

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法の  
ランダム化第Ⅱ相比較試験に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤正志

平成 20 (2008) 年 4 月

# 目 次

## I. 総括研究年度終了報告

HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法のランダム化第II相比較試験に関する研究

主任研究者 安藤正志

	-----	1
別添1) 本研究の実施体制	-----	10
別添2) 症例の登録状況の推移	-----	11
別添3) 当該研究における重篤な有害事象の発生一覧	-----	12
別添4) 治験実施計画書に関するQ & A集	-----	13
別添5) 治験実施計画書の逸脱症例一覧	-----	58

## II. 分担研究報告

HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法のランダム化第II相比較試験の実施に関する研究

分担研究者 竹内 正弘

青儀 健二郎

井野 祐代

岩田 広治

徳田 裕

中村 清吾

増田 慎三

山本 尚人

----- 63

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 69

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I. 総括研究報告書

平成 19 年度厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究年度終了報告書

「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法の  
ランダム化第 II 相比較試験に関する研究」

総括研究者 安藤 正志

国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 第 2 通院治療センター医長

研究要旨

予後不良な HER2 過剰発現の乳癌術前化学療法(臨床病期 II-III A)において治療効果の向上を目指し、アンストラサイクリン系薬剤併用化学療法に引き続いてトラスツズマブと併用下で、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与をランダム化割付し、病理学的完全奏効(pCR)率を比較する第 II 相試験を実施した。平成 19 年 3 月 27 日に登録を開始し、平成 20 年 3 月 31 日の時点で試験へ 86 例の登録を行い、試験を実施することが可能であった。試験の実施に伴い、治験調整に関わる業務（モニタリング担当者との連絡・調整業務、データ・マネジメント部門との連絡・調整業務、安全性情報の取り扱い業務、治験薬提供者との連絡・調整業務、治験薬の取扱い業務、治験実施施設との連絡・調整業務など）が膨大となった。今後、医師主導治験の普及のために治験の質を保持しつつ、治験調整に関わる業務を簡素化する方策(セントラル・モニタリング方式の導入など)を検討して行く必要があると考えられる。

A. 研究目的

今回、予後不良な HER2 過剰発現の乳癌術前化学療法(臨床病期 II-III A)において治療効果の向上を目指し、アンストラサイクリン系薬剤併用化学療法に引き続いて HER2 蛋白に対するモノクロナール抗体である trastuzumab と併用下で、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与の pCR 率をランダム化比較する第 II 相試験を計画した。この試験により、より治療効果の高いレジメンを選択することを目的としている。

本研究の意義は、手術可能な HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法においてより有効性の高いレジメンを検索することで乳房温

存率の向上、および無増悪生存期間の延長をはかることである。乳癌の術前化学療法において、現時点で最も治療効果の高いレジメンと考えられるアンストラサイクリン系薬剤併用に引き続くタキサン系薬剤を選択した。タキサン系薬剤に trastuzumab を併用し、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与を比較し pCR 率の高いレジメンを検索することとした。また、腫瘍の遺伝子解析による pCR の予測因子を検索し、乳癌術前化学療法における治療の個別化を目指した。

本研究に関して、平成 18 年度は、①治験実施計画書、Case report form、説明・同意文書、標準手順書（安全性情報、モニタ

リング、監査等)の作成、②データ・マネージメント業務の外部委託(北里大)、③各施設での治験実施体制の整備(IRB 審査等)、④各施設の治験薬の提供に関する契約、⑤国立がんセンター中央病院における治験調整業務体制の整備(安全性情報、モニタリング等)、を行った。参加施設の IRB 承認等の体制整備終了後、規制当局へ初回治験届を提出した(平成 19 年 3 月 12 日)。そして、平成 19 年 3 月 27 日より本試験への症例登録を開始した。

## B. 研究方法

### ・試験計画

以下の試験計画を実施した。

- 1) 評価項目：主要評価項目は pCR、副次評価項目は、無再発生存期間、有害事象、臨床的腫瘍縮小効果、各種遺伝子発現状況(cDNA アレイによる pCR 予測の検索)、trastuzumab を 30 分で投与した際の安全性である。
- 2) 対象症例：(a) 組織診で浸潤性乳癌と診断された症例、(b) 臨床病期 II 期または IIIA 期で次のいずれかに該当する症例・乳腺超音波検査にて腫瘍径 2cm 未満、かつ乳腺超音波にて腋窩リンパ節転移陽性と判断できる症例・乳腺超音波にて腫瘍径 2cm 以上の症例、(c) HER2 過剰発現を認める乳癌、(d) 18 才以上 65 才以下の症例、(e) PS 0-2 の症例、(f) 適切な骨髄、肝、および腎機能を有する症例、(g) 心駆出率が 60%以上、(h) 本人より文書による同意が得られた症例。
- 3) 治療レジメン：術前に以下の 2 群のいずれかにランダム化割付を行う。
  - (1) シクロフォスファミド 500 mg/m<sup>2</sup>/エビ

ルビシン 100 mg/m<sup>2</sup>/5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup>併用(CEF)療法(3 週 1 回) x 4 コース→パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup>週 1 回 x 12 コース+ trastuzumab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 4 コース

(2) CEF 療法((1)と同じ) x 4 コース→ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup>3 週 1 回 x 4 コース+ trastuzumab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 4 コース

いずれの治療群も術後に trastuzumab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 14 コース施行する。術後に適応がある場合は、放射線治療、あるいは内分泌療法を行う。

4) 予定登録症例数および試験期間予定症例数は 100 例で、症例集積期間 2 年、観察期間は 1 年、総試験期間は 3 年である。

5) 本研究の倫理面の配慮について

本臨床試験は、治験として「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(改正 GCP)」を遵守して実施されるため、被験者の保護や安全性情報の取り扱いなどの倫理面に対する適切な配慮がなされていると考えられる。

