

Oral Care-BC

Evaluation of Oral Care to Prevent Oral Mucositis



公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業
Comprehensive Support Project for Oncology Research (CSPOR)

エストロゲンレセプター陽性再発乳癌を対象としたエベロリムス使用症例 における口内炎予防のための歯科介入無作為化第Ⅲ相試験実施計画書

Evaluation of Oral Care to Prevent Oral Mucositis

in Estrogen Receptor Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Everolimus

(Oral Care-BC) : Randomized Controlled Phase III Trial

研究代表者: 新倉 直樹
東海大学医学部 外科学系 乳腺・内分泌外科
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
PHONE 0463-93-1121
FAX 0463-95-8601
E-mail niikura@is.icc.u-tokai.ac.jp

研究代表者: 太田 嘉英
東海大学医学部 外科学系 口腔外科
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
PHONE 0463-93-1121
FAX 0463-91-5902
E-mail yotaorsg@yahoo.co.jp

CSPOR データセンター: 大橋 靖雄
中央大学理工学部人間総合理工学科 生物統計学
〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6-29
PHONE 03-3254-8029
FAX 03-5298-8536
E-mail support@csp.or.jp

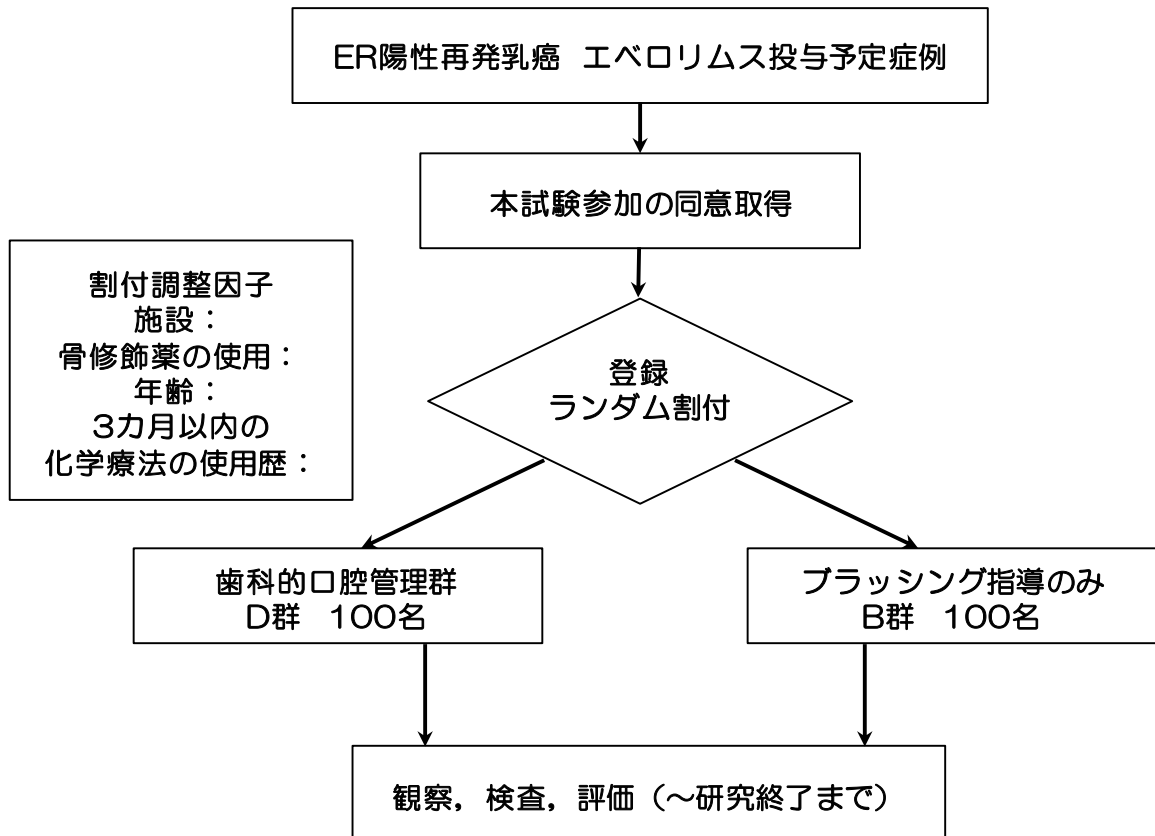
原案作成: 2014年 1月 6日
修正原案作成: 2014年 5月 20日
CSPOR 乳がん運営委員会承認: 2014年 6月 12日
第1.0版作成: 2014年 7月 22日
第1.1版作成: 2014年 12月 17日
独立データモニタリング委員会承認: 2016年 11月 21日
第2.0版作成: 2017年 1月 12日

