

20102004/A

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22年度 総括研究報告書

研究代表者 安藤正志

平成 23 (2011) 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

----- 3

## 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

山内 英子

----- 14

別添1) 本研究の実施体制

----- 22

別添2) 本研究の進捗状況

----- 23

別添3) 治験に関するQ & A集

----- 24

別添4) 治験実施計画書 第3版

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷



# 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 22 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 病棟医長

## 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:P 群) と Paclitaxel 週 1 回 / Carboplatin → CEF 療法: CP 群をランダム化し、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た。平成 23 年 4 月 28 日の時点で 134 例を登録した。有害事象について、試験実施中のモニタリング結果より、Grade 3 以上の有害事象の発生状況は、CP 群 71 件、および P 群 28 件であった。有害事象の内訳については、大半が骨髄毒性に関するものであり、CP 群 71 件中、好中球減少 35 件（うち 1 件、CEF 療法中）、発熱性好中球減少 6 件（うち 3 件、CEF 療法中）、血小板減少 1 件、および貧血 6 件であり、CP 群は骨髄抑制が強い傾向が認められた。来年度は症例登録の完了、および切除標本の病理中央診断を実施し、試験結果の解析を行う予定である。

## 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/m<sup>2</sup> 週 1 回 x 12 回投与に Carboplatin AUC5 (day 1) / Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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) CP 群 : Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/3 週 1 回) x 4 コース

(2) P 群 : Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>/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 国立がん研究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 12 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。

#### ・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)

- ・国立がん研究センター中央病院  
病棟医長 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 山内 英子(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

国立がん研究センター中央病院

乳腺科・腫瘍内科 科長 藤原康弘

調整事務局

病棟医長 安藤正志、臨床試験支援室 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 は治験薬としてプリストル・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ージメント業務(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・マネージメントを担当

(e) モニタリング(外部委託)

日揮ファーマ株式会社(旧東京 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

## C. 研究結果

### ・本年度 (平成 22 年度) に実施した業務

#### 1) 本研究実施に関する治験届、および症例登録

平成 22 年 2 月 19 日に医薬品医療機器総合機構への治験参加 8 施設の治験届 (初回) を提出した。さらに、平成 22 年 4 月 22 日に第 2 回治験計画変更届 (治験実施施設に東京都立駒込病院の追加)、平成 22 年 8 月 4 日に第 3 回治験計画変更届 (治験実施施設に埼玉県立がんセンターを追加)、平成 22 年 9 月 17 日に第 4 回治験計画変更届 (聖路加国際病院の治験責任医師の変更 (山内

医師)、治験薬の製造方法の変更、およびモニタリング委託業者の社名変更 (日揮ファーマサービス株式会社)) を提出した。本年度は、治験参加 10 施設すべての治験実施体制が整い、症例登録を行った。

本研究への症例登録の進捗状況を示す (別添 2)。平成 22 年 3 月 5 日より本研究で行う臨床試験への登録業務を開始し、平成 23 年 4 月 28 日の時点で 134 例を登録した。月平均 10 例の症例登録が行われた。

#### 2) モニタリングの実施状況

平成 23 年 4 月より、治験調整事務局、モニタリング担当者、およびデータマネジメント担当者が出席して、モニタリング委員会が月 1 回開催された。この委員会での検討項目は、治験参加施設における必須文書の管理状況、治験参加施設の安全性情報の管理状況、モニタリング報告書の管理状況 (当該施設の IRB の審査・承認状況など) に関する進捗状況をモニタリング担当者より報告されている。さらに、治験参加施設における治験薬管理状況 (納入数と未使用治験薬の残量)、同意取得状況、CRF 回収状況について報告されている。また、治験実施計画書からの逸脱内容、乳房の手術の進捗状況、治験の中止・完了状況、有害事象 (grade 3 以上) の発生状況についても報告を受け、その内容について検討している。これらの報告を受け、逸脱の解釈、有害事象の発生状況を検討した上での治験継続の妥当性 (効果・安全性評価委員会への審議の必要性の有無など)、治験参加施設への情報提供の必要性、および治験実施計画書の改訂の必要性について検討を行っていた。

#### 3) 治験実施計画書、および病理中央診断の手順書の改訂

平成 23 年 2 月 20 日に治験実施計画書の改訂を行った（第 3 版、別添 4）。主な、変更点は、追跡調査に関する事項、病理中央診断に関する事項、その他、わかりにくい表現の修正である。また、平成 23 年 3 月 1 日に病理中央診断 手順書の改訂（第 3 版）を行った。主な、変更点は、ホルモン受容体、および HER2 蛋白の発現状況の診断に用いる染色キットの追加、および病理中央診断の手順に関するものである。

