

2011/9020B

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～23年度 総合研究報告書

主任研究者 安藤正志

平成 24 (2012) 年 4 月

目 次

I. 総括研究年度終了報告

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

主任研究者 安藤正志

	-----	3
別添1) 当該研究の実施体制	-----	25
別添2) 当該研究の治験実施計画書(第4版)	-----	26
別添3) 治験実施計画書 第1から4版の変更内容一覧	-----	102
別添4) 治験実施計画書に関するQ & A集	-----	120
別添5) 症例の登録状況	-----	148
別添6) 登録症例の背景	-----	149
別添7) 各治療群の有効性(pCR率)	-----	150
別添8) 治験治療の中止症例一覧	-----	151
別添9) 各治療群で認められたgrade 3以上の有害事象	-----	153
別添10) 各治療群で認められた重篤な有害事象	-----	154
別添11) 各施設における治験薬の使用状況	-----	156
別添12) 治験実施計画書の遵守状況	-----	160
別添13) 治験のモニタリングに関する資料	-----	162
別添14) 治験のCRFに対するクエリ発行状況	-----	175
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	176
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	177

I 総括研究年度終了報告

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。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。

試験の実施に伴い、治験調整に関わる業務（モニタリング担当者との連絡・調整業務、データ・マネージメント部門との連絡・調整業務、安全性情報の取り扱い業務、治験薬提供者との連絡・調整業務、治験薬の取扱い業務、治験実施施設との連絡・調整業務など）が膨大となった。さらに、治験実施に関わる業務（モニタリング、データマネージメント、および監査）を外部委託した際の費用が研究費全体の約 70% 近くを占めた。これらの外部委託費用が高額なことに対して、当該研究費の審査において大変厳しい批判を受けた。今後、医師主導治験を実施するためには、治験調整業務を担う施設が、モニタリング、データマネージメント、および監査などの業務を実施可能な体制整備を行うことが必須であると考えられた。

分担研究者

竹内 正弘

北里大学大学院 薬学部 教授

青儀健二郎

独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター 乳腺科・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 (岩田 広治)

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部

山内 英子 (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

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

笠井 宏委

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 臨床試験・治療開発部

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(Lancet 374: 1331, 2009)。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。また、腫瘍の遺伝子解析による pCR の予測因子を検索し、乳癌術前化学療法における治療の個別化を目指した。さらに、本試験は医師主導型試験の形式で実施され、試験の質の担保と試験結果の薬事行政への貢献を目指した。

B. 研究方法

・試験計画

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/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) P 群 : 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

・試験実施体制 (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 鋤

柄 多美恵 (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）

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

・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 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。

C. 研究結果

本研究に関して平成 21 年度～23 年度に実施した研究事業は以下の通りである。

・ H21 年度

(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・データマネー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方針となった。

(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。

・ H22年度

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1回提出分の治験計画変更届(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。

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)。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、および9月に作成した。

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。

・ H23年度

1) 本研究実施に関する治験届、および症例登録

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) 治験実施計画書の改訂

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、別添2)。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。

別添3に治験実施計画書の第1から4版の改訂内容を一覧表に示す。

3) 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。

4) 病理中央診断の実施

平成 23 年 9 月 16 日 (第 1 回)、12 月 8 日 (第 2 回)、平成 24 年 3 月 23 日 (第 3 回) の病理中央診断を実施した。

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。

別添 4 に今回の試験で作成した Q & A 集を示す。

・予定症例数が集積するよりも早期に登録終了と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、プロトコー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。

・症例の登録状況について (別添 5)

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。

・登録症例の背景 (別添 6)

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。

・治療効果（別添 7）

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。

・治験治療の中止症例について（別添 8）

2012 年 3 月における各治療群の治療完了は、113 例であり（CP 群 50 例、および P 群 63 例であった。5 例は、術前化学療法の治療中である（CP 群 4 例、P 群 1 例）。治療中止は、63 例であり、CP 群 35 例、P 群 28 例であった。CP 群における中止時期は、

それぞれ、CBDCA/wPTX 治療中 29 例、CEF 療法中 4 例、術前化学療法終了時 1 例、および術前化学療法開始前 1 例であった。一方、P 群における中止時期は、それぞれ、wPTX 治療中 15 例、CEF 療法中 9 例、術前化学療法終了時 3 例、および術前化学療法開始前 1 例であった。CP 群における治療中止理由は、治療延期のアローアンス内に有害事象の回復が見込めない 20 例、減量規準に複数回抵触 7 例、原病の悪化 5 例、有害事象による 10 日/17 日以上 of 投薬遅延 2 例、および有害事象以外の理由による患者拒否 1 例であった。一方、P 群における治療中止の理由について、原病の悪化 13 例、有害事象による患者拒否 5 例、治療延期のアローアンス内に有害事象の回復が見込めない 5 例、有害事象以外の理由による患者拒否 2 例、治療開始後に不適格であることが判明 2 例、および epirubicin によるアレルギー 1 例であった。

