

201119020A

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23年度 総括研究報告書

研究代表者 安藤正志

平成 24 (2012) 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

----- 15

別添1) 本研究の実施体制

----- 22

別添2) 本研究への症例登録状況

----- 23

別添3) 患者背景

----- 24

別添4) 病理中央診断結果

----- 25

別添5) 各治療群におけるgrade 3以上の有害事象

----- 26

## 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 23 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: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 9 月 30 日の時点で 181 例を集積し、症例登録を終了した。月約 10 例程度の症例集積を継続したが、当該研究費の給付期間が 3 年であること、および試験のデータ集積、および解析に要する期間を考慮して、平成 23 年 9 月 30 日の時点で 181 例を集積し、症例登録を終了した。

H24 年 3 月までに 171 例が術前化学療法後に手術を受けた (CP 群 86 例、および P 群 85 例)。手術例のうち、138 例 (CP 群 67 例、および P 群 71 例) に対して病理中央診断を行った。pCR と判定された症例は、CP 群 19 例 (28.4%)、および P 群 14 例 (19.7%) であった。

有害事象について、grade 3以上の好中球減少は、CP群において、Carboplatin/Paclitaxel週1回治療中に76件認められた。さらに、Carboplatin/Paclitaxel週1回治療中に発熱性好中球減少4件、およびgrade 3以上の貧血/血小板減少13件/1件に認められた。一方、P群において、Paclitaxel週1回治療中にgrade 3以上の好中球減少は11件に認められ、発熱性好中球減少は認められなかった。Carboplatin/Paclitaxel週1回療法はPaclitaxel週1回療法と比較して骨髄抑制が強く認められた。

#### 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/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) 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 藤田 崇史(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(鋤柄 多美恵)

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 23 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

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。本  
試験の進捗状況より、試験開始時に予定さ  
れた 220 例の集積完了は平成 24 年 1 月末  
と予想された。このまま試験を継続した場  
合、主要評価項目である病理学的完全寛解  
(pCR) の評価のデータ収集が完了するの  
は平成 24 年 10 月頃と考えられた。平成 23  
年 9 月に今後の試験運用について検討した  
ところ、平成 24 年度の試験運用に必要な経  
費の確保が困難なため症例登録を平成 23  
年 9 月末で終了する方針となった。このた  
め、平成 23 年 9 月 30 日の時点で 181 例を  
集積、登録を終了した。

#### 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、およびデータマネー  
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9月27日に治験実施計画書の改訂を行った(第4版)。主な、変更点は、当初の予定症例数220例の設定であったが、181例集積時点で症例登録を終了することとなった経緯、および変更点についてである。

### 4) 監査の実施

平成23年12月14日に北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部への監査を実施。特に問題となる事項は認められなかった。

### 5) 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23年度は、9月に作成した。

### 6) 班会議の開催

平成23年9月11日に班会議を開催し、今後の方針について検討し、平成23年9月末で症例登録を終了する方針について各施設の合意を得た。

### 7) 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24年3月の時点で、107件であった。その内訳は、登録後に発覚した不適格:2件(登録後に不適格(臨床病期III C)であったことが判明)、IC文書に関連するもの:2件(IRBの承認を得ていない説明文書を使用した逸脱)、試験薬の用量・用法の不遵守:29件、減量規準の不遵守:5件、開始規準の不遵守:20件、必須検査の未実施:5件、中止規準の不遵守:3件、およびスケジュールの不遵守:41件であった。

### 8) 症例の登録状況について

平成22年3月5日から平成23年9月30日まで181例が登録された。参加施設毎の累積登録症例数は、それぞれ、聖路加国際病院29例、千葉県がんセンター22例、神奈川県立がんセンター22例、独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター21例、独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター17例、独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター16例、埼玉県立がんセンター16例、愛知県がんセンター中央病院15例、東京都立駒込病院12例、および独立行政法人 国立がん研究センター 中央病院11例であった。

### 9) 登録症例の背景(別添3)

各治療群の登録症例数は、P群93例、CP群88例であった。年齢分布は、P群50歳未満57%、および50歳以上43%、CP群50歳未満60.3%、および50歳以上39.7%であった。臨床病期は、IIA・B/IIIA、それぞれ、P群80.6%/19.4%、CP群80.7%/19.3%であった。ホルモン受容体陽性の割合は、P群:陽性59.1%、およびCP群55.7%であった。

### 10) 治療効果(別添4)

H24年3月までに171例が術前化学療法後に手術を受けた(CP群86例、およびP群85例)。

手術例のうち、138例(CP群67例、およびP群71例)に対して病理中央診断を行った。pCRと判定された症例は、CP群19例(28.4%)、およびP群14例(19.7%)であった。Non-pCRは、それぞれ、CP群48例、およびP群57例であった。施設判定と比較して、中央診断では、CP群では、non-pCR→pCR:1例、pCR→non-pCR:2例、およびP群では、pCR→non-pCR:1例へ判定が変更された。有害事象により、試験治療を中止、その後、化学療法が行われた症例は、CP群で、pCR19例中7例、non-pCR13例、およびP群で、pCR中1例、non-pCR8例であった。

