

200925072A

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

HER2過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけるCarboplatin
の有用性の検討

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 安藤正志

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

HER2過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけるCarboplatinの有用性の検討

研究代表者 安藤正志

----- 1

II. 分担研究報告

HER2過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけるCarboplatin / Weekly Paclitaxel→CEFとWeekly Paclitaxel→CEFのランダム化第II相比較試験の実施に関する研究

研究分担者 笠井 宏委

竹内 正弘

青儀 健二郎

千葉 明彦

岩田 広治

中村 清吾

増田 慎三

山本 尚人

井上 賢一

大野 真司

黒井 克昌

----- 11

別添1) 本研究の実施体制

----- 18

別添2) 治験実施計画書(第2.0版)

----- 19

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 209

IV. 研究成果の刊行物・別刷

----- 210

I . 総括研究報告

平成 21 年度厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

平成 21 年度 総括研究報告書

「HER2過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけるCarboplatinの有用性の検討」

研究代表者 安藤 正志

国立がん研究センター中央病院 臨床試験・治療開発部 臨床試験支援室 医長

研究要旨

乳癌の術前化学療法は、術前の腫瘍縮小により乳房温存率向上が可能な治療である。原発巣の病理学的完全奏効例(pCR)は、そうでない症例と比較して無増悪生存期間が長いため、原発巣に最も効果のある治療が求められ、現在、Anthracycline系とTaxane系抗がん剤の順次投与が汎用されている。HER2過剰発現乳癌の術前化学療法においては、trastuzumabとtaxane系薬剤併用によりpCR率の向上がはかられている。一方、HER2過剰発現のない乳癌に対しては、Anthracycline系とTaxane系薬剤の組み合わせを凌駕する治療レジメンの検索が行われている。現在まで、治療成績の向上を目的としてAnthracycline系とTaxane系抗がん剤にフッ化ピリミジン系薬剤を追加する治療レジメンが検討されたがpCR率の向上は認められていない。白金製剤であるCarboplatinは、taxane系薬剤併用との相加効果が示されており、転移性乳癌では、taxane/Carboplatin併用レジメンの有効性が示されている。また、HER2過剰発現例ではtrastuzumabとtaxane/Carboplatin併用の有効性が示されている。

本研究は、臨床病期II~IIIAのHER2過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における標準的レジメンであるPaclitaxel週1回→CEF療法(Cyclophosphamide/Epirubicin/5-Fluorouracil)とPaclitaxel週1回/Carboplatin→CEF療法をランダム化し、それぞれの治療群におけるpCR率を比較し、CarboplatinによるpCR率向上を検証することを目的とした。これにより、再発抑制効果向上が期待できる。本研究は、Carboplatinを治験薬提供者から提供を受け、医師主導治験の形式で試験を開始した。参加施設は10施設で、予定集積症例数は220例、症例集積期間は2年と設定した。本研究は、医師主導型治験で実施されるため、薬事法上の規制に従い倫理的、および科学的に計画・実施された臨床試験により適応外の薬剤による治療の実施が可能であった。平成22年2月19日に医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出し、3月5日より試験への症例登録を開始し、5月7日の時点で7例を登録した。

A. 研究目的

乳癌の術前化学療法において、従来用いられてきたanthracycline系、およびtaxane系薬剤を含む化学療法レジメンよりも治療効果の向上が試みられており、

HER2過剰発現乳癌に対しては、HER2蛋白に対するモノクローナル抗体であるtrastuzumabと化学療法の併用により、pCR率の向上が認められている(J Clin Oncol 23: 3676,2005)。しかし、現在までの

ところ、HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法において、より pCR 率の高い化学療法レジメンの検索が行われているが、anthracycline 系、および taxane 系薬剤を組み合わせたレジメンを凌駕する化学療法は存在しない。

Carboplatin は、cisplatin のアナログ化合物で癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成およびそれに引き続く癌細胞分裂を阻害すると考えられている (Cancer Res 45:4043, 1985, Cancer Res 46:1972, 1986)。さらに、taxane 系薬剤との併用により非小細胞肺癌や卵巣癌において有用性が示され、白金製剤である cisplatin に代わり汎用されている薬剤である。

乳癌に対する carboplatin は、進行・再発例に対して taxane 系薬剤との併用の臨床試験結果が報告されている (Ann Oncol 9: 1031, 1998, Cancer 88: 124, 2000, J Clin Oncol 20: 3857, 2002, Ann Oncol 15: 1517, 2004)。進行・再発例に対する初回化学療法において、carboplatin/paclitaxel 併用は anthracycline/paclitaxel 併用と治療効果は遜色ないことが示されている (Ann Oncol 15: 1517, 2004)。また、HER2 過剰発現を有する進行・再発例に対しては、trastuzumab/paclitaxel 併用における Carboplatin の相乗効果が示されている (J Clin Oncol 24:2786, 2006)。

