

(平成 23 年度研究報告書)

23-A-42 医師主導治験におけるデータマネジメント業務の検討

安藤 正志 国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 病棟医長

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

臨床病期 II～IIIA の乳癌に対する治療は、局所治療である手術療法、および放射線療法、全身治療である薬物療法(化学療法、および内分泌療法を組み合わせ「集学的アプローチ」が取られている。現在の標準治療は、手術療法±術後放射線療法±術後薬物療法、術前薬物療法±手術療法±放射線療法のいずれかである。術前化学療法は、術前に腫瘍縮小をはかり乳房温存率の向上が可能な治療である。原発巣の病理学的完全奏効(pCR)の症例は、そうでない症例と比較して無増悪生存期間が長い(5年無再発生存率 87 vs 58% (J Clin Oncol 1999))、原発巣に対して最も高い効果が得られる化学療法が求められている。現在、Anthracycline 系と Taxane 系薬剤を順次投与するレジメンが汎用されている。

本研究は、HER2 過剰発現なしの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(PTX)週 1 回→CEF(cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil)療法(CP 群)と PTX 週 1 回/carboplatin(CBDCA)→CEF 療法(P 群)の pCR 率を比較し、CBDCA による pCR 率向上を目指す。これにより、再発抑制効果向上が期待できる。本研究は、平成 21 年度厚生労働科学研究費がん臨床 (H21-がん臨床一般-020) の交付を受け試験を医師主導治験として、計画・実施した。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。

現時点で、HER2 過剰発現のない乳癌に対して CBDCA の術前化学療法における有用性を検証した臨床試験は存在せず、本研究により、CBDCA の有用性が証明できれば、HER2 過剰発現のない乳癌への CBDCA の効能・効果の承認が得られる可能性がある。

H23 年 12 月 14 日には本治験のデータマネジメント業務に関する GCP 監査を委託 CRO に実施してもらい、治験実施・管理体制および実際のデータマネジメント業務について、GCP を遵守して適切に実施していることが確認された。記録医の保管にも問題は認められなかった。

国立がん研究センター中央病院における医師主導治験のデータマネジメントには、高度なデータマネジメントシステム、熟練したスタッフ配置とマンパワー、業務の標準化と手順書、生物統計の知識と技術と共に、ひとつひとつのデータマネジメント業務のプロセス管理が重要となることがわかった。なお、今回の治験でもわかるように、治験で要求されるデータ品質を保つにはコストがかかることから、今後の課題としてデータマネジメントに関する費用対効果の評価を挙げたい。

平成 23 年度研究経費

22,000 千円

研究班の組織

安藤 正志	国立がん研究センター中央病院 医長	臨床情報収集ならびに解析 (研究総括)
竹内 正弘	北里大学 薬学部教授	臨床情報収集ならびに解析
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	臨床情報収集ならびに解析
千葉 明彦	神奈川県立がんセンター 乳腺甲状腺外科 医長	臨床情報収集ならびに解析
増田 慎三	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 乳腺外科・医師 同：臨床研究部がん治療研究開発室・室員	臨床情報収集ならびに解析
山本 尚人	千葉県がんセンター 乳腺外科 部長	臨床情報収集ならびに解析
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	臨床情報収集ならびに解析
大野 真司	国立病院機構九州がんセンター 乳腺科 医長	臨床情報収集ならびに解析
黒井 克昌	東京都立駒込病院 臨床試験科・外科 部長	臨床情報収集ならびに解析
山内 英子	聖路加国際病院 乳腺外科 部長	臨床情報収集ならびに解析
藤田 崇史	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部 医長	臨床情報収集ならびに解析

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)：

試験計画の内容は以下の通りである。

(1) 試験の目的

手術可能乳がんを対象とした術前化学療法において、CBDCA 3 週 1 回/PTX 週 1 回併用→CEF 療法の病理学的完全奏効率 (pCR 率) を標準的治療である PTX 週 1 回→CEF 療法とランダム化比較し、CBDCA の臨床的有用性を評価する。

(2) 評価項目：主要評価項目は pCR、副次評価項目は、無再発生存期間、および有害事象である。

(3) 対象症例：(a) 組織診(core needle biopsy)で浸潤性乳がん(浸潤性乳管がん、小葉がん、特殊型)と診断された初回治療患者、(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①ないし②のい

ずれかに該当する患者: ① 乳腺超音波にて腫瘍径 2.1cm 以上の患者、② 乳腺超音波にて腫瘍径 2.1cm 未満では乳腺超音波にて腋窩リンパ節転移陽性と診断できる患者、(c) 組織診(core needle biopsy)で HER2 過剰発現のない乳がんであることが確認された患者 (IHC で 0、1+、あるいは FISH (蛍光 in situ ハイブリダイゼーション) 陰性)、(d) 原発巣のホルモン受容体の状況は問わない、(e) 同意取得時年齢が 18 才以上 70 才以下の患者、(f) PS (ECOG) が 0-2 の患者、(g) 適切な臓器機能を有する患者、(h) 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患者。

