

072	3-4投与量	PTX-T療法2CのTrastuzumab溶液の採取量が16.2 mL(規定投与量: 340 mg)のところを注射筆記載ミスのため21.6 mL(投与量453.6 mg)
072	3-4投与量	PTX-T療法1Cにおいて、Paclitaxel 118mgを投与
073	3-1投与開始規準	DTX-T療法1C投与開始規準逸脱(ALTGrade2:96 IU/L)
073	3-2休薬規準	DTX2C投与日ずれ(6/23要請)
073	3-2休薬規準	CEF3C投与日ずれ(7/10要請)
073	3-4投与量	DTX-T療法1及び2コースにおいて算出規定(1の位を切捨て)を遵守せず、Trastuzumabを1コースは509mg、2コースは382 mgで投与
073	3-4投与量	DTX-T療法3及び4コースにおいて、Trastuzumabを382 mgで投与?
073	3-2休薬規準	DTX-T療法1C/2CのD投与量逸脱(110->118mg)Du Bois式を使用せ
073	3-1投与開始規準	CEF療法2C開始日が被験者都合により1日ずれ
074	3-5投与時間	DTX-T療法4C開始時において体重増加G2
074	5検査スケジュール違反	T投与時間(6/12要請)
074	3-5投与時間	PTX3C効果判定欠測(7/23要請)
075	3-4投与量	T投与時間(6/18要請)
079	3-4投与量	PTX-T療法1C Day1/Day8のP投与量逸脱(120->128mg)
079	-	被験薬投与時の医師診察なし(8/7診察を要請)
079	3-1投与開始規準	ALTG2(10/1要請)
080	5検査スケジュール違反	CEF2C ALB欠測(4/14要請)、CEF3C中止時 ALB欠測(4/25要請)
080	3-2休薬規準	CEF2C投与開始日ずれ(+2日)
082	5検査スケジュール違反	CEF3C生化学的検査欠測(5/23要請)
082	3-1投与開始規準	DTX1C開始基準・好中球数(6/17要請)
084	3-1投与開始規準	CEF2C~DTX-T療法4C静脈炎G2(5/23、6/17、7/8、8/14、9/11要請)
087	3-4投与量	CEF療法2/3CコースのE投与量(6/23要請、110->112.5)
087	3-1投与開始規準	PTX-T療法1C day8/15において帯状疱疹G2
088	5検査スケジュール違反	MMG測定日ずれ(5/20要請)
088	3-5投与時間	H90分投与(10/17提出確認)
088	3-1投与開始規準	蜂窩織炎(提出確認10/31)
088	5検査スケジュール違反	術前Echo実施日ずれ
089	3-1投与開始規準	爪変化G2(10/17提出確認)
090	3-2休薬規準	PTX投与日ずれ(10/3要請)
090	3-5投与時間	併用療法T投与時間26分
093	5検査スケジュール違反	病理検査他院(5/19要請)
093	5検査スケジュール違反	CEF4C触診欠測(8/18要請)
093	3-3投与減量規準	CEF1C嘔吐G3発現次コース減量せず
094	3-1投与開始規準	CEF3C/4C静脈炎G2(7/8要請)
095	3-2休薬規準	DTX投与日ずれ(10/22要請)
095	3-1投与開始規準	CEF3C/4C静脈炎G2
096	5検査スケジュール違反	胸部X線欠測(6/16要請)
096	3-4投与量	E投与量(6/16要請)
096	5検査スケジュール違反	CEF3C PS・体重・触診欠測(8/18要請)
096	5検査スケジュール違反	症例登録時妊娠検査実施日ずれ・心電図実施もれ
097	3-4投与量	CEF2CのE投与量(7/18要請)
100	3-1投与開始規準	CEF4C ALTG2(8/15要請)
100	5検査スケジュール違反	術前MMG、Echo実施日ずれ

## II. 分担研究報告書

平成 20 年度厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担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 相比較試験の実施に関する研究」

分担研究者	竹内 正弘 北里大学大学院 薬学部 教授
	青儀健二郎 独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター 乳腺科・ICU 病棟 医長
	井野 祐代 神奈川県立がんセンター 乳腺外科 医長
	岩田 広治 愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部 部長
	徳田 裕 東海大学 医学部外科学系乳腺・内分泌外科教授
	中村 清吾 聖路加国際病院 乳腺外科 部長
	増田 慎三 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 外科 医師
	山本 尚人 千葉県がんセンター 乳腺外科 部長

研究要旨

予後不良な HER2 過剰発現の乳癌がん術前化学療法(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 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与の病理学的完全奏効 (pCR)率をランダム化比較する第 II 相試験を計画した。そして、本臨床試験は医師主導型治験の形式で 8 施設が参加する多施設共同試験として実施した。平成 19 年 3 月 27 日から平成 20 年 6 月 12 日までに 8 施設で 102 例を試験へ予定症例数を登録した。さらに、H20 年 3 月 31 日まで試験を実施・完了することができた。今回、構築した試験実施体制にて医師主導型治験を円滑に実施することが可能であった。

A. 研究目的

HER2 過剰発現の乳癌がん術前化学療法 (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 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与の病理学的完全奏効 (pCR)率をランダム化比較する第 II 相試験を実施する。さらに、医師主導型治験としての実施可能性を検討する。

B. 研究方法

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、Tmab 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、(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/m<sup>2</sup>/エピルビシン 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+Tmab 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+Tmab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 4 コース  
いずれの治療群も術後に HCN 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。

