

世界医師会のヘルシンキ宣言(2008年10月改訂, 日本医師会・訳)⁷⁾の30条に以下のように記述されている。

「著者, 編集者および発行者はすべて, 研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。著者は人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し, 報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。・・・(中略)・・・消極的結果および結論に達しない結果も積極的結果と同様に, 公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。・・・(中略)・・・」

そして, 臨床試験を登録・公開することは, 試験参加者募集の促進につながり, 研究の進捗にもつながる。臨床試験は必要性が理解されず参加を敬遠されることが多いが, 一方で, 有効な治療法がない疾患領域の患者や, 標準治療もその他の治療もやりつくして打つ手がない患者の中には, 新しい治療を受ける機会として, 臨床試験への参加を望む人もおり, そのような人々へ臨床試験に関する情報を提供することは被験者保護にもつながると言える。

出版バイアスの実態については, The Oncologist に2008年9月に掲載されたEditorial⁸⁾とCommentary 2報⁹⁾¹⁰⁾に詳述されているので参考にされたい。

臨床試験登録を支持する各団体の方針

臨床試験登録とひとくくりと言っても, 一つの共通の制度があるというわけではなく, 臨床試験を事前に登録して公表することが必要というコンセプトを支持する団体がそれぞれの考え方に基づいて登録要件を定め, レジストリーを運営している。ここでは, 先述したICMJE以外の団体の方針を紹介する。

1. オタワグループ

コクラン共同計画を中心とした, 大学, 研究機関, 編集者などから構成されたオタワグループが2005年にBMJで発表した声明がオタワ声明¹¹⁾である。内容は以下のとおりである。

(1) 登録目的

試験参加者および一般市民に対する倫理的義務。

(2) 登録すべき試験

健康に関する前向き介入試験で, 対照の有無は問わない。

(3) 登録レジストリーの条件

一般に公開し, かつ更新内容についても公開すること。解析終了までにプロトコールとcase report form(CRF)を公開すること。

(4) 試験結果の公開

規定されたアウトカムや解析に対しての結果は, 論文雑誌に掲載されるか否かにかかわらず掲載されるべきであり, 試験が中止した際にはその理由とともに可能な限りの結果が登録されるべきである。試験結果は, 解析が完成し, 検証された時点で登録されるべきである。

このように, オタワ声明では, 試験結果の公開についても言及している。この声明を承認したメンバーには, BMJやJAMAの編集者も名前を連ねていた。

なお, コクラン共同計画は, ランダム化比較試験(RCT)を中心に, ヘルスケアの介入の有効性に関するシステマティックレビューを「つくり」, 「手入れし」, 「アクセス性を高める」ことによって, 人々がヘルスケアの情報を知り判断することに役立つことを目指す国際プロジェクトである。1992年に英国の国民保健サービスの一環として始まった。

2. B M J

BMJは, 登録目的と登録すべき試験についてはICMJEとはほぼ協調していたが, 登録システムについては必ずしも非営利組織である必要はなく, 若干の費用徴収を許容していた。その他の詳細については原著⁵⁾を参照されたい。

このほか, WHOのホームページには, 各種団体の臨床試験登録に関する方針を示したページへのリンク集がある¹²⁾。それぞれの方針を確認したいときに活用できる。

WHOによる世界的な協調への取り組み

WHOは, 2005年1月に, 世界中で登録されている臨床研究を容易に検索できるような情報の共有化を目指して, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) というプロジェクトを立ち上げた。このプロジェクトは, 世界中にあるレジストリーをネットワークで結んでプラットフォームを構築するというものである。しかしながら, 世界中に多数, 多様な形式であ

るレジストリーは登録される情報も不統一であり、そのまま登録させても、目的とした臨床試験の検索は効率的に行えない状況であった。

そこで、2005年4月、臨床試験登録の基準を策定することを目的に、スイス・ジュネーブのWHO本部に臨床試験登録に関する利害関係者を集めてWHO技術諮問会議を開催した¹³⁾。この会議には、オタワグループ、製薬企業、保健行政関係者、研究者、医学雑誌編集者、ClinicalTrials.govが参加したほか、日本からは厚生労働省食品医薬局審査管理課、製薬企業、UMIN-CTRが参加した。

その会議における合意事項は以下のとおりである。

1. 登録すべき研究

介入を前向きに評価するすべての研究。

2. 登録期限

可能な限り早く。最初の参加者の登録・組入れ前が理想的。

3. 登録する情報

Minimum data set全20項目。

4. 登録レジストリーの条件

- ・ Minimum data setが一般に公開されている。
- ・ インターネット検索可能。
- ・ 登録費用は無料または登録の障害とならない必要最小限。
- ・ 登録する者に情報の正確さの責任がある。
- ・ 登録が標準の手順書によって行われること。
- ・ 試験に対するユニークなID番号。
- ・ 情報の更新。
- ・ 運営機関が営利、非営利かは問わないが、登録情報の長期的存続が可能。

なお、この会議でMinimum data setとされた全20項目は2005年6月にICMJEと合意にいたり、ICMJE/WHO Minimal Registration Data Setとして発表された(表1)。

そして、WHOは、2007年5月にレジストリーに3つのカテゴリーを設定するとともにレジストリーの認定を行ってThe WHO Registry Network(表2)を構築し、WHO ICTRP SEARCH PORTALの運用を開始した。なお、このPORTALそれ自身はレジストリーではなく、直接研究を登録することはできない。

WHOが認定するレジストリーのカテゴリーは以下の3つである。

・ WHO Primary Registry

・ Partner Registry

・ Registry working with the ICTRP towards becoming WHO Primary Registry

このうち、WHO Primary RegistryとPartner Registryとなるための基準は共通しており、簡単にまとめると表3のとおりとなる。日本については、2008年10月16日に3つのレジストリー、UMIN-CTR(運営:UMIN)、JAPIC CTI(運営:日本医薬情報センター)、JMACCT(運営:日本医師会治験促進センター)を串刺し検索できるシステムJapan Primary Registries Network(JPRN, 運営:国立保健医療科学院)がWHO Primary Registryとして認定され¹⁴⁾、個々の3つのレジストリーはNetwork membersとしてWHO ICTRPのホームページに掲載された。一方、ClinicalTrials.govが系列レジストリーであるPhysician Data Query(PDQ) Cancer Clinical Trials RegistryはPartner Registryとして掲載されている。なお、2008年10月1日より、すべてのPartner RegistryはWHO Primary RegistryあるいはICMJE approved registryの系列となることが求められている(これに先立ち、2007年6月28日にICMJEは、ClinicalTrials.govに加えて自身が認めたレジストリーとWHOのPrimary Registryに登録している臨床試験の投稿を受けつけることを発表している)。

このほか、Data Providerという位置づけもある。Data Providerとは、ICTRP Search Portalを通してICTRPにデータを提供するレジストリーを言う。ICTRPはWHOのレジストリーの基準に従って管理されたデータを受けつけている。2009年8月現在は残念ながら、JPRNはまだこれに加わっていない。早期の認定が待たれる。

また、WHOは2009年6月26日、Unique numbering systemを発表した。Unique numbering systemでは、研究の透明性を改善して、試験の特定がしやすいように、一意の番号、Universal Trial Number(UTN)を発行するというものである。UTNはICTRPのサイトより取得できる¹⁵⁾。

表 1 臨床試験登録に必要な項目

ICMJE/WHO Minimal Registration Data Set (2005年 6 月)	ClinicalTrials.gov Data Element(s)	WHO Trial Registration Data Set (2009年 8 月 現在)
Unique trial number - assigned	Unique Identifier (NCT #) - assigned by system	Primary Registry and Trial Identifying Number
Trial registration date	First Received Date - assigned by system	Date of Registration in Primary Registry
Secondary IDs - may be none	Organization's Protocol ID Number ; Secondary Protocol ID Number(s)	Secondary Identifying Numbers
Funding sources(s)	Study Sponsor ; Collaborators	Source(s) of Monetary or Material Support
Primary sponsor	Study Sponsor	Primary Sponsor
Secondary sponsor(s) - may be none	Collaborators	Secondary Sponsor(s)
Responsible contact person	Facility Contact Information (or Central) ; Central Contact for All Trial Sites (or per Facility)	Contact for Public Queries
Research contact person	Overall Study Official(s)	
Title of the study - optional	Brief Title (lay language)	Public Title
Official scientific title of the study	Official Title	Scientific Title
Research ethics review (yes/no)	Human Subjects Review Approval? (yes/no)	
Condition	Condition(s)	Countries of Recruitment
Intervention(s) - generic/company serial number	Intervention : Type/Name	Health Condition(s) or Problem(s) Studied
Key inclusion and exclusion criteria	Eligibility Criteria	Intervention(s)
Study type	Study Type (Interventional/Observational) ; Study Design	Key Inclusion and Exclusion Criteria
Anticipated trial start date	Start Date	Study Type
Target sample size	Target Number of Subjects	Date of First Enrollment
Recruitment status (yes/no)	Overall Recruitment Status	Target Sample Size
Primary outcome	Primary Outcome Measure(s)	Recruitment Status
Key secondary outcomes	Secondary Outcome Measure(s)	Primary Outcome(s)
		Key Secondary Outcomes

(2005年 6 月に発表されたICMJE/WHO - ClinicalTrials.gov Cross Reference¹⁹⁾に2009年 8 月現在のWHO Trial Registration Data Setを併記)

表 2 The WHO Registry Network(2009年 9 月現在)

WHO Primary Registry :

- ・ Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)
- ・ Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR)
- ・ Clinical Trials Registry - India (CTRI)
- ・ German Clinical Trials Register (DRKS)
- ・ Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)
- ・ ISRCTN.org
- ・ Japan Primary Registries Network
Network members : UMIN-CTR, JAPIC CTI, JMACCT
- ・ The Netherlands National Trial Register (NTR)
- ・ Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)

Partner Registry :

- ・ Physician Data Query (PDQ) Cancer Clinical Trials Registry
Affiliated registry : ClinicalTrials.gov
- ・ European Leukemia Trial Registry
Affiliated registry : DRKS
- ・ Clinical Trial Registry of the University Medical Center Freiburg
Affiliated registry : DRKS
- ・ German Registry for Somatic Gene-Transfer Trials (DeReG)
Affiliated registry : DRKS

