

200824007A

厚生労働科学研究費補助金

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 XXXXXXXXXX

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 安藤正志

平成 21 (2009) 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	-----	15
別添2) 症例の登録状況	-----	16
別添3) 各治療群のpCR率(施設判定と中央病理診断)	-----	17
別添4) 当該研究における重篤な有害事象の発生一覧	-----	18
別添5) 治験実施計画書の逸脱症例一覧	-----	19

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

	-----	21
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	27

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究年度終了報告

平成 20 年度厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総合研究報告書

「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 臨床試験治療・開発部 臨床試験支援室医長

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(PTX 群)とドセタキセル 3 週 1 回投与(DTX 群)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 6 月 12 日に 102 例の登録を行い、試験への登録を終了した。登録された 102 例中 14 例は治療を中止した。術前化学療法を受けた 88 例は手術を受けた。うち 87 例が中央病理診断を施行し、pCR 率は、それぞれ、PTX 群(42 例中原発巣 pCR13 例、および DCIS 11 例) 57.1%、および DTX 群(45 例中原発巣 pCR6 例、および DCIS 14 例) 44.4%であった。両治療群の pCR 率に有意な差は認められなかった。HER2 過剰発現の乳癌術前化学療法において、アンスラサイクリン系薬剤に引き続いて、タキサン/トラスツズマブ併用療法を実施することにより、pCR 率の高い良好な治療成績が得られた。今回の試験は医師主導型試験で実施した。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、医師主導試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た。

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ーナル抗体である 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開始し、試験を継続した。

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、trastuzumab を 30 分で投与した際の安全性である。なお、pCR の定義は、「原発巣は、腫瘍の残存を認めないか、非浸潤がん(DCIS)の残存を認める。かつ、腋窩リンパ節に転移を認めない。」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、(j) 心駆出率が 60%以上、(k) 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/m²/エピルビシン 100 mg/m²/5-フルオロウラシル 500 mg/m²併用(CEF)療法(3 週 1 回) x 4 コース→パクリタキセル 80 mg/m² 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/m² 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
班長協力者 国立がんセンター中央病院

臨床試験・治療開発部 臨床試験管理室

笠井 宏委（治験調整業務を担当）

(b) 治験調整医師

国立がんセンター中央病院

臨床試験・治療開発部

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

(j) 治験総括報告書の作成 (外部委託)

シミック株式会社

治験総括報告書の作成を担当

・年次計画

本研究の 20 年度の計画は以下に示すとおりである。

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 3 年度(平成 20 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20年6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3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

平成20年5月 病理中央診断 実施手順書 第2.0版追補

平成21年2月 治験薬概要書 (最新版)

平成21年3月 安全性情報に関する標準業務手順書 第4.0版

・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 ヶ月に 1 度の頻度で実施

モニタリング担当者、およびデータマネー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 回の頻度で平成 21 年 3 月まで実施(合計 23 回開催)。

H20 年 4 月 第 2 回の全体会議を開催し、試験の進捗状況や運用の問題点について検討。

・試験のモニタリングについて

モニタリングにて 1 施設に治験薬の投与に関する逸脱事項が認められ、治験調整事務局は重大な逸脱と判断し、当該施設に逸脱の理由、当該施設治験審査委員会の逸脱に対する判断、および今後の対応について当該施設へ回答を求めた(H21年3月13日)。逸脱内容は以下の通りであった。なお、当該施設より、今回の治験へ 14 例が登録された。

— 治験薬の投与量について、算出に利用する体重の選択違い、1 の位を切り捨てる算出規定不遵守、治験薬溶液の抜き取り量の相違などにより、6 例に規定量との相違が認められた。

— 治験薬の投与順序について、治験実施計画書に記載されている処方例をもとに確認したが、7 例では施設に記録が存在しなかった。

— 治験薬の投与時間について、診療録、化学療法計画書、処方記録及び投与時刻メモを確認したが、5 例 (において、記録内の整合性が認められなかった。

— 治験薬の過量投与例が認められた。

Paclitaxel/Trastuzumab 併用療法 2 コースの Trastuzumab 投与量について、注射せんの抜き取り量の記載を 16.2 とするところを 21.6 と誤って記載し、被験者に投与されていた。

実際には、治験実施計画書の規定量 340mg が 453.6mg で投与された。なお、被験者には治験薬の過量投与と関連性が疑われる有害事象は認められなかった。

・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 6 月 12 日まで 102 例が登録され、予定症例数が集積されたため、試験への登録を終了した。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 14 例、聖路加国際病院 26 例、神奈川県立がんセンター 7 例、東海大学 2 例、愛知県がんセンター中央病院 14 例、独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 22 例、独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター 6 例、国立がんセンター中央病院 11 例であった。