今まで行われた anthracycline 系薬剤、および taxane 系薬剤を含む化学療法レジメンによる乳癌術前化学療法の pCR 率は 15~20%程度である。

① 進行・再発乳癌に対する carboplatin/paclitaxel 併用は anthracycline/paclitaxel 併用と治療効果

は遜色ないことが示されていることより (Ann Oncol 15: 1517, 2004)、乳癌の術前化学療法に carboplatin/paclitaxel 併用療法を用いた場合の有効性が期待できること、②乳癌に対する術前化学療法において、anthracycline 系、および taxane 系薬剤を含む治療レジメンに capecitabine/vinorelbine 併用などの薬剤の追加投与が試みられたが、追加投与による治療成績の向上は認められず (J Natl Cancer Inst 100: 542, 2008)、現時点で anthracycline 系、および taxane 系薬剤を含むレジメンを凌駕するレジメンは存在しないこと、③HER2 過剰発現のない乳癌術前化学療法において、白金製剤と taxane 系薬剤の併用療法の有用性を検討した試験は少なく、また、進行・再発乳がんに対する試験結果より、現時点で HER2 過剰発現のない乳がん術前化学療法における標準的レジメンのうちの paclitaxel 週 1 回投与に carboplatin を併用することにより、治療効果が増強(pCR 率の向上)されることが期待できること、④HER2 過剰発現のない乳がんには、白金製剤の感受性が高いことが示唆される triple negative 例が含まれており、CBDCA/PTX 併用により治療効果の増強が期待できること (Ann Oncol 19: 1847, 2008)、より、今回の治験では、carboplatin/paclitaxel 併用を paclitaxel とランダム化し、両群の pCR 率を比較する方針とした。なお、対象症例については、白金製剤の感受性が高いことが示唆される triple negative 例は乳癌全体の 10~15%と症例数が少なく (Cancer 109: 1721, 2007)、症例集積が困難なため、HER2 過剰発現していない症例 (ホルモン受容体状況は問わ

ない) を試験の対象とした。

Carboplatin と paclitaxel 併用療法における投与スケジュールは、乳癌術前化学療法における taxane 系薬剤の標準的レジメンの一つである Paclitaxel 80 mg/m² 週 1 回 x 12 回投与に Carboplatin AUC5 (day 1) / Paclitaxel 80 mg/m² day 1, 8, 15 /3 週間隔を 4 コース投与するレジメンを採用した。Carboplatin については、非小細胞肺癌などで週 1 回の分割投与レジメンが用いられているが、切除不能非小細胞肺癌を対象とした Paclitaxel 週 1 回 / Carboplatin 一括投与 (AUC 6/4 週 1 回) と Paclitaxel 週 1 回 / Carboplatin 分割投与 (AUC2/週 1 回) の比較試験では、分割投与の奏効率、および生存期間が、一括投与よりも劣っていた (J Clin Oncol 21: 2933, 2003)。また、今までの進行・再発乳癌に対する臨床試験では、Carboplatin の投与スケジュールは大半が 1 回投与量 AUC6 3 週 1 回投与であった。なお、Carboplatin AUC6 / Paclitaxel 80mg/m² 週 1 回 / 3 週間隔投与のレジメンについては、国内で stage II から IV の上皮性卵巣癌、卵管癌、および腹膜癌に対して行われた第 III 相比較試験で用いられた (Proc Am Soc Clin Oncol 27, 2008 (abstr))。有害事象は、312 例中、好中球減少 92%、血小板減少 44%、貧血 69% に認められ骨髄抑制が強かった。このため、本試験では、CBDCA の投与量は AUC5 とした。

臨床病期 II~IIIA の HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における標準的レジメンである Paclitaxel 週 1 回 → CEF 療法 (Cyclophosphamide/Epirubicin/ 5-Fluorouracil) と Paclitaxel 週 1 回 /

Carboplatin → CEF 療法をランダム化し、それぞれの治療群における pCR 率を比較し、Carboplatin による pCR 率向上を検証することを目的とした。これにより、再発抑制効果向上を目指した。