### ・試験実施体制 (別添 1)

以下の体制を組織し、本研究を医師主導型治験として実施した。

(a) 実施医療機関、および治験責任医師(本研究の分担研究者)

・千葉県がんセンター

乳腺外科 部長 山本尚人

・聖路加国際病院

乳腺外科 部長 中村清吾

・神奈川県立がんセンター

乳腺外科 部長 井野 祐代

・東海大学 医学部外科学系

乳腺・内分泌外科 教授 徳田 裕

- ・愛知県がんセンター中央病院  
乳腺科部 部長 岩田広治
- ・独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター  
外科 医師 増田慎三
- ・独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター  
乳腺科・臨床研究部 室長 青儀健二郎
- ・国立がんセンター中央病院  
第一領域外来部乳腺科 医師 安藤正志

(b) 治験調整医師

国立がんセンター中央病院  
臨床試験管理・推進室  
通院臨床検査部 部長 藤原康弘  
医師主導型治験を多施設共同で実施する際の治験調整業務を担当（安全性情報の取り扱い、規制当局への報告、治験届の提出、治験薬提供や業務の外部委託に関する契約など）

(c) 治験薬提供者

中外製薬株式会社  
治験薬の提供、および安全性情報の提供

(d) 本治験に係わるデータマネジメント業務（外部委託）

北里研究所 臨床薬理研究所  
治験の登録業務、CRF の作成、およびデータ・マネジメントを担当

(e) モニタリング（外部委託）

ナイフィックス株式会社

(f) 監査（外部委託）

中外製薬株式会社  
薬事監査部  
治験開始時、治験実施中、および終了時の監査を担当

(g) 効果・安全性評価委員会（外部委託）

- ・自治医科大学附属病院

- 腫瘍センター センター長 藤井博文
- ・栃木県立がんセンター  
化学療法科 山中康弘
- ・静岡県立 静岡がんセンター  
呼吸器内科 高橋利明

当該治験における重篤な有害事象に対する審査、治験の中止や終了に関する助言を担当

(h) 病理診断パネル（外部委託）

- ・防衛医科大学校  
病態病理学講座 助教授 津田 均
- ・埼玉県立がんセンター  
病理科 科長兼部長 黒住昌史
- ・癌研究会癌研究所  
乳腺病理部 副部長 秋山 太  
病理中央診断に関する標準業務手順書の作成、pCR 例の病理中央診断を担当

(i) 生物統計学的検討

- 北里大学大学院  
薬学部 教授 竹内 正弘  
症例登録の際のランダム化に関する事項を担当

・年次計画

本研究の年次計画は以下に示すとおりである。

平成 18 年度：①治験実施計画書、Case report form、説明・同意文書、標準手順書（安全性情報、モニタリング、監査等）の作成、②データ・マネジメント業務の外部委託(北里大)、③各施設での治験実施体制の整備(IRB 審査等)、④各施設の治験薬の提供に関する契約、⑤国立がんセンター中央病院における治験調整業務体制の整備(安全性情報、モニタリング等)、を行い、参加施設の IRB 承認等の体制整備終了後に規制当局へ初回治験届を提出（平成 19 年 3 月

12日)。その後、平成19年3月27日より登録開始。

平成19年度：①治験薬提供者との治験薬提供に関する契約の締結、②治験薬の受領(平成19年6月)、③症例登録の継続、③治験薬提供者への監査業務の委託、④モニタリング、監査業務の施行、⑤安全性情報の取扱い開始(重篤な有害事象の各施設への伝達、および規制当局への報告など)、⑥pCR例の中央病理診断、⑦附随研究(cDNAアレイ解析)の実施。

平成20年度：①症例登録の終了(平成20年4月予定)、②モニタリング、監査業務の施行、③pCR例の中央病理診断の施行、④安全性情報の取扱い継続、⑤治験総括報告書の作成、⑥規制当局への治験終了届の提出。

### C. 研究結果

本研究に関して2年度(平成19年度)に実施した研究事業は以下の通りである。

#### ・臨床試験の実施に必要な文書の改訂

平成19年5月「HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab (Herceptin®)/化学療法のランダム化第II相比較試験」治験実施計画書 第2版

・医師主導型治験として実施に必要な文書の作成、および改訂

- 1) 平成19年4月 モニタリング標準業務手順書 第2版
- 2) 平成19年5月 治験薬の取扱い手順書 第3版、監査に関わる標準業務手順書 第2版、安全性情報に関する標準業務手順書 第2版
- 3) 平成19年7月 病理中央診断実施手順書
- 4) 平成19年9月

安全性情報に関する標準業務手順書 第3.0版

病理中央診断 実施手順書 第2.0版

#### 5) 平成20年3月

安全性情報に関する標準業務手順書

なお、本研究の附随研究である各種遺伝子発現状況(cDNAアレイによるpCR予測の検索)に関して、平成19年7月に「乳がん術前化学療法の奏効性および有害事象にかかわるバイオマーカーの解析」研究実施計画書を作成し、本治験への参加8施設中3施設がこの附随研究へ参加することとなった。

#### ・治験実施に関する打ち合わせ

治験薬提供者との打ち合わせ(治験の進捗状況や治験薬の搬入時期など)：平成19年3月より、2ヵ月に1度の頻度で実施

モニタリング担当者、およびデータマネジメント担当者との打ち合わせ(治験の進捗状況、モニタリングにて認められた問題点の検討、およびCRFの記載に関する検討など)：平成19年3月より月1回の頻度で実施