原病悪化による中止例における原病悪化が認められた時期について、CP 群では、CBDCA/wPTX 治療中 3 例、CEF 療法中 1 例、および術前化学療法終了時 1 例であった。一方、P 群では、wPTX 治療中 9 例、CEF 療法中 2 例、および術前化学療法終了時 2 例であった。CBDCA/wPTX、あるいは wPTX 治療中に原病の増悪が認められた症例は、引き続き CEF 療法を受け、CEF 療法中に認められた症例は、引き続き、原発巣の手術を受けた。

・安全性情報の取り扱いについて

1) 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。また、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。

2) 各治療群で認められた有害事象について

2012 年 3 月の時点における各治療群で認められた grade 3 以上の有害事象を示す(別添 9)。Grade 3 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 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、wPTX 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。Grade 3 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、grade 3 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。

3) 当該試験における重篤な有害事象について

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 (別添 10)。

なお、本研究では、重篤な有害事象の定義を下記のとおり規定していた。

① 死亡

- ・プロトコール治療中の死亡で、術前化学療法との因果関係の有無は問わない。

- ・プロトコール治療終了後の死亡で術前化学療法との因果関係が否定できず、治療関連死の疑いのある死亡が該当し、明らかな原病死は該当しない。

② 生命を脅かすもの

Grade 4 の非血液毒性 (CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる事象

ただし、以下の目的で入院した場合は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。

- ・治験開始前に予定された入院
- ・遠隔地からの受診のため、被験者の負担を軽減する目的で事前に計画された入院
- ・事前に計画された入院

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。

・ 監査実施状況

3 年間で以下の監査を行った。

症例登録開始前

平成 22 年 3 月 1 日、3 日 国立がん研究センター中央病院

平成 22 年 4 月 21 日 東京都立駒込病院

平成 22 年 9 月 6 日 埼玉県立がんセンター
症例登録開始後

平成 23 年 1 月 14 日 北里大学臨床薬理研究所

平成 23 年 12 月 14 日 北里大学臨床薬理研究所

試験終了時

平成 24 年 3 月 29 日、30 日 千葉県がんセンター

平成 24 年 4 月 5 日、6 日 九州がんセンター

平成 24 年 4 月 24 日、25 日 聖路加国際病院

上記、監査を行った施設において今回の臨床試験の実施に関する重大な指摘事項は認められなかった。

・ 治験薬の取り扱いに関する事項

治験薬提供者より、2010 年 3 月、および 2011 年 9 月に 2 回にわけて治験調整施設である国立がん研究センター中央病院へ治験薬が配布された。そして、治験調整施設より各施設に納入された治験薬使用状況および返却状況について別添 11 に示す。

千葉県がんセンター

2010 年 3 月 8 日 240 バイアル納入

2011 年 9 月 28 日 100 バイアル納入
聖路加国際病院

2010 年 3 月 10 日 240 バイアル納入

2011 年 9 月 28 日 80 バイアル納入

東京都立駒込病院

2010 年 5 月 17 日 240 バイアル納入

2011 年 9 月 29 日 120 バイアル納入

神奈川県立がんセンター

2010 年 3 月 8 日 240 バイアル納入

2011 年 9 月 29 日 80 バイアル納入

愛知県がんセンター中央病院

2010 年 3 月 9 日 240 バイアル納入

2011 年 10 月 7 日 80 バイアル納入

大阪医療センター

2010 年 3 月 9 日 240 バイアル納入

四国がんセンター

2010 年 3 月 8 日 240 バイアル納入

2011 年 9 月 29 日 120 バイアル納入

九州がんセンター

2010 年 3 月 11 日 240 バイアル納入

2011 年 10 月 13 日 90 バイアル納入

埼玉県立がんセンター

2010 年 8 月 25 日 240 バイアル納入

2011 年 9 月 29 日 120 バイアル納入

国立がん研究センター中央病院

2010 年 3 月 5 日 240 バイアル納入

2011 年 9 月 30 日 80 バイアル納入

・治験実施計画書の遵守状況（別添 12）

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ⅢC）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。

・試験のモニタリングについて

本研究のモニタリング担当者は、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、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、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、および有害事象（grade 3 以上）の発生状況について、月 1 回定期的に治験調整事務局、およびデータマネージメント担当者に報告を行った（別添 13）。

・CRF に対するクエリの発行について

各施設より、北里データセンターへ回収した CRF に対してデータクリーニングを実施し、疑義事項や修正が必要な事項に対してクエリを発行した（別添 14）。2010 年 9 月から 2012 年 3 月まで、137 症例、435 事項のクエリを発行した。発行されたクエリの内容は治験調整事務局で確認後、クエ