(WHO ICTRP ホームページ The WHO Registry Network²⁰⁾より引用改変)

表 3 WHO Primary RegistryとPartner Registryとなるための基準

- ・ Content : 登録内容にWHO Trial Registration Data Setの20項目を含む
- ・ Quality and Validity : 品質と正当性を保証する仕組みがある
- ・ Accessibility : 一般に公開され、無料で利用でき、電子的に検索が可能で、英語で表現され、24時間いつでも登録や検索することができる
- ・ Unambiguous Identification : 1つのレジストリーでの二重登録を防ぎ、複数のレジストリーに登録されていても同一試験であることがわかる
- ・ Technical Capacity : データのセキュリティが技術的に十分ある
- ・ Administration and Governance* : WHO Primary Registryとして活動するために国からの推薦かサポートを受けられる、あるいはnot-profit agencyにより管理されている

* Partner Registryに対しては要求されていない

(WHO ICTRP ホームページ WHO Registry Criteria Version 2.1, April 2009²¹⁾より引用改変)

日本における臨床試験登録体制

前項で示したように、現在日本にある主なレジストリーは、JPRNを構成する3つのレジストリーである。UMIN-CTRはあらゆる臨床試験を中心に観察研究も受けつけており、JAPIC CTIでは主には企業治験、JMACCTでは主には医師主導治験に関する情報を掲載している。研究者は最初の患者を登録する前までに、これらのうちのいずれかのレジストリーに登録しておけばWHO Primary Registryに登録したことになり、ICMJE加盟誌への論文投稿の条件を満たすことができる。また、それがUMIN-CTRならば、UMIN-CTRへ登録すること自体でICMJE加盟誌への投稿条

件はクリアしている。なお、ICMJE加盟誌以外の雑誌へ投稿する可能性がある場合は、あらかじめ各雑誌の投稿規定を確認しておくことをお勧めする。

ここでは、UMIN-CTRへの登録手順を図にて簡単に説明した。UMIN-CTRへ登録が必要な項目は表4に示す。なお、UMIN-CTRのホームページには「準備作業用wordファイル」があるので、登録データの作成時に活用されたい。

米国の臨床試験登録体制の状況変化
～法改正とClinicalTrials.govとICMJE～

米国における臨床試験登録は、2007年9月27日に医薬品・医療機器の安全対策強化を目的と

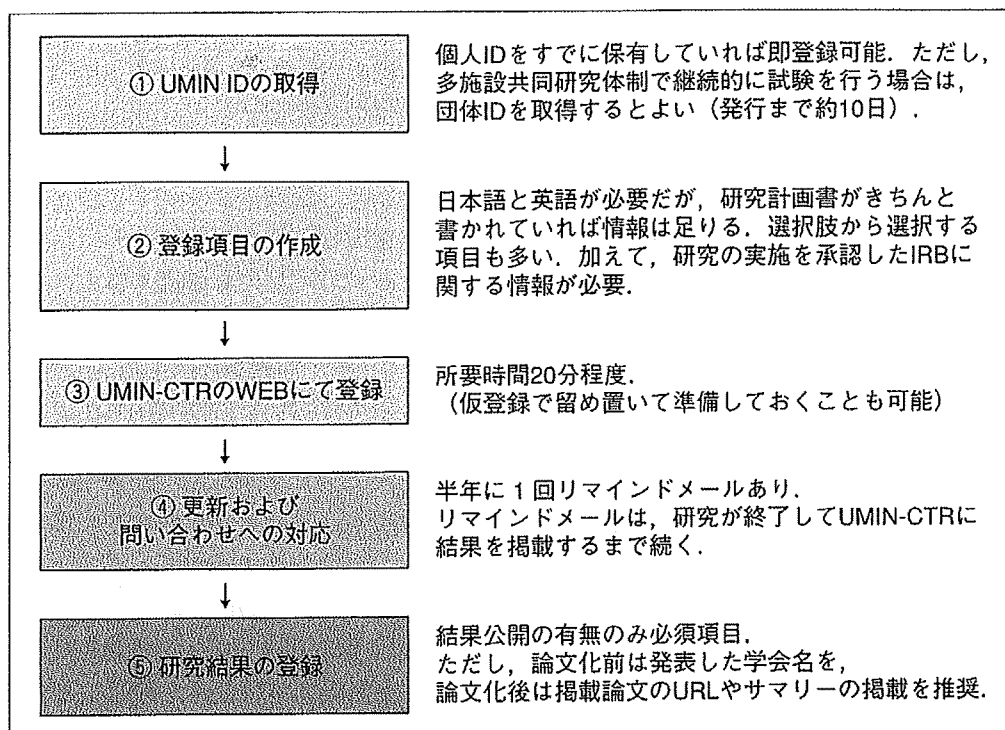


図 UMIN-CTRへの研究登録—全体の流れとポイント—

表 4 UMIN-CTRの登録必須項目

- ・ 基本情報(①試験名, ②試験簡略名, ③試験実施地域)
- ・ 対象疾患(①condition, ②対象疾患名, ③疾患区分)
- ・ ゲノム情報の取り扱い
- ・ 目的
- ・ 主要アウトカム評価項目
- ・ 試験の種類(観察 or 介入)
- ・ 基本デザイン
- ・ ランダム化の有無
- ・ ブラインド化の有無・種類
- ・ コントロールの種類
- ・ 介入(①群数, ②介入の目的, ③介入の種類, ④介入の内容)
- ・ 適格性(①年齢下限, ②年齢上限, ③性別, ④選択基準, ⑤除外基準, ⑥目標参加者数)
- ・ 責任研究者(①責任研究者名, ②所属組織, ③所属部署, ④住所)
- ・ 試験問い合わせ窓口(①組織名, ②部署名)
- ・ 情報送信組織(UMIN ID取得時の情報がそのまま出力)
- ・ 試験実施責任組織名
- ・ 研究費提供組織+組織の区分
- ・ IRB連絡先(①組織名, ②住所, ③電話, ④E-mail)
- ・ 他の機関から発行された試験IDの有無, あればID記載
- ・ 試験実施施設数+試験実施都道府県
- ・ 公開希望日
- ・ 試験進捗状況(①試験進捗状況, ②プロトコル確定日, ③登録組み入れ開始日, ④フォロー終了日, ⑤試験結果の公開状況)

イタリックはチェックボックス形式あるいは選択肢あり

[UMIN-CTRホームページ用語の解説(簡易版)²²⁾より項目名を抜粋]

するFDA活性化改正法 (FDAAA, 公法110-85) が成立したことで大きく変わった。FDAAAのTitle 8 CLINICAL TRIAL DATABASESのSection 801 EXPANDED CLINICAL TRIAL REGISTRY DATA BANKに、公衆衛生サービス法第402条 (Public Health Service Act, 42 U.S.C 282) を改正し、罰則や登録義務の対象となる臨床試験の範囲の拡大を含めた臨床試験登録の厳格化や臨床試験登録データバンクを拡張する旨が規定された¹⁶⁾。主な内容は以下のとおりである。

- ・臨床試験登録が義務づけられる臨床試験 “Applicable Clinical Trials” の種類が拡張
Applicable Clinical Trials: FDA規制対象製品 (医薬品, 生物製剤, 医療機器) の臨床試験, 小児の市販後調査。ただし, Phase I や医療機器のfeasibility studyは除く。
- ・臨床試験登録時の登録項目に安全性に関する項目を追加
- ・臨床試験結果のデータの提供を要求
 - ・ClinicalTrials.govに新たに試験結果データベースを追加
- ・速やかな更新

このうち、法改正で注目すべき点は、結果の公表が法的に義務づけられたことである。今後、2010年9月までの3年間をかけて、承認済みの製品すべてについて試験概要と試験結果をClinicalTrials.govに追加していくようである。また、ClinicalTrials.govは2009年8月現在、すでに結果を登録するシステムや、情報公開を遅らせるシステムを構築し、安全性情報に関する項目については整備を進めている。

このように、FDAAAへの対応によりClinicalTrials.govは登録項目数が増え、それまでも研究環境の異なる日本から登録するにはハードルが高かったが、さらに高くなってしまった。

なお、この法改正を受け、2007年10月25日にICMJEは声明を発表した。その内容をまとめる以下のようなになる¹⁷⁾。

- ・FDAAAは、臨床試験結果の公共データベースへの報告義務づけにおいて前例を打ち立てるものである
- ・この改正法が義務づける図表形式の公開は試験結果の報告を行う上で合法的な手法である

- ・今後の法制化で保健福祉省長官は重篤な有害事象の報告にこの形式を検討すべきであろう
- ・この法律によって、米国での臨床試験は終始一貫して公の場で繰り上げられることになり、研究ボランティアは自らの研究への参加が公平な (バイアスのない) 公的記録にとって不可欠な要素であることを知るであろう
- ・われわれは臨床試験の完全公開が患者にとって有効で安全な治療をもたらすと考えている

おわりに

ICMJEは2007年6月28日に、結果の公開を迅速化・促進化させるため、臨床試験を登録したレジストリーの運営機関の結果公開システムに、“簡潔な構造化抄録 (500語未満) なし表形式”で結果を掲載する場合は、雑誌などが要求する出版前の非公開ルールに抵触しない、という主旨を発表した¹⁸⁾。そして、10月25日には、スポンサーには、結果を含めた臨床試験情報の確実な公開により、試験参加者の貢献と彼らが背負ったリスクを公に認める倫理的義務があるとしている¹⁷⁾。

日本における臨床試験登録は、研究費の規定や臨床研究に関する倫理指針で義務化されたこともあり、事前に登録することの意義は浸透してきた。しかしながら、レジストリーを利用する患者や一般の人にとっての使いやすさを考慮したシステム作りや結果の登録と公開については端緒についたばかりである。なお、臨床試験情報の入手方法としては、レジストリーごとに検索したりJPRNを用いて串刺し検索するほか、がん領域については、国立がんセンターのがん情報サービスというホームページにある「がんの臨床試験一覧」がある。この一覧は、JPRNを構成する3つのレジストリーについて定期的に検索をかけて情報を集め、それらをごん種別、開発段階別に整理して提供しているものであり、大変利便性が高い。