平成19年6月 治験実施施設、治験薬提供者、モニタリング担当者、およびデータマネジメント参加者が参加する全体会議(kick off meeting)を開催。

#### ・症例の登録状況について(別添2)

平成19年3月27日から平成20年3月31日まで86例が登録された。参加施設毎の累積登録症例数は、それぞれ、千葉県がんセンター12例、聖路加国際病院23例、神奈川県立がんセンター4例、東海大学1例、愛知県がんセンター中央病院12例、独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター20例、独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター5例、国立がんセンター

中央病院 8 例であった。

・安全性情報の取り扱いについて

1) 治験薬提供者からの当該治験薬に関する医薬品医療機器総合機構に報告した国内及び海外副作用報告の一覧の受領状況

(a) 定期安全性情報

治験薬である trastuzumab に関する国内、および海外副作用報告一覧を治験薬提供者より入手し、治験参加施設への周知を行った。

2007 年 3 月 29 日入手 (2007/02/16～2007/03/15 分)

2007 年 4 月 25 日入手 (2007/03/16～2007/04/15 分)

2007 年 5 月 25 日入手 (2007/04/16～2007/05/15 分)

2007 年 6 月 25 日入手 (2007/05/16～2007/06/15 分)

2007 年 7 月 25 日入手 (2007/06/16～2007/07/15 分)

2007 年 8 月 25 日入手 (2007/07/16～2007/08/15 分)

2007 年 10 月 01 日入手 (2007/08/16～2007/09/15 分)

2007 年 10 月 29 日入手 (2007/09/16～2007/10/15 分)

2007 年 11 月 27 日入手 (2007/10/16～2007/11/15 分)

2007 年 12 月 26 日入手 (2007/11/16～2007/12/15 分)

2008 年 1 月 25 日入手 (2007/12/16～2008/01/15 分)

2008 年 2 月 26 日入手 (2008/01/16～2008/02/15)

2008 年 3 月 26 日入手 (2008/02/16～2008/03/15)

(b) 研究報告

2007 年 7 月 25 日入手 (L20070725(1, 2) Trastuzumab を乳がん術後に投与した際の心不全の発症に関する研究報告)

2007 年 8 月 9 日 規制当局へ報告

2008 年 3 月 10 日 Trastuzumab の添付文書改訂の報告

2) 当該研究における重篤な有害事象の発生状況 (別添 3)

当該治験に関する重篤な有害事象は 12 件(12 例)に認められ、治験調整事務局 安全性情報収集係へ報告を受けた。CEF 投与中は 9 件、治験薬である trastuzumab と化学療法併用中は 3 件(paclitaxel との併用 1 件、docetaxel との併用 2 件)であった。うち、1 件(心不全)が治験薬である Trastuzumab との因果関係が否定できないと判断され、医薬品医療機器総合機構への報告を行った(14 日報告)。

なお、本研究では、重篤な有害事象の定義を下記のとおり規定していた。

① 死亡

・プロトコール治療中の死亡で、術前化学療法との因果関係の有無は問わない。

・プロトコール治療終了後の死亡で術前化学療法との因果関係が否定できず、治療関連死の疑いのある死亡が該当し、明らかな原病死は該当しない。

② 生命を脅かすもの

Grade 4 の非血液毒性 (CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる事象

ただし、以下の目的で入院した場合



は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。

- ・ 治験開始前に予定された入院
- ・ 遠隔地からの受診のため、被験者の負担を軽減する目的で事前に計画された入院
- ・ 事前に計画された入院
- ・ 効果・安全性評価委員会への審査依頼状況

以下の2件について効果・安全性評価委員会へ審査を依頼した。

2007年12月28日 重篤な有害事象報告(心不全)

2008年2月6日 逸脱報告(症例の選択・除外規準からの逸脱)について

- ・ 治験治療の中止症例について

本研究による治験治療の中止症例は、登録された86例中9例(平成20年3月31日時点)であった。その内訳は、以下のとおりであった。

- ・ CEF4 コース目 (骨髄抑制遷延のため)
- ・ CEF4 コース目 (自殺のため)
- ・ CEF2 コース目 (悪心・嘔吐のため)
- ・ CEF1 コース目 (症例の選択・除外規準の逸脱のため)
- ・ 治療開始前(登録後、高血圧が継続したため。なお、この症例は、血圧が改善後に再度、治験への登録が行われた。)
- ・ CEF2 コース目 (悪心・嘔吐のため)
- ・ Docetaxel/Trastuzumab 併用3コース目 (浮腫のため)
- ・ Docetaxel/Trastuzumab 併用3コース目 (本人の希望)
- ・ Docetaxel/Trastuzumab 併用2コース目 (来院せず治療中止)
- ・ 監査実施状況

平成19年3月 国立がんセンター中央病院

平成19年3月 大阪医療センター

平成19年4月 千葉県がんセンター

平成19年10月 北里研究所

- ・ 治験の実施に関する事項

平成19年3月9日 治験薬提供者(中外製薬株式会社)との治験薬提供に関する契約を締結

平成19年3月12日 医薬品医療機器総合機構へ初回治験届を提出(7施設分)

平成19年3月27日 試験への登録開始。

(以上、平成18年度の実施事項)

平成19年4月1日 治験薬提供者との治験薬提供に関する契約を締結(一部変更)

平成19年4月1日 北里研究所との契約(登録データセンター業務委託)

平成19年4月2日 ナイフィックス株式会社との契約(モニタリング業務委託)

平成19年4月18日 1例目が登録された。

平成19年4月25日 治験薬提供者より、当該治験薬に関する医薬品医療機器総合機構に報告した国内及び海外副作用報告の一覧を受領開始。

平成19年5月10日 治験薬提供者との治験薬提供の変更に関する覚書(提供治験薬のバイアル変更)