・登録症例の背景

各治療群の登録症例数は、PTX 群 50 例、DTX 群 52 例であった。年齢中央値は、PTX 群 51 歳(34-65)、DTX 群 53 歳(28-63)、臨床病期は、IIA/IIIB/IIIA、それぞれ、PTX 群 21/19/10 例、DTX 群 17/26/9 例であった。臨床的な腋窩リンパ節転移の有無は、それぞれ、PTX 群なし 22 例、あり 28 例、および DTX 群なし 16 例、あり 36 例であった。各群の臨床的腫瘍径の中央値は、PTX 群 4cm(2-10)、および DTX 群(1 例未測定)4.2cm(1.5-15)であった。ホルモン受容体状況は、PTX 群 : ER(陽性 22 例(44%)、陰

性 28 例(56%))、および PgR(陽性 13 例(26%)、陰性 37 例(74%))、DTX 群 : ER(陽性 17 例(32.7%)、陰性 35 例(67.3%))、および PgR(陽性 8 例(15.4%)、陰性 44 例(84.6%))であった。

・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 102 例中 14 例であった。その内訳は、以下のとおりであった。

1) PTX 群 6 例

・ CEF 療法中 5 例

発熱性好中球減少 2 例

悪心・嘔吐 1 例

自殺 1 例

症例の選択・除外規準の逸脱 1 例

・ PTX/Trastuzumab 中 1 例

末梢神経障害 1 例

2) DTX 群 8 例

・ CEF 療法中 3 例

治療前の合併症 1 例

好中球減少 2 例

・ DTX/Trastuzumab 中 5 例

浮腫 1 例

病状の進行 1 例

未来院 1 例

発熱性好中球減少 1 例

末梢神経障害 1 例

・治療効果

H21 年 2 月までに 88 例が術前化学療法後に手術を受けた(PTX 群 43 例、および DTX 群 45 例)。H21 年 2 月までに手術を受けた 88 例中 87 例の病理中央診断を実施した(PTX 群 42 例、DTX 群 45 例)。腋窩リンパ節隔清は 84 例に施行された。一方、セン

チネルリンパ節生検のみは 3 例であった。
腋窩リンパ節転移陽性例は 15 例であった。

87 例中の pCR 率は、施設判定では 46.0%(原発巣の pCR18 例、DCIS22 例)であり、一方、中央病理診断では 50.6%(原発巣の pCR20 例、DCIS24 例)であった(別添 3)。施設判定と中央病理診断の不一致の内容は、non pCR→pCR(原発巣も pCR)へ判定 3 例、non pCR→pCR(原発巣は DCIS)へ判定 4 例、pCR(原発巣 DCIS)→pCR(原発巣 pCR)へ判定 3 例、pCR(原発巣 pCR)→pCR(原発巣 DCIS)へ判定 8 例、pCR(原発巣 pCR)→non pCR へ判定 1 例、および pCR(原発巣 DCIS)→non pCR へ判定 2 例であった。

化学療法開始前の原発巣の HER2 発現状況に関する免疫染色の病理中央診断では、施設判定結果と相違が認められた症例は 6 例であった。その内容は施設判定が 3+を病理中央診断では 2+と判定された。うち 1 例は、FISH 検査にて HER2 過剰発現が確認された。なお、これら 6 例の治療効果は、病理中央診断で non pCR と判定されていた。

病理中央診断による治療群別の pCR 率は、PTX 群(42 例中原発巣 pCR13 例、および DCIS 11 例) 57.1%、および DTX 群(45 例中原発巣 pCR6 例、および DCIS 14 例) 44.4%であった。両治療群の pCR 率に有意な差は認められなかった。

・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。

2008 年 4 月 28 日入手(2008/03/16～2008/04/15)

2008 年 5 月 27 日入手(2008/04/16～2008/05/15)

2008 年 6 月 25 日入手(2008/05/16～2008/06/15)

2008 年 7 月 28 日入手(2008/06/16～2008/07/15)

2008 年 8 月 27 日入手(2008/07/16～2008/08/20)

2008 年 9 月 26 日入手(2008/08/20～2008/09/15)

2008 年 10 月 28 日入手(2008/09/16～2008/10/15)

2008 年 11 月 27 日入手(2008/10/16～2008/11/15)

2008 年 12 月 29 日入手(2008/11/16～2008/12/15)

2009 年 1 月 29 日入手(2008/12/16～2009/1/15)

2009 年 2 月 26 日入手(2009/1/16～2009/2/15)