臨床試験は、よりよい治療法、すなわち標準治療を開発して将来の患者に提供するために、現在の患者がボランティアとして参加して行われる。その患者の善意と貴重なデータは決して無駄にしてはならない。ネガティブな結果も治

療開発においては貴重なエビデンスである。そのデータを隠蔽することは、参加した患者の善意を無にするばかりか、将来の患者にとっても不利益を与えることになる場合もあるであろう。

本稿によって、臨床試験登録と結果の公開の意義を知ることにより、一人でも多くの研究者が臨床試験を登録し、結果を公表するきっかけとなれば幸いである。

文 献

- 1) DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical Trial Registration : A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1250-1.
- 2) 臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)。
- 3) 斉尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典・訳. 臨床試験登録 : 医学雑誌編集者国際委員会の声明. 臨床評価 2005 ; 32 : 145-7.
- 4) ICMJEホームページFAQ. (http://www.icmje.org/faq_clinical.html)
- 5) Abbasi K. Compulsory registration of clinical trials. *BMJ* 2004 ; 329 : 637-8.
- 6) 大橋靖雄, 荒川義弘・編. 臨床試験の進め方. 東京 : 南江堂 ; 2006.
- 7) ヘルシンキ宣言(2008年10月改訂, 日本医師会・訳)。
- 8) Curt GA, Chabner BA. One in Five Cancer Clinical Trials Is Published : A Terrible Symptom-What's the Diagnosis? *Oncologist* 2008 ; 13 : 923-4.
- 9) Ramsey S, Scoggins J. Commentary : Practicing on the Tip of an Information Iceberg? Evidence of Underpublication of Registered Clinical Trials in Oncology. *Oncologist* 2008 ; 13 : 925-9.
- 10) Doroshow JH. Commentary : Publishing Cancer Clinical Trial Results : A Scientific and Ethical Imperative. *Oncologist* 2008 ; 13 : 930-2.
- 11) 菊田健太郎, 津谷喜一郎・訳. オタワ声明 part 1. 人を対象とした健康関連介入試験のプロトコル情報と結果の国際的登録に関する原則. 薬理と治療 2005 ; 33 : 544-8.
- 12) WHO ICTRP ホームページ Organizations with Policies. (http://www.who.int/ictrp/trial_reg/en/index2.html)
- 13) 松葉尚子, 津谷喜一郎. 「WHO技術諮問会議・臨床試験の登録基準」参加報告. 薬理と治療 2005 ; 33 : 560-6.
- 14) 世界保健機関による日本の治験・臨床研究登録機関の認定について(2008年10月17日厚生労働省ホームページ). (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html>)
- 15) WHO ICTRP ホームページ Universal Trial Number request. (<http://apps.who.int/trialsearch/utn.aspx>)
- 16) Wood AJ. Progress and Deficiencies in the Registration of Clinical Trials. *N Engl J Med* 2007 ; 360 : 824-30.
- 17) Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Open Clinical Trials. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1756-7.
- 18) Laine C, Horton R, De Angelis C, et al. Clinical Trial Registration- Looking Back and Moving Ahead. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2734-6.
- 19) ICMJE/WHO- ClinicalTrials.gov Cross Reference. (<http://prsinfo.clinicaltrials.gov/who-icmje-crosswalk.html>)
- 20) WHO ICTRP ホームページ The WHO Registry Network. (<http://www.who.int/ictrp/network/en/>)
- 21) WHO ICTRP ホームページ WHO Registry Criteria (Version 2.1, April 2009). (http://www.who.int/ictrp/network/criteria_summary/en/index.html)
- 22) UMIN-CTRホームページ用語の解説(簡易版). (http://www.umin.ac.jp/ctr/UMIN-CTR_Yougo.htm)

* * *

①改正された臨床研究に関する倫理指針の基本理念

国立がんセンター中央病院
臨床試験・治療開発部

山下 紀子 Noriko YAMASHITA

藤原 康弘 Yasuhiro FUJIWARA

はじめに

より良い治療法、診断方法、予防方法を開発するため、また、病因を解明したり患者の生活の質を向上するために、日々様々な医学研究が行われている。医学研究に関する本邦の研究倫理指針や治験に関する規制が、近年、相次いで改正された。その1つが平成21年4月1日に施行された「臨床研究に関する倫理指針」(以下、臨床指針)¹⁾である。その改正内容は、研究者のみならず、研究機関の長や倫理審査委員会に対しても及ぼす影響が大きく、各研究機関の長は研究実施体制の大幅見直しに迫られた1年間であったのではないだろうか。

体制整備を行うためには、改正された臨床指針の変更点の表面的な記述のみならず、その記述の根拠、本質を理解することが必要となる。よって、本稿では改正された臨床指針の基本理念を概説する。

なお、医学研究は臨床の場で行われる臨床試験や観察研究に限らず、研究所等で行われる基礎研究やフィールドで行われる疫学研究もあり、研究の種類は多岐にわたる。本稿では、世界医師会のヘルシンキ宣言²⁾が適用される「個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究」を臨床研究と同義語として扱うこととし、以下、臨床研究と呼ぶ。

近年の臨床研究に関する規制・倫理指針の改訂

ここ数年の間に改訂がなされた臨床研究関係の倫理指針、規制は以下の通りである。また、これら倫理規範に基づいているヘルシンキ宣言も平成20年10月に改訂され、日本語訳が同年12月に公開されている。

- ・疫学指針に関する倫理指針 (以下、疫学指針)³⁾
(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)
(平成19年8月16日告示, 平成19年11月1日施行)
- ・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 (以下、改正GCP省令)⁴⁾
(平成20年厚生労働省令第24号)

(平成20年2月29日公布, 平成20年4月1日施行 (一部, 平成21年4月1日施行))

・臨床研究に関する倫理指針

(平成20年厚生労働省告示第415号)

(平成20年7月31日告示, 平成21年4月1日施行)

・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (以下、三省指針)⁵⁾

(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)

(平成20年12月1日一部改正)

これらのうち、法令の位置づけであるものはGCPのみであり、根拠法として薬事法がある。一方、臨床指針、疫学指針、三省指針は根拠法をもたない「ガイドライン」である。そのため、いずれも「ヘルシンキ宣言」に基づいた倫理規範であり、研究の倫理性と科学性を確保することにより被験者を保護するための文書という位置づけは共通しているにもかかわらず、これまで内容と拘束力が大きく異なっていた。しかし、今回のGCPと臨床指針の改正により、その差は縮まったといえる。根拠法をもつか否かの違いはあるが、倫理規範を遵守しないことにより問われる道義的な責任は同じであろう。どのような研究であっても、人を対象として研究を行う以上、研究者は被験者保護に留意し、適用となる倫理規範を遵守することが求められる。

臨床指針改正のポイント

臨床指針の主な改正内容としては、以下の7項目が挙げられる。

- ① 倫理審査委員会関係
- ② 健康被害に対する補償について
- ③ 研究者等の教育の機会の確保について
- ④ 臨床研究計画の事前登録について
- ⑤ 臨床研究の適切な実施確保について
- ⑥ 観察研究、試料等の保存およびほかの機関等の試料等の利用について
- ⑦ その他、用語等について

このうち、②～④そして⑤に含まれる重篤な有害事象に関する責務の強化、実施状況報告や終了報告の義務化

等、研究者、臨床研究機関の長、倫理審査委員会の責務が強化され、研究者や研究機関の長の負担がGCP並みに増えると思われる事項に注目が集まっている。しかし、あまり注目されていないが、研究の種類によっては迅速審査が可能になったり、一定の条件を満たせば倫理審査委員会への付議を必要としないスキーマが盛り込まれたこと等、審査の迅速化、簡略化につながる内容も盛り込まれており、今回の改正には研究促進の側面もある。

このような改正がなされた背景を次項で説明する。

なお、臨床指針の改正のポイントと運用上の注意点は、局長通知「臨床研究に関する倫理指針の改正等について」（医政発第0731001号、平成20年7月31日）⁶⁾にわかりやすくまとめられているので参考にされたい。

各種倫理指針やGCPが改正された背景と臨床指針改正の基本理念

今回の臨床指針の改正は、当初より予定されていた見直しの時期にあたるため行われたことではあるが、改正の際の局長通知には、以下のように改正理由が記載されている。

近年の生命科学等の科学技術の進展に伴い、その実用化のための応用研究の重要性が一段と増している背景の下で、臨床研究において被験者を保護し、その尊厳及び人権を尊重しつつ臨床研究について、一層の適正な推進を図ることが求められてきたところである。

（中略）

臨床研究をとり巻く環境の変化に対応し、研究倫理や被験者保護の一層の向上を図るため全面的な見直しを行い、（後略）

ここでいう「臨床研究をとり巻く環境の変化」とは、新しいより良い医療を早く受けたいという国民の声が高まり、具体的には患者団体がドラッグラグや未承認薬問題の解消を求める活動を活発に行う等の世論の動きがあり、患者視点でも臨床研究にスピードを求めるようになってきたことと、その一方で、患者を含む研究参加者（以下、被験者）に対する保護の法制化を求める動きがあることを指していると思われる。

新しい治療方法の候補に、本当に期待する効果があるのかどうかを実際に患者で試すことなく調べられる方法があり、患者の情報や採取した組織を用いることなく新しい治療開発につながる新たな知見が見出せるような研究手法があれば、そのような研究においては被験者は存在せず、被験者保護の必要性は発生しない。しかしな

がら、ヘルシンキ宣言の5条に「医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである」とあり、また、臨床指針の前文に「医療の進歩は、最終的には臨床研究に依存せざるを得ない」とあるように、実際にはそのような方法はなく、臨床研究には被験者の理解と協力が不可欠である。

であれば、被験者が安心して研究に参加できるように被験者保護を強化しつつ、研究のスピードを上げるしかないが、その実現のためにはどうすればいいのであろう。「はじめに」の項で述べたように臨床研究は多様である。それぞれの研究の属性に応じて求められるレベルの被験者保護に配慮して研究が適正に行えるように、つまり、被験者が身体的リスクを負う臨床試験ではしっかり被験者保護に配慮して研究を行い、その実施に先立ち倫理審査もしっかり行う、それ以外については、被験者が負うリスクの内容や大きさ、取り扱う個人情報や診療情報の利用の範囲、利用方法に応じて研究や倫理審査が行えるようにする等、適切に緩急つけた取り扱いができるように基準を定め、手順を明確にすることが必要である。今回の臨床指針の改正では、その基準を規定し、手順の「方針」を定めたといえるのではないだろうか。