#### 4) 治験に関する Q & A 集

治験の実施に際して参加各施設からの質問やモニタリング委員会で挙げられた運用上の変更点、治験実施計画書の解釈など、を各施設に周知する目的で治験調整事務局は Q & A 集を作成し、各施設へ配布した。平成 22 年度は、6 月、7 月、8 月、9 月、10 月、および平成 23 年 2 月に作成した（別添 3）。

#### 5) 文書共有システムによる情報の共有

Website による文書共有システム (Quanp、株式会社 RICOH (<http://www.quanp.com/>)) を用いて本研究の治験実施に必要な文書（治験実施計画書、標準業務手順書、治験実施に関する Q & A 集など）を掲載した。治験調整事務局、モニタリング担当者、および治験参加施設が閲覧、さらには、必要文書の up date を行うことにより、より早く、的確な情報共有をはかった。

#### 6) 治験実施計画書からの逸脱状況

治験実施計画書からの逸脱件数は、平成 23 年 3 月の時点で、50 件であった。その内訳は、IC 文書に関する事項：2 件、治験薬の用量・用法の不遵守：21 件、減量規準の不遵守：2 件、開始規準の不遵守：9 件、必須検査の不遵守：1 件、中止規準の不遵

守：3 件、およびスケジュールの不遵守：12 件であった。

#### 7) 有害事象の発生状況

H23 年 3 月 31 日の時点で、Grade 3 以上の有害事象の発生状況は、CP 群 71 件、および P 群 28 件であった。有害事象の内訳については、大半が骨髄毒性に関するものであり、CP 群 71 件中、好中球減少 35 件（うち 1 件、CEF 療法中）、発熱性好中球減少 6 件（うち 3 件、CEF 療法中）、血小板減少 1 件、および貧血 6 件であった。一方、P 群 28 件中の有害事象は、好中球減少 13 件（うち 7 件 CEF 療法中）、発熱性好中球減少 3 件（全て CEF 療法中）と骨髄毒性の事象が大半を占めていた。

また、各治療群における治療の完了・中止症例は、CP 群 60 例中、完了 11 例、および中止 14 例であり、P 群 58 例中、完了 13 例、および中止 7 例でした。治療中止の理由について、CP 群 14 例中、2 例が原病の増悪、12 例が有害事象（骨髄抑制による減量規準に複数回抵触、あるいは治療延期のアローワンス中に回復が見込めない）によるものであり、これらの中止は、Carboplatin/weekly paclitaxel 投与中に行われていた。一方、P 群 7 例中、5 例が原病の増悪、1 例が有害事象以外の理由による患者拒否、および 1 例が epirubicin によるアレルギーであった。これらの中止は、4 例は Weekly paclitaxel 投与中、および 3 例は CEF 療法中に行われていた。

#### 8) 治験薬提供者からの安全性情報

治験薬提供者より、H22 年 3 月より、2 ヶ月に 1 回の割合で、海外での重篤な有害事象の報告を line list で受領した。H23 年

3月に治験薬提供者より、措置報告（CBDCA 添付文書の記載内容の変更）を受領した。それは、「その他の副作用」、および「使用上の注意」に関して他の抗癌剤と記載内容を整合させるための自主改訂であった。このため、本研究により実施中の治験について、今回の措置報告に対する対応は不要と判断した。

#### D. 考察

本試験に関して、H23年3月31日時点のモニタリング結果より、P群と比較して、CP群における Carboplatin/weekly paclitaxel 投与中の骨髄毒性が強く認められた。さらに、CP群では、骨髄毒性に伴う Carboplatin/weekly paclitaxel 投与の中止も認められている。国内で行われた Carboplatin/weekly paclitaxel の臨床試験結果より、Carboplatin/weekly paclitaxel 併用療法は、骨髄毒性（特に貧血）が強いことが報告されている(Lancet 374: 1331, 2009)。今回のモニタリング結果より、Carboplatin/weekly paclitaxel の骨髄毒性はあらかじめ予想された程度と考えられ、本試験の継続は支障ないと判断している。

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臨床試験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い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%(平成21年度)、および95.2%(平成22年度)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、業務を委託した。

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(H ER2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、治験調整業務を担当する施設におけるモニタリング、および監査部門の設置を行い、さらに試験参加施設における臨床研究のインフラ整備を行う必要があると考えられる。これらの体制整備を行うことにより、今ま



