

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

平成18年度～20年度 総合研究報告書

主任研究者 安藤正志

平成 21 (2009) 年 4 月

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18年度～20年度 総合研究報告書

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	-----	20
別添2) 症例の登録状況	-----	21
別添3) 各治療群のpCR率 (施設判定と中央病理診断)	-----	22
別添4) 当該研究における重篤な有害事象の発生一覧	-----	23
別添5) 当該研究における重篤な有害事象報告書式と意見書	-----	24
別添6) 治験実施計画書の逸脱症例一覧	-----	31
別添7) 治験実施計画書第3版	-----	33
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	147
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	149

# 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 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治験で実施した。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・マネー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た。

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・臨床研究部 室長

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

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)

## A. 研究目的

現在、わが国の女性乳癌は増加傾向にあり、2020年の年間罹患患者数は約50,000人に上ると推定され、乳癌は女性悪性腫瘍のうち、罹患数が最も多い疾患となると予想されている(癌の統計2005年版、癌研究振興財団編)。また、わが国の好発年齢は40歳代であり、この年代の女性が罹患し、育児や就労などの活動を阻まれることによる損出は大きいと考えられる。

乳癌は手術可能例の約1/2が遠隔転移再発を来し、診断時、既に微小病変が全身に広がっている可能性の高い疾患である。手術可能乳癌の治療は、局所治療である手術療法、および放射線療法、全身治療である薬物療法(化学療法、および内分泌療法)を、症例の予後/予測因子に応じて組み合わせている。薬物療法の進歩に伴い手術可能乳癌の治療成績が改善されてきた。一方、術前化学療法は、術前に腫瘍縮小をはかり従来の手術+術後化学療法と比べて再発抑制効果は同等で乳房温存率の向上が可能な治療法である。さらに、術前化学療法は手術後の病理学的検索により化学療法の効果をより厳密に評価することが可能である。また、術前化学療法によって原発巣の病理学的完全奏効(pCR)例は非pCR例と比較して再発率が低い(5年無再発生存率(DFS)85% vs 70%、SABCS2004#026)。このため、

現在、pCR率のより高い化学療法の検索が行われている。

増殖因子の一つであるHER2蛋白は乳癌の30%で過剰発現が認められ、予後不良因子である(5年DFS HER2(+) $50\%$  vs (-) $65\%$ 、NEJM354,2006)。最近ではHER2蛋白のモノクローナル抗体であるトラスツズマブ(Tmab)が臨床導入され、従来の抗癌剤との併用により治療成績の向上が得られている。さらに、HER2過剰発現の乳癌術後に化学療法→Tmab1年間投与により再発の抑制効果の増強が認められている(2年DFS Tmab1年 $85.8\%$  vs 観察群 $77.4\%$ 、NEJM353,2005)。乳癌の術前化学療法において、現在、最も高いpCR率が得られる治療レジメンはアンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤を順次投与するレジメンである。手術可能乳癌に対する術前化学療法におけるアンストラサイクリン系薬剤の併用療法であるアドリアマイシン/シクロフォスファミド(AC療法) x 4コースとAC x 4コース→ドセタキセル x 4コースの比較では、pCR率は、 $12.9\%$ と $26.1\%$ であり、ドセタキセルの追加効果が認められた。さらに、乳癌の術前化学療法においてアンストラサイクリン系薬剤の併用療法との組み合わせにおいて、パクリタキセルは3週1回投与よりも週1回投与のpCR率が高いことが示されている( $17\%$  vs  $28\%$ )。これらの臨床試験結果より、現時点で乳癌の術前化学療法において最も高いpCRが得られる可能性のあるレジメンは、アンストラサイクリン系薬剤の併用療法→パクリタキセル(週1回)、あるいはアンストラサイクリン系薬剤の併用療法→ドセタキセル(3週1回)である。また、これら2つのレジメンについて、比較試験



が行われておらず、現時点でいずれの pCR 率が優れているのか不明である。

さらに、最近では、HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法において Tmab と化学療法の併用が行われている。HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法において、アンスラサイクリン系薬剤の併用療法→パクリタキセルと化学療法と Tmab の比較試験が行われ、pCR 率は、化学療法単独群 26.3%と Tmab 併用群 65.2%であり、Tmab 併用群の pCR 率が優れていた。今後、HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法における Tmab の導入が予想される。