ただし、臨床指針はGCPのように別途運用通知が発出されて基準や手順が明確に示されている訳ではなく、研究機関内での実務に落とし込む際に判断に迷う記述がある。その点について臨床指針を作成した厚生労働省医政局研究開発振興課の担当者は、臨床指針の説明会において質問を受けた際に、「philosophyを理解して各研究機関で判断して決めてください」と回答していた。つまり、各研究機関が臨床指針に基づき研究実施体制を整備する際には、臨床指針のphilosophy、言い換えれば各基準や手順が規定された本質的な理由、基本理念を理解し、自ら判断して決めるしかないのである。

臨床指針のphilosophy/基本理念は、臨床指針の前文にあるように「被験者の人間の尊厳及び人権を守るとともに、研究者等がより円滑に臨床研究を行う」ことであろう。そのために必要となる被験者保護について、次項で解説する。

臨床研究の被験者保護のレベルを規定する判断基準（研究の属性等）

臨床研究に求められる被験者保護のレベルを規定する研究の属性の主なものを以下に挙げ、臨床指針におけるそれぞれの定義を表1に、研究の属性に応じて求められる被験者保護対応を表2（介入研究の場合）、表3（観察

表1 臨床研究に関する倫理指針における用語の定義

用語	定義
介入	<p>【介入の定義】 予防、診断、治療、看護ケアおよびリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。 ① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの ② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為または無作為の割り付けを行って、その効果等をグループ間で比較するもの</p> <p>【介入の種類の定義】 ① 医薬品または医療機器を用いた予防、診断または治療方法に関するもの ② ①に該当するもの以外の介入</p>
侵襲性	① 被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為を行うものとして、投薬、医療機器の埋め込み、穿刺、外科的な治療、手術等 ② 被験者から試料等の採取のために行われる採血や穿刺を伴う行為
試料等	臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物およびこれらから抽出したDNA等の人の体の一部、並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液および排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は含まれない。なお、診療情報とは、診断および治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。
匿名化	個人情報から個人を識別することができる情報の全部または一部を取り除き、代わりにその人とかかわりのない符号または番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の、ほかで入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合には、組み合わせに必要な情報の全部または一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。
連結可能匿名化	必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号または番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。
連結不可能匿名化	個人を識別できないように、その人と新たに付された符号または番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。
最小限の危険	日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のもの。 ※アンケートやインタビューによる身体的負荷（長時間の拘束）、心理的負荷（不快な質問内容）も含む。

表2 介入研究の場合に研究の属性に応じて求められる被験者保護対応（予期しない重篤な有害事象・臨床試験登録・補償）

介入の種類	侵襲性	求められる被験者保護対応
医薬品 医療機器 ※対外診断目的を除く	有	<ul style="list-style-type: none"> 予期しない重篤な有害事象の対応（公表、厚生労働大臣への報告） 臨床試験登録 補償措置
・医薬品、医療機器以外の介入（手術等の外科処置、放射線治療、看護、リハビリほか） ・体外診断目的の医薬品、医療機器	有	<ul style="list-style-type: none"> 予期しない重篤な有害事象の対応（公表、厚生労働大臣への報告） 臨床試験登録 補償の有無を研究計画書に記載
	無 ※看護やリハビリは、侵襲性を伴う試料の採取等がなければ侵襲性なしとして扱う。	<ul style="list-style-type: none"> 補償の有無を研究計画書に記載

表3 観察研究の場合に研究の属性に応じて求められる被験者保護対応（審査方法、インフォームドコンセントの簡便化・免除等）

利用する 試料等の内容	個人情報保護のレベル (匿名化の方法)	侵襲性	単施設研究/ 多施設協同研究	求められる被験者保護対応
診療情報のみ	連結不可能匿名化		単施設/多施設によらない	臨床指針, 疫学指針の対象外
	連結可能匿名化		単施設研究	・倫理審査委員会への付議が不要な場合がある(既存資料の後ろ向き調査) ・条件*を満たせばインフォームドコンセント不要
			多施設研究	・迅速審査が適用になる場合がある ・条件*を満たせばインフォームドコンセントを免除できる
人の体の一部 (人体から採取された 試料等) ± 診療情報	匿名化の方法によらない	有	単施設/多施設によらない	・最小限の危険を超えなければ迅速審査が適用となる場合がある ・文書での説明と同意が必要
		無	単施設/多施設によらない	・最小限の危険を超えなければ迅速審査が適用になる場合がある ・インフォームドコンセントを簡便化できる(文書説明, 文書同意に代えて, 内容説明と同意の記録)

*条件：既存資料のみの場合：情報公開，既存資料以外を含む場合：情報公開＋拒否の機会

研究の場合)に示す。

- ・介入の有無（介入研究か観察研究か）
- ・介入の種類（医薬品、医療機器、他）
- ・侵襲性（有・無）
- ・利用する試料等の内容（診療情報のみか、人の体の一部を含むか）
- ・個人情報保護のレベル（匿名化の方法）
- ・研究組織（単施設研究か多施設共同研究か）

これらの属性から、被験者が負うリスクが最小限以下か否かを勘案して審査方法が決まる。最小限以下の危険とは、「日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のもの」と定義され、例えば侵襲が採血の場合、患者であれば日常診療で行われるタイミングで行う少量の採血であれば最小限以下と判断されるが、患者でなければ採血すること自体が最小限の危険を超えると判断する。

このように、臨床指針の改正により、臨床研究に求められる被験者保護のレベルにあわせた要件、手順がある程度明確となり方針が示されたことは、倫理審査においても委員会、研究者双方にとって審査の迅速化、標準化につながり、意義深い。

なお、薬剤師がかかわり、また自ら行う研究は、臨床試験から診療情報のみを用いた調査研究まで幅広い。実施しようとする研究の属性にあわせて適切に被験者保護に配慮されたい。

おわりに

以上のように、今回の臨床指針の改正は、責務強化面の改正はGCPに歩み寄る方向の改変といえ、これにより“治験だけが特別”という我が国独自の風潮は終息に向かうかもしれない。また、観察研究への対応も考慮した今回の改正は、研究全体の推進促進に貢献することが大いに期待される。

なお、あまり認知されていないが、実は観察研究の多くは疫学指針の対象である。平成19年8月16日に全部改正され、同年11月1日に施行された改正疫学指針は、今回改正された臨床指針の観察研究に関する規定の基となっており、観察研究を行う場合は、いずれの指針を適用しても同様の責務が課されるようになっている。ただし、臨床指針には適用除外として「他の指針の適用範囲

に含まれる研究」という記載があるため、厳密に言えばこの部分は論理的には矛盾しているし、わかりにくい。現実的対応としては、疫学指針を適用して支障がない観察研究は、疫学指針の適用対象として計画して審査を受ける仕組みにするのがよいと思われる。

最後に、臨床指針の主たる適用対象である介入研究、すなわち臨床試験は“人を対象とした実験”である。このことは、1984年にポコック（Stuart J. Pocock）が書いた臨床試験の教科書「Clinical Trials」⁷⁾に以下のように定義されている。

「患者を用いて行われ、かつ、ある特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにすべく企図された『計画的実験』」

すなわち、臨床試験は将来の患者にメリットをもたらすために行われるが、多くの場合、被験者には研究参加によるメリットはほとんどない。このように、メリットはないのにリスクがある研究に参加してくださる被験者の存在があって成立する仕組みである以上、臨床試験を行う研究者・組織は責任を持って被験者を保護しなければならない。研究者、特に研究責任者は、臨床指針で課される責務の意味、基本理念を十分に理解し、被験者保護に努めながら研究を実施しなければならない。

本稿が、研究者や臨床研究機関の長の改正臨床指針に対する理解を深め、また体制整備の参考となることで、ひいては被験者保護と研究促進の一助となれば幸いである。

引用文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）。
- 2) ヘルシンキ宣言（平成20年10月ソウル総会で修正）。
- 3) 疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）。
- 4) 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（平成20年2月29日厚生労働省令第24号）。
- 5) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）。
- 6) 「臨床研究に関する倫理指針の改正等について」（平成20年7月31日医政発第0731001号）。
- 7) ポコック、コントローラー委員会翻訳：クリニカルトライアルよりよい臨床試験を志す人たちへ、篠原出版、1989, p. 2 (原著Stuart J. Pocock: Clinical Trials, Wiley Medical Publication, 1984)。

Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer

T Hirata¹, C Shimizu^{*1}, K Yonemori¹, A Hirakawa², T Kouno¹, K Tamura¹, M Ando¹, N Katsumata¹ and Y Fujiwara¹

¹Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; ²Department of Management Science, Graduate School of Engineering, Tokyo University of Science, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan

BACKGROUND: To evaluate the impact of change in the hormone receptor (HR) status (HR status conversion) on the long-term outcomes of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC).

METHODS: We investigated 368 patients for the HR status of their lesions before and after NAC. On the basis of the HR status and the use/non-use of endocrine therapy (ET), the patients were categorised into four groups: Group A, 184 ET-administered patients with HR-positive both before and after NAC; Group B, 47 ET-administered patients with HR status conversion; Group C, 12 ET-naïve patients with HR status conversion; Group D, 125 patients with HR-negative both before and after NAC.

RESULTS: Disease-free survival in Group B was similar to that in Group A (hazard ratio, 1.16; $P=0.652$), but that in Group C was significantly lesser than that in Group A (hazard ratio, 6.88; $P<0.001$). A similar pattern of results was obtained for overall survival.

CONCLUSION: Our results indicate that the HR status of tumours is a predictive factor for disease-free and overall survival and that ET appears to be suitable for patients with HR status conversion. Therefore, both the CNB and surgical specimens should be monitored for HR status.