## C. 研究結果

### (1) 試験への登録

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。

### (2) 本試験における有害事象について

#### ・大阪医療センター

現在までに確認できた重篤な有害事象ならびに気になる事象を列挙する。前半治療の FEC 中に FN(好中球減少性発熱)を 2 例に認め、入院を必要とした。G-CSF および点滴抗生剤の処置によりいずれも軽快し、後の治療を継続できている。Trastuzumab の治験薬投与前の事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断した。1 例(登録番号 003)で、CEF および Trastuzumab +Paclitaxel の全コース終了、手術前に浮腫を確認し、精査の結果、EF 値が 34%と著明に減少する心不全と診断され、重症報告を行った。治療終了後 1 年の段階で EF 値はほぼ正常値まで回復したが、術後の Trastuzumab 治療は実施できなかった。

1 例が CEF4 サイクル中は順調に経過し、後半の Trastuzumab +Paclitaxel の予定日朝に自殺された。化学療法中の自殺は本ケースが初めてで本件に関しても因果関係は否定できるが、重症報告を行った。

22 例の登録患者中で、21 例が後半の Trastuzumab 含有レジメンに移行し、初回の投与を行ったが、6 例に infusion reaction を認めた。うち 2 例は悪寒のみでタキサン系薬剤の前投薬に含まれるステロイドの点滴ですぐに軽快し、Trastuzumab の投与を継続した。1 例は嘔吐、悪寒と不安症状を訴え、重症化しないかどうかのより綿密な

観察を要し、Trastuzumab の初回投与をタキサン系薬剤の点滴後に実施するなどの工夫を要した。また 1 例は、嘔吐・悪寒から呼吸困難感を訴え、いわゆるアレルギー反応様を呈したため、初回の Trastuzumab 投与を断念した。

上記以外はおおよそ予想された範囲内の副作用で、投与は全例外来化学療法室で実施できている。

#### ・千葉県がんセンター

当センターでは、以下の 3 件が見られた被験者識別コード 1-04: 限局性筋脱力(下肢) Grade3. CEF 療法 4 サイクル目投与後 11 日目より背部痛出現、徐々に疼痛増強し 15 日目に両下肢脱力のため歩行不能となり緊急入院。入院後徐々に脱力軽減し 19 日目には症状消失し退院となる。

被験者識別コード 1-07: 嘔吐 Grade3. CEF 療法 2 サイクル目投与後、頻回の嘔吐があり同日緊急入院となる。入院後も 20 回以上の嘔吐がみられ制吐剤、補液での対処療法を行なった。症状軽快し 3 日目に退院となるもプロトコール中止基準に抵触するため (Grade3 嘔吐による減量後の重篤な有害事象) 試験継続中止となる。

被験者識別コード 1-08: 発熱性好中球減少症 Grade3. Trastuzumab + ドセタキセルの 4 サイクル目投与後 9 日目より 39 度の発熱あり、10 日目に緊急入院。対症療法により 13 日目に軽快退院となる。

#### ・四国がんセンター

CEF3 コース投与後、突然の動悸が出現したため、経過観察目的で入院。その後回復した。

## D. 考察

#### ・大阪医療センター

昨年度報告の通り、本試験のセットアップ、IRB 承認、治験薬搬入手続きや書類の整備などは、CRC の絶大な協力のゆえ、概ね順調に行えたとの印象である。

重篤な有害事象の経験から、まず当院としては非常に残念ながら、化学療法中に自殺された方を経験した。IC 時には担当医から病状説明は適切に行われ、十分な考案期間を以て本治験に同意された方であった。また、FEC の治療効果も十分期待通りで、担当医と毎回その効果を確認しながらの治療であったが、脱毛などの心身の変化に気持ちがついていかなかったのではと原因を考察している。十分なケアを行えているようで、当該者にはその悩みのレベルまで十分に踏み込めていなかった点は我々も反省し、今後のケアにいかしていきたいとカンファレンスで考察した。

6 ヶ月間の治療 (Herceptin に関しては 4 回の治療) のみで、EF 値が 34%にまで低下する心不全を経験した。Paclitaxel 群であったので、「浮腫」が術前気になり、念のために実施した心エコー検査で判明したが、もし Docetaxel 群であれば、無症候性 (仕事をされていましたが) ゆえに、薬剤性の浮腫と考え、十分な精査を行わないまま、手術に踏み切っていた可能性があることを考慮し、当院ではこの症例以降、再度、FEC 開始前のプロトコール規定の検査以外に、FEC 後 Trastuzumab 開始前と術前の 2 ポイントで心機能評価を実施するように院内対応を実施している。特に、FEC 後 Trastuzumab 開始前の心機能評価は重要でないかと考察する。全例、術後治療の段階に移行しているが、上記症例を含めて 3

例で心機能低下を認め（無症状）、ハーセプチンの治療継続を断念している。

Trastuzumab 初回投与時には、従前われわれの施設は、ステロイドと NSAIDs の前投薬を行っており、過去 3 年間で 1 例の重篤な infusion reaction(呼吸困難、血圧低下)のみの経験である。本試験では、前投薬を実施しないことと規定されており、その状況下で 21 例中 6 例（うち 1 例が重篤）の Infusion reaction を認めた。Infusion reaction の頻度の多さが前投薬の有無のみの問題ではなく、治療の setting phase の問題もあるかも(neo-PST だからかもしれない)と予測はするが、実際に経験した患者サイドに立つと、それにつづくタキサン系薬剤アレルギーへの不安や 2 回目以降の Trastuzumab 投与への躊躇感を訴える方もおり、できる限り避けたい副作用でもある。また医療スタッフにも今後の症例において従前よりも綿密な観察と高い緊張感をもってケアを行わないといけないストレスも回避したいところであり、本件に関しては、今後の検討課題でもありうる。