#### 12) 有害事象の発生状況 (別添5)

2012年3月の時点における各治療群で認められたGrade3以上の好中球減少は、CP群において、CBDCA/wPTX治療中に76件認められた。さらに、CBDCA/wPTX治療中に発熱性好中球減少4件、およびgrade3以上の貧血/血小板減少13件/1件に認められた。一方、P群において、wPTX治療中にgrade3以上の好中球減少は11件に認められ、発熱性好中球減少は認められなかった。Grade3以上の末梢性感覚ニューロパチーは、CBDCA/wPTX治療中2件、およびwPTX治療中1件に認められた。各群において、CEF療法中は、grade3以上の好中球減少は、CP群25例、およびP群35例に認められ、発熱性好中球減少は、CP群15例、およびP群14例に認められた。

当該治験に関する重篤な有害事象は15件に認められ、適切に治験調整事務局安

全性情報収集係へ報告された。治験調整事務局は、治験参加施設へ対して適切に情報提供を行い、重篤な有害事象に関する情報を共有した。

P群では、8件に認められ、CEF療法中が5件、手術後2件、および中止後に1件認められた。うち、化学療法との因果関係があると判断された6件であった(発熱性好中球減少2件、および各1件:注射部位の血管外漏出、膀胱炎、ALT上昇、およびインフルエンザ肺炎)。CP群は、7件に認められ、CBDCA/wPTX療法中4件、およびCEF療法中3件に認められた。全て化学療法との因果関係ありと判断された。CBDCA/wPTX療法中に認められた事象は、発熱・蜂窩織炎・左肩関節炎、食欲不振・腹痛・脱水、食欲不振・悪心・疲労、および急性膀胱炎であった。

#### 13) 治験薬提供者からの安全性情報

治験薬提供者より、H23年4月以降も、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11月29日に治験薬の「効能又は効果」及び「用法及び用量」の変更に関する添付文書の改訂(HER2過剰発現を有する乳癌に対する効能・効果の追加)に関する情報提供を受けた。この改訂は、今回の試験の対象と異なるHER2過剰発現を有する乳癌に対する効能・効果の追加に関する改訂のため、今回の治験の実施に関して、治験実施計画書や説明同意文書の改訂は必要ないと判断した。

#### 14) 今回、症例登録を予定よりも早く終了するに至った理由について

本試験の進捗状況より、試験開始時に予定された220例の集積完了は平成24年1

月末と予想された。このまま試験を継続した場合、主要評価項目である病理学的完全寛解（pCR）の評価のデータ収集が完了するのは平成 24 年 10 月頃と考えられた。平成 23 年 9 月に今後の試験運用について検討したところ、平成 24 年度の試験運用に必要な経費の確保が困難なため症例登録を平成 23 年 9 月末で終了する方針となった。このため、平成 23 年 9 月 30 日の時点で 181 例を集積、登録を終了した。

今回、症例登録を予定よりも早く終了するに至った理由は以下に挙げるとおりである。

- 1) 平成 24 年度における本試験運用のための研究費の捻出が困難であること。
- 2) 症例数を 180 例とした際に、試験治療群と標準的治療群の pCR 率の差の検出力は、87.4%であり、十分な検出力が担保されていると判断されたこと。

一方、両治療群の術前化学療法の中止例については平成 23 年 8 月 29 日 177 例登録の時点で、CBDCA/weekly PTX→CEF 群 28 例、および weekly PTX→CEF 群 17 例であった。この中で化学療法未施行の症例は 1 例のみであった。本試験では、プロトコルによる化学療法を 1 コース以上受けた症例は術前化学療法後の有効性の評価（pCR の有無）の対象となるため脱落例は現時点で 1 例のみであった。

以上より、現時点で症例登録を終了しても本試験における有効性の評価については、著しく信頼性が損なわれないと判断した。

#### 15) 病理中央診断について

平成 23 年 9 月 16 日（第 1 回）、12 月 8 日（第 2 回）の病理中央診断を実施した。

#### D. 考察

H24 年 3 月までの 171 例の手術完了例のうち、病理中央診断を実施した 138 例（CP 群 67 例、および P 群 71 例）において、pCR 率は、CP 群 28.4%、および P 群 19.7%であった。現時点で、CP 群の cPR 率が高い傾向が認められた。また、原病悪化が認められた症例は、CBDCA/wPTX 治療中 3 例、および wPTX 治療中 9 例であり、CBDCA/wPTX の腫瘍縮小効果が wPTX と比較して高いことが示唆された。しかし、治療中止（主に骨髄抑制による）は、CBDCA/wPTX 治療中 29 例、および wPTX 治療中 15 例に認められ、CBDCA/wPTX の方が wPTX と比較して有害事象による治療中止例が多く認められた。このため、今後、残りの症例の病理中央診断結果を待ち、HER2 陰性乳癌に対する術前化学療法における CBDCA/wPTX の有用性を評価する。