British Journal of Cancer (2009) 101, 1529–1536. doi:10.1038/sj.bjc.6605360 www.bjcancer.com

Published online 6 October 2009

© 2009 Cancer Research UK

Keywords: breast cancer; endocrine therapy; hormone receptor status change; neoadjuvant chemotherapy; prognosis

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) was introduced in the early 1980s for patients with locally advanced breast cancer, initially to improve the operability of tumours (Kaufmann *et al*, 2003). Recently, the application of this therapy has been extended to cases of operable disease. The previously reported results of a meta-analysis indicated that neoadjuvant and adjuvant chemotherapy are equivalent in terms of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) (Mauri *et al*, 2005). As the pertinent published reports present conflicting views, the actual indications for NAC remain controversial.

Before the initiation of NAC, core-needle biopsy (CNB) is often performed to establish the histological diagnosis and to assess certain factors considered predictive of treatment outcomes. The hormone receptor (HR) status is one such factor. Although this status is known to change after NAC (Bottini *et al*, 1996; Lee *et al*, 2003; Taucher *et al*, 2003; Colleoni *et al*, 2004; Burcombe *et al*, 2005; Shet *et al*, 2007; Tacca *et al*, 2007; Kasami *et al*, 2008; Neubauer *et al*, 2008), its impact on long-term outcomes has not been assessed. The objective of this retrospective study was to

evaluate the frequency and impact of change in the HR status (HR status conversion) on the long-term outcomes in the NAC-administered breast cancer patients.

MATERIALS AND METHODS

Patients

We selected 459 primary breast cancer patients treated at the National Cancer Center Hospital between May 1995 and July 2007. All the patients had received anthracycline- and taxane-based NAC. The clinical stages of the patients ranged from cT2N0M0 to cT4dN3M0, which includes inflammatory (T4d) carcinoma. Data were collected on the pre- and post-NAC statuses of oestrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and human epidermal receptor (HER) 2 expressions in the lesions. Patients in whom pathologic complete response (pCR) was obtained (91 patients) after surgery, including those with only residual ductal carcinoma *in situ* (DCIS), were excluded from this analysis because the HR status of the lesions of these patients could not be accurately evaluated. The remaining 368 patients were classified into four groups on the basis of the HR status of their lesions before and after NAC and the use/non-use of endocrine therapy (ET): Group A, 184 ET-administered patients with lesions that were HR-positive

*Correspondence: Dr C Shimizu, Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; E-mail: cshimizu@ncc.go.jp
Received 26 May 2009; revised 7 September 2009; accepted 10 September 2009; published online 6 October 2009

both before and after NAC; Group B, 47 ET-administered patients with lesions showing HR status conversion; Group C, 12 ET-naïve patients with lesions showing HR status conversion; Group D, 125 patients with lesions that were HR-negative both before and after NAC. The mean age at the time of diagnosis of breast cancer was almost the same in the four groups.

Hormone status and HER2 status determination

All the patients underwent CNB performed using an 18G needle. The ER, PgR, and HER2 statuses of all the CNB and surgical specimens were determined by immunohistochemistry (IHC). Details regarding the antibodies used, the clones used, and the time periods for which they were used, as well as the antigen retrieval and the source of antibodies for IHC studies, are listed in Table 1. Positive staining for ER/PgR was defined as nuclear staining in $\geq 10\%$ of the tumour cells. HER2 protein overexpression was defined as with 3+ complete membrane staining. If HER2 staining on IHC was determined to be 2+, fluorescent *in situ* hybridisation (FISH) was used to confirm the results. FISH was performed using the PathVysion kit (Abbott-Vysis Lab, Abbott Park, IL, USA). HER2 gene amplification was defined as a HER2:chromosome 17 ratio of ≥ 2.1 . HR positivity was defined as positivity for ER and/or PgR. The Allred scoring system was used to assess the degree of staining (Allred *et al*, 1998). Standard controls were prepared on a daily basis for each tumour to ensure the results of IHC.

Tumour size determination and evaluation of neoadjuvant chemotherapy response

Before each chemotherapy treatment and before surgery, the two greatest perpendicular diameters of the tumours in the breast and axillary nodes were measured, and the products of these diameters were added as a measure of total tumour size. No clinical response of palpable tumour in the breast and axillary lymph nodes was defined as a complete response (CR). Reduction in total tumour size of 50% or greater was graded as a partial response (PR). An increase in total tumour size of more than 50% or the appearance of new suspicious ipsilateral axillary adenopathy was considered as a progressive disease (PD). Tumours that did not meet the criteria for objective response or progression were considered as a stable disease (SD).

Chemotherapy

Patients receiving NAC were administered an anthracycline and a taxane, either concurrently or sequentially. Those receiving concurrent therapy were administered four cycles (doxorubicin at 50 mg m^{-2} plus docetaxel at 60 mg m^{-2}) every 21 days. Patients

showing clinical CR or PR to the above treatment were administered two additional cycles of the same regimen after the surgery. However, patients who did not achieve objective clinical response to NAC were administered with four cycles of 5-fluorouracil (600 mg m^{-2}), methotrexate (40 mg m^{-2}), and cyclophosphamide (600 mg m^{-2}) after the surgery. For patients receiving the sequential regimen, four cycles of 5-fluorouracil (500 mg m^{-2}), epirubicin (100 mg m^{-2}), cyclophosphamide (500 mg m^{-2}) or doxorubicin (60 mg m^{-2}), and cyclophosphamide (600 mg m^{-2}) were administered every 21 days, followed by a taxane. As a taxane, paclitaxel was administered weekly at a dose of 80 mg m^{-2} per week for 12 weeks or at a dose of 175 mg m^{-2} every 3 weeks for four cycles, or docetaxel was administered every 3 weeks at a dose of 75 mg m^{-2} for four cycles.

Adjuvant endocrine therapy (ET) and irradiation

Adjuvant radiotherapy was administered to patients who underwent breast-conserving surgery. Adjuvant radiotherapy was recommended to those who underwent modified radical mastectomy for the disease ranging from cT3N1M0 to cT4dN3M0. The decision to administer ET was taken on the basis of the treating physician's and/or the patient's preferences. Most patients with HR-positive lesions were administered 20 mg of tamoxifen daily for 5 years. From 2005 onwards, postmenopausal women taking tamoxifen were (1) allowed to switch to an aromatase inhibitor before completing 5 years of tamoxifen, (2) allowed to begin taking an aromatase inhibitor after a 5-year course of tamoxifen or (3) recommended an aromatase inhibitor for the first 5 years.

Statistical analysis

The frequencies and descriptive statistics of the demographic and clinical variables from the four groups—A, B, C, and D—were obtained. The ER and PgR statuses of the lesions before and after NAC were compared using the consistency test. DFS was defined as the time from surgery to the detection of relapse, death from any cause, or the date of the last visit for patients without events. OS was defined as the time from surgery to death from any cause or the date of the last visit for patients without events. DFS and OS were estimated using the Kaplan–Meier method, and the survival curves were compared using the log-rank test. Multivariate Cox regression analysis with stepwise selection ($\alpha = 0.05$) was used to estimate the hazard ratio, 95% confidence interval (CI), and the effects of the clinical and pathological variables. A two-sided $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. All the analyses were performed using the SAS (version 9.1; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Table 1 Panel of antibodies

Antigen	Period used for	Clone	Type	Antigen retrieval	Source
ER	Until Oct 2002	ID5	Mouse monoclonal	A/C citrate buffer	Dako
	From Nov 2002 to Feb 2005	ER88	Mouse monoclonal	As above	Bio Genex
	From Mar 2005	ID5	Mouse monoclonal	As above	Dako
PgR	Until Oct 2002	IA6	Mouse monoclonal	As above	Novocastra
	From Nov 2002 to Feb 2005	PR88	Mouse monoclonal	As above	Bio Genex
	From Mar 2005	PgR636	Mouse monoclonal	As above	Dako
HER2	Until Oct 2002	c-erbB-2	Rabbit polyclonal	As above	Dako
	From Nov 2002 to Feb 2005	CB11	Mouse monoclonal	As above	Bio Genex
	From Mar 2005	c-erbB-2	Rabbit polyclonal	As above	Dako

Abbreviations: A/C: autoclave for 10 min at 121°C ; ER: estrogen receptor; HER2: human epidermal receptor 2; PgR: progesterone receptor; citrate buffer: 10 mM citrate buffer, pH 6.0.

Table 2 Patient and tumour characteristics

Characteristics	Group A (N = 184)	Group B (N = 47)	Group C (N = 12)	Group D (N = 125)
Mean \pm StdDev age, years	48.7 \pm 9.9	49.0 \pm 9.5	49.5 \pm 8.1	49.7 \pm 8.8
<i>Tumour stage</i>				
T1	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (0.8)
T2	99 (53.8)	20 (42.6)	4 (33.3)	52 (41.6)
T3	46 (25.0)	19 (40.4)	5 (41.7)	50 (40.0)
T4a–c	36 (19.6)	6 (12.8)	2 (16.7)	20 (16.0)
T4d	2 (1.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.6)
<i>N stage</i>				
N0	95 (51.6)	22 (46.8)	5 (41.7)	55 (44.0)
N1	67 (36.4)	21 (44.7)	6 (50.0)	51 (40.8)
N2	16 (8.7)	4 (8.5)	1 (8.3)	15 (12.0)
N3	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)
<i>Clinical stage</i>				
IIA	59 (32.1)	12 (25.5)	2 (16.7)	26 (20.8)
IIB	49 (26.6)	15 (31.9)	5 (41.7)	39 (31.2)
IIIA	35 (19.0)	12 (25.5)	3 (25.0)	34 (27.2)
IIIB	36 (19.6)	8 (17.0)	2 (16.7)	22 (17.6)
IIIC	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)
<i>Histological grade</i>				
G1	14 (7.61)	3 (6.4)	1 (8.3)	2 (1.6)
G2	111 (60.3)	26 (55.3)	4 (33.3)	40 (32.0)
G3	57 (31.0)	16 (34.0)	7 (58.3)	78 (62.4)
Unknown	2 (1.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	5 (4.0)
<i>HR status before NAC</i>				
Positive	184 (100.0)	29 (61.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
Negative	0 (0.0)	18 (38.3)	11 (91.7)	125 (100.0)
<i>HER2 status before NAC</i>				
Positive	34 (18.5)	17 (36.2)	4 (33.3)	57 (45.6)
Negative	150 (81.5)	30 (63.8)	8 (66.7)	68 (54.4)
<i>HR status after NAC</i>				
Positive	184 (100.0)	18 (38.3)	11 (91.7)	0 (0.0)
Negative	0 (0.0)	29 (61.7)	1 (8.3)	125 (100.0)
<i>HER2 status after NAC</i>				
Positive	26 (14.1)	18 (38.3)	4 (33.3)	55 (44.0)
Negative	158 (85.9)	29 (61.7)	8 (66.7)	70 (56.0)
<i>NAC regimen</i>				
AT	69 (37.5)	22 (46.8)	10 (83.3)	62 (49.6)
AC followed by T	56 (30.4)	9 (19.2)	2 (16.7)	24 (19.2)
CEF followed by T	59 (32.1)	16 (34.0)	0 (0.0)	39 (31.2)
<i>Clinical response</i>				
CR/PR	157 (85.3)	40 (85.1)	12 (100.0)	103 (82.4)
SD/PD	27 (14.7)	7 (14.9)	0 (0.0)	22 (17.6)
<i>Operation</i>				
Lumpectomy	65 (35.3)	18 (38.3)	3 (25.0)	40 (32.0)
Mastectomy	119 (64.7)	29 (61.7)	9 (75.0)	85 (68.0)
<i>Radiotherapy</i>				
Yes	127 (69.0)	30 (63.8)	9 (75.0)	82 (65.6)
No	57 (31.0)	17 (36.2)	3 (25.0)	43 (34.4)
<i>Number of lymph node metastases</i>				
0	65 (35.3)	22 (46.8)	3 (25.0)	58 (46.4)
1–3	59 (32.1)	13 (27.7)	5 (41.7)	42 (33.6)
4+	60 (32.6)	12 (25.5)	4 (33.3)	25 (20.0)
<i>Endocrine therapy</i>				
TAM, 5 years	112 (60.9)	30 (63.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
TAM followed by AI	44 (23.9)	11 (23.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
AI, 5 years	28 (15.2)	6 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
None	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	125 (100.0)