班研究期間がちょうど終了時期に、中央判定を終えた段階で、全体会議の形で、最終の結果の還元や今後の医師主導治験遂行にあたっての医師および CRC との情報交換などの研究会の場をまだ開催できていない点が心残りである。

・千葉県がんセンター

重篤な有害事象報告をセンター長や治験調整事務局へ早急にすることが日々の臨床を行っている上で心理的に負担であった。また、その後の文書による報告様式にも馴れていないためかなりの時間を要した。分担医師の担当症例にたいしても企業主導治

験と比較して責任が重く感じられた。

・東海大学医学部

本治験に関するメールもその都度あり、また当方の疑問点も窓口が 1 箇所のため問い合わせ先に困ることは無かった。

さらに問い合わせに対する返答も迅速に対応していただけたことから、実施困難と感じる点は指摘できない。

・四国がんセンター

今回医師主導型治験として本試験を行うにあたり、試験施行に関する手続きは複雑なものであったが、専属の担当を置くことにより対処できた。CRC 以外にも、事務関係の迅速な対応も得られ、医師主導型治験を行う体制作りが可能となった。

・聖路加国際病院

院内 CRC の負担が大きいため、今後同様の試験を行う際にも CRC の協力は欠かせず、CRC に対する資金援助も考慮する必要がある。

## 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 例の登録を行い、予定症例を集積することが可能であった。さらに、同一期間中に重篤な有害事象は 12 例 13 件に認められ、治験調整事務局へ報告を行い、当該施設以外の治験参加施設への周知を適切に行うことが可能であった。治験実施にあたり、CRC の絶大な協力を得ることができ、ほぼ順調に遂行できていると考える。心機能低下のモニタリング、trastuzumab の前投薬に関しての提言をメ

ンバーに行い、他施設の状況をうかがい、今後の当院における外来化学療法により安全な遂行に役立てていきたいと考える。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・ Miyoshi Y, Kurosumi M, Kurebayashi J, Matsuura N, Takahashi M, Tokunaga E, Egawa C, Masuda N, Kim S J, Okishiro M, Yanagisawa T, Ueda S, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi: Topoisomerase II alpha-positive and BRCA1-negative phenotype: Association with favorable response to epirubicin-based regimens for human breast cancers. *Cancer Letters*. 264, 44-53, 2008.

・ Masakazu Toi, Seigo Nakamura, Katsumasa Kuroi, Hiroji Iwata, Shinji Ohno, Norikazu Masuda, et al and for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)18. Phase II study of pre-operative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 110:531-539, 2008

・ 中村清吾、増田慎三、岩田広治、戸井雅和、他：原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100mg/m<sup>2</sup>併用療法による術前化学療法の検討-JBCRG02-. *乳癌の臨床* 23:11-117, 2008

・ Kurosumi,M., Akashi-Tanaka,S., Akiyama,F., Komoike,Y., Mukai,H., Nakamura,S., et.al. Histopathological criteria for assessment of therapeutic

response in breast cancer (2007version). *Breast Cancer*, 15:5-7, 2008

・ 中村清吾 薬物療法の効果判定における諸問題. *乳癌の臨床*, 23:345-350, 2008

##### 2. 学会発表

・ MUKAI H, WATANABE T, MITSUMORI M, TSUDA H, NAKAMURA S, MASUDA N, YAMAMOTO N, SSHIBATA T, SATO A, AOGI K : Safety and efficacy trial of preoperative sequential chemo-radiation therapy for the nonsurgical treatment (NST) in early breast cancer (EBC). 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology ASCO, USA, 2008

・ MASUDA N, NAKAYAMA T, MATSUNAMI N, KASHIWABA M, KAMIGAKI S, YAMAMURA J, ANAMI S, TAKEDA M, YASUMURA Y, TAGUCHI T : Phase II trial of neoadjuvant 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC100) followed by weekly paclitaxel and trastuzumab (PH) for HER2 positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, USA, 2008

・ 増田紘子、増田慎三、山村 順、小川昌美、竹田雅司、徳田由紀子、吉田 謙、古妻理之、真能正幸、中森正二、辻仲利政：シンポジウム2；術前化学療法の経験から学んだこと-今後の展望、第16回日本乳癌学会、大阪、2008

・ 清水千佳子、増田慎三、枝園忠彦、山村順、増田紘子、木下貴之、藤原康弘：パネルディスカッション3 HER2 陽性乳癌に

対する術前化学療法後の予後に影響を与える因子の検討、第16回日本乳癌学会、大阪、2008

・今田慎也、増田慎三、小川昌美、増田絃子、山村 順、黒川幸典、辻江正徳、安井昌義、大宮英泰、宮本敦史、池永雅一、平尾素宏、高見康二、藤谷和正、三嶋秀行、中森正二、竹田雅司、真能正幸、辻仲利政：術後化学療法後の乳房温存術における適切な切除範囲決定方法の工夫、第46回日本癌治療学会総会、名古屋、2008

・Nakamura,S.:Recent advancement of primary therapy for breast cancer and the importance of image-guided biopsy. The International Association for Breast Cancer Research, Kurashiki, 2008