平成19年5月29日 第2回治験届(モニタリング業務委託業者追加、治験薬バイアル変更、治験分担医師の変更)

平成19年6月19日 第3回治験届(神奈川県立がんセンターを追加、および治験分担医師の変更)

平成19年7月9日 第一回治験薬受領

平成19年9月28日 第二回治験薬受領

平成19年12月19日 第4回治験届(分担医師の変更、および治験薬数量情報の変更)

平成20年1月8日 治験薬概要書の更新版を受領

平成19年度の治験参加施設に対する治験薬配布状況(trastuzumab 150mg バイアル)は、

千葉県がんセンター 180 バイアル

聖路加国際病院 280 バイアル

神奈川県立がんセンター 80 バイアル

東海大学医学部付属病院 60 バイアル

愛知県がんセンター中央病院 160 バイアル

大阪医療センター 210 バイアル

四国がんセンター 90 バイアル

国立がんセンター中央病院 140 バイアルであり、合計 1200 バイアルを治験薬提供者より受領した。

#### ・治験実施に関する Q & A の作成 (別添4)

本研究における治験の実施について、各施設からの問い合わせ事項に関する回答集を定期的にまとめ、各施設へ配布した。

平成19年5月、平成19年6月、平成19年8月、平成19年9月、平成19年10月、平成19年12月、および平成20年2月に作成した。

#### ・治験実施計画書の遵守状況 (別添5)

平成20年3月31日までの本研究における治験実施計画書からの逸脱一覧を示す。

登録された86例中28件の逸脱を認めた。うち1件が選択・除外基準違反であり、重大な逸脱と判断した。登録時の心エコー検査および化学療法開始前のCTにて大動脈弁輪拡張、胸部上行大動脈瘤の所見を認めた。手術適応であると判断されたため、試験対象として不適格となり、CEF1 コース開始直後に試験を中止とした。この逸脱に

ついては、効果・安全性評価委員会へ審査を依頼した。その審査意見を検討した上で、被験者の合併症、既往歴の有無等について注意深く検索を行った上で、試験の選択・除外基準を満たすか否か検討していただくよう治験調整事務局は該当施設へ要請した。同時に、他の治験参加施設に対しても注意喚起を行った。

#### D. 考察

今回、本研究の実施を通じて、国内で実現可能性の高い乳がんに対する術前化学療法の臨床試験を医師主導型治験で実施すること、およびGCP省令の遵守による臨床試験の質を担保することが可能であった。なお、医師主導型治験の実施に伴い、治験調整に関わる業務(モニタリング担当者との連絡・調整業務、データ・マネジメント部門との連絡・調整業務、安全性情報の取り扱い業務、治験薬提供者との連絡・調整業務、治験薬の取扱い業務、治験実施施設との連絡・調整業務など)が膨大なものとなった。

今後、医師主導型治験の普及を目指して以下の問題点を一つずつ解決してゆくことが必要と考える。

##### ①信頼性の高いデータ確保

企業主導の治験と異なり、治験の依頼者と実施者が同一なため、試験結果(有効性、および安全性)に偏り(研究者に有利な)が生じる可能性が懸念される。治験の質を向上するためにモニタリング・監査の実施回数を増やせば、それらの業務にかかる経費がかさむこととなり、治験に必要な研究費の確保が困難となる。本研究では、従来の企

業主導の治験と同様の on site にてモニタリングを実施した。1年間のモニタリングに要した費用は、1年間の研究費の27%を占めていた。

今後は、医師主導治験においてもセントラル・モニタリング方式の導入を検討すべきと考えられる。その際には、治験実施施設における治験の質の確保を目的として、実施施設への訪問を治験調整業務として実施する必要があると思われる。

#### ②健康被害発生時の対応

医師主導治験における被験者に対する補償措置について、改正GCPでは、「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」と規定されているが、被験者への補償については、現時点で医師自らが加入できるような保険制度は存在しない。医師賠償保険は、「過失が前提条件である」ため、治験中に認められた副作用に対応するには限界がある。本研究では、有害事象発生時に必要な医療の提供を行う方針としているが、現時点で重篤な有害事象発生時に補償措置に関する問題は発生していない。

#### ③安全性情報の収集・整理・報告、モニタリング、監査に必要な人材の確保

医師主導の治験では、当該治験薬で発生した有害事象報告は国内だけでなく、海外で生じた有害事象も薬事法で定める報告義務のある事象は規制当局へ報告しなければならない。このため、有害事象の取扱い業務のみでも非常に手間がかかる。安全性情報の収集・整理・報告、モニタリングや監査の要員を確保することが重要である。ま

た、それらの業務を担当する人員の継続的な教育も将来的な課題と考えられる。

#### ④治験実施に必要な研究費の捻出

治験のデータ・マネジメント、モニタリング、あるいは監査を外部委託する際には、膨大な費用がかかるため、治験を行う際に研究費をどのように捻出するか大きな問題となる。また、現行の厚生労働科学研究費の制度では、外部委託に必要な経費は総研究費の1/2以下に抑えなければならないことが規定されている。医師主導治験の実施に要する経費の大半は外部委託費用であるため、現行の制度では、研究費による外部委託費用の捻出は困難である。本研究では、1年間のデータ・マネジメント、およびモニタリングに要した費用は、1年間の研究費の67%を占めていた。

さらに、厚生労働科学研究費などの公的な研究費は、現時点での研究費支給の継続期間は3年間なので膨大な手間にかかる医師主導治験においては、治験の準備から実施まで全てを3年間で終了させることは現実的に無理と考えられる。このため、5年程度の長い期間支給される研究費の制度の変更が望まれる。