B. 研究方法

・試験計画

本試験計画の内容は以下に示すとおりである。

1) エンドポイント

プライマリーエンドポイント 病理学的完全寛解 (pCR) 割合

pCR の定義: 病理学的に腋窩リンパ節転移陰性で原発巣が、①がん細胞の壊死または完全消失、②乳管内にのみがん細胞が残存、のいずれかを満たしたもの。

セカンダリーエンドポイント 無再発生存期間、有害事象、臨床的腫瘍縮小効果、腫瘍組織の遺伝子発現プロファイルと治療効果 (pCR) の相関

2) 対象症例

(a) 組織診 (core needle biopsy) で浸潤性乳癌 (浸潤性乳管癌、小葉癌、特殊型) と診断された症例

(b) 臨床病期 (日本乳癌学会 乳癌取り扱い規約 第 16 版 2008 年) 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 未満で、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 過剰発現のない乳癌 (IHC で 0、1、あるいは FISH 陰性)

(d) 18 才以上 70 才以下の症例

(e) PS (ECOG) 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) 心機能（以下の全てを満たす）

(1) 心電図で正常又は治療を必要としない程度の変化

(2) 虚血性心疾患(狭心症、あるいは心筋梗塞)、および心筋症の合併、あるいは既往のない症例

(k) 本人より文書による同意 (Informed Consent) 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) Paclitaxel 80 mg/m²/週 1 回 x 12 コース + Carboplatin AUC5/3 週 1 回 x 4 コース → CEF(CPA/EPI/5-FU 500/100/500 mg/m²/3 週 1 回) x 4 コース

(2) Paclitaxel 80 mg/m²/週 1 回 x 12 コース → CEF 療法 x 4 コース

術後に放射線治療の適応がある場合は放射線治療を実施する。ホルモン受容体陽性例は術後に内分泌療法を行う。

4) 予定登録症例数および試験期間

予定症例数は 220 例で、症例集積期間 2 年、観察期間は 1 年、総試験期間は 3 年と設定した。

標準的治療群 Paclitaxel 週 1 回 → CEF 療法の pCR 率を 15%、試験治療群の期待 pCR 率を 30% と設定すると $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、片側検定での必要症例数は片群 108 例と算出された。

5) 有害事象の評価規準

CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), 日本語訳 JCOG 版

・年次計画

本研究の年次計画は以下の通りである。
平成 21 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・マネージメント、モニタリング、および監査業務の外部委託、

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治験届を提出 (平成 22 年 2 月 26 日)、

⑥ 治験薬提供者との治験薬提供に関する契約の締結、治験薬の受領。その後、平成 22 年 3 月 5 日より登録開始。

平成 22 年度：

① 症例登録の継続

② モニタリング、監査業務の施行

③ 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)

④ pCR 例の中央病理診断、⑤ 附随研究の実施

平成 23 年度：

① 症例登録の終了(平成 23 年 4 月予定)

② モニタリング、監査業務の施行

③ pCR 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

・研究実施体制（別添 1）

以下の体制を構築し、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）

・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 安藤正志

・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
青儀健二郎

・神奈川県立がんセンター
乳腺甲状腺外科 医長 千葉 明彦

・愛知県がんセンター中央病院
乳腺科部 部長 岩田 広治

・聖路加国際病院
乳腺外科 部長 中村 清吾

・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

・千葉県がんセンター
乳腺外科 部長 山本 尚人

・埼玉県立がんセンター
乳腺腫瘍内科 科長兼部長 井上 賢一

・国立病院機構九州がんセンター
乳腺科 医長 大野 真司

・東京都立駒込病院
臨床試験科・外科 部長 黒井 克昌

(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
調整事務局

臨床試験・治療開発部 安藤正志、笠井 宏

委

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
Carboplatin は治験薬としてブリストル・マイヤーズ株式会社より無償提供を受けた。術前化学療法に用いる Epirubicin、Cyclophosphamide、5-Fluorouracil、および Paclitaxel は市販の薬剤を用いた。

(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
治験への登録・割付け業務、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）
東京 CRO 株式会社
責任者 1 名、担当者 20 名

(f) 監査（外部委託）
株式会社 MIC メディカル
担当者 2 名

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）
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

横浜労災病院 腫瘍内科部長 有岡 仁
兵庫県立がんセンター 腫瘍内科 医長 松本 光史

国立がんセンター中央病院 消化管内科 医長 濱口 哲弥

(h) 病理診断パネル（外部委託）
東海大学医学部 基盤診療学系病理診断学

准教授 梅村 しのぶ

癌研究会癌研究所 病理部 副部長

秋山 太

国立がんセンター中央病院 臨床検査部

医長 津田 均

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

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、および試験結果の統計学的解析を担当

・本年度（平成 21 年度）に実施した業務

(a) 臨床試験の実施に必要な文書の作成

- ・ 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

(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

モニタリング、監査、治験薬取扱い、安全性情報取扱い、効果・安全性評価委員会の審査業務、治験調整業務、病理中央診断

(c) 治験薬概要書の受領

治験薬提供者(ブリストル・マイヤーズ株式会社)から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・データマネジメントの委託に関する契約
- ・ モニタリング業務の委託に関する契約