(b) 研究・措置報告

2008 年 5 月 23 日 Trastuzumab を用いた転移性乳癌に対する国内臨床試験の中止報告(有効性による)

2008 年 6 月 25 日 Trastuzumab を用いた転移性乳癌に対する国内臨床試験の中止報告続報

2008 年 7 月 17 日 治験薬バイアル(440mg)の破損に関する報告

2008 年 7 月 28 日 治験薬バイアル

(440mg)の破損に関する報告続報

2)当該研究における重篤な有害事象の発生状況(別添4)

平成20年度の当該治験に関する重篤な有害事象は1件(1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。Trastuzumab/Docetaxel併用群で1件(発熱性好中球減少)であった。

・監査実施状況

平成20年度は、以下の施設に監査を実施した。

平成20年11月 北里大学臨床薬理研究所
平成21年2月 愛知県がんセンター中央病院
平成21年2月 神奈川県立がんセンター
平成21年2月 聖路加国際病院

・治験の実施に関する事項

平成20年4月 第2回の全体会議を開催し、試験の進捗状況や運用の問題点について検討。

・治験薬の取り扱いに関する事項

平成20年度の治験薬提供者からの治験薬の提供状況は以下のとおりであった。
平成20年7月28日 第三回治験薬受領。
平成20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、
聖路加国際病院 20 バイアル
大阪医療センター 40 バイアル
であった。

本治験における治験期間中の治験参加施設に対する治験薬配布状況は、
千葉県がんセンター 180 バイアル

聖路加国際病院 300 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 250 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、であり、合計1260バイアルを受領し、治験調整事務局は、施設へ配布した。
平成20年12月 治験参加全施設より、未使用治験薬バイアルを回収終了した。

・治験実施計画書の遵守状況(別添5)

本研究における治験逸脱計画書からの逸脱は121件認められた。治験薬の管理に関する事項(温度管理)は、2件(2施設)に認められた。治療の開始規準に関する事項41件、検査・観察項目に関する事項32件、および治験薬以外の化学療法との投与に関する事項(CEF療法の投与量など)21件であった。治験薬に関する事項は、投与量4件(過量投与1件を含む)、スケジュール(併用する化学療法との投与順序など)7件、投与時間12件であった。さらに、重篤な有害事象報告時期に関する事項1件、および症例選択・除外規準に関する事項1件が認められた。

平成19年12月4日に登録された1症例が、治療群の割付け結果が登録センターより当該施設に対する割付け群の誤報告の事実が判明した(2008年5月23日)。実際には、CEF→Docetaxel群へ割付けられていたところ、当該施設へはCEF→weekly paclitaxel群へ割付けられたと貴施設へ誤報告された。治験調整事務局は、データセ

ンターより、誤報告の報告を受けた後に当該施設へ連絡した。さらに、治験調整事務局は、データセンターと誤報告に至った経緯、および今後の予防策について検討した。データセンターは症例登録割付に関するSOP改訂を行い、調整事務局はその改訂内容を確認し、試験を継続した。なお、割付治療群の誤報告を受けた症例は、症例選択・除外規準の逸脱例による試験中止例であった。

逸脱事項について、治験調整事務局は、効果・安全性評価委員会へ審査を依頼し、当該施設へ予防策を依頼した。同時に、他の治験参加施設に対しても注意喚起を行った（H19年度総括報告書参照）。

治験調整事務局は、症例選択・除外規準の逸脱、および治験薬の過量投与は重大な逸脱事項と判断した。治験薬の過量投与が認められた施設は、治験薬の投与時間など治験薬投与に関する逸脱が多く認められたため、治験調整事務局は、当該施設に逸脱の理由、当該施設治験審査委員会の逸脱に対する判断、および今後の対応について当該施設へ回答を求めた（治験実施に関する打ち合わせの項参照）。

・病理中央診断

手術が終了した症例に対する病理中央診断は3名の病理医にて施行された。

平成20年7月25日 第1回病理中央診断(36症例)

平成20年10月17日 第2回病理中央診断(26症例)

平成21年2月20日 第3回病理中央診断(26症例)

病理中央診断を実施した1例は標本の再

提出のために第2回と3回に中央診断を実施した。このため、平成21年2月20日の時点で、病理中央診断を実施した総症例数は87例であった。

・治験終了届の提出

平成21年3月31日 医薬品医療機器審査機構へ治験終了届を提出した。

・治験薬提供者への治験データの供与に関する事項

本研究による治験成績は、治験薬提供者に供与され、今後、HER2過剰発現乳がんの術前化学療法に関する治験薬(trastuzumab)の効能・効果追加申請が厚生労働省へ行われる予定である。

