合は通常2～3のINR範囲

内、およびPTTは1.2×施設基準上限値未満

神経機能（感覚と運動）がCTCAEでのGrade 1 未満

除外規準

その他の浸潤性悪性腫瘍の既往歴があり、過去5年以内にその他の悪性腫瘍の存在を示すエビデンスがある患者。前回の癌治療が本プロトコルの治療に禁忌である患者

復興もしくは骨盤のどの部位に対しても過去に放射線量を受けたことがある患者。ただし、限局性の乳がん、頭頸部癌もしくは皮膚がんに対する放射線量が患者登録の5年以上前に完了しており、患者に再発もしくは転移が認められない場合、その放射線療法は容認する。

過去に卵巣明細胞腺がんに対する術前化学療法を含め、腹部もしくは骨盤内の腫瘍に対して化学療法を受けたこと上回る患者

原発性腹膜癌患者および卵管癌患者

過去にmTOR阻害剤（シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス）、パクリタキセルもしくはカルボプラチンによる治療を受けたことがある患者。
CYP3A4によって代謝される薬物は使用しない。
何らかの臨床試験薬の投与を受けている患者
DLC0が基準値の50%以下、および、安静時の酸素非投与酸素飽和濃度SaO₂が88%以下と定義される肺機能障害のある患者。
活動性の出血または、出血性疾患、血液凝固異常もしくは大血管を巻き込む腫瘍など出血リスクが高い病理学的条件を有する患者
mTOR阻害剤によるリン腫の免疫抑制リスクのため、短期間の使用「5日程度」をのぞき、コルチコステロイドの維持療法を受けている患者
ベースライン時に酸素吸入が必要である患者
本プロトコルの治療によって患者が不当なリスクにさらされると担当医が判断する重篤な合併症がある場合
妊娠中もしくは授乳中の患者。妊娠の可能性のある患者は試験治療中及び試験治療終了後最低6か月間避妊の手段を講じることに同意しなければならない。
コントロール不良な糖尿病患者。

試験方法

本試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

3.1 登録状況 当院では予定の3症例を登録した。

1例目 平成24年8月20日登録

2例目 平成25年3月26日登録

3例目 平成25年5月14日登録

3.2 症例の経過

1例目は、8月23日を第一コースD1としてプロトコル治療を開始した。1コース後D10に、非血液有害事象（口内炎 NCI-CTC v4.0 G3）を認めたため、次コース7日間の治療延期および以後のテムシロリムスを減量した。その後、治療phaseにおいては、G3以上のAEは認めず、治療phaseは終了した。維持phaseの9コース目の治療を行った後、転居のため、平成25年3月8日最終投与ののち、本試験共同研究施設である北海道大学病院へ店員となり、以後同施設にてプロトコル治療を継続されていたが、病勢進行（progressive disease: PD）となり、プロトコル治療中止となった。後治療が行われ、現在有病生存中である。

2例目は、平成25年3月26日に登録後、平成25年4月4日よりプロトコル治療を開始した。プロトコル治療併用療法phase終了後、維持phaseの第8コース目終了後のCT検査にて新病変の出現を認め、第9コース目以後のプロトコル治療を中止した。以後、この治療が行われたが、平成26年10月25日に原がん死した。

3例目は、平成25年5月14日に登録後、平成25年5月24日よりプロトコル治療を開始した。併用phase、維持phaseともに終了し、平成27年2月16日に無病生存であった。

3.3 研究体制の整備（GOGmeetingによる研究方法等の議論を含む）の経時的経過及びその内容

3.3.1 GOG meetingの報告

平成24年2月20日に、北里大学にて、本試験実務者会議が行われた。スタートアップミーティングを兼ね、研究の方法、体制、米国の研究との関係、テムシロリムスに関する重篤な副作用の出現タイミング、診断方法、対処方法などの教育公園を受講した。

平成24年7月24日～29日、Boston, MAにて行われたGOGビジネスミーティングにおいて、上記研究課題の平成24年度第一回国際会議がおこなわれた。

研究実施の経緯および背景・内容および注意点の説明、また、テムシロリムスの副作用および注意点の説明が、主任研究医師のDr. Farleyよりおこなわれた。

試験推進研究事業についての説明、世界における進捗状況、日本における進捗状況の報告がおこなわれた。日本では、都市部では症例が多いのに比して、非都市部では少ない。副作用も多数症例にて、スタンダードアームとの比較において特に重篤な副作用は出ていない。G3/4の好中球減少が認められたのであった。好中球現象がGrade4の場合の次コース以降のdose reductionが少々煩雑であるが、慎重にフォローアップして対応するように注意が喚起された。重篤な副作用（SAE）は、現在のところ認められていないが引き続き、肺毒性などのSAEを見落とさないように注視する必要がある旨の注意喚起があった。