・ 監査業務の委託に関する契約

・ 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

・ 治験薬搬送の業務に関する契約

(e) 本研究の実施に関する治験参加施設との打ち合わせ、および試験実施に関する進捗状況

2009 年 7 月 5 日 第 1 回班会議

プロトコールの内容(2009/06/10 に各施設へ提示した第 0 版をもとに検討)、医師主導型治験の実施体制に関する話し合い

8 月 17 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倫理予備審査委員会へ本研究の審査依頼(第 1 回班会議での検討結果を踏まえた 0.2 版を審査へ提出)。

10 月 16 日 国立がんセンター受託研究審査委員会による本研究に対する承認。受託研究審査委員会での審査結果を反映した治験実施計画書第 1.0 版を作成。

10 月 25 日 第 2 回班会議

プロトコール 0.2 版から 1.0 版への変更内容、および医師主導治験の実施に必要な各種必須文書の説明。さらに、治験参加各施設における倫理審査委員会への研究申請準備に関する説明を実施。

2009 年 11 月～治験参加各施設に倫理審査委員会への提出資料案発送。

研究参加各施設における倫理審査委員会への提出資料案発送。各施設における倫理審査委員会への審査提出準備。

本試験における有害事象の評価は、当初、CTCAE ver 3.0 を用いる予定であった。2009年12月にCTCAE ver 4.0日本語版が公表されたため、治験実施計画書の改訂を行った(第2.0版)。

2010年1月30日治験実施に関するkick off meeting開催

治験実施計画書第1.0から2.0版への変更点の説明。および、CTCAE ver 4.0日本語版に関する説明を実施。

この治験実施計画書の変更に伴い、治験参加各施設において第2.0版(別添2)を倫理審査委員会へ審査を依頼した。

2010年2月19日までに、治験へ参加予定の10施設のうち、東京都立駒込病院、および埼玉県立がんセンターを除く8施設で本治験実施に関する施設長の許可が得られた。なお、その時点では東京都立駒込病院、および埼玉県立がんセンターでは、倫理審査委員会による審査が進行中であった。

(g)医薬品医療機器総合機構への治験届提出

2010年2月19日に8施設の治験届(初回)を提出。

なお、東京都立駒込病院、および埼玉県立がんセンターは、施設長の許可が得られ次第、2回目の治験届を提出する予定。

(h) 治験薬の受領

医薬品医療機器審査機構より、治験届提出14日を経過後も特に指摘事項はなく、3月5日に治験薬(Carboplatin 1バイアルあたり150mg)を国立がんセンター中央病院が受領した。その後、治験届を提出したがんセンター中央病院を除く7施設にそれぞれ治験薬240バイアルを配送した。

(g) 試験への登録開始

2010年3月5日より試験への登録業務を開始し、5月7日の時点で7例を登録した。

D. 考察

今回、本研究の実施を通じて、国内で実現可能性の高い乳癌に対する術前化学療法の実施を医師主導型治験で実施する体制を構築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する方針とした。1年間のモニタリングに要した費用は、1年間の研究費の28.6%を占めた。

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、および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。

本研究は、医師主導治験で臨床試験を実施するため、薬事法の規定に従い、試験実施中のモニタリング、および監査を実施する必要がある。治験への予定登録症例数は220例、さらにランダム化を実施するため、それに伴う膨大なデータマネージメント業務が必要である。これらのモニタリング、監査、およびデータマネージメント業務を研究参加施設内で実施することは困難であるため、業務の外部委託を実施した本研究では、1年間のデータ・マネージメント、およびモニタリングに要した費用は、1年間の研究費の78.1%を占めた。これらの経費については、外部委託機関と検討を重ね、一番経費が安価であり、かつ研究費内で収まるよう検討した結果、契約を締結した。

H18年度～H20年度に実施した厚生労働科学研究 がん臨床研究事業において研究費の交付を受け、実施した医師主導治験 (HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab化学療法ランダム化第II試験 (H18-がん臨床一般-007)) では、モニタリング、およびデータマネージメント業務を外部機関へ委託した。その経費は年度あたり、55,000,000円(内訳:モニタリング25,000,000円、データマネージメント30,000,000円)であった。この試験の登録症例数は102例、参加施設は8施設であった。今回の研究では、予定登録症例数220例、および参加施設は10施設であることを考慮すると外部