(4) 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。

(a) PTX 80 mg/m² 週 1 回 x 12 コース/CBDCA(AUC5)/3 週 1 回 x 4 コースに引き続く、CEF 療法 x 4 コース(CPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²) : CP 群

(b) PTX 80 mg/m² 週 1 回 x 12 コースに引き続く、CEF 療法 x 4 コース : P 群

術後に適応がある場合は、放射線治療、あるいは内分泌療法を行う。

(5) 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 年である。参加施設は 10 施設である。今回の臨床試験の実施体制を示す (別添 1)。

今までに行われた乳がんに対する術前化学療法の臨床試験によれば、pCR 率は 15~20%であることより、本試験における標準的治療群である P 群の pCR の期待奏効率を 15%と設定した。試験治療群である CP 群の pCR 率が、標準治療群の期待奏効率よりも 10~15%上回れば、臨床的に有用と考え両治療群の pCR 率差を 15%とした。本試験の主目的が CBDCA の併用効果の評価であることから、pCR 率に対する Pearson のカイ二乗検定の有意水準を片側 10%と設定した。以上の条件を満たし、かつ検出力 90%を確保する必要症例数は各群 101 例 (計 202 例) であり、実現可能性も考慮し、各群 110 例と設定した。

(6) 試験の進捗状況

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、厚生科学研究費がん臨床研究事業の研究経費の削減により平成 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した。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 (別添 2)。

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 181 例とした際に、試験治療群 (CP 群) と標準的治療群 (P 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中止例については平成 23 年 8 月 29 日 177 例登録の時点で、CP 群 28 例、および P 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。

(年次評価時点の実績要点)

平成 23 年 9 月の時点で 181 例の症例集積を終了し、現在、プロトコール治療の実施、治療終了症例の病理中央診断を実施中である。

(研究終了時点の実績要点)

本研究に関する外部委託費用を受領後に、北里大学臨床薬理研究所 (竹内教授) へ業務を外部委託し、試験結果の解析を現在、行っている。平成 23 年 9 月、12 月、平成 24 年 3 月に病理中央診断を行い、pCR 例は、CP 群 89 例中 28 例(31.4%)、および P 群 92 例中 16 例(17.4%)であった。同意撤回・不適格例は、それぞれ、CP 群 1 例、および P 群 7 例であった。

第 1 年次

(到達目標)

- 1 北里大学臨床薬理研究所 (竹内教授) へ業務を外部委託し、その内容を検討し、国立がん研究センター中央病院において、下記の業務の遂行に必要な体制構築 (人材、必要機材など) を検討する。

研究方法

医師主導治験におけるデータ・マネジメント業務に関する研究

H23年度は、北里大学臨床薬理研究所（竹内教授）へ業務を外部委託し、その内容を検討し、国立がん研究センター中央病院において、下記の業務の遂行に必要な体制構築（人材、必要機材など）を検討する。

- 1) データ・マネジメント業務
 - データ入力
 - データクリーニング
 - 追跡データ入力
 - 追跡データクリーニング
 - 症例報告書等のコピーまたは電子取り込み
 - データベースメンテナンス
- 2) 症例登録業務
 - 適格規準の確認作業および登録結果確認書の発行
- 3) 症例登録推進業務
 - 登録データ管理表作成・管理および登録お知らせメール配信
- 4) 統計解析業務
 - 最終データ固定
 - データセット作成
 - 統計解析報告書の作成
 - データおよび資料の移管
- 5) 管理業務

研究成果と考察

第1年次評価時点

H23年度に実施した今回の臨床試験における具体的な業務内容は以下の通りである。

(a) 症例登録、治療群への割付

H23年度は、4月から9月30日までに60例の症例登録・治療群への割付を行った。

（それ以外の症例割付は前年度までに終了済み）

(b) 患者背景

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。

(c) 試験治療の完遂状況について

平成24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。

(d) 試験の逸脱状況について

試験実施計画書からの逸脱件数は、H24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。

(e) 各治療群における grade 3 以上の有害事象

H24年3月の時点で、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。CP群の方が、骨髄抑制が強い傾向が認められた。

重篤な有害事象は、15件に認められた。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。

(f) 病理中央診断について

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)。各施設より、手術が完了した症例の病理スライドを治験事務局が収集し、H23年9月16日、および12月8日に83例、およびH24年3月23日55症例(合計138例)の病理中央診断を実施した。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。