リを各施設に送付し、CRF の修正等を行った。

・病理中央診断

手術が終了した症例に対する病理中央診断は 3 名の病理医にて施行された。

平成 23 年 9 月 16 日（第 1 回）、12 月 8 日（第 2 回）、平成 24 年 3 月 23 日（第 3 回）合計 138 例の病理中央診断を実施した。今後、平成 24 年 6 月に残りの症例の病理中央診断を行う予定である。

・治験届の提出について

平成 22 年 2 月 19 日 第 1 回治験計画届（8 施設分）提出

・第 1 回治験計画届変更届：1 回目平成 22 年 4 月 22 日、2 回目平成 22 年 5 月 21 日、3 回目平成 22 年 8 月 4 日、4 回目平成 22 年 9 月 14 日、5 回目平成 23 年 2 月 4 日、6 回目平成 23 年 7 月 12 日、7 回目平成 23 年 10 月 7 日、8 回目平成 23 年 12 月 28 日
平成 22 年 4 月 22 日 第 2 回治験計画届（東京都立駒込病院分）提出

・第 2 回治験計画届変更届：1 回目平成 22 年 8 月 4 日、2 回目平成 22 年 9 月 17 日、3 回目平成 23 年 2 月 4 日、4 回目平成 23 年 7 月 12 日、5 回目平成 23 年 10 月 7 日

・平成 22 年 8 月 4 日 第 3 回治験計画届（埼玉県立がんセンター分）提出

第 3 回治験計画届変更届：1 回目平成 22 年 9 月 17 日、2 回目平成 23 年 2 月 4 日、3 回目平成 23 年 7 月 12 日、4 回目平成 23 年 10 月 7 日

・平成 24 年 5 月 31 日 医薬品医療機器審査機構へ治験終了届を提出予定である。

D. 考察

1) 本研究の有効性と安全性について

本試験に参加の症例背景は、臨床病期は、IIA・B、および IIIA、80%、および 20%、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。H2 4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。最近、公表された海外の乳癌術前化学療法の臨床試験において、本試験の P 群と同一のレジメン、および pCR の診断規準を用いた結果は、臨床病期 I～IIIc の 110 例(II～IIIA83%、HER2(-)95%)における pCR 率は 16.4%であった(J Clin Oncol 30: 930, 2012)。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。grade 3 以上の好中球減少は、CP 群において、Carboplatin/we

ekly Paclitaxel 治療中に 76 件認められた。さらに、Carboplatin/weekly 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、weekly Paclitaxel 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。さらに、試験治療の中止例は、CP 群では、それぞれ、CBDCA/wPTX 治療中 29 例、および CEF 療法中 4 例に認められ、一方、P 群では、それぞれ、wPTX 治療中 15 例、および CEF 療法中 9 例であり、wPTX と比較して CBDCA/wPTX 治療中の中止例が多く認められた。なお、CBDCA/wPTX 治療中の中止理由の大半が、治療延期のアロアンス内に有害事象の回復が見込めない、および減量規準に複数回抵触であった。

各群において、CEF 療法中は、grade 3 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。各群における CEF 療法中の治療中止例は、それぞれ、CP 群 4 例、および P 群 9 例であり、CP 群において、CBDCA/wPTX に引き続いて行われる CEF 療法の骨髄毒性が増強される傾向は認められていない。

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。

2) 医師主導型治験の実施について

今回、本研究の実施を通じて、国内で実現可能性の高い乳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・マネージメント部門との連絡・調整業務、安全性情報の取り扱い業務、治験薬提供者との連絡・調整業務、治験薬の取扱い業務、治験実施施設との連絡・調整業務など）が膨大なものとなった。

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 of 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。

本研究に対する厚生労働科学研究の審査員の評価は極めて厳しいものであった。

・ H21 年度 (初年度)

－他と比較しても 1.5 億は高すぎる。

－研究費がきわめて高額となっている (別の手当を考えるべきではないか)。

－経費については精査が必要である。

・ H22 年度 (2 年度) → 減額 (要求額の 2/3)

－医師主導治験の重要性は認められるが、プロトコール作成過程でこのような高額な研究費が必要なのか。また、前年度に引き続き高額な研究費が請求されているが、このような医師主導治験体制の維持に必要なのか。

－医師主導型研究のために研究費とくに外部委託費が巨額である。

－申請額増額の必要はない。経費削減が求められる。巨額な外部委託費に関して、データマネジメントとの適正価格の指針を検討すべき。研究の維持には別の財源でのサポートを検討すべきである。

・ H23 年度 (3 年目) → 減額 (要求額の 1/2)

－申請の大部分が外注経費である。

－主任研究員の巨額な研究、この用途は疑問である。

－減額の上、継続とする。

これらの評価の内容を検討すると医師主導治験の実施に関するモニタリング、データマネジメントなどの外部委託費用が高額となることに対する厳しい評価であり、今後、医師主導治験を厚生労働科学研究費の給付を受けて実施することは困難である