委託費用が決して高額であるとは思われなかった。

医師主導治験は薬事法を遵守して実施されるため、研究へ参加する施設の臨床研究の実施体制の状況より、現時点ではモニタリング、監査、およびデータマネージメント業務を外部委託せざるを得ない。今後は、試験参加施設における臨床研究のインフラ整備を行い、これらの業務を参加施設内でを行い、医師主導治験の経費の削減をはかる必要があると考えられた。

E. 結論

今回、臨床病期 II~IIIA の HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における標準的レジメンである Paclitaxel 週 1 回 → CEF 療法 (Cyclophosphamide/ Epirubicin/5-Fluorouracil) と Paclitaxel 週 1 回/ Carboplatin → CEF 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 10 施設が参加する多施設共同試験の形式で実施した。平成 22 年 3 月 5 日より症例登録を開始した。今後は、病理中央診断の実施、および附随研究の推進をはかってゆく。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

1) Hirata T, Schimizu C, Yonemori K,

Hirakawa A, Kouno T, Tamura K, Ando M, Katsumata N, Fujiwara Y. 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. *Br J Cancer* 101:1529-1536, 2009

2) Shien T, Akashi-Tanaka S, Miyakawa K, Hojo T, Shimizu C, Seki K, Ando M, Kohno T, Taira N, Doihara H, Katsumata N, Fujiwara Y, Kinoshita T. Clinicopathological features of tumors as predictors of the efficacy of primary neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *World J Sur* 33:44-51, 2009

3) Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hashizume K, Ono M, Kouno T, Ando M, Tamura K, Katsumata N, Hasegawa T, Kinoshita T, Fujiwara Y. Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neo-adjuvant chemotherapy. *Med Oncol* 26: 344-349, 2009

4) Ono M, Ando M, Yunokawa M, Nakano E, Yonemori K, Matsumoto K, Kouno T, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Fujiwara Y. Brain metastases in patients who receive trastuzumab-containing chemotherapy for Her-2 overexpressing metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol*

14:48-52, 2009

5) Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T, Terada K, Shien T, Yoshida M, Hojo T, Kinoshita T, Fujiwara Y, Yoshimura K.

21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast* 18:171-174, 2009

6) Shimizu C, Masuda N, Yoshimura, K, Tsuda H, Mano M, Ando M, Tamura K, Fujiwara Y. Long-term outcome and

pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor

2-positive primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 39: 484-490, 2009

7) 安藤正志 : がん外来化学療法マニュアル (国立がんセンター中央病院通院治療センター編) II 外来化学療法の実際 1 外来での化学療法に適さない患者.p38-41,南江堂, 2009

2. 学会発表

安藤 正志、青儀 健二郎、井野 祐代、岩田 広治、徳田 裕、中村 清吾、増田 慎三、山本 尚人、笠井 宏委、竹内 正弘、藤原 康弘。乳癌術前化学療法の医師主導治験における治験調整業務 (ポスター02-196) 。2010年2月 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会 (東京)

H. 知的財産の出願・登録状況

該当なし。

II. 分担研究報告

平成 21 年度厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

平成 21 年度 分担研究報告書

「HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における Carboplatin の有用性の検討」
HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における Carboplatin / Weekly
Paclitaxel→CEF と Weekly Paclitaxel→CEF のランダム化第 II 相比較試験の実施に関する研究

研究者分担者

笠井 宏委	国立がん研究センター中央病院 臨床試験・治療開発部
竹内 正弘	北里大学 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
千葉 明彦	神奈川県立がんセンター 乳腺甲状腺外科 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
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
井上 賢一	埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科 科長兼部長
大野 真司	国立病院機構九州がんセンター 乳腺科 医長
黒井 克昌	東京都立駒込病院 臨床試験科・外科 部長

研究要旨

乳癌の術前化学療法は、術前の腫瘍縮小により乳房温存率向上が可能な治療である。原発巣の病理学的完全奏効例(pCR)は、そうでない症例と比較して無増悪生存期間が長いいため、原発巣に最も効果のある治療が求められ、現在、Anthracycline 系と Taxane 系抗がん剤の順次投与が汎用されている。HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法においては、trastuzumab と taxane 系薬剤併用により pCR 率の向上がはかられている。一方、HER2 過剰発現のない乳癌に対しては、Anthracycline 系と Taxane 系薬剤の組み合わせを凌駕する治療レジメンの検索が行われている。現在まで、治療成績の向上を目的として Anthracycline 系と Taxane 系抗がん剤にフッ化ピリミジン系薬剤を追加する治療レジメンが検討されたが pCR 率の向上は認められていない。白金製剤である Carboplatin は、taxane 系薬剤併用との相加効果が示されており、転移性乳癌では、taxane/ Carboplatin 併用レジメンの有効性が示されている。また、HER2 過剰発現例では trastuzumab と taxane/ Carboplatin 併用の有効性が示されている。