(g) 試験の進捗状況に関する検討会議

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を月1回開催した。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)に関する進捗状況である。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回収状況についてもモニタリング担当者に報告させ検討している。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。

H23年度の北里大における作業内容は、以下の通りであった。

(a) 症例登録、治療群への割付

H23年4月から9月30日までに60例の症例登録・治療群への割付を実施。

(b) CRFの回収について

CRFの回収状況を示す(別添3)。試験治療終了・手術終了の時点までのCRF回収が終了している症例は、H24年3月時点で、181例中169例であった。

(c) CRFのクエリの発行

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。H23年10月よりH24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(別添4)。

(d) 病理中央診断のための、手術完了症例の手術結果に関するCRFを治験事務局へ送付(合計138例)

(e) 各治療群における患者背景、および有害事象の発生状況のリストの提示(別添5)。

(f) 施設監査の受け入れ

本研究の母体となる医師主導治験について、症例登録開始後のH23年1月14日、およびH23年12月14日に外部委託CROによる施設監査を受け入れた。その結果、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。

(g) 予定された症例数よりも早期に症例集積を終了することによる両治療群の有効性の評価に関する統計学的検討。

(h) 試験の進捗状況に関する検討会議への出席(月1回)

データマネジメント担当者2名が治験調整事務局が開催する試験の進捗状況の検討会議に出席し、CRFの回収状況、クエリの内容、CRFの記載方法や症例の取り扱いなどを検討。

(考察)

医師主導治験では、治験業務として製薬企業が行っていた厚生労働省に承認申請するための業務を、医師が自ら行わなければならない。なかでも症例報告書の回収からデータマネジメント、ならびに統計解析の業務プロセスは、本来の医療・研究の範囲ではなく、この業務をいかに確実かつ効率的に行うかは、医師主導治験における大きな課題のひとつといえる。

今回、Medidata Raveという国際水準のデータマネジメントシステムを有し、GCPを遵守して医師主導治験のデータマネジメントを実施する北里大学臨床薬理研究所にデータマネジメント業務を委託し、当院における医師主導治験活

性化に必要となる項目を検討した。

データマネジメントは「データマネジメント標準業務手順書」ならびに「データマネジメント業務計画書」を作成した上で作業が実施される。治験責任医師／分担医師が作成した症例報告書データは、モニターによる SDV (Source Document Verification: カルテと提出されたデータの照合作業)とデータセンターが作成するクエリ (内容確認書) のやり取りを通して、何度も不整合や矛盾のないデータであることが確認される。つまり、この確認作業こそがデータマネジメントの基本である。確認されたデータはバリデーションのとられたデータマネジメントシステムの本試験用データベースへ入力され、有害事象や併用薬のコーディングのレビュー、逸脱症例の検討、データの読み合わせ等の品質管理を行った後に、症例報告書データの固定となる。このデータセットは統計解析責任者に渡される。バリデーション記録ならびにデータマネジメント記録は膨大な数のファイルとして保存される。

統計解析責任者は、1 症例目の登録までに統計解析計画書を作成し、その後解析プログラムを作成する。解析計画書には、解析対象集団や解析上の取扱いについて明記されていなければならない。最終解析結果はわかりやすい帳票としてまとめられ、解析報告書が作成される。

H23 年 12 月 14 日には本治験のデータマネジメント業務に関する GCP 監査を委託 CRO に実施してもらい、治験実施・管理体制および実際のデータマネジメント業務について、GCP を遵守して適切に実施していることが確認された。記録医の保管にも問題は認められなかった。

国立がん研究センター中央病院における医師主導治験のデータマネジメントには、高度なデータマネジメントシステム、熟練したスタッフ配置とマンパワー、業務の標準化と手順書、生物統計の知識と技術と共に、ひとつひとつのデータマネジメント業務のプロセス管理が重要となることがわかった。なお、今回の治験でもわかるように、治験で要求されるデータ品質を保つにはコストがかかることから、今後の課題としてデータマネジメントに関する費用対効果の評価を挙げたい。

倫理面への配慮

本臨床試験計画は、研究グループ内で十分な検討を行った上で完成させ、国立がんセンター倫理審査委員会において、試験の妥当性、および実施体制について科学的、倫理的審査を受け、承認後に参加各施設での倫理審査委員会での審査・承認が得られた。さらに研究へ参加する各施設の IRB 審査を受け、参加 10 施設全ての施設長の承認が得られた上で、規制当局への治験届を提出する。医師主導型治験で実施されるため、薬事法で規定する「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」を遵守する。このため、本研究の実施において十分な倫理的配慮がなされている。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文) 該当なし

(学会発表) 該当なし

(書籍) 該当なし

(知的財産権) 該当なし

(政策提言 (寄与した指針等)) 該当なし

(その他) 該当なし