・堀口慎一郎、黒井克昌、高橋将人、山下啓子、佐藤信昭、岩田広治、増田慎三、中村清吾、戸井雅和：術前化学療法における治療効果予測因子としてのHER2/TOPO $\alpha$ 解析の意義(JBCRG-TR01). 第16回日本乳癌学会学術総会、大阪、2008

・北野敦子、桑山隆志、津川浩一郎、矢形寛、濱岡剛、林直輝、吉田敦、森美樹、角田博子、鈴木高裕、中村清吾：術前化学療法を行ったER陽性、PGR陽性、HER2陽性(triple positive)乳癌の検討。第16回日本乳癌学会学術総会、大阪、2008

・矢形寛、中村清吾、津川浩一郎、濱岡剛、桑山隆志、竹井淳子、林直輝、吉田敦、森美樹、鈴木高裕：乳癌術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検におけるprospective study. 第16回日本乳癌学会学術総会、大阪、2008

・Sato N, Yamamoto N, et al :Neoadjuvant docetaxel (DOC75) followed by fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC100) in primary operable breast cancer;Result of a multicenter phase II trial. 6<sup>th</sup> European Breast Cancer Conference.Germany,2008

・山本尚人、他9名：JBCRG03: Docetaxel 75 followed by FEC100による術前化学療法。第16回日本乳癌学会、大阪、2008

・三上智子、山本尚人他4名：術前化学療法後の乳房温存術における切除断端の検討。第16回日本乳癌学会学術集会、大阪、2008

・藤本浩司、山本尚人 他3名：術前化学療法施行例における予後因子の検討。第46回日本癌治療学会総会、名古屋、2008

F. 知的財産の出願・登録状況  
該当なし。



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
安藤正志	4. 医師主導治験の実施の実際	藤原康弘	医師主導治験業務の実際.	じほう	東京	2008	28-33

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyoshi Y, Kurosumi M, Kurebayashi J, Matsuura N, Takahashi M, Tokunaga E, Egawa C, Masuda N, Kim S J, Okishiro M, Yanagisawa T, Ueda S, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi	Topoisomerase II alpha-positive and BRCA1-negative phenotype: Association with favorable response to epirubicin-based regimens for human breast cancers	Cancer Letters	264	44-53	2008
Masakazu Toi , Seigo Nakamura, Katsumasa Kuroi, Hiroji Iwata, Shinji Ohno, Norikazu Masuda, et al and for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)18	Phase II study of pre-operative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival	Breast Cancer Res Treat	110	531-539	2008
中村清吾、増田 慎三、岩田広治 、戸井雅和、他	原発乳癌に対するFEC followed by docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> 併用療法による 術前化学療法の検討 -JBCRG02-	乳癌の臨床	23	111-117	2008
Kurosumi,M., Akashi-Tanaka, S., Akiyama,F., Komoike,Y., Mukai,H., Nakamura,S., et.al	Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007version).	Breast Cancer	15	5-7	2008

中村清吾	薬物療法の効果判定における諸問題.	乳癌の臨床	23	345-350	2008
------	-------------------	-------	----	---------	------

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 医師主導 治験業務 の 実際

はじめの一歩

国立がんセンター中央病院臨床検査部長  
治験管理室長

藤原康弘

[編]

通知・様式  
CD-ROM付

国立がんセンター中央病院初の医師主導治験での  
経験を踏まえ、実務的な問題点の洗い出し、対応策の  
検討、治験に関するQ&Aなどを記した書籍

内容構成

- 1章 医師主導治験の制度の概略
- 2章 日本医師会治験促進センターおよび大規模治験ネットワーク
- 3章 国立がんセンターにおける医師主導治験
- 4章 医師主導治験の実施の実際
- 5章 医師主導治験Q&A

通知・様式  
CD-ROM付



## 4. 医師主導治験の実施の実際

### 1. 治験の実際

本治験は、厚生労働科学研究費補助金「治験推進研究事業」に基づく日本医師会による大規模治験ネットワークによる医師主導型治験の実施計画に関する研究〔がん〕に関する研究（課題番号 CCT 1501）による grant support を受け、大規模治験ネットワークに公募したうち 9 施設が参加する多施設共同試験である。

#### 1) 再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブ第Ⅱ相試験について

わが国の成人および小児における骨・軟部組織発生の悪性腫瘍による死亡数は約 2,035 人（平成 13 年）であり、悪性新生物での死亡総数 29 万人の 0.8% を占める（平成 6 年度；がんの統計，編集委員会編，財団法人がん研究振興財団，平成 11 年）。悪性腫瘍の中では症例数は少ないが，青年期に多い悪性腫瘍である。骨・軟部腫瘍のうち，切除不能の局所進行例や遠隔転移例は現時点で治癒が得られる例は少なく，また抗がん剤，放射線治療等の標準的治療後の再発あるいは治療抵抗例には有効な薬剤が存在しないのが現状である。

最近では，分子生物学の進歩に伴い，腫瘍細胞に発現し腫瘍の増殖に関わる特定の分子の働きを阻害する分子標的薬が臨床導入されている。c-kit および PDGFR (Platelet derived growth factor receptor) はチロシンキナーゼ活性を有する細胞表面型受容体をコードする遺伝子であり，分子標的薬のイマチニブはこれらの受容体のチロシンキナーゼ活性を抑制し，c-kit を発現する GIST (Gastrointestinal stromal tumor) への有効性が示されている (N Engl J Med 347 : 472, 2002)。GIST 以外の肉腫における c-kit あるいは PDGFR の発現頻度はおおよそ 20~30% と推定される (Am J Surg Pathol 26 : 486, 2002, Am J Clin Pathol 117 : 188, 2002, 118 : 470, 2002)。