本研究は、臨床病期 II～IIIA の HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけ

る標準的レジメンである Paclitaxel 週 1 回 → CEF 療法 (Cyclophosphamide/Epirubicin/5-Fluorouracil) と Paclitaxel 週 1 回/ Carboplatin → CEF 療法をランダム化し、それぞれの治療群における pCR 率を比較し、Carboplatin による pCR 率向上を検証することを目的とした。これにより、再発抑制効果向上が期待できる。本研究は、Carboplatin を治験薬提供者から提供を受け、医師主導治験の形式で試験を開始した。参加施設は 10 施設で、予定集積症例数は 220 例、症例集積期間は 2 年と設定した。本研究は、医師主導型治験で実施されるため、薬事法上の規制に従い倫理的、および科学的に計画・実施された臨床試験により適応外の薬剤による治療の実施が可能である。平成 22 年 2 月 19 日に医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出し、3 月 5 日より試験への症例登録を開始し、H22 年 5 月の時点で 7 例を登録した。

A. 研究目的

乳癌の術前化学療法の臨床試験を医師主導治験で実施するにあたり、施設の体制を整備した。

B. 研究方法

臨床病期 II～III A の HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における標準的レジメンである Paclitaxel 週 1 回 → CEF 療法 (Cyclophosphamide/Epirubicin/5-Fluorouracil) と Paclitaxel 週 1 回/ Carboplatin → CEF 療法のランダム化第 II 相比較試験を医師主導型治験で実施するにあたり、各治験実施施設において改正 GCP 第 15 条の 7 に規定する以下の文書を治験審査委員会にて治験実施に関して審査を行った。

- 1) 治験実施計画書
- 2) 治験薬概要書
- 3) 症例報告書 (CRF) の見本
- 4) 説明・同意文書
- 5) モニタリングに関する手順書
- 6) 監査に関する計画書、および業務に関する手順書
- 7) 治験分担医師を記載した名簿

8) 治験薬管理に関する手順書

9) 治験責任医師および実施医療機関が遵守する省令の事項を記載した書類

10) 各施設における治験の費用の概算書

11) 被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書 (説明文書、および手順書)

12) 実施医療機関が治験責任医師の求めにより、モニタリング、監査の際に直接閲覧を行う旨を記載した文書

13) 実施医療機関が遵守すべき省令や治験責任医師が必要と判断する場合治験を中止できる旨を記載した文書

14) その他治験の適正かつ円滑な実施が確保するための必要事項を記載した文書

これらの文書の審査により当該施設における本治験の実施の可否を検討した。

C. 研究結果

本研究の分担研究者が所属する各施設における本治験の治験計画に関する審査・承認状況は以下のとおりであった。

神奈川県立がんセンター)

神奈川県立がんセンターでの研究許可日は H21 年 12 月 11 日であった。

聖路加病院)

H21年12月25日申請書提出

H22年1月13日IRB実施承認

H22年1月14日病院承認

これまでのリクルート数は1名。しかし、除外基準抵触判明のため中止となっている。新年度からは、CRC人員強化に伴いリクルートが順調にいくものと思われる。

大阪医療センター)

H21年12月10日の受託研究審査委員会(IRB)にて審議を受け、試験実施の承認を得た。試験実施計画書に関して特に大きな問題点は指摘されなかった。

都立駒込病院)

治験実施申請書を平成21年11月11日に提出し、事前検討を経てIRB初回審査が平成21年12月11日に行われた。賠償責任が生じた場合の責任体制、データの所有権、実施期間が3年である理由(生存期間を評価するためには短いのでは?)、補償の在り方(患者自己負担分も補償されない)についての再確認の必要性と、数か所の説明同意文書の修正点が指摘され、審議継続となった。

平成22年2月12日のIRBで再度、審査が行われ、「賠償責任が生じた場合の責任体制について、法的な責任主体は当院なのか東京都なのかを明確にすること」、「この治験で得られたデータの所有権は責任医師にあり、治験薬を提供している製薬会社がデータの使用权を有する、という点について東京都に確認すること」と、説明同意文書の一部修正が求められ、審議継続となった。平成22年3月12日に実施された3回目のIRBでの審査にて、第2回目のIRBでの指摘事項の確認が行われた。その後、簡単な説明同意文書の修正を経て、平成22年3