Abbreviations: AC = doxorubicin and cyclophosphamide; AI = aromatase inhibitor; AT = doxorubicin and docetaxel; CEF = cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil; ER = estrogen receptor; HER2 = human epidermal receptor; N = number of patients; PgR = progesterone receptor; T = taxane (weekly or triweekly paclitaxel, or triweekly docetaxel); TAM = tamoxifen; Figures in parentheses are percentage of patients except for age.

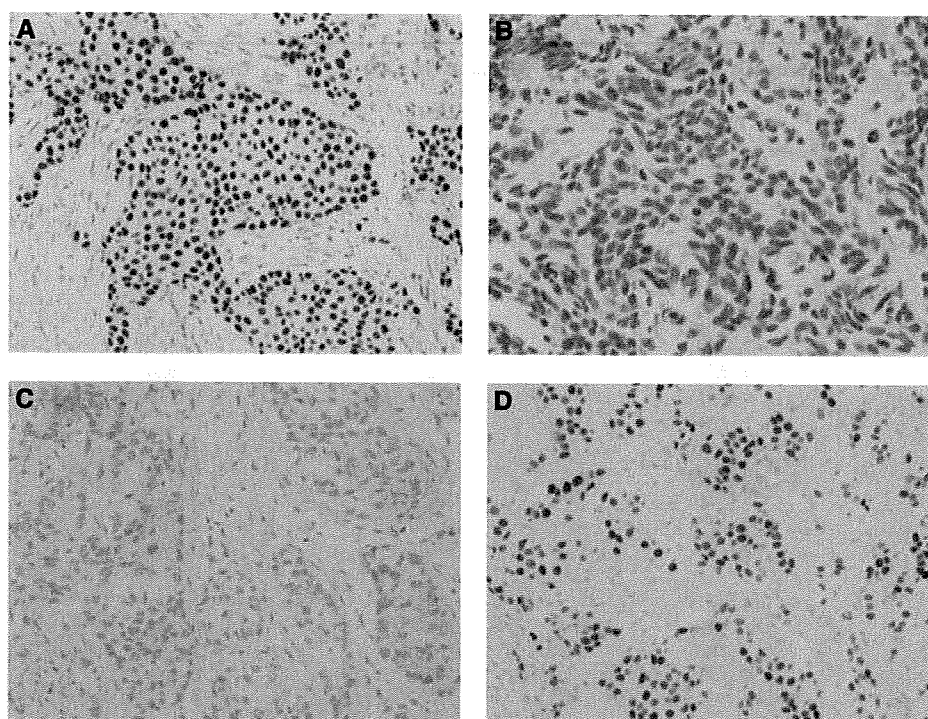


Figure 1 Immunostaining for oestrogen receptor in core needle biopsy and surgery specimens after neoadjuvant chemotherapy. (A) Staining of tumour cells in core-needle biopsy sample (CNB) staining positively for oestrogen receptor (ER). (B) Staining of tumour cells in surgical samples with ER-negative status after neoadjuvant chemotherapy (NAC). (C) Staining of tumour cells in CNB specimens with ER-negative status. (D) Staining of tumour cells in surgical samples with ER-positive status after NAC.

RESULTS

Patient characteristics

Among the 459 NAC-administered patients, pCR after surgery was achieved in 91 patients. Pathological assessment of the CNB specimens of patients with pCR revealed that 26 (28.6%) and 19 (20.9%) patients, respectively, were ER-positive and PgR-positive and that 63 (69.2%) were negative for both ER and PgR.

Examination of the surgical specimens revealed residual invasive disease in 368 patients. The distribution of these patients in the four groups was as follows: Group A, 184 (50.0%) patients; Group B, 47 (12.8%) patients; Group C, 12 (3.3%) patients; Group D, 125 (34.0%) patients.

The patient and tumour characteristics of the four groups are listed in Table 2. The postoperative performance status (PS 0 or 1) of all the patients was good. HR status conversion after NAC was observed in 59 (16.0%) patients. None of the HER2-positive patients were administered trastuzumab during neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Twelve (3.3%) did not receive adjuvant ET, although it was not contraindicated, but all of their lesions showed HR status conversion after NAC. All patients whose lesions showed ER status from positive to negative after chemotherapy had been administered ET.

Change in the HR status and HER2 status

The typical staining patterns of the CNB and surgical specimens are shown in Figure 1. The pre- and post-NAC ER and PgR statuses are shown in Table 3. Lesions of 23 (6.3%) patients showed a change in both the ER and PgR statuses after NAC. The HR and HER2 statuses changed from positive to negative in 30 (8.2%) and 22 (6.0%) patients, and changed from negative to positive in 29 (7.9%) and 13 (3.5%) patients, respectively.

Table 3 Number of patients classified by estrogen receptor and progesterone receptor statuses before and after neoadjuvant chemotherapy

(ER, PgR) before NAC	(ER, PgR) after NAC			
	(+, +)	(+, -)	(-, +)	(-, -)
(+, +)	69 (18.8)	41 (11.1)	3 (0.8)	10 (2.7)
(+, -)	18 (4.9)	27 (7.3)	1 (0.3)	7 (1.9)
(-, +)	11 (3.0)	6 (1.6)	8 (2.2)	13 (3.5)
(-, -)	6 (1.6)	11 (3.0)	12 (3.3)	125 (34.0)

Abbreviations: ER = estrogen receptor; HER2 = human epidermal receptor 2; PgR = progesterone receptor. Figures in parentheses are percentage of patients.

Figures 2 and 3 show the pre- and post-NAC proportion, intensity, and total scores of ER and PgR staining, determined on the basis of the Allred scoring system, for patients who underwent a change in the HR status. As shown in Figures 2 and 3, the changes in the ER and PgR statuses were observed not only in cases with borderline positive (total score 3–5) staining but also in those with strongly positive (total score 7–8) staining. The change in the HR status was not caused by a change in only the proportion or intensity scores of ER and PgR. In addition, Figure 4 shows the results of HER2 testing in the 59 patients who showed HR status conversion.

Long-term outcomes

The median duration of follow-up was 47 months. Figure 5 shows the Kaplan–Meier curves for DFS in the four groups. The differences among the four curves were statistically significant,

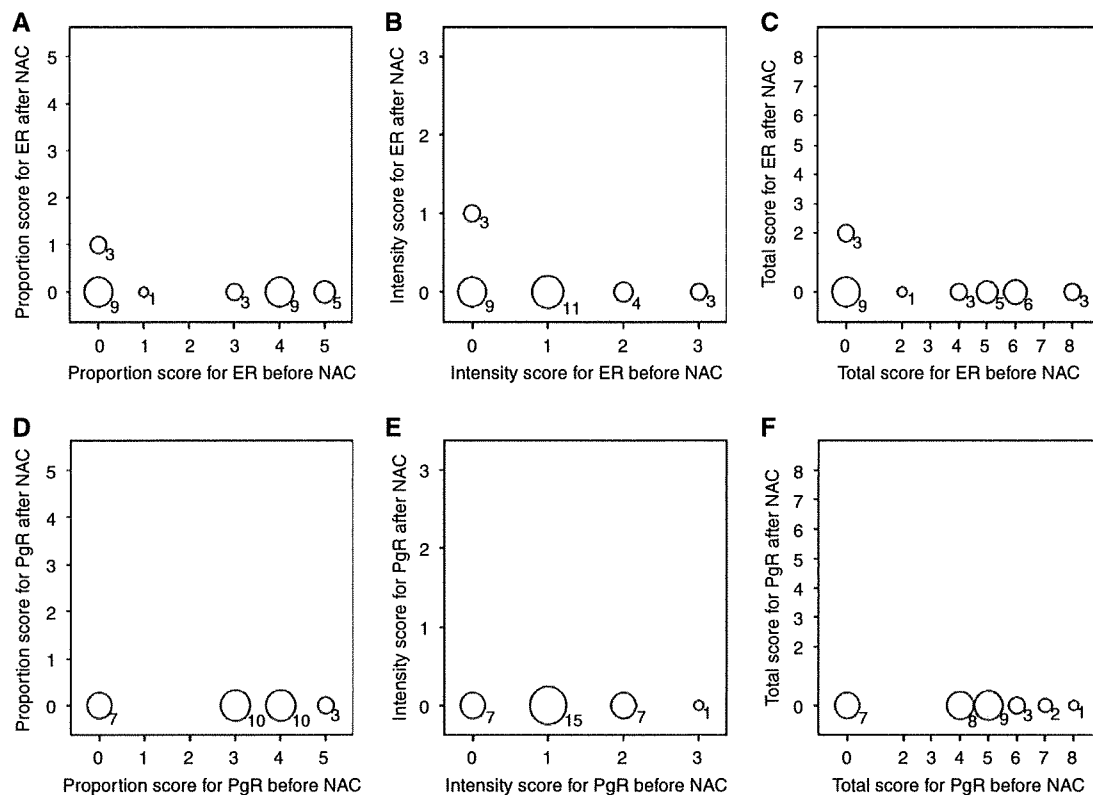


Figure 2 The distribution of scores for oestrogen receptor and progesterone receptor staining before and after neoadjuvant chemotherapy in 30 patients whose lesions changed from hormone receptor (HR)-positive status to HR-negative status. The size of the circle indicates the number of patients and the number is below the circle. (A–C) Proportion score, intensity score and total score of ER before and after NAC. (D–F) Proportion score, intensity score and total score of PgR before and after NAC.

as determined by the log-rank test ($P=0.008$). The 3-year DFS rates in Groups A, B, C, and D were 80.3, 78.4, 36.4, and 72.2%, respectively.