0 概要

0.1 試験デザイン

多施設共同，ランダム化比較試験

本試験は，有効性に関する2群間の優劣の判定域を予め設定し検証する，治療法の選択試験である。



0.2 目的

エストロゲンレセプター陽性ホルモン療法耐性，不応乳癌にエベロリムス使用する女性を対象とした歯科医または口腔外科医（以下，歯科口腔外科医）による口腔管理のランダム化比較試験の実施により，歯科口腔外科医による歯科的口腔管理と観察群を比較することで，歯科的口腔管理によって口内炎を起こす患者を減少させることができるかを検討する。

- (1) 主要評価項目；エベロリムス投与後の口内炎（Grade 1 以上）の発生率（がん治療医による評価）

(2) 副次評価項目

- 内炎（Grade 2 以上）の発生率（がん治療医による評価）
- 内炎（Grade 3 以上）の発生率（がん治療医による評価）
- 内炎（Grade 1 以上）の発生率（歯科口腔外科医による評価）
- 内炎（Grade 2 以上）の発生率（歯科口腔外科医による評価）
- 内炎（Grade 3 以上）の発生率（歯科口腔外科医による評価）
- 内炎の初回発生までの期間
- 内炎の各 Grade の罹患している期間
- 内炎によりエベロリムスの減量・休薬が行われた割合
- 口腔内アセスメントガイド（改訂版）¹
- health-related quality of life（HRQOL）
- 治療成功期間（time to treatment failure, TTF）

*治療成功期間（time to treatment failure, TTF）

無作為化から増悪、治療毒性および死亡を含む全ての原因による治療中止までの時間。

0.3 適格基準

(1) 選択基準；以下のすべてを満たすもの。

- 1) 組織学的に乳がんと診断された女性である（乳がんの組織亜型は問わない）。
乳癌取扱い規約第17版（3.2 組織学的分類）
- 2) 転移・再発乳がんの診断について、以下のいずれかを満たす。
 - ① 初診時に手術適応とならない遠隔転移を有する（StageIV, 3.1 臨床病期分類）。
 - ② 治療後（手術およびその前後の治療の後）に遠隔転移にて増悪あるいは再発した乳がんである。
- 3) ER陽性乳癌が組織学的に確認された患者
- 4) 閉経後女性
- 5) アロマターゼ阻害剤療法に耐性と考えられる以下のいずれかに該当する。しかしアロマターゼ阻害剤治療が直近の治療である必要はない。
 - ① アロマターゼ阻害薬による術後補助療法中、または術後補助療法後12カ月以内の再発
 - ② 進行乳癌に対するアロマターゼ阻害薬の治療中あるいは治療終了後1カ月以内の進行
- 6) 転移・再発乳がんの診断以降、抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療の有無は問わない。
- 7) 年齢が20歳以上
- 8) PSが0-1である。
ECOG scale（3.6 Performance Status の評価）による。
- 9) 先行治療（補助療法を含む）について以下の条件をすべて満たす。
 - ① ホルモン療法：薬剤最終投与日より7日以上経過している（治療内容は問わない）。
 - ② 放射線療法：最終照射終了後14日以上経過している。
- 10) 臓器機能（登録前4週以内）について、以下の基準をすべて満たす。
 - ① 好中球数（桿状核球＋分節核球） $1,500/\text{mm}^3$ 以上、または白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ② 血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ③ 総ビリルビン 施設基準値の2.5倍以下
 - ④ AST（GOT）およびALT（GPT） 施設基準値の2.5倍以下
 - ⑤ 血清クレアチニン 施設基準値の1.5倍以下
- 11) 心機能について、以下のいずれかを満たす。
 - ① 心疾患がない：日常生活で疲労、動悸、息切れ、狭心痛を起こさないことが問診により確認できる。
 - ② 心疾患はあるが運動制限を要さず、日常生活で疲労、動悸、息切れ、狭心痛を起こさないことが確認でき、治療中もこの状態が保たれると判断できる。
- 12) 同意書（Appendix A）により、対象者本人から文書によるインフォームド・コンセントが得られている。