治験成績を治験薬提供者へ供与する際の手順を定めた「医師主導治験におけるデータ等の授受及び医薬品製造販売承認申請のための資料(CTD)作成に関する手順書」を治験薬提供者と協議し、作成した。

今後、本研究による治験成績の供与に関する契約を治験薬提供者と結ぶ予定である。

D. 考察

1) 本研究の有効性と安全性について

本研究では、HER2過剰発現の乳がんにおいて、現時点で最も治療効果が高く、国内で汎用されているCEF療法に引き続くタキサン系抗がん剤のレジメンを用いた。タキサン系薬剤においては、Paclitaxel週1回投与とDocetaxel3週1回投与が用いられており、CEF→Paclitaxel週1回投与(PTX群)とCEF→Docetaxel3週1回投与(DTX群)をランダム化割付し、それぞれの群のpCR率を比較した。なお、trastuzumabはそ

これらのタキサン系薬剤と併用した。

病理中央診断を実施した 87 例における pCR 率は、それぞれ、PTX 群(42 例) 57.1%、および DTX 群(45 例) 44.4%であった。両治療群の pCR 率には統計学的な有意差は認められなかった。今まで報告された HER2 過剰発現乳がんに対する trastuzumab と化学療法の術前化学療法の第 II 相試験では、pCR 率は 20~60%と報告されている(J Clin Oncol 24: 1940, 2006)。本研究で用いた治療レジメンの成績はこれまでの報告と遜色ないと考えられた。

本研究で用いた化学療法レジメンの安全性について、CEF 療法では有害事象により 8 例が化学療法を中止し、うち 5 例は CEF 療法との明らかな因果関係を認めた(発熱性好中球減少 2 例、好中球減少 2 例、悪心・嘔吐 1 例)。また、CEF 療法中に認められた重篤な有害事象は 9 件(悪心・嘔吐: 3 件、発熱性好中球減少: 3 件、自殺、徐脈、脱力: 各 1 件)であった。乳がん術前化学療法における CEF 療法 4 コースの第 II 相試験では、79 例中 2 例が有害事象のため、途中で治療を中止したと報告されている(Breast Cancer 12: 99, 2005)。なお、CEF 療法の投与量、および投与スケジュールは本研究のものと同一であった。シクロフォスファミド 500 mg/m²/エピルビシン 100 mg/m²/5-フルオロウラシル 500 mg/m²併用、3 週 1 回投与の CEF 療法を行う際には、悪心・嘔吐の予防を十分に行い、発熱性好中球減少に注意して治療を実施する必要がある。タキサン系薬剤/trastuzumab 併用レジメンでの中止例は 6 例であり、うち、化学療法との明らかな因果関係を認めた症例は、Paclitaxel/Trastuzumab

1 例(末梢神経障害)、および Docetaxel/Trastuzumab 3 例(末梢神経障害、発熱性好中球減少、浮腫)であった。さらに、それらの治療レジメン投与中に認められた重篤な有害事象は、Paclitaxel/Trastuzumab 1 件(心不全)、および Docetaxel/Trastuzumab 3 件(発熱性好中球減少)であった。HER2 過剰発現乳がんに対する術前化学療法において、CEF3 週 1 回 x 4 コース→Paclitaxel 週 1 回 x 12 回/Trastuzumab、および CEF3 週 1 回 x 4 コース→Docetaxel 3 週 1 回 x 4 コース/Trastuzumab を実施したところ、102 例中 14 例が術前化学療法を途中で中止し、うち 7 例は化学療法レジメンとの明らかな因果関係を認めた。さらに、1 例は化学療法終了直後に症状を有する心不全を発症した。これらの結果より、本研究で用いた術前化学療法レジメンを実施する際には、発熱性好中球減少、消化器毒性、および心機能低下に十分に注意を払い、治療を行う必要があると考えられる。

本研究にて比較した 2 つの術前化学療法レジメンの選択については、両治療の有効性には有意な差は認められなかったため、好中球減少による感染症の発症が懸念される症例では、CEF→Paclitaxel/Trastuzumab を選択し、化学療法中の通院回数を減少し利便性の向上に重点を置く場合は、CEF→Docetaxel/Trastuzumab 投与を選択するのが妥当と考えられた。

2) 医師主導型治験の実施について

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、研究費の約26%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、業務の外部委託に要した費用は、総研究費の67%を占めていた（データ・マネジメント38%、モニ

タリング 26%、および治験総括報告書作成 3%)。

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の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。