月23日付けで承認された。

九州がんセンター)

平成21年12月7日治験実施申請書の提出

平成22年1月13日IRBで審議・承認

平成22年2月17日治験に関する変更申請書の提出

- ・治験実施計画書の変更
- ・症例報告書の見本の変更
- ・監査に関する標準業務手順書の変更
- ・治験薬の取り扱い手順書の変更

平成22年3月10日IRBで審議・承認

平成22年3月23日治験に関する変更申請書の提出

- ・治験実施計画書の変更

(Appendix5の変更)

平成22年4月7日IRBで審議・承認

D. 考察

神奈川県立がんセンター)

治験申請から申請許可、症例登録までの流れについて、特に問題はなかった。

聖路加病院)

医師主導治験の実施に関する事務的な業務を担う各医療機関におけるCRC等の人員の確保が困難である。

大阪医療センター)

今回の試験実施にあたり、以前実施したTrastuzumabの術前治療に関する医師主導治験の経験を有するCRCの全面的な協力を得ることができ、事務局との連携など準備作業はほぼ順調に進んだ。また、Carboplatinは乳癌診療においてkey drugとの認識から、我が国においてその保険承認は急務であるとの認識は院内で共有しており、次年度の登録を順調に進めることができると考える。

九州がんセンター)

事務局の準備によって、実施施設では試験実施までの諸手続、人的配置、登録準備など特に問題点はなかった。

E. 結論

今回、臨床病期 II~IIIA の HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における標準的レジメンである Paclitaxel 週 1 回 → CEF 療法 (Cyclophosphamide/ Epirubicin/5-Fluorouracil) と Paclitaxel 週 1 回/ Carboplatin → CEF 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 10 施設が参加する多施設共同試験の形式で実施した。平成 22 年 3 月 5 日より症例登録を開始した。今回の医師主導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。

大阪医療センター)

今回、臨床病期 II~IIIA の HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法における標準的レジメンである Paclitaxel 週 1 回 → CEF 療法 (Cyclophosphamide/ Epirubicin/5-Fluorouracil) と Paclitaxel 週 1 回/ Carboplatin → CEF 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 10 施設が参加する多施設共同試験の形式で実施した。平成 22 年 3 月 5 日より症例登録を開始した。今回の医師主導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。

大阪医療センターでは平成 22 年 3 月初旬に初診受診し、針生検にて適格基準を満たした症例に対し、3 月下旬、本試験への参加を説明した。同意を得たうえで、平成 22 年 4 月 3 日、1 例目を登録できた。
都立駒込病院)

初めての医師主導治験の申請で、企業が実施する治験とは異なる点が多く、その調整に手間取った。特に、賠償責任、知的財産権と使用権の取扱いについて東京都の考え方を確認することという、2 回目の IRB の指摘は病院のみでは解決できない事項であった。また、使用する薬剤を保険請求するという点が医事課で問題となり、企業が実施する治験とは質的、量的に異なる対応の難しさを実感した。しかし、これらの問題を解決していくことが、駒込病院の治験実施体制の充実につながることは間違いなく、貴重な経験であったと考えている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kuroi K, Shimozuma K, Ohashi Y, Hisamatsu K, Masuda N, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Ohsumi S, Hausheer FH.: Prospective assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy due to weekly paclitaxel in patients with advanced or metastatic breast cancer (CSP-HOR 02 study). Support Care Cancer. 17:1071-1080, 2009