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 Tmab 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ラサイクリン系薬剤併用に引き続きタキサン系薬剤を選択した。タキサン系薬剤に Tmab 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。さらに、本試験は医師主導型治験の形式で実施され、試験の質の担保と試験結果の薬事行政への貢献を目指した。

## 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 III A 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) PTX 群: 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+ trastuzumab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 4 コース

(2) DTX 群: 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・治療開発部

部長 藤原康弘

臨床試験・治療開発部

臨床試験管理室 笠井 宏委 (班長協力者)

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、④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

本研究に関して平成 18 年度～20 年度に実施した研究事業は以下の通りである。

・治験実施に関する準備

(a) 臨床試験の実施に必要な文書の作成

・「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

・説明同意文書

・症例登録用紙・登録結果確認表

・Case report form

・術後治療におけるトラスツズマブ投与の安全性の検討試験(概略)

(b) 医師主導型治験として実施に必要な文書の作成

・補償に関する標準業務手順書、および補

## 償制度の概要説明文書

- ・ 治験の費用に関する書類
- ・ 標準業務手順書(6種類)

モニタリング、監査、治験薬取扱い、安全性情報取扱い、効果・安全性評価委員会、治験調整業務

### (c) 治験薬概要書の受領

治験薬提供者(中外製薬株式会社)からの治験薬概要書の提供を受けた。

### (d) 治験に関する業務の契約の締結

- ・ 治験薬提供に関する契約
- ・ 治験の登録・データマネージメントに関する契約
- ・ 治験参加施設との治験調整業務に関する契約
- ・ 効果・安全性評価委員の委任に関する契約
- ・ 病理診断パネル病理医の委託に関する契約
- ・ 治験総括報告書作成の委託に関する契約

### (e) 本研究の実施に関する参加各施設との打ち合わせ

平成 18 年 6 月 26 日 第 1 回班会議(プロトコールの概要、医師主導型治験の実施体制に関する話し合い)

8 月 28 日 治験調整業務を担う国立がんセンターにおける受託研究審査予備調査会へ本研究の審査依頼

10 月 11 日 治験薬提供者との打ち合わせ  
(Tmab 投与時間の変更、術後治療の取扱い、および治験薬の提供手順)

10 月 23 日 国立がんセンター受託研究審査委員会へ審査提出(治験審査委員会に相当)

10 月 30 日 標準業務手順書(Tmab 投与時間の変更、および術後治療における安全

性情報収集)

11 月 1 日 国立がんセンター受託研究審査委員会・承認(整理番号 2739)

11 月 8 日 第 2 回班会議(プロトコールの変更、附随研究案の提示、および各種必須文書の説明)

11 月 13 日 治験薬提供者との打ち合わせ  
(治験薬の提供手順、および監査)

11 月 15 日 研究参加各施設へ治験審査委員会への提出資料案発送。

平成 19 年 1 月 27 日 治験実施に関する kick off meeting 開催

・ 医薬品医療機器総合機構への治験届提出  
平成 19 年 3 月 12 日 初回届(神奈川県立がんセンターを除く 7 施設)

平成 19 年 5 月 29 日 第 2 回届(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 回届(神奈川県立がんセンターを追加、治験分担医師の変更)

平成 20 年 6 月 19 日 第 4 回届(北里大学臨床薬理研究所社名変更、治験分担医師の変更、治験薬数量情報の変更)

平成 20 年 12 月 19 日 第 5 回届(治験調整医師の職名変更、治験分担医師の変更、治験薬数量情報の変更)

### ・ 臨床試験の実施に必要な文書の改訂

平成 18 年 8 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 of ランダム化第 II 相比較試験」治験実施計画書初版作成

11 月第 1 回改訂(研究参加施設からの意見を受け、記載表現の変更、誤字・脱字の訂正)



平成19年5月 治験実施計画書 第2版  
平成20年6月 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

- 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
- 6) 平成20年5月 病理中央診断 実施手順書 第2.0版追補
- 7) 平成21年2月 治験薬概要書 (最新版)
- 8) 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)。