今後、医師主導型治験の実施を通じて、現行の薬事法による規制との不整合を生じた事項について、その改善に関して規制当局への積極的な働きかけを行ってゆく必要があると思われる。

#### E. 結論

今回、HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法のランダム化第Ⅱ相比較試験を医師主導型治験に

よる 8 施設が参加する多施設共同試験の形式で実施した。現在、症例登録を継続中であり、今後は、病理中央診断の実施、および附随研究の推進をはかっている。また、治験の実施に関する事務的な業務量は膨大なものとなった。このため、本研究の実施を通じて、医師主導型治験の実施に関する業務の簡略化の可能性についても引き続き検討を行って行きたい。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

米盛勲, 安藤正志, 藤原康弘. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(解説). 呼吸器科 12: 371-376, 2007

##### 2. 学会発表

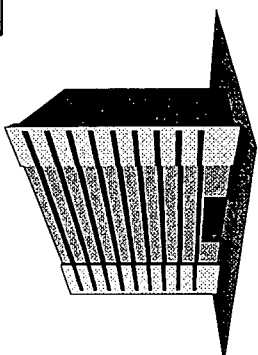
枝園忠彦, 明石定子, 北條隆, 吉田美和, 米盛勲, 清水千佳子, 河野勤, 安藤正志, 勝俣範之, 木下貴之, 藤原康弘. 術前化学療法の効果予測における HER2、EGFR および p53 の発現意義. 第 45 回日本癌治療学会, 京都, 2007

#### H. 知的財産の出願・登録状況

該当なし。

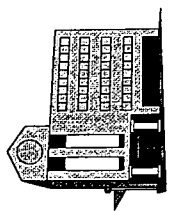
# 別添1) 本研究の実施体制

オペレーション部門



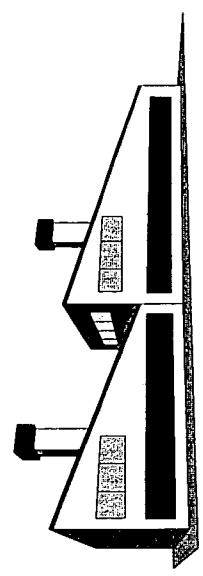
国立がんセンター

- ・治験調整事務局
- ・治験薬発送
- ・治験届の手続き
- ・副作用情報取り扱い



北里研究所

- ・データマネジメント



治験薬提供者  
(中外製薬株式会社)

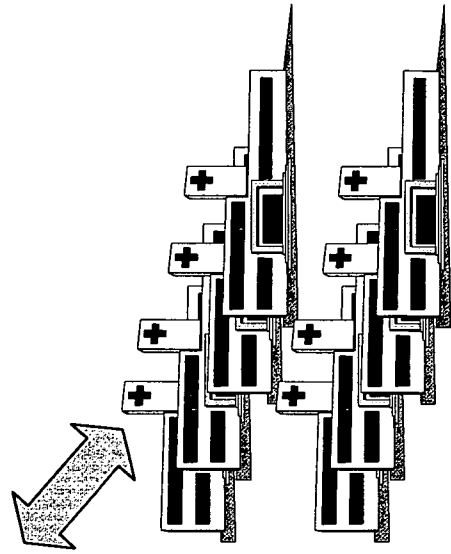
- ・治験薬・安全性情報の提供
- ・監査業務

治験支援サイト

モニタリング担当者  
(ナイツックス)

効果・安全性  
評価委員会(3名)

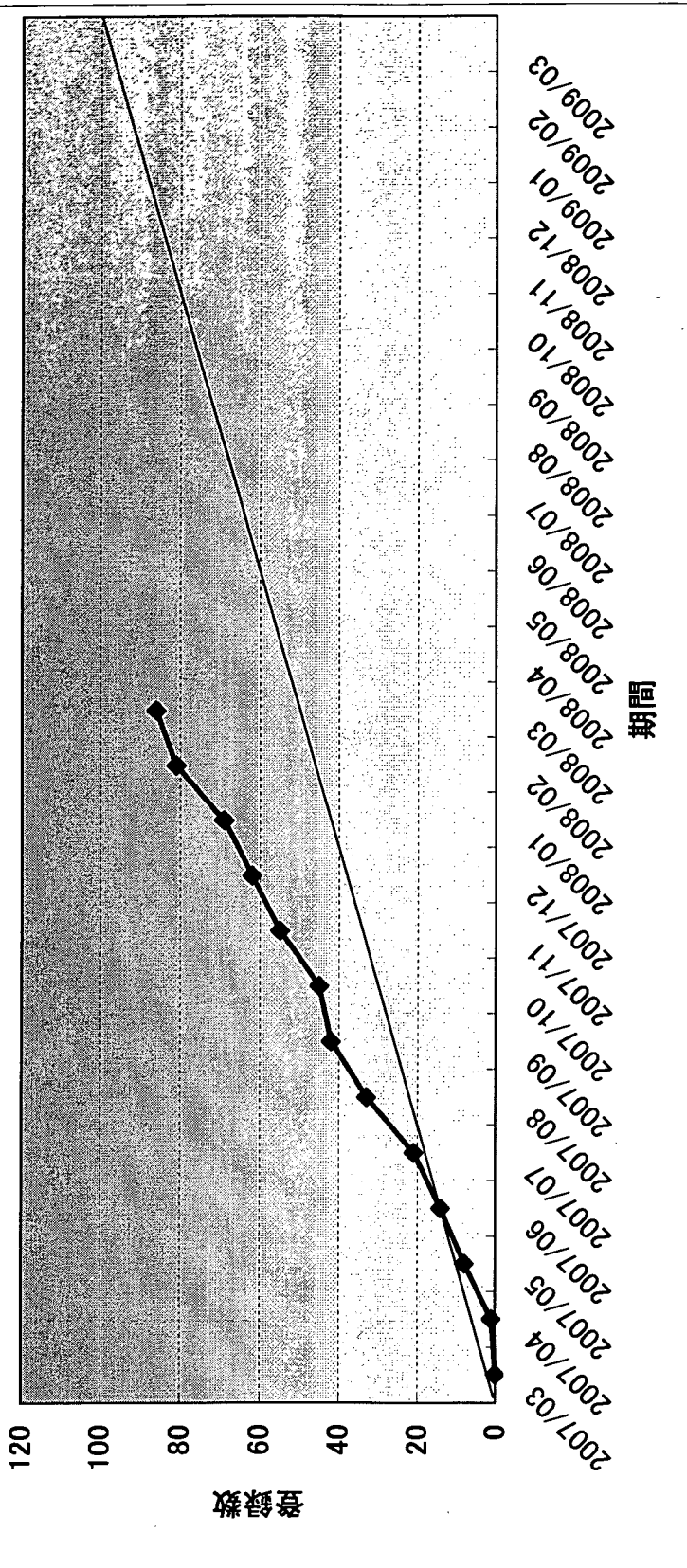
病理診断  
パネル(3名)