で外部委託していた業務を参加施設内で行い、医師主導治験の経費の削減をはかることが可能と考えられる。

## 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、平成 23 年 4 月の時点で 134 例の登録を行った。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。さらに、研究費の大半は、モニタリング、データマネージメントなどの外部委託費用で占められた。今後、医師主導型治験の実施にかかる費用の削減を目的として、施設内でのモニタリング、監査部門などの体制整備をはかる必要があると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hirakawa A, Ono M, Kouno T, Katsumata N, Ando M, Tamura K, Hasegawa T, Kinoshita T, Fujiwara Y. Immunohistochemical expression of

HER1, HER3, and HER4 in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy. J Surg Oncol 101:222-227, 2010

2) Sugiura H, Fujiwara Y, Ando M, Kawai A, Ogose A, Ozaki T, Yokoyama R, Hiruma T, Ishii T, Morioka H, Mugishima H. Multicenter phase II trial assessing effectiveness of imatinib mesylate on relapsed or refractory KIT-positive or PDGFR-positive sarcoma. J Orthop Sci 15:654-660, 2010

3) 安藤正志: CBDCA trial (HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけるカルボプラチン/Weekly パクリタキセル → CEF 療法と Weekly パクリタキセル → CEF 療法のランダム化第 II 相比較試験). Cancer Board 乳癌 3:100, 2011

### 2. 学会発表

1) 2010 年 9 月 厚生労働省 医薬食品局 審査管理課、医政局 研究開発推進課 「治験のあり方に関する懇談会」(東京)

医師主導治験における調整業務について  
安藤正志

国立がん研究センター中央病院

2) 2010 年 10 月 日本歯科医師会・国立がん研究センター 日本歯科医師会と国立がん研究センターによる医科歯科連携講習会 (東京)

がん患者歯科医療連携講習 1: 手術前患者を対象とした口腔ケア

がん治療総説

安藤正志

国立がん研究センター中央病院

3) 2011 年 2 月 公益財団法人 日本対がん

ん協会 平成 22 年度がん臨床研究成果発表会（東京）

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

安藤正志

国立がん研究センター中央病院

4) 2011 年 3 月 厚生労働科学研究 臨床研究ポータルサイト ICRweb を用いた研究者、倫理審査委員、臨床研究専門職、市民の教育と啓発 第3回 CRC のためのがん臨床試験セミナー～CRC の心得！今、私達に必要なこと～（東京）

安全性の評価 National Cancer Institute CTC AC v4.0 について

安藤正志

国立がん研究センター中央病院

#### 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 22 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	昭和大学医学部 乳腺外科 教授
	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
	山内 英子	聖路加国際病院 乳腺外科 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こと、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:P 群) と Paclitaxel 週 1 回 / Carboplatin → CEF 療法: CP 群をランダム化し、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た。平成 23 年 4 月 28 日の時点で 134 例を登録した。来年度は症例登録の完了、および切除標本の病理中央診断を実施し、試験結果の解析を行う予定である。

#### 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

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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/3週1回) x 4コース

(2) Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>/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 試験実施計画書、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、モニタリング、および監査業務の外部委託、
- ③ 各施設での試験実施体制の整備(IRB

審査等)、

- ④ 各施設の試験薬の提供に関する契約、
- ⑤ 国立がん研究センター中央病院における試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試験届を提出(平成22年2月26日)、
- ⑥ 試験薬提供者との試験薬提供に関する契約の締結、試験薬の受領。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 試験総括報告書の作成
- ⑥ 規制当局への試験終了届の提出。

今回、当該施設における本試験を実施し、運用上の問題点を検討した。

### 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試験の試験計画に関する審査・承認状況は以下のとおりであった。

- (1) 試験への登録  
大阪医療センター

2011.3.31 までに 19 例が登録され、10 例が P 単独群、9 例がカルボプラチン+P 併用群に割りつけられた。

東京都立駒込病院

説明 10 名、同意取得 10 名(投与に至った症例 9 例(CP 群 4・P 群 5)、投与待ち 1 例)

埼玉県がんセンター

2010 年 10 月に 1 例目の登録をして、2011 年 3 月までに 9 例をスクリーニングして、6 例がエントリーされた。エントリー不可の理由は、2 例が好中球 1500mm<sup>3</sup>未満、1 例が同意撤回であった。