⑤プロジェクトマネジメント業務の know how の習得

今回の医師主導治験を実施するにあたり、治験調整事務局は臨床試験を運営の、プロジェクトマネジメント業務を求められた。参加施設において治験薬の投与に関する逸脱事項が認められ、その対応に苦慮した。さらに、本研究成果は、治験薬提供者へ供与され、効能・効果の追加申請が規制当局へ行われる予定である。このため、本研究で認められた逸脱事項に対してその後の承認申請を踏まえた対処方法について know how を取得する必要があると考えられた。また、本研究では業務の外部委託に要した費用は、総研究費の 67%を占めており、その大半は、データ・マネジメント、およびモニタリング業務であった。医師主導型治験の実施に関する業務を外部委託する際には、その業務分担を明確に提示し、効率よく外部委託を行う必要性を痛感させられた。今後、医師主導型治験を実施するにあたり治験調整事務局は、プロジェクトマネジメント業務の know how の習得を自らの医師主導型治験の実施を通してだけでなく、治験薬提供者や外部業務の委託業者などからも治験実施に関する know how を積極的に習得する必要があると考える。

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。14 ヶ月で 102 例の症例を試験へ登録し、予定の症例数を集積した。14 例が有害事象により試験治療を中止した。88 例が術前化学療法後に手術を受けた。病理中央診断を実施した 87 例における pCR 率は 50.6%であり、良好な治療成績が得られた。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

・安藤正志：4. 医師主導治験の実施の実際。医師主導治験業務の実際.p28-33, じほう, 2008

2. 学会発表

・小野麻紀子, 清水千佳子, 枝園忠彦, 温泉川真由, 中野絵里子, 米盛勲, 河野勤, 北條隆, 田村研治, 安藤正志, 明石定子, 勝俣範

之, 木下貴之, 藤原康弘. 乳癌の術前化学療法の効果と予後に関する検討. 第16回日本乳癌学会学術総会, 大阪, 2008

・笠井宏委. ①抗がん剤治験: 臨床研究サポート医師主導がん治験・臨床研究の支援. 院内医療人 GP セミナー, 山口, 2008

・笠井宏委. 「医師主導治験の実施体制～研究者主導臨床試験への参画を考える」

乳がんを対象とした医師主導治験 治験調整事務局を担当して. 第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2008 in 金沢シンポジウム, 金沢, 2008

・笠井宏委. シンポジウム「CRC研修のあり方: 導入研修から advanced 研修まで」臨床研究を支援するCRCのAdvanced研修. 第29回 日本臨床薬理学会, 東京, 2008

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



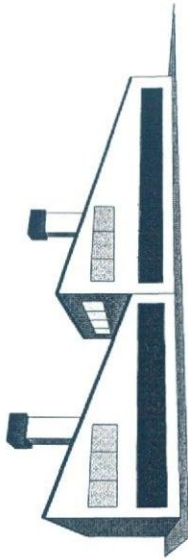
国立がんセンター

- ・ 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



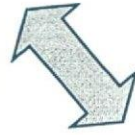
北里研究所

- ・ データマネージメント



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



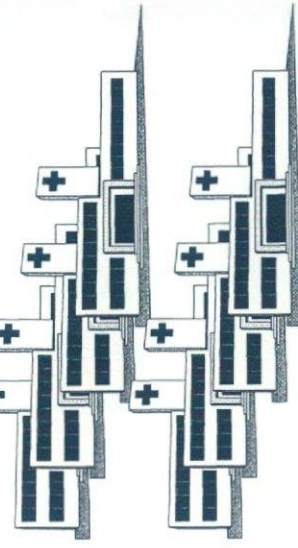
治験支援サイト

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)