治験実施施設  
(8施設)

2007/03	2007/04	2007/05	2007/06	2007/07	2007/08	2007/09	2007/10	2007/11	2007/12	2008/01	2008/02	2008/03
0	1	7	6	7	12	9	3	10	7	7	12	5
0	1	8	14	21	33	42	45	55	62	69	81	86

別添2) Trastuzumab 症例登録進捗状況



別添3) HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab (Herceptin®) / 化学療法の  
ランダム化第Ⅱ相比較試験における重篤な有害事象一覧

平成20年3月31日現在

管理番号	日付	症例番号	年齢	コース	有害事象名	Grade	因果関係	備考
F2007001 001	2007年9月20日	029	49	CEF2	嘔吐	3	CEF	治験中止
002	2007年10月3日							転帰:回復
F2007002 001	2007年9月28日	014	55	CEF4	自殺	5	関連なし	死亡
002	2007年10月15日							
F2007003 001	2007年10月16日	021	61	CEF4	発熱性好中球減少症	3	CEF	
002	2007年10月23日							転帰:回復
F2007004 001	2007年10月29日	034	57	CEF3	洞性頻脈	2	CEF	転帰:回復
F2007005 001	2007年10月30日	003	49	H/P4	心機能低下	3	関連あり	規制当局への報告(2007年11月13日・2008年1月9日) / 効果安全性評価委員会へ諮問/転帰:未回復 2008年3月26日軽快
002	2007年11月1日							
003	2007年12月26日							
004	2008年3月26日							
F2007006 001	2007年10月29日	023	60	CEF4	限局性筋脱力	3	CEF	
002	2007年11月22日							転帰:回復
F2008001 001	2008年1月28日	066	58	CEF1	発熱性好中球減少症	3	CEF	
002	2008年2月1日							転帰:回復
F2008002 001	2008年2月4日	035	52	H/D3	発熱性好中球減少症	3	否定できない	
002	2008年2月12日							転帰:回復
F2008003 001	2008年2月8日	032	51	H/D3	発熱性好中球減少症	3	否定できない	
002	2008年2月11日							転帰:回復
F2008004 001	2008年2月23日	078	54	CEF1	嘔吐	3	CEF	
002	2008年2月26日							転帰:回復
F2008005 001	2008年3月14日	069	59	CEF2	嘔吐・悪心・食欲不振	3	CEF	
002	2008年3月31日							転帰:回復
F2008004 001	2008年2月23日	080	43	CEF1	好中球減少症に伴う下顎骨骨膜炎	3	CEF	
002	2008年2月26日							転帰:回復

CEF: Cyclophosphamide/Epirubicin/5-FU併用療法、H/D: Trastuzumab/Docetaxel併用療法、H/P: Trastuzumab/Paclitaxel療法

#### 別添4) 治験実施に関する Q & A

平成 19 年 1 月 27 日までの問い合わせ

プロトコールについて

誤字につきましては、次回プロトコールの改訂を行う際に、修正、検討させていただきます。(千葉)

プロトコール治療の定義につきましては、1 月 27 日の第 3 回班会議のときに、お話をさせていただき予定とさせていただきます。(千葉)

施設バージョンのプロトコールを作成することについて本治験では、施設バージョンのプロトコールを作成しないことをお願いしました。(大阪)

薬物動態試験の実施施設について

薬物動態試験は、実施の同意が得られた施設のみとなっていますが、実施施設に入っているのかどうか、教えてください。(千葉、大阪、他)

⇒四国がんセンターと国立がんセンター中央病院で行います。

効果・安全性評価委員会、病理診断パネルの委嘱について

1 月 22 日に委嘱終了。治験実施計画書別冊改訂。(大阪)

SOP について

IRB 提出資料一覧に△ (IRB 必須ではない) の SOP がありましたが、必須である、必須ではないのご判断は GCP 上どの条文に基づいて決定しているのでしょうか？(聖路加)

⇒審査の必要の有無は、GCP15 条の 7 に基づいています。

病理 SOP について

IRB 資料の中で作成中、今後作成予定となっている病理中央診断の SOP はいつごろ配布されるのでしょうか。(神奈川)

⇒病理診断 SOP は、術後実際に病理診断が行われるまでには、整う予定であります。

自らさんの SOP

GCP 第 15 条の 7 9),12),13)にあたる書類は「自ら治験を実施する者 SOP」となり、IRB の審議が必須となるのではないのでしょうか？(聖路加)