(2) 除外基準；以下のいずれかを満たすもの

- 1) 上下とも無歯顎
- 2) ランダム化前から1カ月以内に口内炎の既往
- 3) ランダム化前から1カ月以内の化学療法歴
- 4) 直近の治療がエキセメスタン単剤で治療されている場合（エキセメスタン投与終了後3カ月以上経過していれば除外基準には当てはまらない）
- 5) mTOR 阻害剤（エベロリムス等）の投与歴がある。
- 6) 間質性肺炎または肺線維症がある。
- 7) ランダム化前5日以内にアイソザイムチトクロム P450（CYP）3A の強力な阻害物質または誘導物質として知られている薬剤（リファブチン，リファンピシン，クラリスロマイシン，ケトコナゾール，イトラコナゾール，ポリコナゾール，リツナビル，テリスロマイシン）の投与を受けた患者（併用禁止薬の一覧を表 4.1.2.1, 4.1.2.2 に示す）
- 8) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性かつ／または HBs 抗体陽性である。
- 9) HCV 感染または HCV 感染歴がある。
- 10) プロトコール治療の薬剤，およびその溶媒に対する過敏性の既往歴がある。
- 11) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がんおよび無病期間がランダム化前5年以内の異時性重複がん）。
ただし、局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内がんまたは粘膜がん相当の病変）は活動性の重複がんに含まない。
- 12) HER2（Her2/neu, Erb B2）過剰発現を認め、トラスツズマブ（ハーセプチン[®]）投与の適応と考えられる（HER2 発現状況が不明の場合は除外せず，適格とする）。
すなわち，以下のいずれかに該当する患者は除外する。
原発巣あるいは転移巣のいずれかで，
① HER2 免疫組織化学検査（IHC）で「3+」を示す。
② FISH（fluorescence in situ hybridization）で「陽性（+）」を示す。
- 13) 脳圧亢進に対する処置や緊急の脳照射を必要とする脳転移がある。
- 14) 広汎な肝転移，または呼吸困難を伴うリンパ管性肺転移がある。
- 15) 緊急の治療を要する胸水，腹水，心嚢液貯留がある。
- 16) 活動性の感染症を合併している。
- 17) コントロール不良あるいはインスリン治療中の糖尿病の患者である。
- 18) 精神病または精神症状により試験への参加が困難である。
- 19) その他，医師が本試験の参加を不適切と判断する。

0.4 プロトコール治療

登録時に以下の2群にランダム割付けし、登録日から3週以内に開始する。ブラッシング指導群、歯科的口腔管理群の8週間の口腔管理を受けた場合を「プロトコール治療完了」と定義する(両群共通)。

D 群 (歯科的口腔管理)

: 歯石除去, 歯冠研磨, ブラッシング指導, 舌苔除去指導, 含嗽指導 (ネオステリングリーンうがい液 0.2%), また Grade 1 の口内炎が発生した時点でデキサルチン軟膏を使用する。

B 群 (ブラッシング指導のみ群)

: 含嗽指導 (生理食塩水), ブラッシング指導, 舌苔除去指導, また Grade 2 の口内炎が出現するまで口内炎軟膏の塗布は禁止する。

* 口腔管理のプロトコール治療期間は両群ともに8週間とする。

- (1) 歯石除去・歯冠研磨: 週に1回歯石を専用スクレーラーを用いて除去するとともに, 細菌が付着しにくいように専用器具を用いて歯冠を研磨する。
- (2) ブラッシング指導: 毎食後に歯ブラシ, 歯間ブラシ, フロスなどを用いて清掃をすることを指導する。
- (3) 舌苔除去指導: ブラッシング後に舌苔除去を行うよう指導する。
- (4) 歯科的口腔管理群, 含嗽指導: ブラッシング, 舌苔除去後にネオステリングリーンうがい液 0.2% (benzothonium chloride based) で含嗽をするように指導する。
- (5) ブラッシング指導のみ群, 含嗽指導: ブラッシング, 舌苔除去後に生理食塩水で含嗽をするように指導する。

0.5 併用療法

- (1) 放射線療法：併用可。ただし、プロトコール治療期間内の頭頸部への放射線療法は不可
- (2) 骨修飾薬：ゾレドロン酸，デノスマブに限り，継続使用可能
- (3) 合併基礎疾患に対する併用治療：原則制限はしないが，相互作用（薬剤添付文書，Appendix D）のある薬剤の併用には十分に注意すること。ただし，「デキササルチン軟膏」の使用は可
- (4) 併用禁止療法
 - 1) 抗がん治療
 - 2) 頭頸部への放射線治療
 - 3) 選択的エストロゲン受容体調節薬（selective estrogen receptor modulator；SERM）による治療（ラロキシフェン等）
 - 4) 併用禁忌薬
 - 5) プロトコールで規定された以外の歯科治療，口内炎治療薬，含嗽剤
- (5) その他：合併症，有害事象に対する治療は必要に応じて行う。

0.6 予定登録患者数と研究期間

予定登録患者数：D群 100名，B群 100名，合計 200名

本臨床試験はエベロリムスが再発乳がんに対して適応拡大が承認されてから開始する。

登録期間：最初の患者登録から2年9か月

追跡期間：最終の患者登録から3か月（ただし，口内炎の評価は8週で終了）

総研究期間：3年

1 Oral Care- BC 実行委員会

委員長（研究代表者）

新倉 直樹（東海大学医学部 外科学系 乳腺・内分泌外科）

太田 嘉英（東海大学医学部 外科学系 口腔外科）

試験統計家（生物統計解析責任者）

柏原 康佑（東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学分野）

実行委員（50音順）

梅田 正博（長崎大学口腔外科）

内藤 真理子（名古屋大学大学院医学系研究科予防医学）

林 直輝（聖路加国際病院 乳腺外科）

山下 年成（がん・感染症センター都立駒込病院 乳腺外科）

渡邊 健一（北海道がんセンター 乳腺外科）