平成25年1月24日～27日 GOG business meeting San Diego

Dr. Farleyとともに、日、米における症例の登録状況の報告と、既登録症例でのSAEの発生状態（無し）、SAEの早期診断法についての解説、注意点の説明があった。

平成26年2月5日～2月9日 NRG(GOG)business meeting San Diego

特に、本研究で行っている卵巣明細胞腺がんに対する日本での研究(JGOG3017)と、アメリカと日本共同でongoingであるGOG268試験とそのTRの議論を、Study ChairのJohn H. Farleyらと行った。本研究の解析に大きな示唆があり、また、日米で繋がる研究になることが期待できた（明細胞腺がんの日米の差などを明らかにできる）。GOG268: 主任研究者 Dr. Farleyによる研究実施の経緯および背景・内容および注意点の説明があった。

また、テムシロリムスの副作用および注意点の説明があった。
日本における症例登録は終了し、維持療法に入っている今まで、特に重篤な副作用は報告されていない。世界における進捗状況、日本における進捗状況の報告。重篤な副作用（S A E）は、現在のところ認められていないが引き続き、肺毒性などのS A Eを見落とさないように注視する必要がある。

平成26年7月9日～14日 NRG(GOG) business meeting Chicago

上記研究課題の2014年度第一回会議、国際会議

研究実施の経緯および背景・内容および注意点の説明

また、テムシロリムスの副作用および注意点の説明

治験推進研究事業についての説明

世界における進捗(経過観察)状況、日本における進捗(2症例維持療法期投与中および経過観察)状況の報告があった。副作用は特に重篤なものの報告はないが、引き続き、肺毒性など重篤な副作用の早期での見落としがないよう注意喚起された。維持療法時期においても好中球減少による薬物の投与量変更規準が少々煩雑であるが、慎重にフォローアップして対応するように指摘された。

平成27年2月5日～8日 GOG business meeting San Diego

GOG268試験について、日米両国のデータの処理について、米国のデータの処理が6月ごろに終了し次期のデンバーでのミーティングにて一部の紹介は可能であると考え。最終的には、10月ごろをめどとしているむね主任研究者(study chair)のDr.Farleyより報告があり、日本のデータもその時期を目途とし解析を行い両国の比較を行い学会発表とする予定である。

3.3.2 研究体制の改善

プロトコル試験中の逸脱として、登録第2例目にて、試験薬物NCI供与のテムシロリムスを、市販のテムシロリムスと間違い投与するというmajor deviationとして扱われる事象が生じた。ただちに、日本の調整事務局である北里研究所データセンターを通して、GOG本部データセンターと主任研究者Dr. Farleyへ連絡され、さらに、米国NCI傘下のCTEPとの協議の結果、施設としての改善策を提示する処置を検討して臨床試験の継続が認められた。その後、3週間以内にプロトコル治療が再開され、臨床試験継続となった。下記にAppendix 1として記すように、治験調整医師に対する報告と改善策を提示した。

Appendix 1

西暦2013年4月10日

臨床試験実施計画書からの逸脱に関する報告書

下記の臨床試験において、以下のとおり臨床試験実施計画書からの逸脱がありましたので報告いたします。

臨床試験実施計画書番号: GOG-0268

試験課題名: ステージ3-4期の卵巣明細胞腺癌を対象としたファーストライン治療としてのテムシロリムス+カルボプラチン+パクリタキセルの併用療法に続くテムシロリムスの維持療法による第II相臨床試験

被験者識別コード: 109-0268-033

逸脱の内容: 4月4日、治験薬テムシロリムスを調製する際、市販品のトーリセル(いずれも同成分・同規格)が、化学療法室の薬剤師により取り違えられ調製、被験者に投与された。

4月5日、治験管理センターの薬剤師が治験薬空容器を回収する際に未使用の治験薬を発見した。

逸脱した理由等: 治験薬テムシロリムス及びトーリセルは、いずれも冷蔵保管品で前日より化学療法室で冷蔵保管されていた。治験薬であるテムシロリムスは治験名等のラベルを貼った容器に入れられていたが、調製時、調製準備担当者および調製補助者は保管している治験薬に気づかず当日治療を予定していた別の患者用に準備された市販品のトーリセルを用いて調製した。調製者並びに鑑査者も薬剤の取り違いに気づかず調製後の市販品が払い出された。