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、およびデータマネージメント担当者が参加する全体会議 (kick off meeting) を開催。

平成 20 年 4 月 第 4 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。

・試験への登録の開始

平成 19 年 3 月 27 日に試験への登録を開始した。

・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/IIB/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DCIS11例)57.1%、およびDTX群(45例中原発巣pCR6例、およびDCIS14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。

#### ・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
- 5好中球減少2例
- ・DTX/Trastuzumab 中5例  
浮腫1例  
病状の進行1例  
未入院1例  
発熱性好中球減少1例

末梢神経障害 1 例

・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を示す。

(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)

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

2007 年 7 月 25 日入手 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

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)

当該治験に関する重篤な有害事象は13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。治験調整事務局は、治験参加施設へ対して適切に情報提供を行い、重篤な有害事象に関する情報を共有した(別添5)。

CEF投与中は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。一方、治験薬であるtrastuzumabと化学療法併用中は4件(paclitaxelとの併用1件(心不全)、docetaxelとの併用3件(発熱性好中球減少))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)。本症例は、Paclitaxel/Trastuzumab併用群で、4コース目のPaclitaxel投与終了(day15)後、7日目の心エコー検査でEF39%と左室駆出率の低下を認めた(化学療法前は60%)。同時期より、息切れなどの心不全症状も認められた。利尿剤などの心不全に対する薬物療法を行い、心不全発症より2ヵ月後に乳房温存術を受けた。心不全発症より4ヵ月半後のEFは32%であった。さらに発症より1年1ヵ月後のEFは58%へ改善した。

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

Grade4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

・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。

PTX-T 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。

#### ・ 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 北里大学臨床薬理研究所

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

#### ・ 治験薬の取り扱いに関する事項

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

千葉県がんセンター 180 パイアル

聖路加国際病院 280 パイアル

神奈川県立がんセンター 80 パイアル

東海大学医学部附属病院 60 パイアル

愛知県がんセンター中央病院 160 パイアル

大阪医療センター 210 パイアル

四国がんセンター 90 パイアル

国立がんセンター中央病院 140 パイアル

であり、合計 1200 パイアルを受領し、治験調整事務局は、施設へ配布した。

さらに、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 パイアル)は、

聖路加国際病院 20 パイアル

大阪医療センター 40 パイアル

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 パイアル

聖路加国際病院 300 パイアル

神奈川県立がんセンター 80 パイアル

東海大学医学部附属病院 60 パイアル

愛知県がんセンター中央病院 160 パイアル

大阪医療センター 250 パイアル

四国がんセンター 90 パイアル

国立がんセンター中央病院 140 パイアル

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した。

#### ・治験実施に関する Q & A の作成

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。

#### ・治験実施計画書の遵守状況（別添 6）

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、割付け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。

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。

症例選択・除外基準の逸脱例は、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当該施設へ要請した。同時に、他の治験参加施設に対しても注意喚起を行った。

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（試験に関するモニタリングの項参照）。



#### ・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 Docetaxel 3 週1回投与が用いられており、CEF→Paclitaxel 週1回投与(PTX 群)と CEF→Docetaxel 3 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



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/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、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を行い、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・マネージメント、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・マネージメント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プロジェクトマネージメント業務の 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、プロジェクトマネー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・マネージメント、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

・後澤乃扶子、笠井宏委、安藤正志、藤原康弘：新薬展望 2007 第 I 部 治験を取り巻く環境変化医師主導型治験の今後のあり方。医薬ジャーナル 43, S-1; 241-248, 2007

・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

・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

・増田慎三：術前薬物療法のモニタリング実践乳房超音波診断－基本操作、読影、最新テクニック(植野 映編集): 249-254, 中山書店. 東京. 2007

・増田慎三、戸井雅和、高塚雄一、中村清吾、岩田広治、他：乳癌周術期化学療法の現状および Supportive Care の工夫 -JBCRG01 試験アンケートより-。癌と化学療法. 34: 1609-1615, 2007

・増田慎三：Current Organ topics・乳癌・乳がん治療における最近の進歩－個別化治療への挑戦。癌と化学療法. 34: 2228-2235, 2007

・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