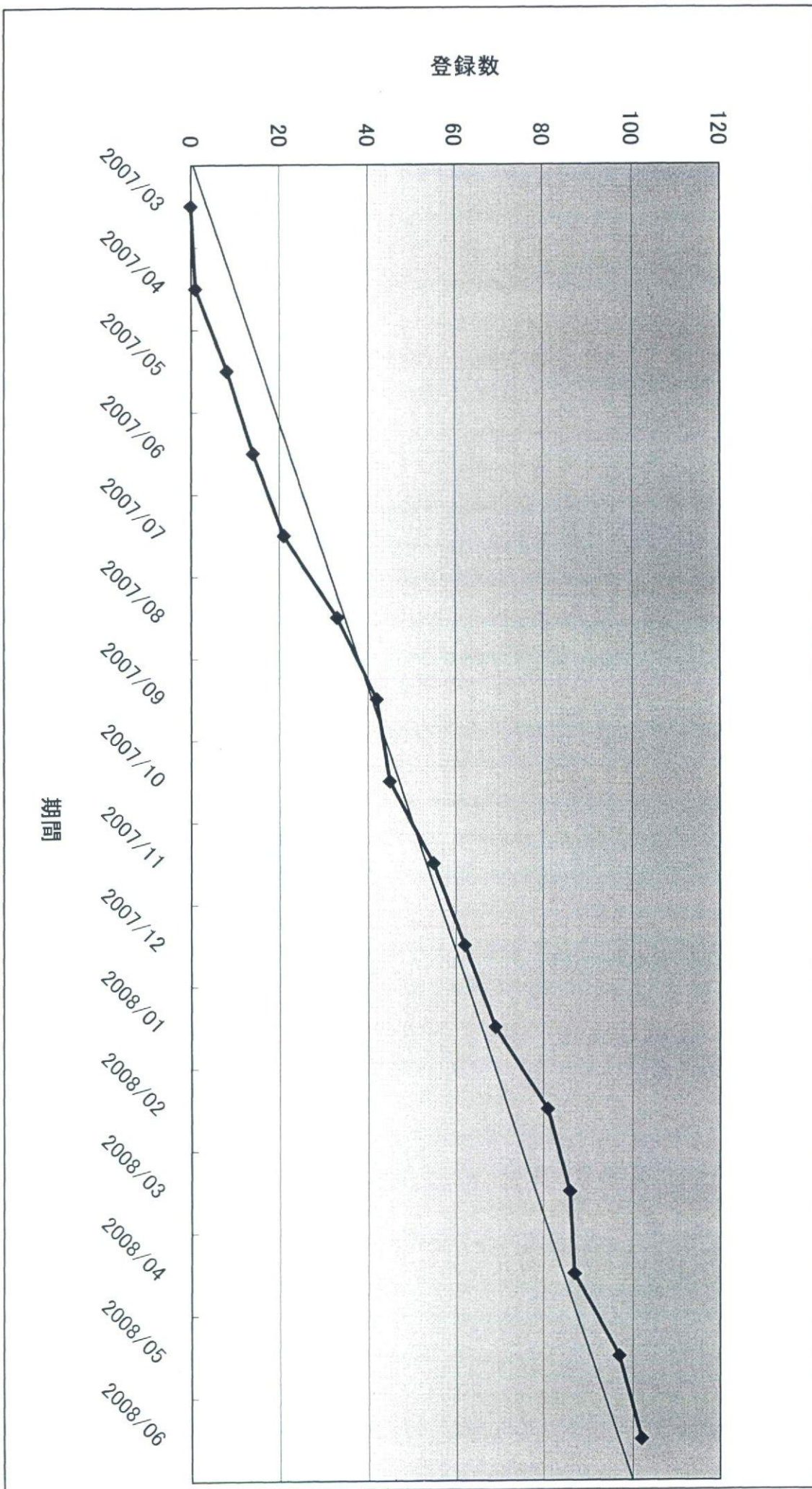
治験総括報告書作成
(シミツク)



治験実施施設
(8施設)



別添2) 試験への登録状況



手術症例の病理学的治療効果 (87例)
別添 3) 各治療群のpCR率(施設判定と中央病理診断)

全体

	施設判定	中央病理診断
pCR	18	20
pCR(DCIS)	22	24
non pCR	47	43
pCR率	46.0%	50.6%

PTX群

	施設判定	中央病理診断
pCR	13	13
pCR(DCIS)	9	11
non pCR	20	18
pCR率	50.0%	57.1%

DTX群

	施設判定	中央病理診断
pCR	5	6
pCR(DCIS)	13	14
non pCR	27	25
pCR率	40.0%	44.4%

別添 4) 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

管理番号	日付	施設名	症例番号	年齢	コース	有害事象名	Grade	因果関係	備考
F2007001	2007年9月20日	A	029	49	CEF2	嘔吐	3	CEF	治験中止
	2007年10月3日								転帰：回復
F2007002	2007年9月28日	B	014	55	CEF4	自殺	5	関連なし	死亡
	2007年10月15日								
F2007003	2007年10月16日	B	021	61	CEF4	発熱性好中球減少症	3	CEF	
	2007年10月23日								転帰：回復
F2007004	2007年10月29日	C	034	57	CEF3	洞性頻脈	2	CEF	転帰：回復
F2007005	2007年10月30日	B	003	49	H/P4	心機能低下	3	関連あり	
	2007年11月1日								
	2007年12月26日								
	2008年3月26日								
	2009年1月23日								
F2007006	2007年10月29日	A	023	60	CEF4	限局性筋脱力	3	CEF	
	2007年11月22日								転帰：回復
F2008001	2008年1月28日	D	066	58	CEF1	発熱性好中球減少症	3	CEF	
	2008年2月1日								転帰：回復
F2008002	2008年2月4日	B	035	52	H/D3	発熱性好中球減少症	3	否定できない	
	2008年2月12日								転帰：回復
F2008003	2008年2月8日	A	032	51	H/D3	発熱性好中球減少症	3	否定できない	
	2008年2月11日								転帰：回復
F2008004	2008年2月23日		078	54	CEF1	嘔吐	3	CEF	
	2008年2月26日								転帰：回復
F2008005	2008年3月14日	E	069	59	CEF2	嘔吐・悪心・食欲不振	3	CEF	
	2008年3月31日								転帰：回復
F2008006	2008年2月23日	D	080	43	CEF1	好中球減少症に伴う下顎骨骨髄炎	3	CEF	
	2008年2月26日								転帰：回復
F2008007	2008年4月23日	D	066	54	H/D1	発熱性好中球減少症	3	Docetaxel	
	2008年5月9日								転帰：回復