〈改善策〉

1. 治験薬を前日払い出しから、実施当日、実施オーダー後、化学療法室より連絡が来てから払い出しすることとし、治験薬払い出し容器には、被験者名を記載。
2. 調製準備担当者、調製補助者、調製者、鑑査者は処方せんの治験薬名と調製する治験薬を確認する。
3. 治験薬以外に予め前日取り揃えてある個人カートに「治験薬あり(冷蔵庫)」のラベルを作成して治験薬投与患者であることを区別する。

4. 考察

臨床試験の総合結果はまだデータ未固定であり(米国分)解析に入っていないため、言及することはできない。

本院症例3例については、2例がPD 1例はSD(残存腫瘍なし)である。テムシロリムスによる重大な副作用は生じていないが、G3の好中球減少、G3の粘膜障害がみとめられた。

5. 結論 TC療法とテムシロリムスの併用療法は忍容性があると考えられた。

6. 研究発表 なし

7. その他 特記事項無し

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23年9月16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 伸生
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・吉永 浩介
東北大学病院・大槻 健郎
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

予定通り5例登録し、経過観察まで行った。

1例目

2013/10/11 17サイクル終了
2015/2/9 再発なく経過観察中

2例目

2013/07/11 11サイクルで終了
2013/7/17 CTにてPD
2013/10/21 SRS
2013/12/13～2014/5/28 化学療法 (GEM)
2014/7/3～2014/11/11 化学療法 (TC+Bev) 3サイクルSD-PR
2015/3/5 担癌生存 (休薬中)

3例目

2013/8/30 ご本人の仕事の都合で7サイクルで中止 (PR)、継続治療希望せずFollow
2013/11/28～2014/1/10 症状悪化にて化学療法 (DC3サイクル)
2014/5/21 死亡

4例目

2014/5/22 17サイクル終了

2014/12/18 PET-CT PD
2015/1/16～ 化学療法中

5例目

2013/6/11 GOG0268 4コースで中止（残存病変に対する手術希望にて）
2013/7/17 SRS
2013/8/5 化学療法（DC1回のみ）入院中に膣、脳転移認め
2013年10月16日～ 放射線治療（30Gy）
2014年2月5日 死亡

毎年2回米国で行われるNRGミーティングに出席し、GOG0268ミーティングを行い、プロトコルについて議論した。

3か月ごとに日本で行われる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

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、経過観察を終了した。

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 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23年9月16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	落合 和徳
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
東京慈恵会医科大学附属病院	産婦人科	国東 志郎

<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、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

当院からは当初3例の登録を目指したが、同意取得例数5例、実施（登録）例数4例であった。同意取得に至った5例は全て関連施設・他院からの紹介患者であった。

実施4例のうち2例はプロトコル治療である17サイクルの投与を完了し、残る2例は原病増悪による途中中止であった。投与中止・終了後の経過観察後、研究終了期間までに4例が死亡した。

治験期間中の重篤な有害事象は原病の増悪による入院の1件であった。

なお、全期間を通じ、術前・術後の状況から他に10例の候補患者があったが、適格規準に該当せず本治験への登録には至らなかった。

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。

モニタリング・監査でも大きな指摘はなかった。

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った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・他院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。

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る。

5. 結論

平成23年度より開始した本医師主導治験は、初年度には院内整備、平成24・25・26年度には4例の症例登録およびプロトコル治療・後観察を実施することができた。

また、NRG Oncology Semiannual Meetingの参加は、最新の知見を学び、また本邦の研究を世界へ積極的に情報発信することができた。

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23年9月16日～平成27年3月31日

研究分担者

慶應義塾大学病院・進 伸幸
慶應義塾大学病院・片岡 史夫
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り、実施計画書等の確定、治験審査委員会の承認手続き、厚生労働省への治験届の提出、施設内の実施体制の整備を行い、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

平成23年11月24日に慶應義塾大学病院治験審査委員会において本治験の審議が行われ、当院での実施が承認された。治験実施の準備のため、慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターにおいて担当CRC、安全情報管理者を選任した。平成23年12月4日に行われた治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加し、平成23年12月27日には当院におけるスタートアップミーティングを開催した。

治験届が受理されたことを受け、平成23年12月21日にNCIに対して薬剤輸入を申請し、平成24年1月30日に治験薬を搬入した。院内での本治験実施体制の整備が完了したことから本治験を開始し、当院の関連施設に対し患者紹介依頼を行い、患者受け入れ体制を整備した。