本試験で認められた有害事象に関して、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た。

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 (HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法のランダム化第II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 9 月の時点で 181 例の登録を行い、試験への登録を終了した。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。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。

## H. 知的財産の出願・登録状況

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ando M, Yonemori K, Katsumata N, Shimizu C, Hirata T, Yamamoto H, Hashimoto K, Yunokawa M, Tamura K, Fujiwara Y. Phase I and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel, nanoparticle albumin-bound paclitaxel, administered weekly to Japanese patients with solid tumors and metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 69: 457-465, 2012

2) Nakamura S, Ando M, Masuda N, Aogi K, Ino H, Iwata H, Tokuda Y, Yamamoto N, Kasai H, Takeuchi M, Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, Fujiwara Y. Randomized Phase II study of primary systemic chemotherapy and trastuzumab for operable HER2 positive breast cancer. Clin Breast Cancer 12: 49-56, 2012

### 2. 学会発表

1) 安藤正志 第2回日本製薬医学会年次大会 Panel Discussion ①「今、何を臨床研究すべきか？資金をどう獲得するか？」  
(東京) 2011年5月

安藤正志

2) 安藤正志 がん医療水準均てん化推進事業・厚生労働科学研究(がん臨床研究)推進事業 がん医療従事者等研修会(松山)  
抗がん剤の適応外使用について 2011年11月

## 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 23 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

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  
藤田 崇史 愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部  
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 9 月 30 日の時点で 181 例を集積し、症例登録を終了した。月約 10 例程度の症例集積を継続したが、当該研究費の給付期間が 3 年であること、および試験のデータ集積、および解析に要する期間を考慮して、平成 23 年 9 月 30 日の時点で 181 例を集積し、症例登録を終了した。

H24 年 3 月までに 171 例が術前化学療法後に手術を受けた (CP 群 86 例、および P 群 85 例)。手術例のうち、138 例 (CP 群 67 例、および P 群 71 例) に対して病理中央診断を行った。pCR と判定された症例は、CP 群 19 例 (28.4%)、および P 群 14 例 (19.7%) であった。

有害事象について、grade 3 以上の好中球減少は、CP 群において、Carboplatin/Paclitaxel 週 1 回治療中に 76 件認められた。さらに、Carboplatin/Paclitaxel 週 1 回治療中に発熱性好中球減少 4 件、および grade 3 以上の貧血/血小板減少 13 件/1 件に認められた。一方、P 群において、Paclitaxel 週 1 回治療中に grade 3 以上の好中球減少は 11 件に認められ、発熱性好中球減少は認められなかった。Carboplatin/Paclitaxel 週 1 回療法は Paclitaxel 週 1 回療法と比較して骨髄抑制が強く認められた。

## 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

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 治験実施計画書、Case report form 説明・同意文書、標準手順書 (安全性情報、モニタリング、監査等) の作成、

② データ・マネジメント、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 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。

今回、当該施設における本治験を実施し、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。

#### (1) 試験への登録

(聖路加国際病院)

同意取得 30 症例のうち 1 例がスクリーニング脱落、1 例が割付前の同意撤回となり、計 28 名がプロトコール治療を行った。

(都立駒込病院)

CP 群 6 例(投与完遂 3、PD 中止 1、副作用で中止 2)、P 群 6 例(投与完遂 2、PD 中止 0、副作用で中止 3、同意撤回で中止 1) の 12 例を登録し、全例とも投与ならびに手術は終了しています。

(埼玉県立がんセンター)

16 症例を登録した。

(四国がんセンター)

当科においては 17 例を登録した。試験の遂行においても重篤な有害事象は後述の 2 件のみでその他は認められず、安全に全治療を行い得た。

(2) 本試験における重篤な有害事象について

(聖路加国際病院)

当施設において重篤な有害事象は発生しなかった。

(都立駒込病院)

発熱性好中球減少を 1 例に認めた。

(埼玉県立がんセンター)

重篤な、有害事象はなかった。

(四国がんセンター)

2 件認められた。1 件目は CP 群 3 コース投与後、急性膀胱炎による食欲不振、腹痛、脱水が出現したため、加療及び経過観察目的で入院、その後回復退院した。2 件目は CP 群 4 コース開始後、食欲不振、疲労、悪心のため、入院加療を行った。加療にて退院した。いずれも重篤な有害事象報告を行った。

### D. 考察

(聖路加国際病院)

試験全体の運用については、調整事務局の適切な対応により特に大きな問題はなかった。登録症例数が多かったことや、特に CP 群では骨髄抑制により投与延期や脱落が多かったため、特に医師は有害事象のマネジメントに、CRC はスケジュール管理に細かい配慮が必要であった。

(都立駒込病院)

実施困難だった点は下記のような点です。  
→症例報告書が紙媒体だったので管理が面倒、手間がかかりました。EDC が楽です。  
→症例稼働にかかる CRC の労力は企業治験と同じ位だと思います。

調整事務局で、CRC 用のワークシートやスケジュール管理表を提供してくれたので助かりました。

→治験審査委員会の事務手続きの一切を臨