原則当届への報告 (2007年11月13日・
2008年1月9日) / 効果安全性評価お委
員会へ届出/転帰：未回復
2008年3月26日転帰：未回復
2009年1月19日転帰：未回復

別添 6) 治験実施計画書からの逸脱状況

症例番号	カテゴリ分類	逸脱内容
-	-	温度管理の逸脱
-	-	温度管理の逸脱
001	3-4.投与量	CEF1C Day1 E投与量(6/27提出確認)
002	3-1.投与開始規準	CEF3C/4C TcholG2(10/22要請)
002	5.検査スケジュール違反	CEF療法2コース目体重未測定
003	3-1.投与開始規準	CEF4C以降うつG2(8/22要請)
003	5.検査スケジュール違反	MMG検査日ずれ(-28日以前)(2/12要請)
003	3-1.投与開始規準	PTX-T療法3C/4C体重増加G2
004	3-5.投与時間	併用療法2~4コース目以降についてTrastuzumabの投与を90分で実
004	3-6.投与順序	併用療法1~4コース目のTrastuzumabの投与前にpre-Medを使用
005	3-1.投与開始規準	併用療法4C Day15 爪変化G2(12/11要請)
007	5.検査スケジュール違反	術前検査日の逸脱
007	5.検査スケジュール違反	登録前MMG、乳腺エコー、病理検査日の逸脱
009	5.検査スケジュール違反	登録時身長及び体重未測定
010	3-5.投与時間	Trastuzumab投与時間の逸脱
010	3-4.投与量	パクリタキセル投与量の逸脱
010	5.検査スケジュール違反	登録前MMG/Echo/病理検査日の逸脱
011	3-1.投与開始規準	便秘G2でもCEF3C~併用療法4C投与開始(9/27要請)
011	3-4.投与量	P投与量計算方法相違(12/21要請)
011	5.検査スケジュール違反	終了時検査及び臨床効果判定の実施時期ずれ(Day21)
012	3-2.休薬規準	PTX-T療法1コース開始日2日遅れ(GPT上昇Grade2のため)
012	3-5.投与時間	併用療法2~4コース目以降についてTrastuzumabの投与を90分で実
012	3-6.投与順序	併用療法1~4コース目のTrastuzumabの投与前にpre-Medを使用
013	3-1.投与開始規準	CEF4C TcholG2(10/15要請)
013	5.検査スケジュール違反	登録時身長及び体重未測定
014	5.検査スケジュール違反	胸部X線欠測(8/22要請)
019	5.検査スケジュール違反	手術時センチネル郭清省略(3/18調整事務局相談依頼)
020	5.検査スケジュール違反	検査日の逸脱
022	3-5.投与時間	併用療法2~4コース目以降についてTrastuzumabの投与を90分で実
022	3-6.投与順序	併用療法1~4コース目のTrastuzumabの投与前にpre-Medを使用
024	5.検査スケジュール違反	登録時MMG未実施
024	3-2.休薬規準	PTX-T療法1コースDay15の投与日ずれ
025	3-5.投与時間	併用療法2~4コース目以降についてTrastuzumabの投与を90分で実
025	3-6.投与順序	併用療法1~4コース目のTrastuzumabの投与前にpre-Medを使用
028	3-1.投与開始規準	併用療法1C-4C投与開始規準の逸脱(体重G2)
031	3-1.投与開始規準	CEF2C Day1 ALTG2(10/12逸脱報告書確認済み)
031	3-1.投与開始規準	併用療法3C Day8投与開始基準の逸脱(皮疹G2)
033	3-4.投与量	E投与量切り捨てせず(9/27要請)
033	3-4.投与量	T投与量採用体重の相違(12/21要請)
034	5.検査スケジュール違反	術前化療終了時検査日ずれPS/体重(3/14要請)
034	5.検査スケジュール違反	術前化療終了時の臨床効果評価日ずれ(3/14要請)
035	3-1.投与開始規準	CEF3CヘルペスG2(10/22要請)
036	3-2.休薬規準	PTX-T療法2C Day15/3C Day15投与日ずれ(被験者都合+3日)