平成24年8月に1症例、平成24年9月に1症例、平成25年3月に1症例、平成25年8月に1症例の患者より同意を取得し、本治験への組入れを行い、試験治療を開始した。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。平成26年3月までに試験薬の投与が終了し、以降は追跡調査に移行した。また、各症例の臨床情報につき症例報告書を作成し、複数回のオンサイトモニタリングおよび施設間監査（平成26年1月15日実施）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

本治験の実施にあたっては、過去の国際共同医師主導治験を実施した経験から、他施設と足並みをあわせ滞りなく各種手続きおよび体制整備が完了できた。また本治験の対象となる症例数は多くないため、関連施設からの患者紹介受け入れを積極的に行うことで、予定の期間内に組入れ症例数を確保することができた。組入れた被験者については、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、体制整備を適切に行った。また、安全性情報を共有しつつ被験者の組入れと試験治療を実施し、本試験のエンドポイント評価に必要な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23年9月16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	日浦昌道
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	松元 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	小島淳美
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、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。

2. 方法

1. 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 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

1. 登録症例1は平成24年1月に両側付属器摘出術を施行し、明細胞腺癌と診断した。横隔膜下面に径4cm大腫瘤が残存し、テムシロリムスを用いるGOG試験に登録して4サイクル施行後に、PRとなり、6月からテムシロリムス単剤による維持療法を13コース施行した。重篤有害事象なく、経過も良好であったが、同年11月に腹膜播種巣の増大増加を認めPDと判断し、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画像検査で腹膜播種の増悪を認めた。

平成26年1月からゲムシタビン治療を開始したが、6コース後に画像検査で腹膜播種増悪となった。
その後ペプシド50mg/日の内服治療を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。

2. 登録症例2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試験による治療を4コース施行後に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が、2コース後の12月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コースしたが増悪となり、同年5月に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、患者が治療を望まず、病状を経過観察した。

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。

4. 考察

登録症例1、2の臨床試験において、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。

両症例とprimary endpointである12ヶ月目のprogression-freeには到達しなかったが、明細胞腺癌に対するPTX/CBDCA療法の奏功率が低いことを考慮すると、2例のみの経験ではあるが、進行卵巣明細胞腺癌に対して一時的ではあるがPRが得られたことから、従来の化学療法にテムシロリムスを上乘せし、維持療法として使用することに期待ができると考えられた。またテムシロリムス投与中に重篤な有害事象の発生も無く、治療を順調に遂行出来たことから、本レジメンの安全性も推察された。さらに、本治療後もsecond line, third line, fourth line の化学療法を長期間可能であったことから、本薬剤投与後の化学療法への影響は無いと推察された。

5. 結論

当院登録の2例では12ヶ月の無増悪期間が得られなかったが、すでに本臨床試験の登録が終了しており、多くのデータの集積による解析での有効性と安全性の評価が待たれる。

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 中村 俊昭

研究期間 平成23年9月16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、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日にあった。

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とし、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ていない。

また平成23年7月から平成27年2月まで年2回開催された、GOG Semi-Annual Meeting (平成26年から 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った。また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23年9月16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 (平成23年度～平成26年度)
北海道大学病院 加藤 達矢 (平成23年度～平成26年度)
北海道大学病院 保坂 昌芳 (平成24年度、平成26年度)
北海道大学病院 三田村 卓 (平成25年度～平成26年度)
北海道大学病院 小田切 哲二 (平成25年度)

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、オーファンドラグ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グ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(4症例)投与終了し、生存調査を継続中

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。毎年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

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23年9月16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	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
近畿大学医学部附属病院	産婦人科	飛梅	孝子
近畿大学医学部附属病院	産婦人科	渡部	洋
近畿大学医学部附属病院	産婦人科	星合	昊

研究報告書

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。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23年11月28日 治験審査委員会において当院での本治験実施が承認。

治験管理センターにおいて担当CRC、安全情報管理者を選任。

平成23年12月4日 本治験実施施設全体のキックオフミーティングに参加。

平成23年12月22日 NCIに対して薬剤輸入を申請

平成24年1月10日 治験薬搬入

平成24年2月10日 近畿大学医学部附属病院にて1例目の症例登録を行った。

平成24年3月13日 近畿大学医学部附属病院にて2例目の症例登録を行った。

平成24年5月27日 近畿大学医学部附属病院にて3例目の症例登録を行った。

平成24年11月7日 2例目の症例で、病状増悪のため治験薬投与が終了。

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。

平成26年3月12日 1例目の症例で病状増悪を認めた。

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。

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なく当院でのプロトコル治療は全例終了した。

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(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。