今回，イマチニブがターゲットとしている c-kit，あるいは PDGFR 受容体を発現している肉腫 (GIST を除く) に対して有効な薬剤の探索を目的とした第Ⅱ相試験を計画した。本試験の主評価項目は腫瘍縮小率，副評価項目は無増悪生存期間，有害事象の頻度である。また，附随研究として青年期症例 (12 から 18 歳) におけるイマチニブの薬物動態の解析〔血中濃度測定を米国 Oittsburg 大学 Egorin 教授 (Medicine and Pharmacology) へ委託〕，および c-kit 関連の遺伝子発現状況と腫瘍縮小効果の相関の検討を行うこととした。

症例選択基準は，①組織学的に転移性あるいは切除不能の局所進行肉腫であることが確認されている，②組織免疫学的検査にて c-kit あるいは，PDGFR 陽性が確認されている，③対象組織型は，ユーイング肉腫/PNET，滑膜肉腫，神経芽細胞腫，線維性小円形細胞腫瘍，平滑筋肉腫，横紋筋

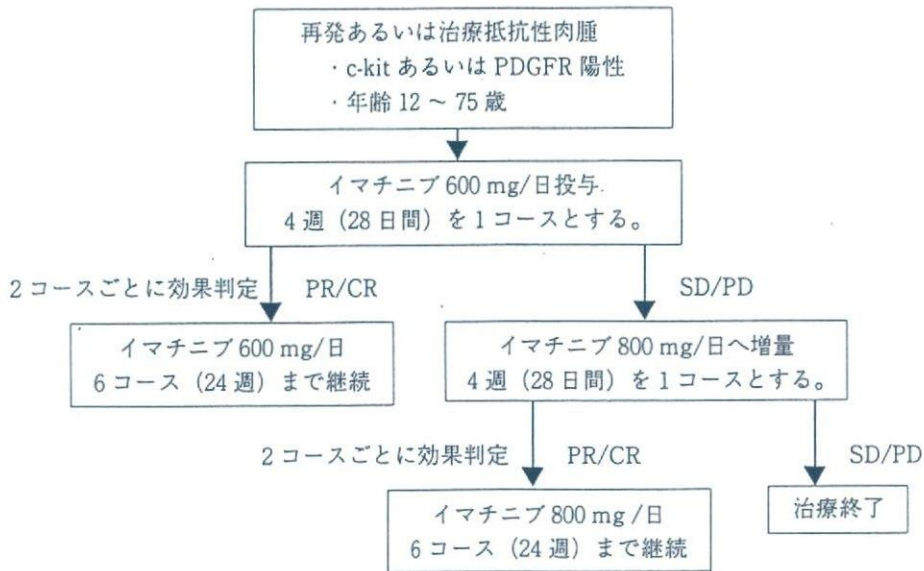


図1 再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験 シェーマ

肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、血管肉腫、悪性線維組織球腫、悪性末梢神経鞘性腫瘍、骨肉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫および明細胞肉腫、④免疫染色の検討が可能な病理組織ブロックが得られる症例、⑤各組織型に応じた標準的化学療法に治療抵抗性、あるいは治療後の再発例、⑥計測可能病変を有する症例、⑦ Performance status 0~2、⑧年齢は12以上75未満、である。治療レジメンは、イマチニブ 600 mg/日、1日1回内服を28日間継続し、6カ月間まで継続する。600 mg/日を内服中に腫瘍増悪を認めた場合、800 mg/日、1日2回へ増量することとした(図1)。

評価基準は、腫瘍縮小効果は RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, J Natl Cancer Inst 91:523, 1999) で評価し、さらに有害事象は NCI-CTC version 2.0 日本語版 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, 癌と化療 28:1993, 2001) にて評価を行うこととした。

遠隔転移を来した肉腫に対する既存の抗がん剤単剤の奏効率は10~30%であることより、本試験では、イマチニブの期待奏効率を30%、閾値奏効率を10%と設定した。期待および閾値奏効率より算出される必要症例数は35例であり、若干の不適合例を見込み、目標症例数を40例と設定した。また、本試験の対象となる症例は少ないため、多施設共同試験で行うこととし、実行可能性より、症例集積期間を2年、追跡期間を1年、総試験期間3年と設定した。

## 2) 治験の実施体制について

本治験の実施体制は以下に示すとおりである。

- ① 治験調整業務 (国立がんセンター中央病院): 治験実施計画書の作成, 各種標準手順書の作成, 有害事象報告の受領, およびその対応の判断, 治験薬管理, 病理検体の受領, 業務の外部委託 (データマネージメント, モニタリング, 監査, および治験総括報告書作成) に関する契約, 治験薬提供に関する契約, 治験実施施設との連絡, および契約業務など。
- ② 治験実施施設 9 施設 (新潟大学医歯学総合病院, 慶應義塾大学病院, 日本大学医学部附属病院板橋病院, 千葉県がんセンター, 神奈川県立がんセンター, 愛知県がんセンター, 岡山大学

医学部・歯学部附属病院，国立病院機構 九州がんセンター，および国立がんセンター中央病院)