⇒「自ら治験を実施するもの」の SOP についてご施設によっては、プロトコールごとに作成しているのではなく、施設として作成されている場合もございます。ですから、本治験で作成した共通 SOP を IRB で審査いただく施設もございますが、施設版がすでに作成されていて、IRB で承認されているご施設もあるかと、ご施設でのご判断をお願いしております。

セントラルモニタリングについて

セントラルモニタリングの対象資料についてお送りいただきました資料に加えて、申請書や協力者リスト、共通の資料についてもお送りください。(聖路加)

CD-ROM や HP からのダウンロードなどでは、PC の不具合や、すべての文書を確認したという保証がないため、紙ベースで郵送いただくことをお願いしています。(聖路加、愛知、東海、



大阪他)

こちらで文書のセントラルモニタリングを実施する際に、すべての文書を確認したかどうかを担保できないということと、治験実施医療機関7施設ございますので、すべての医療機関に対して、当方ですべての文書を揃えるということは出来かねるという点で、ご施設から紙ベースで文書をご提示いただきたく、御手数をおかけいたしますが、ご理解いただけましたら幸いです。(聖路加、愛知、東海、大阪他)

郵送には、着払いでお願いします。

#### 治験薬管理

##### 温度記録計について

本治験期間を網羅できれば、本治験用に別途記録する必要はないと存知ますが、もし、期間を網羅することが確実でないようでしたら、購入させていただく方向で考えておりますが、いかがでしょうか。(愛知に回答)

温度記録計ですが、日時の記録は必要ですので、購入いただきたく存じます。手続きなどは、決まり次第ご連絡させていただきます。(東海に回答)

温度記録計を購入された場合、治験終了後に返却いただく必要はございません。(大阪に回答)

##### Herceptin の大きさ

Herceptin は直径 42.7mm×高さ 77mm のバイアル、2×5 本入った箱が搬入されます。(神奈川に回答)

#### 管理表

治験薬管理表等は、当院仕様を使用したいと考えております。(東海)

⇒手順書上、医療機関で作成されたものも使用可としておりますので、ご施設の様式を使用いただくことはなんら問題ございません。また、別紙 3-1~3-4 にあたります、Trastuzumab のみでなく、プロトコール併用抗がん剤についての管理表につきましても、ご施設で様式をご用意いただいておりますでしょうか。あわせてご確認くださいましたら、幸いです。

ご提供いたします治験薬管理手順書は、薬剤部で記載することを想定して作成しておりますので、投薬管理表を誰が記載するかなど、ご施設の運用を勘案いただき、手順書につきましても、ご検討いただきたく、よろしく願いいたします。(大阪に回答)

#### ■併用薬管理について (2006年11月17日：全施設にメール)

##### ----- Trastuzumab の医師主導型治験における併用薬管理について

Trastuzumab 治験を実施するにあたり、医薬品医療機器総合機構に相談いたしました。その結果、乳がんに対する術前化学療法において、CEF 療法に用いる薬剤(Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-FU)、および治験薬と併用されるタキサン系抗がん剤(Paclitaxel, Docetaxel)に関して、それらの薬剤の使用状況を管理する必要があるとの指導を受けました。

治験薬以外の併用薬を薬局で厳密に管理することは非常な困難を伴うと思われま。そこで、治験薬以外の薬剤の管理のために、今回提示させて頂いた形式で薬剤、および使用バイアル数の記録を管理表にて残す方法を考えました。どこまで厳密に行うか、実現可能性を考慮すると今回提示させていただいた形式が妥当と考えております。以上、お手数をかけますがご理解頂

き、よろしくご協力いただきますよ  
うお願い申し上げます。

<プロトコール併用薬の管理について>(大阪に回答)

企業治験での併用薬管理については、依頼者にとって治験薬以外を管理する責務はないことから、他社の併用薬は管理されません。

しかし、本来治験のプロトコールとして規程されていますので、そのプロトコールがきちんと遵守されたかという科学的な担保という意味では、管理することが不要とは言えません。

今回は、企業依頼治験ではなく、医師主導治験であることからプロトコール遵守の科学的担保のために併用薬についても管理するという意味もございます。

(先ほど名畑さんがおっしゃっていた、端数分もきっちり投与されたかという担保ですね。)

さらに、当局からの指導もあったことから、使いまわしをしていないということを担保することを目的に、使用薬剤、投与量、バイアル数について管理表を作成するといった対応をご提案した次第です。

名畑さんがおっしゃるように、ご提案した管理表で本当に使いまわしていないということが担保されるかという点、そうではないかもしれませんが、ご施設に過度の負担をかけないよう、実現可能性を考慮してのご提案となりました。

先ほど名畑さんにお聞きしました、処方箋に投与量とバイアル数が記載されているということで、そのコピーをファイリングもしくは貼付していくという運用でも、こちらからご提案した管理表と同様の内容が、記録として残されると存じます。

そこで、投与量とバイアル数の明記されている処方箋のコピーとその実施記録を残していただく運用をされるのであれば、その旨、治験薬取扱手順書をご施設用に改訂していただき、改訂されました SOP を拝見させていただきたく、存じます。

被験者負担軽減費・今回の治験における研究費について

今回の医師主導治験におきましては、被験者負担軽減費もご施設の研究費としての分配もございません。

(四国・千葉)

#### 1. 支払い方法

支払いは、治験調整事務局のほうから直接支払わせていただきます。ですので、請求書をお送りいただければ、こちらで処理をさせていただきます。振込みでの支払いとなりますので、現金払いが必要な場合には、ご相談ください。(大阪)