Table 4 shows the results of the multivariate Cox regression analysis of DFS with stepwise selection. The following six variables were chosen as prognostic factors for inclusion in the Cox proportional hazard model: age (<35 vs ≥ 35 years), clinical stage at diagnosis (IIA and IIB, or IIIA vs IIIB or IIIC), histological grade (1 vs 2 and 3), HER2 status (positive vs negative), clinical response (CR, PR vs SD, PD), and the number of lymph node metastases (0 vs 1–3 vs ≥ 4). Three of these variables—the HER2 status, clinical response to NAC, and the number of lymph node metastases—were identified by the stepwise selection method in the multivariate Cox regression model as the variables affecting the DFS.

The DFS of Groups B and A was similar (hazard ratio, 1.16; 95% CI, 0.61–2.19), whereas that of Group C was significantly shorter than that of Group A (hazard ratio, 6.88; 95% CI, 3.00–15.80). Table 5 summarises the results of the analysis of the efficacy of ET in the 59 patients who showed HR status conversion by using the multivariate Cox regression model. The DFS of the ET-administered patients was significantly longer than that of ET-naïve patients (hazard ratio, 0.19; 95% CI, 0.06–0.60; $P<0.004$).

Figure 6 shows the Kaplan–Meier curves for OS in the four groups. The differences among the four curves were statistically significant, as determined by the log-rank test ($P=0.035$). The 5-year survival rates of Groups A, B, C, and D were 90.3, 86.3, 58.9, and 78.2%, respectively. The pattern of results of the analyses for OS in the four groups was similar to that for DFS.

DISCUSSION

This is the first report on the long-term outcomes and impact of adjuvant ET in patients with HR status conversion after NAC. In this study, the DFS and the OS of ET-administered patients with HR status-converted lesions were similar to those of ET-administered patients with lesions that were HR-positive both before and after NAC, whereas the DFS of ET-naïve patients whose lesions show HR status conversion was significantly shorter than that of ET-administered patients whose lesions were HR-positive both before and after NAC. Analysis of OS yielded results similar to that pertaining to DFS. These findings indicate that the change in the status alone did not seem to influence the long-term outcome; rather, the non-administration of adjuvant ET seemed to be associated with a worse prognosis.

ER, PgR, and HER2 status changes were observed in 14.9, 29.1, and 9.5% of the patients included in our study. The overall frequency of patients with HR status conversion was 16.0%. This incidence of HR status conversion was similar to previous reports on post-NAC change in the ER, PgR, and HER2 statuses, which reported incidences of 8–28%, 6–59% (Bottini *et al*, 1996; Lee *et al*, 2003; Taucher *et al*, 2003; Colleoni *et al*, 2004; Burcombe *et al*, 2005; Shet *et al*, 2007; Kasami *et al*, 2008; Neubauer *et al*, 2008), and 0–21% (Bottini *et al*, 1996; Colleoni *et al*, 2004; Arens *et al*, 2005; Burcombe *et al*, 2005; Quddus *et al*, 2005; Adams *et al*, 2008; Kasami *et al*, 2008; Neubauer *et al*, 2008), respectively. Although the rate of cases with no change in the HR status after NAC was high, the incidence of change in the HR status is

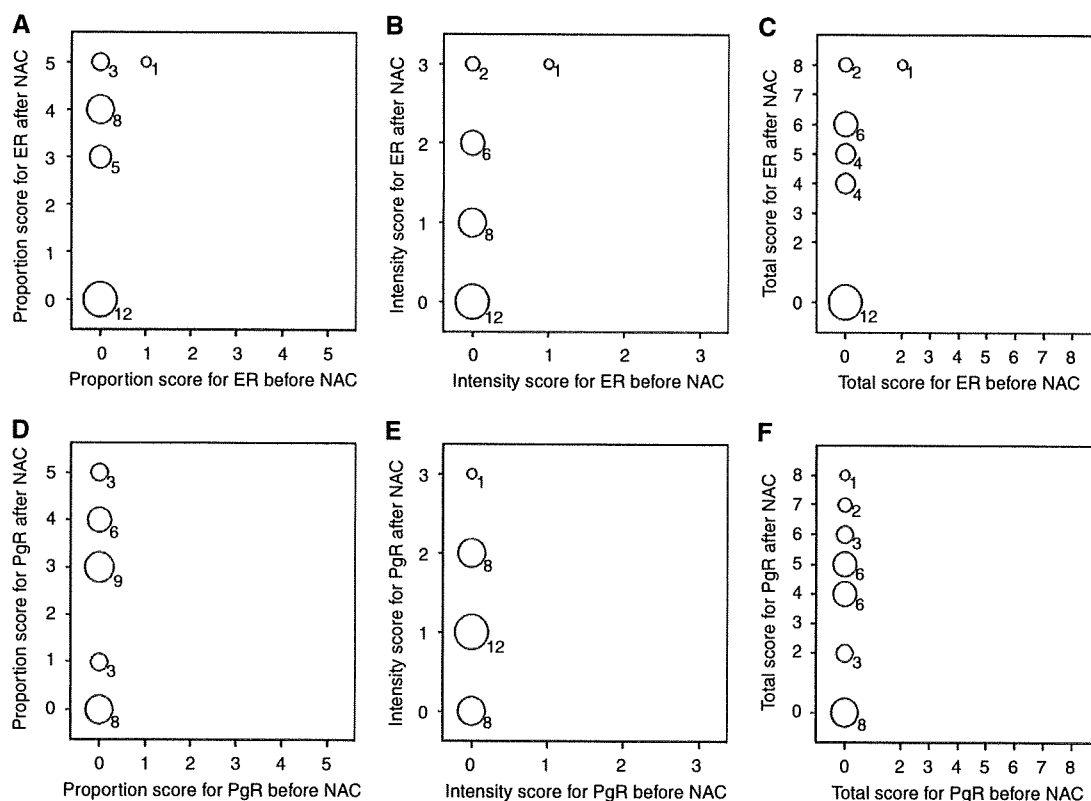


Figure 3 Scores of staining for oestrogen receptor and progesterone receptor before and after neoadjuvant chemotherapy in 29 patients whose lesions changed from being hormone receptor (HR)-negative to HR-positive. The size of the circle indicates the number of patients and the number is below the circle. (A–C) Proportion score, intensity score, total score of ER before and after NAC. (D–F) Proportion score, intensity score, total score of PgR before and after NAC.

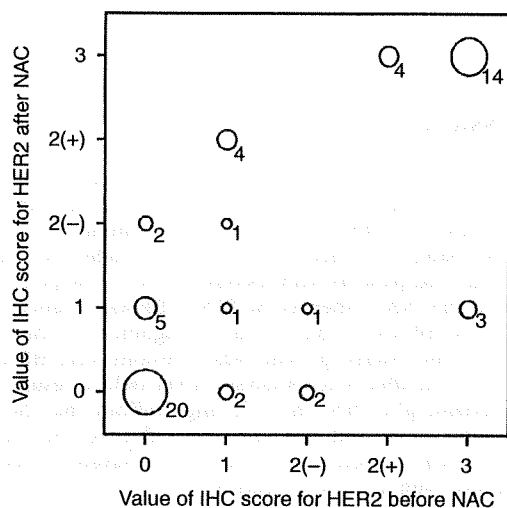


Figure 4 Bubble plot for immunohistochemistry score for HER2 before and after neoadjuvant chemotherapy in 59 patients with hormone receptor status conversion. The figures added to the bubbles are the number of patients and each bubble's size is determined by the number of patients in the category: the more the patients, the larger the bubble. The symbols (+) and (–), respectively, indicate the positive and negative status by fluorescent *in situ* hybridisation (FISH).

clinically not negligible. The poor prognosis of patients with HR status conversion not administered adjuvant ET indicates the necessity to determine the HR status of the lesions both before and

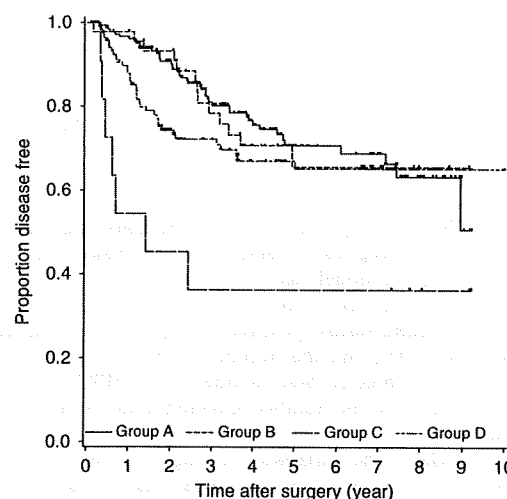


Figure 5 Kaplan–Meier curves of disease-free survival in four groups. Short vertical lines indicate censored data points. Log-rank test was significant for disease-free survival (DFS) ($P=0.008$).

after NAC and to administer ET to patients with HR status conversion.