九州がんセンター

10 例を登録した。

神奈川県立がんセンター

試験開始から平成 23 年 5 月 7 日まで 15 例を登録した。

## (2) 本試験における重篤な有害事象について

大阪医療センター

発熱性好中球減少症など予測範囲内の有害事象が中心で、特に重篤な有害事象は見られなかった。

九州がんセンター

発熱	1 例
蜂窩織炎	1 例
左肩腱板断裂	1 例
左肩関節炎	1 例

※全て同一症例

神奈川県立がんセンター

15 例中 P 群の 2 例に重篤な副作用を認めた。1 例は、FEC1 コース投与後に grade3 の発熱性好中球減少症で入院。もう 1 例は FEC1 コース投与後に不安の悪化で入院したが、2 例とも回復し試験を継続できた。

## D. 考察

大阪医療センター

大阪医療センター乳腺グループとしては、2 回目の医師主導治験の経験である。医師—CRC—外来看護師—薬剤師—患者の間のコミュニケーションもよく、患者スクリーニング、IC、同意、試験治療実施において、特に障害となる事例は現時点ではなさそうである。

試験治療において、CP 併用群で骨髄抑制が強い傾向があり、各サイクル day1 における骨髄機能の回復の悪さが目立つ。その意味では、試験群における paclitaxel の RDI が落ちている可能性があり、治療効果にどのように影響するか今後の結果に興味深い点である。

本治験を支援いただいている CRO のモニターによる SDV で時に困難を感じる時がある。少なくとも乳癌診療の基本知識と実務臨床の感覚を有しているのが基本と間がるが、あくまで事務処理的に事例を扱おうという姿勢が顕著であり、担当医師および CRC のフラストレーションが蓄積する場面が多々見られた。CRF については、前回の経験を活かし、かなり書きやすいように改善されたが、また改訂の余地はありそうである。今後、医師主導治験をスムーズに進めていくには、より良い支援体制の構築も大事であることを、本経験から感じている。

東京都立駒込病院

プロトコル違反以外は、手続きや運用上での問題点はありませんでした。

【現時点までのプロトコル違反の内容】  
計 4 件

①IRB 未承認の文書による同意取得(CRC の確認不足)

②カルボプラチン投与時間+4 分間延長(被験者の体動活発による速度管理困難)

③サイクル開始時期の遅延(患者都合による遅延)

④ファルモルビシン用量間違い、150mg を 156mg で投与(確認不足)

そのほか、問題点としては研究費の配分が少ないと思われた。

埼玉県がんセンター

当施設においては、本試験である医師主導治験が初めてであったために、まず書医師主導治験取扱規程、埼玉県立がんセンター医師主導治験標準業務手順書、モニタリング受け入れに関する標準業務手順書、監査受け入れに関する標準業務手順書、受託研究審査委員会標準業務手順書の作成から始まった。数回の受託研究審査委員会で、検討され、2010 年 5 月に承認された。実施に当たり、各部門（特に薬剤部）との準備に時間を要した。

九州がんセンター

現在まで 5 例投与が終了したが、完遂出来たのは 1 例のみである。原因は好中球減少や AST、ALT 上昇などの AE が回復しなかったことである。よって今回治療スケジュールは日本人には厳しいのではないかと考えた。

神奈川県立がんセンター

当施設では、月に 1～2 例のペースで登録が可能であった。

前医で病理組織検査を施行していた場合、本試験のため、他院のプレパラートの借用や、免疫組織染色を行うため、受診から登録までに時間的なロスがみられた。

2 人に重篤な SAE がみられ、入院したが、適切、かつ速やかな対応ができた。

安全性に関わる重大な逸脱は認めなかった。治験中に、治験責任医師、分担責任医師の変更があったが、速やかに対応することができた。

本試験では、メインの CRC と、安全情報を管理する CRC の 2 人で担当したが、試験実施困難な点は特になく、協力しあい円滑にすすめることができた。

## E. 結論

大阪医療センター

患者 IC や試験治療進捗においては円滑に実施できているおり、登録状況も順調であることから、次年度内での登録完了と結果創出が期待できる。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Taguchi T, Masuda N, Nakayama T, Motomura K, Tsukamoto F, Shimazu K, Nomura T, Morimoto T, Yamamoto H, Wakita K, Nakano Y, Yoneda K, Inaji H, Takatsuka Y, Noguchi S.: Phase II trial in Japan of sequential administration of weekly paclitaxel followed by FEC as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer [KBCSG0206 trial, Kinki Breast Cancer Study Group (KBCSG)]. *Oncology*. 78, 302-308, 2010.