#### 2. 伝票の宛名、日付について

支払いは、治験調整事務局のほうから行いますので、もし、記載いただくのであれば、当院安藤正志宛てでお願いしたく存じます。ですが、御手数をおかけいたしますので、こちらで記入しても結構です。また、当院の事務手続き上、伝票の日付から1ヶ月以内に支払うことが決められているそうです。決議書などの事務手続きにも、どのくらい時間がかかるか場合にもよりますので、日付は空欄でいただけるほうが、こちらの事務の処理がしやすいという理由から空欄でお願いしている次第です。(大阪)

#### 補償・賠償について

治験に関する保険につきましては、医師会の関与する医師主導治験の場合、医師会で治験保険に入ることができますが、本治験では医師会には関与しておりませんので、補償をカバーする保険はございません。

しかし、どちらにしましても、通常がんの領域では、医師会保険も含めて、抗悪性腫瘍薬は除外扱いとなっております。ご提供させていただきました、患者様への補償の説明書や補償の手順書の案でも、補償＝医療の提供としております。(千葉)

先程の、プロトコルの不備に関する賠償対応に関するお問い合わせについてですが、ご施設の IRB での審議、病院長の承認を経て、治験をご実施いただきますので、賠償対応もご施設での対応となります。

よって、医師主導治験の場合、IRB の責任がより大きくなります。(愛知)

#### 実施症例数について

IRB に申請した実施予定症例数以上に実施することはできません。年度毎に実施予定症例数を申請する場合、その承認内で実施いただくことになります。(聖路加)

#### 実施期間について

治験実施期間でないと、モニタリングや監査に入れないなど施設によって決まりがあるかと存じます。実施期間につきましては、ご施設で調整いただきますよう、お願いいたします。

#### プロトコル製本について

施設用の同意説明文書を印刷するための印刷製本費で請求はできますか (神奈川)

⇒同意説明文書の印刷製本費用につきましては、ご請求ください。

プロトコル・症例報告書は CD ではいただいておりますが製本したものを何冊がいただけるのでしょうか? (神奈川)

⇒プロトコルはご施設に 10 冊ずつ配布する予定です。製本症例報告書は実施予定症例数＋予備数冊になります。こちらは、ご施設の経費ではなく、別途印刷代を確保しております。

#### 合意書について

プロトコルの裏にあった治験の合意書の処理はどのようにすればよろしいでしょうか? (千葉)

⇒貴施設での IRB 承認後、治験調整事務局より規制当局への治験届を行います。その後に貴施設へ印刷された治験実施計画書を配布いたします。その後、治験開始となりますが、貴施設の治験責任医師保管用の治験実施計画書に日付の記載、治験責任医師、および貴施設のセンター長の署名をして下さい。

#### 聖路加

①医師主導治験関連の頂いたファイルに以下のものがありませんでした。国立がんセンターでは、治験審査用資料に含まれているようですがご作成の予定はあるのでしょうか？(聖路加)

#### 登録業務手順書

⇒登録業務手順書は必須資料ではございません。本治験では、登録業務を委託します北里研究所が作成しておりますが、治験責任医師側の手順書は作成いたしません。

③施設医師主導 SOP、医師主導 IRB-SOP は施設版のものを作成し、自ら治験を実施する者 SOP については国立がんセンターが作成した共通 SOP を利用しようと考えていますが、頂いた共通用の自ら治験を実施する者 SOP 内には、「総長」「国立がんセンター SOP に従い～」 「国立がんセンター用の様式」など国立がんセンターに特化した表現が多々含まれています。施設医師主導 SOP、医師主導 IRB-SOP は施設版のものを作成する場合は、自ら治験を実施する者 SOP についても施設版を作成しなくてはならないのでしょうか？(聖路加)

⇒ご提供させていただきました SOP を使用いただきます際には、御手数ですが、施設版に修正してご使用くださいますよう、お願いいたします。

④施設医師主導 SOP、医師主導 IRB-SOP は施設版のものを作成し、直近の 1 月の IRB にて審議・決定を使用と考えています。

この場合、治験依頼書等の様式も IRB に審議する必要があるため、今回の医師主導治験の治験依頼書が作成できず同じ月の IRB では審議できないとなるのでしょうか？それとも、少し強引ですが、SOP の制定日を IRB 開催日にし、治験依頼も IRB 開催日とし、治験依頼書の作成日を IRB 開催日にしても良いのでしょうか？なお、当院は各月開催のため、1 月の IRB を逃すと 3 月の IRB にて新規申請治験を審議することとなります。

⇒ご施設の運用手順に従って、ご対応ください。ご参考までに他施設で、手順書および様式と、本治験審査資料を同時に IRB でご審議される施設もごございますが、申請日は手順書も申請文書も同日とされているようです。

#### 千葉

①今回の治験開始の準備において CD の中に SOP が入っていますが、当施設のものではなく頂いた SOP を使用の上で治験を準備するのでしょうか？

⇒今回、配布させて頂いた SOP を貴施設の治験実施様式に合致するように改訂していただき、貴施設の SOP としてご使用下さい。

②提出書類についても特に様式の指定が見当たらないので当施設の SOP にある様式(治験申請書など)を作成して可能でしょうか？

⇒貴施設で企業主導の治験で用いている書式を医師主導型治験の申請用に改訂し、ご使用下さい。

③治験申請書の原本がそちらにありましたら写しを PDF で 送付頂けますでしょうか？それを頂ければ参考にしながら治験開始時の必須文書の作成をしたいと思います。

⇒貴施設で企業主導の治験で用いている書式を医師主導型治験の申請用に改訂し、ご使用下さい。

⇒いくつかの標準業務手順書につきましては、すでにご提供させていただいております資料一覧にもありますように、順次作成していく予定でございます。ご確認くださいませよう、お願いいたします。

⇒そのほかのお問い合わせの内容につきましては、治験責任医師とご相談いただきますよう、お願いいたします。