Despite yielding these clinically relevant findings, our study is limited in some aspects: (1) The patient groups studied were heterogeneous in terms of sample size and characteristics. (2) This study was retrospective and the results of the statistical tests were not based on randomisation, but were exploratory, although the

Table 4 Results of multivariate Cox regression analysis of disease-free survival with stepwise selection

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Group		
A	1	
B	1.16 (0.61, 2.19)	0.652
C	6.88 (3.00, 15.80)	<0.001
D	1.63 (1.01, 2.63)	0.045
Clinical stage		
IIA/IIIB/IIIA	1	
IIIB/IIIC	1.56 (1.00, 2.42)	0.049
HER2		
Negative	1	
Positive	2.00 (1.30, 3.09)	0.002
Clinical response		
SD/PD	1	
PR/CR	0.56 (0.34, 0.92)	0.021
Number of lymph node metastases		
0	1	
1–3	2.09 (1.14, 3.83)	0.017
>4	6.49 (3.71, 11.37)	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progression disease.

Table 5 Efficacy of endocrine therapy in patients with lesions showing hormone receptor status conversion after neoadjuvant chemotherapy in terms of disease-free survival

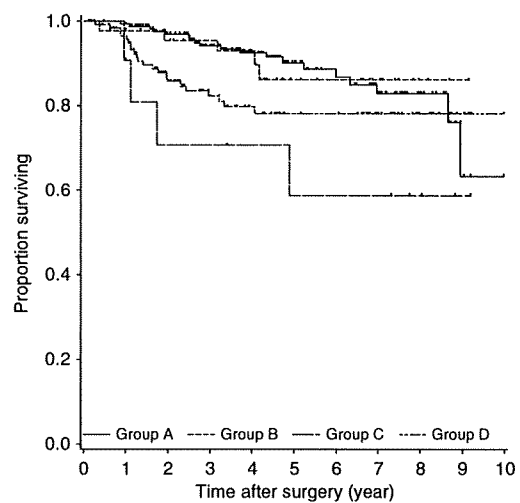
Variables	Hazard ratio (95% CI)	P-value
ET		
No	1	
Yes	0.19 (0.06, 0.60)	0.004
HER2		
Negative	1	
Positive	1.58 (0.46, 5.42)	0.467
Clinical response		
SD/PD	1	
PR/CR	0.75 (0.15, 3.93)	0.738
Clinical stage		
IIA/IIIB/IIIA	1	
IIIB/IIIC	1.03 (0.26, 4.16)	0.968
Number of lymph node metastases		
0	1	
1–3	2.74 (0.63, 11.98)	0.181
>4	14.66 (3.24, 66.43)	0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progression disease.

prognostic factors were adjusted using multivariate Cox regression analysis. Therefore, the impact of the change in the pre- and post-NAC HR statuses on the long-term outcomes and the efficacy of ET for patients with HR status conversion should be evaluated using a prospective study design. (3) The methods for measuring the ER

REFERENCES

Adams AL, Eltoum I, Krontiras H, Wang W, Chhieng DC (2008) The effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade, hormone receptor status, and Her2/neu status in breast carcinoma. *Breast J* 14: 141–146

**Figure 6** Kaplan–Meier curves of OS in four groups. Short vertical lines indicate censored data points. Log-rank test was significant for overall survival (OS) ($P=0.035$).

and PgR status varied with the age of the patients, as shown in Table 1. Although the methods used for the determination of the HR statuses of the tumours of 36 patients among 368 patients were measured using different methods for the CNB and surgical specimens, only three of these tumours showed HR status conversion. A previous report showed that the HR status conversion occurred in 23% of the population in a study in which the same methods were used for the analysis of CNB and surgical specimens (Tacca *et al*, 2007), whereas HR status conversion was observed in 16.0% (59 patients) of the patients in this study. Therefore, the difference in the methods for measuring the ER and PgR statuses of the CNB and surgical specimens seems not to be the only reason for HR-status conversion.

In conclusion, our study showed that the prognosis of patients with change in HR status after NAC but who did not receive ET was worse than that of the other groups. The hormone receptor status should be evaluated not only in the biopsy specimens obtained before the initiation of NAC but also in specimens obtained during post-NAC surgery; the pre- and post-NAC HR statuses will help determine the indication for adjuvant ET in patients. ET appears to be suitable for patients with tumours positive for HR status at least once, that is, either before or after NAC.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Dr Yuko Sasajima and Dr Hitoshi Tsuda of the Department of Pathology, National Cancer Center Hospital, for help with the pathological review. This study was supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare (H21-4-4).

Conflict of interest

The authors declare that there are no competing financial interests.

- Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R (2005) HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Arch* 446: 489–496
- Bottini A, Berruti A, Bersiga A, Brunelli A, Brizzi MP, Marco BD, Cirillo F, Bolsi G, Bertoli G, Alquati P, Dogliotti L (1996) Effect of neoadjuvant chemotherapy on Ki67 labelling index, c-erbB-2 expression and steroid hormone receptor status in human breast tumours. *Anticancer Res* 16: 3105–3110
- Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, Daley FM, Noble S, Pittam M, Wright D, Allen SA, Dove J, Wilson GD (2005) Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 92: 147–155
- Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, Gelber RD, Curigliano G, Torrisi R, Luini A, Intra M, Galimberti V, Renne G, Nolè F, Peruzzotti G, Goldhirsch A (2004) Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 10: 6622–6628
- Kasami M, Uematsu T, Honda M, Yabuzaki T, Sanuki J, Uchida Y, Sugimura H (2008) Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast* 17: 523–527
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, Howell A, Costa SD, Beuzebec P, Untch M, Blohmer JU, Sinn HP, Sittrek R, Souchon R, Tulusan AH, Volm T, Senn HJ (2003) International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21: 2600–2608
- Lee SH, Chung MA, Quddus MR, Steinhoff MM, Cady B (2003) The effect of neoadjuvant chemotherapy on estrogen and progesterone receptor expression and hormone receptor status in breast cancer. *Am J Surg* 186: 348–350
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 188–194
- Neubauer H, Gall C, Vogel U, Hornung R, Wallwiener D, Solomayer E, Fehm T (2008) Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST). *Anticancer Res* 28: 1797–1804
- Quddus RM, Sung JC, Zhang C, Pasqueriello T, Eklund M, Steinhoff MM (2005) HER-2/neu expression in locally advanced breast carcinomas: Pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 12: 294–298
- Shet T, Agrawal A, Chinoy R, Havaladar R, Parmar V, Badwe R (2007) Changes in the tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy-implications for a pathologist. *Breast J* 13: 457–464
- Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Raoult I, Durando X, Achard JL, Gimbergues P, Curé H, Chollet P (2007) Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 12: 636–643
- Taucher S, Rudas M, Gnant M, Thomanek K, Dubsky P, Roka S, Bachleitner T, Kandioler D, Wenzel C, Steger G, Mittlböck M, Jakesz R (2003) Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 10: 91–98

Clinicopathological Features of Tumors as Predictors of the Efficacy of Primary Neoadjuvant Chemotherapy for Operable Breast Cancer

Tadahiko Shien · Sadako Akashi-Tanaka · Kuniyoshi Miyakawa · Takashi Hojo · Chikako Shimizu · Kuniyoshi Seki · Masashi Ando · Tsutomu Kohno · Naruto Taira · Hiroyoshi Doihara · Noriyuki Katsumata · Yasuhiro Fujiwara · Takayuki Kinoshita

Published online: 25 October 2008
© Société Internationale de Chirurgie 2008

Abstract

Background Neoadjuvant chemotherapy (NC) is standard therapy for patients with locally advanced breast cancer and is increasingly used for early-stage operable disease. Clinical and pathological responses are important prognostic parameters for NC, which aims to achieve a pathological complete response or tumor reduction to reduce the volume of subsequent breast resection. Clinicopathological markers that predict patient response to NC are needed to individualize treatment.

Methods From 1998 to 2006, 368 patients with primary breast cancer underwent curative surgical treatment after NC (anthracycline and/or taxane without trastuzumab). We retrospectively evaluated the clinicopathological features and classification of the tumors using computed tomography

(CT) before NC and analyzed the correlation with the pathological complete response (pCR) and reduction of tumor size after treatment.

Results The overall response and pCR rates in these patients were 86% and 17%, respectively. In multivariate analysis, classification as a scirrhous-type tumor was an independent predictor of reduced likelihood of pCR ($p = 0.0115$; odds ratio 0.21). For tumor reduction, histological grade 3 ($p = 0.0002$; odds ratio 3.3) and localized tumors identified by using CT imaging ($p = 0.0126$; odds ratio 2.4) were independent predictors in multivariate analysis.

Conclusions In this study, NC often did not result in pCR for breast cancers classified as scirrhous. Furthermore, tumor type classification using CT imaging and histological grading was effective to predict tumor reduction in response to NC that included an anthracycline and/or a taxane.

T. Shien · S. Akashi-Tanaka · T. Hojo · T. Kinoshita
Department of Surgery, National Cancer Center Hospital,
Tokyo, Japan

T. Shien (✉) · N. Taira · H. Doihara
Department of Cancer and Thoracic Surgery,
Okayama University, 1-5-2 Shikata-cho, Okayama-Shi,
Okayama 700-8558, Japan
e-mail: tshien@md.okayama-u.ac.jp

K. Miyakawa
Nagano PET Imaging and Diagnostic Center,
Nagano, Japan

C. Shimizu · M. Ando · T. Kohno · N. Katsumata ·
Y. Fujiwara
Breast and Medical Oncology Division, National
Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

K. Seki
Department of Pathology, National Cancer Center Hospital,
Tokyo, Japan

Introduction

Neoadjuvant chemotherapy (NC) is used to reduce the size of locally advanced breast cancer tumors, and hence, the area to be resected, or to enable breast conservation for cases in which it was otherwise not possible. In clinical practice, because currently available anticancer drugs are extremely effective, these goals are achieved in many patients and the primary tumors completely disappear (i.e., pathological complete response (pCR)) in some patients by the end of NC. Data from large-scale studies have revealed that the patients who achieved pCR after preoperative administration of anticancer drugs have significantly better prognoses than other patients. These preoperative chemotherapy regimens primarily consist of an anthracycline. A