036	3-6.投与順序	併用療法1~4コース目のTrastuzumabの投与前にpre-Medを使用
038	5.検査スケジュール違反	手術前MMG/Echo測定日ずれ
039	3-1.投与開始規準	体重増加G2(2/19要請)
042	3-5.投与時間	併用療法2~4コース目以降についてTrastuzumabの投与を90分で実
042	3-6.投与順序	併用療法1~4コース目のTrastuzumabの投与前にpre-Medを使用
043	3-1.投与開始規準	CEF2C/3C γ GTPG2(11/6提出済み確認)
045	5.検査スケジュール違反	手術前PS体重検査日ずれ
047	3-2.休薬規準	CEF2C開始遅延(1/31要請)
047	3-1.投与開始規準	PTX-T療法3C/4C体重増加G2(5/23要請)
051	3-4.投与量	併用療法1CのT投与量・DTX投与量(3/4要請)
051	5.検査スケジュール違反	術前化療終了時Cr欠測(7/8要請)
051	3-1.投与開始規準	併用療法4C体重増加G2
051	3-1.投与開始規準	DTX-T療法Cアルブミン低下G2
052	5.検査スケジュール違反	術前化療終了時Cr欠測(7/8要請)
053	5.検査スケジュール違反	併用療法1C検査欠測(4/22要請)
053	3-1.投与開始規準	併用療法2C血糖値G2(4/22要請、9/12要請)
053	3-1.投与開始規準	併用療法3/4C血糖値G3
054	5.検査スケジュール違反	術前化療終了時PS/体重欠測(6/16要請)
055	3-1.投与開始規準	併用療法3C期外収縮G2(9/12要請)
056	-	症例割付け結果の誤報告
056	1.症例選択規準違反	選択・除外基準違反
058	3-2.休薬規準	併用療法4C投薬開始日(3Cより21日目)の違反
060	3-1.投与開始規準	併用療法2C/3C ALTG2(7/8要請)
061	3-2.休薬規準	併用療法4C投薬開始日(3Cより21日目)の違反
062	2.プロトコル治療中止規準違反	G3嘔吐再発後CEF3C継続(2/12要請)
062	3-1.投与開始規準	CEF療法3C/4C静脈炎/血管炎G2(8/14要請)
062	5.検査スケジュール違反	DTX-T療法2C開始前の臨床検査日ずれ
064	5.検査スケジュール違反	中止及び再登録時のスクリーニング検査
065	5.検査スケジュール違反	DTX投与前臨床未実施(7/8要請、9/11再要請)
065	3-1.投与開始規準	CEF3C/4C静脈炎G2(7/8要請、9/11再要請)
065	3-1.投与開始規準	DTX-T療法1C血管炎G2(ウエリー-発行日2009/2/3)
065	3-1.投与開始規準	CEF2CヘルペスG2
066	3-6.投与順序	DTX-T療法1コースにおける投与順序の記録なし
066	3-4.投与量	CEF療法2CのE投与量(9/9要請、100->105)
066	3-4.投与量	DTX-T療法1CのT/D投与量計算間違い
066	3-4.投与量	DTX-T療法2C/4CのT投与量、2~4CのD投与量逸脱
066	3-2.休薬規準	DTX-T療法4C投与日-1日ずれ(被験者都合)
066	3-4.投与量	DTX-T療法3C/T投与量逸脱
066	3-6.投与順序	併用療法1~4コース目のTrastuzumabの投与前にpre-Medを使用
068	5.検査スケジュール違反	EKG/Echo/胸部X線/MMG測定日ずれ(2/20要請)
068	5.検査スケジュール違反	治療終了時点の有害事象追跡せず(白血球減少・好中球減少)
069	-	SAE報告の初回報が24時間以内に未実施
070	5.検査スケジュール違反	術前化学療法前のセンチネルリンパ節生検が未実施であったが、腋窩リンパ節郭清を省略し、術前化学療法施行後にセンチネルリンパ節生検を実施
071	3-5.投与時間	T投与時間28分(6/18要請)
072	3-4.投与量	PTX-T療法1C Day1/Day8のP投与量逸脱
072	5.検査スケジュール違反	術前検査漏れ(11/6要請)