- 2) 黒井克昌:術前化学療法;治療効果の評価. みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床 (戸井雅和 編) 医薬ジャーナル社, 大阪, p654-662, 2009
- 3) 黒井克昌:Part II §1 各がん腫における診療 8.乳がん. がん診療パーフェクト 基礎知識から診断・治療の実際まで 佐々木常雄 編 羊土社 東京, p231-24, 2010
- 4) Yamazaki H, Yoshida K, Kotsuma T, Kuriyama K, Masuda N, Nishimura T, Kobayashi K, Tsubokura T, Nishimura T. Longitudinal practical measurement of skin color and moisture during and after breast-conserving therapy: influence of neoadjuvant systemic therapy. Jpn J Radiol 27: 309-15, 2009
- 5) Masuda N, Nakayama T, Yamamura J, Kamigaki S, Taguchi T, Hatta M, Sakamoto J.: Phase I study of combination therapy with weekly paclitaxel and cyclophosphamide for advanced or recurrent breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 [Epub ahead of print]
- 6) 増田慎三、他: 乳癌の術後補助療法決定のストラテジー. 外科治療. 106(6) 674-680, 2009
- 7) Onishi H, Masuda N, et al: Computed radiography-based mammography with 50- μ m pixel size: intra-individual comparison with film-screen mammography for diagnosis of breast cancers. Academic radiology. 16(7)836-841, 2009
- 8) Yamamoto Y, Masuda N, Ohtake T, Yamashita H, Saji S, Kimijima I, Kasahara Y, Ishikawa T, Sawaki M, Hozumi Y, Iwase H.: Clinical usefulness of high-dose toremifene in patients relapsed on treatment with an aromatase inhibitor. Breast Cancer. 2009, [Epub ahead of print]
- 9) 増田慎三、他: 乳頭異常分泌症例に対する ICG 蛍光法を用いた乳管腺葉部分切除. 外科. 71(9), 922-928, 2009
- 10) Kenichi Inoue, Kazuhiko Nakagami, Mitsuhiro Mizutani, Yasuo Hozumi, Yasuhiro Fujiwara, Norikazu Masuda, Fumine Tsukamoto, Mitsue Saito, Shigeto Miura, Kenji Eguchi, Tetsu Shinkai, Masashi Ando, Toru Watanabe, Noriyuki Masuda, Yasuo Ohashi, Muneaki Sano, Shinzaburo Noguchi.: Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. Breast Cancer Res Treat, 119: 127-136, 2010
- 11) N. Katsumata, T. Watanabe, H. Minami, K. Aogi, T. Tabei, M. Sano, N. Masuda, J. Andoh, T. Ikeda, T. Shibata, S. Takashima : Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide(AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9802). Annals of Oncology 20: 1210-1215, 2009
- 12) Ishida T, Kiba T, Takeda M,

Matsuyama K, Teramukai S, Ishiwata R, Masuda N, Takatsuka Y, Noguchi S, Ishioka C, Fukushima M, Ohuchi N: Phase II study of Capecitabine and trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancers resistant to both anthracyclines and taxans. *Cancer Chemother Pharmacol.* 64: 361-369, 2009

13) 千葉明彦、吉田 明、稲葉將陽、井野裕代、菅沼伸康、稲荷 均、山中隆司、黒田香菜子、林 宏行：乳癌術前化学療法後のER,PgR,HER2の変化についての検討：日本臨床外科学会雑誌， Vol. 70 (5) 1255-1261,2009

14) Nakamura S, Yagata H, Ohno S, Yamaguchi H, Iwata H, Tsunoda N, Ito Y, Tokudome N, Toi M, Kuroi K, Susuki E: Multi-center study evaluating circulating tumor cells as a surrogate for response to treatment and overall survival in metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2009 Aug 1. [Epub ahead of print]

15) 中村清吾：乳癌検診。乳癌の臨床 24：7-12,2009.

16) 中村清吾：外科療法の現況と展望 a) 乳房温存療法。外科 63:1427-1430,2009.

17) 中村清吾：病院における がんのチーム医療。診療研究 452：5-9, 2009.

18) 中村清吾：乳がん. J I M 19：878-882、2009.

19) 中村清吾：非浸潤性乳管癌 (DCIS) の治療。外科治療 101：707-711, 2009

20) Mimori K, Kataoka A, Yamaguchi H, Masuda N, Kosaka Y, Ishii H, Ohno S,

Mori M. Preoperative u-PAR gene expression in bone marrow indicates the potential power of Recurrence in breast cancer cases. *Ann Surg Oncol* 16：2035-2041, 2009

21) Osaki A, Mitsuyama S, Kurebayashi J, Sonoo H, Nishimura R, Koga T, Murakami S, Ohno S. Dose-escalation phase I study in metastatic breast cancer patients with combination of paclitaxel and tegafur uracil. *Oncology Letters* 1: 45-49, 2010

22) Kawaguchi H, Ohno S, Kohno K, Ono M, Kuwano M. Y-box binding protein-1 (YB-1) promotes cell cycle progression through CDC6-dependent pathway in human cancer cells. *Eur J Cancer* 46: 954-965, 2010

2. 学会発表

1) Kuroi, M. Toi,: Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H2 blockers: A multi-institution survey. Poster Display/Discussion Session, Patient and Survivor Care (Brd 20, #9536) 31 May 2009, ASCO (Orlando)

2) Masuda N, et al.: Randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab for operable breast cancer with overexpression of HER2. 2009 ASCO Annual Meeting, USA,2009

3) Masuda N,et al.: Coparison of Molecular characterization of ER+early-stage cancer by standardized quantitative RT-PCR analysis between