- ③ 治験薬提供者（ノバルティス株式会社，安全性情報の提供も行う）
- ④ データマネジメント業務（社団法人北里研究所 臨床薬理研究所）：試験への登録，安全性情報の各施設への重篤な有害事象の規制当局への報告業務，試験に関するデータ管理，CRF（Case Report form）作成，説明・同意文書作成，モニタリング業務の補助および有害事象/治験届の規制当局への提出の業務
- ⑤ モニタリング業務：CRO（Contract Research Organization）へ外部委託
- ⑥ 監査業務：公立機関へ外部委託
- ⑦ 治験総括報告書の作成業務：CROへ外部委託
- ⑧ 病理中央診断パネル（国立がんセンター中央病院外の病理医3名）：病理組織，c-kit，およびPDGFRの染色状況の中央診断
- ⑨ 効果・安全性評価委員会（国立がんセンター中央病院内の医師1名，および外部の医師2名）：重篤な有害事象に関する審査，治験の継続，変更，および中止に関する助言
- ⑩ 効果判定委員会（国立がんセンター中央病院内の医師1名，および外部の医師1名）：腫瘍縮小効果に関する画像評価
- ⑪ 日本医師会 治験促進センター：研究費の配分，業務の外部委託に関する公募など

### 3) 安全性情報の取り扱い

当該治験に関する重篤な有害事象，海外からの重篤な有害事象症例報告（CIOMS（Council for

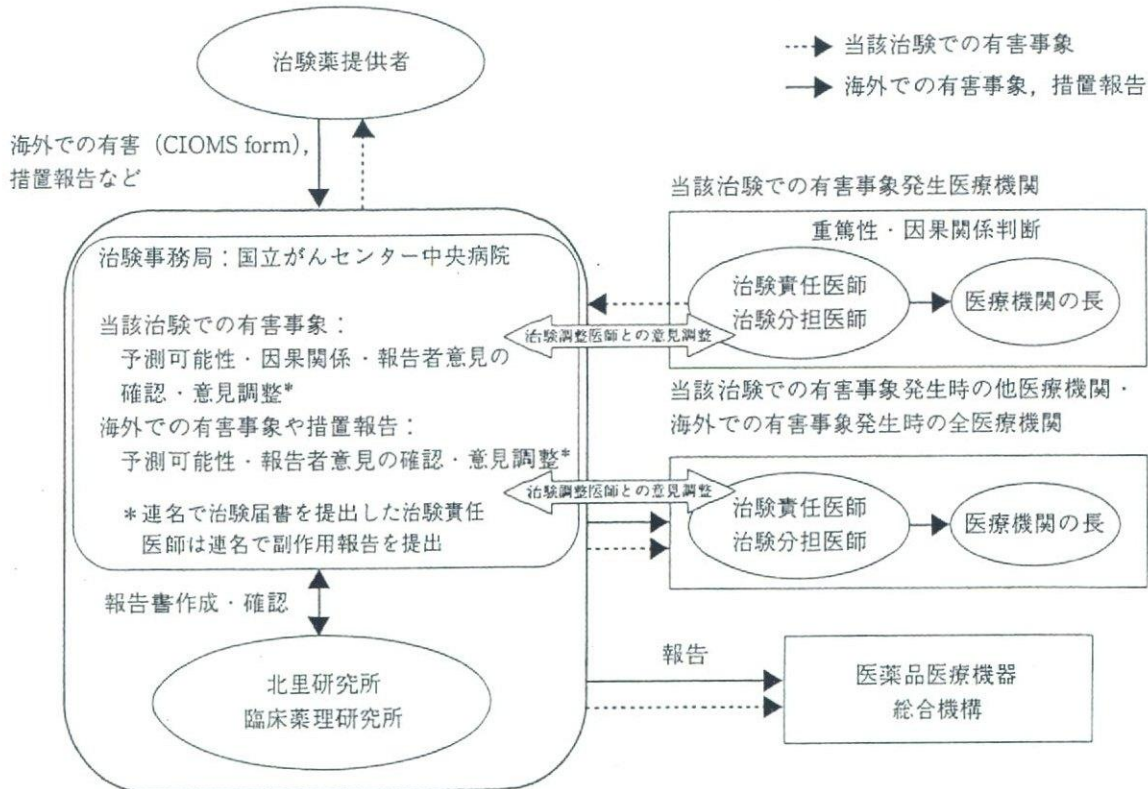


図2 有害事象報告の流れ



International Organizations of Medical Sciences) formにて入手)、国内外での研究報告および措置の情報について、安全性情報の伝達を示す(図2)。社団法人北里研究所 臨床薬理研究所は治験調整医師の代行として重篤な有害事象について各治験責任医師への報告書の配信、意見の収集および、治験薬提供者、モニターへの情報提供を行う。また、規制当局への報告書の作成支援および提出の代行を行っている。

#### (1) 当該治験において発生した重篤な有害事象

治験責任医師は、自らが所属する医療機関内で重篤な有害事象が発生した場合、因果関係の有無に関わらず、発生を知ってから24時間以内に口頭または文書にて所属医療機関の長および治験調整医師に連絡する。国立がんセンター中央病院は情報入手後、直ちに治験薬提供者へ報告を行う。治験責任医師は早急に「有害事象報告書」(初回報告)を作成し、治験調整医師へ報告する。

治験調整医師は、治験責任医師から報告された内容に対し医学的判断、薬事法施行規則第66条の7に規定された、規制当局への報告の必要性を検討し「意見書」にコメントを記載する。規制当局への報告の必要性の判断に際しては、当該事象の重篤性、治験薬概要書などから推定される予測性の有無(既知、あるいは未知)、治験薬との因果関係の有無を検討する。規制当局への報告が必要と判断した場合にはさらに、医学的考察を加える。治験調整医師は「有害事象報告書」と「意見書」を、全治験責任医師に情報を提供する。

治験責任医師は、治験調整医師の意見に対し「意見書」の治験責任医師コメントに同意・不同意を表記し、確認日記入および記名・捺印または署名を行う。治験調整医師に不同意の場合は必ず情報入手後2日以内に医学的判断および医学的考察を記入し、治験調整医師に報告しなければならない。

重篤な有害事象の報告者あるいは他の治験責任医師が薬事法施行規則第66条の7に該当する厚生労働省への報告対象と判断した場合、治験調整医師は各治験責任医師による意見をまとめ、規制当局の定める「治験薬副作用・感染症症例報告書」、および「治験薬副作用・感染症症例票」を作成する。薬事法施行規則第66条の7に規定された7日報告、あるいは15日報告に従い、当該事象が発生した医療機関の治験責任医師が情報入手した日から、それぞれ、7日、あるいは15日以内に規制当局に提出する。報告した内容および報告日は治験調整医師から全治験責任医師に連絡される。

さらに当該事象が発生した医療機関の治験責任医師は、重篤な有害事象の詳細を得たときには「有害事象報告書」(追加報告)において治験調整医師に報告し、治験調整医師は初回報告と同様の手順に準じ、全治験責任医師に報告、意見収集後、必要時に「治験薬副作用・感染症症例報告書」「治験薬副作用・感染症症例票」(追加報告)を完成し、規制当局に提出する。また、国立がんセンター中央病院は情報入手後、直ちに治験薬提供者に報告する。

各治験責任医師は、報告されたすべての安全性情報に対し各施設の手順に則り、医療機関の長へ提出する。

#### (2) 海外の重篤な有害事象

治験薬提供者は、CIOMS formにて海外の重篤な有害事象を入手した場合、入手当日に治験調整医師へ情報の提供を行う。

治験調整医師は医学的判断、規制当局への報告の必要性を検討し「意見書」へコメントを記載する。規制当局への報告が必要と判断した場合にはさらに、医学的考察を加える。治験調整医師は、

CIOMS form と「意見書」を全治験責任医師に情報提供する。

治験責任医師は、治験調整医師の意見に対して「意見書」の治験責任医師コメントに同意・不同意を表記し、確認日の記入および記名・捺印または署名を行う。治験調整医師に不同意の場合は必ず2日以内に医学的判断および医学的考察を治験調整医師に報告しなくてはならない。

薬事法施行規則第66条の7が規定する7日/15日報告が必要と判断に至った場合、治験調整医師は各治験責任医師による意見をまとめ、「治験薬副作用・感染症症例報告書」(様式7)「治験薬副作用・感染症症例票」を作成し、治験責任医師が情報を入手した日から7日/15日以内に規制当局に提出する。報告した内容および報告日は治験調整医師から全治験責任医師に連絡される。

さらに治験薬提供者は、詳細な情報の記載されたCIOMS formを入手した場合には治験調整医師に追加報告し、治験調整医師は初回報告と同様の手順に準じ、全治験責任医師に報告、意見収集後、必要時に「治験薬副作用・感染症症例報告書」「治験薬副作用・感染症症例票」(追加報告)を完成し、規制当局に提出する。

各治験責任医師は報告されたすべての安全性情報に対し各施設の手順に則り、医療機関の長へ提出する。

### (3) 国内外の研究報告および措置報告

治験薬提供者は学術雑誌等に掲載された研究報告または安全性に係る問題により、治験薬提供者が実施している治験の中止、中断が発生した場合および治験の再開等に関する情報を入手した場合や製造・輸入中止など措置報告の情報を得た場合、入手当日に治験調整医師に報告する。治験調整医師は、(2)海外の重篤な有害事象と同様の手順に従って、安全性情報の伝達・処理を行う。

## 4) 治験の進捗状況

本治験の進捗状況は平成16年5月19日、治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院受託研究審査委員会へ本治験の審査を提出し、平成16年6月28日、委員会の承認を取得した。その後、本治験の参加施設における倫理審査委員会への承認申請手続きが行われ、平行して各種手順書の作成や業務の外部委託内容や委託先の選定が行われた。平成16年11月2日、厚生労働省へ治験届(7施設分)を提出し、国立がんセンター中央病院が治験薬提供者より海外での有害事象報告(CIOMS form)の受領を開始した。その後、平成16年12月14日、治験変更届の提出(2施設分追加)が行われた。平成17年1月18日、国立がんセンター中央病院への治験薬の搬入が行われ、3月9日、国立がんセンター中央病院より他施設へ治験薬の搬入が完了し、3月14日、第1例目の登録が行われた。平成17年4月14日現在で、6例の登録が行われた。有害事象報告について、平成16年11月2日より平成17年3月31日までに、治験薬提供者より受領したCIOMS formは、それぞれ(15日/7日報告)、平成16年11月159件(42/3)、12月190件(17/1)、平成17年1月218件(13/0)、2月187件(11/0)、および3月281件(11/0)であり、平成17年3月14日より4月14日までに当該治験で1件の重篤な有害事象を規制当局へ報告(15日報告)した。

## 5) 考察

医師主導型治験を多施設共同試験の形式で実施するに当たり、各施設における医師主導型治験の実施体制の整備など治験調整業務、および治験薬提供者との薬剤提供に関わる契約の締結等に時間

を必要とし、治験届を規制当局へ提出してから症例登録まで4カ月が経過した。今後、医師主導型治験が普及するためには、各施設における治験実施体制の整備、および医師主導治験の開始に際して必要な業務の簡略化を図る必要があると思われる。

また、治験届提出と同時に、当該治験以外で発生した重篤な有害事象（海外）の情報を治験薬提供者より受領し、規制当局への報告の必要性を判断し、規制当局へ報告を行った。治験薬提供者からの有害事象の報告件数は1日当たり約20件であり、当該事象の規制当局への報告の必要性の判断、治験実施施設への伝達、および規制当局への報告など、膨大な業務量となった。当該事象について同様の報告を治験薬提供者が規制当局へ行っている。医師主導治験を行う医師へ当該治験以外で発生した重篤な有害事象について規制当局への報告義務を課することは、治験薬提供者が同様の報告を行っており、二度手間であること、および医師主導治験における少ない人的資源を圧迫すること、より今後の医師主導治験の普及のために、規制当局への有害事象報告の簡略化等について早急に見直しを図るべきと考えられる。

## 2. 医師主導治験におけるセントラル業務とローカル業務

医師主導治験は、自ら治験を実施しようとする者、自ら治験を実施する者（以下、責任医師と略す）が治験を計画・実施・管理することである。ここでは、「再発あるいは治療抵抗性のC-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブ第Ⅱ相試験」での、治験の計画・管理を「セントラル業務」、治験の実施を「ローカル業務」とし、(1) 治験開始前、(2) 治験実施中、(3) 治験終了後に分け、業務の一部を記載した。

表1に本治験の計画立案より治験終了までの経緯と業務を大まかに記した。

表1 再発あるいは抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験の経緯

平成14年	7月31日	改正GCP公布	
平成15年	7月30日	改正GCP施行	
平成16年	10月		治験薬提供者への依頼・合意
	7月		大規模ネットワーク事業に採択、参加施設の選定
			治験薬提供者との合同 meeting
	8月		国立がんセンター中央病院 IRB 承認
			Start-up meeting
			業務委託先の選定
	9~11月		実施施設での IRB 承認
	10月		第1回 kick-off meeting
	11月		治験計画届提出 7施設
			第2回 kick-off meeting
平成17年	12月		治験計画届提出 2施設
	1月		治験薬搬入
	3月		登録開始
	3月31日	特定療養費に関する通知改正	
	4月		治験実施計画書・登録票・IC文書改訂
	6月		第2回治験計画変更届提出（以降終了まで8回提出）
	7月		第1回中間 meeting 開催

## Topoisomerase IIalpha-positive and BRCA1-negative phenotype: Association with favorable response to epirubicin-based regimens for human breast cancers

Yasuo Miyoshi<sup>a</sup>, Masafumi Kurosumi<sup>b</sup>, Junichi Kurebayashi<sup>c</sup>, Nariaki Matsuura<sup>d</sup>, Masato Takahashi<sup>e</sup>, Eriko Tokunaga<sup>f</sup>, Chiyomi Egawa<sup>g</sup>, Norikazu Masuda<sup>h</sup>, Seung Jin Kim<sup>a</sup>, Masatsugu Okishiro<sup>a</sup>, Tetsu Yanagisawa<sup>a</sup>, Satsuki Ueda<sup>a</sup>, Tetsuya Taguchi<sup>a</sup>, Yasuhiro Tamaki<sup>a</sup>, Shinzaburo Noguchi<sup>a,\*</sup>, From the Collaborative Study Group of Scientific Research of the Japanese Breast Cancer Society

<sup>a</sup> Department of Breast and Endocrine Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

<sup>b</sup> Department of Pathology, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan

<sup>c</sup> Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School, Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

<sup>d</sup> Department of Pathology, School of Allied Health Science, Faculty of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

<sup>e</sup> First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

<sup>f</sup> Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>g</sup> Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

<sup>h</sup> Department of Surgery, Osaka National Hospital, Osaka, Japan

Received 20 October 2007; received in revised form 4 January 2008; accepted 8 January 2008

### Abstract

Epirubicin exerts its anti-tumor effect through binding to topoisomerase IIalpha (TOP2A) and inducing DNA double-strand breaks. BRCA1 is involved in the repair of these breaks. We investigated the relationship between TOP2A or BRCA1 immunohistochemical expression and pathological response in 108 primary breast cancers treated with epirubicin-based regimens. The pCR (pathological complete response) rate for TOP2A-positive (17%) was significantly ( $P < 0.005$ ) higher than for TOP2A-negative (2%), while the pCR rate for BRCA1-negative (11%) was non-significantly higher than for BRCA1-positive (5%). The pCR rate of TOP2A-positive and BRCA1-negative (30%) was significantly higher than for TOP2A-negative and BRCA1-positive (3%;  $P < 0.05$ ), or TOP2A-negative and BRCA1-negative (0%;  $P < 0.005$ ). The TOP2A-positive and BRCA1-negative phenotype associates with a favorable response to epirubicin-based regimens. © 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** BRCA1; Breast cancer; Epirubicin; Pathological response; Topoisomerase IIalpha

\* Corresponding author. Tel.: +81 6 6879 3772; fax: +81 6 6879 3779.  
E-mail address: [noguchi@onsurg.med.osaka-u.ac.jp](mailto:noguchi@onsurg.med.osaka-u.ac.jp) (S. Noguchi).