

研究課題 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相比較試験

課題番号 H18-がん臨床—一般-007

主任研究者 国立がんセンター中央病院
安藤正志

1. 本研究について

手術可能な HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法(臨床病期 II-III A)においてより有効性の高いレジメンを検索することで乳房温存率の向上、および無増悪生存期間の延長をはかることを目的とした術前化学療法の臨床試験を計画し、平成19年3月より登録を開始した。平成19年12月時点で57例の登録を行った。試験の進捗状況は良好であり、今後も症例登録を継続して行く。

試験デザインは、アンスラサイクリン系薬剤に引き続いて、HER2 蛋白に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブ(Tmab)併用下で、パクリタキセル週1回投与、ドセタキセル3週1回投与の病理学的完全寛解(pCR)率を比較する第II相ランダム化試験である。試験の目的は、HER2 過剰発現乳癌に対するシクロフォスファミド/エピルビシン/5-フルオロウラシル併用療法(CEF)に引き続く、化学療法/Tmab 併用の術前治療において、パクリタキセル週1回投与とドセタキセル3週1回投与の pCR 率を比較し、pCR 率のより高い治療レジメンを検索することである。

2. 研究計画・方法、および倫理的配慮について

1) 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、有害事象、臨床的腫瘍縮小効果、各種遺伝子発現状況(cDNA アレイによる pCR 予測の検索)、Tmab を30分で投与した際の安全性である。

2) 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) シクロフォスファミド 500 mg/m²/エピルビシン 100 mg/m²/5-フルオロウラシル 500 mg/m² 併用療法(3週1回) x 4コース→パクリタキセル 80 mg/m² 週1回 x 12コース+ Tmab 8→6 mg/kg/3週1回 x 4コース

(2) CEF療法((1)と同じ) x 4コース→ドセタキセル 75 mg/m² 3週1回 x 4コース+ Tmab 8→6 mg/kg/3週1回 x 4コース

いずれの治療群も術後に HCN 8→6 mg/kg/3週1回 x 14コース施行する。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。

3) 予定登録症例数および試験期間予定症例数は100例(各群50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。

4) 治験薬の供給

術前化学療法の特マブは中外製薬株式会社より治験薬として供給される。

5) 年次計画

平成19年度：①症例登録の継続、②モニタリング業務の外部委託、およびその施行、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)、④pCR例の中央病理診断、⑤附随研究(cDNAアレイ解析)の実施。

平成20年度：①症例登録の終了(平成20年4月予定)、②モニタリング、監査業務の施行、③pCR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。

本研究では、治験調整業務を国立がんセンター中央病院 臨床試験管理・推進室が行う。

6) 倫理面への配慮

本臨床試験は、治験として医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(改正GCP)を遵守して実施されるため、被験者の保護や安全性情報の取り扱いなどの倫理面に対する適切な配慮がなされている。

3. 本年度の研究の進捗状況

本研究に関して2年度(平成19年度)に実施した研究事業は以下の通りである。

1) 臨床試験の実施に必要な文書の改訂

- 平成19年5月「HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab (Herceptin®)/化学療法のランダム化第II相比較試験」治験実施計画書 第2版

2) 医師主導型治験として実施に必要な文書の作成、および改訂

- 平成19年4月 モニタリング標準業務手順書 第2版
- 平成19年5月 治験薬の取扱い手順書 第3版、監査に関わる標準業務手順書 第2版、安全性情報に関する標準業務手順書 第2版
- 平成19年7月 病理中央診断実施手順書

なお、本研究の附随研究である各種遺伝子発現状況(cDNAアレイによるpCR予測の検索)に関して、平成19年7月に「乳がん術前化学療法の奏効性および有害事象にかかわるバイオマーカーの解析」研究実施計画書を作成し、本治験への参加8施設中3施設がこの附随研究へ参加することとなった。

3) 治験実施に関する打ち合わせ

治験薬提供者との打ち合わせ(治験の進捗状況や治験薬の搬入時期など)：平成19年3月より、2ヵ月に1度の頻度で実施

モニタリング担当者、およびデータマネジメント担当者との打ち合わせ(治験の進捗状況、モニタリングにて認められた問題点の検討、およびCRFの記載

に関する検討など)：平成19年3月より月1回の頻度で実施

平成19年6月 治験実施施設、治験薬提供者、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参加する全体会議(kick off meeting)を開催。

4) 安全性情報の取り扱いについて

当該治験に関する重篤な有害事象は6例11件に認められ、治験調整事務局安全性情報収集係へ報告を受けた。うち、1件(心不全)が治験薬であるTrastuzumabとの因果関係が否定できないと判断され、医薬品医療機器審査センターへの報告を行った(14日報告)。

5) 監査実施状況

平成19年3月 治験調整事務局、および治験実施医療機関1施設

平成19年4月 治験実施医療機関1施設

平成19年10月 データマネジメント部門

6) 治験の実施に関する事項

平成19年3月9日 治験薬提供者との治験薬提供に関する契約を締結

平成19年3月12日 医薬品医療機器審査センターへ初回治験届を提出(7施設分)

平成19年3月26日 試験への登録開始。

平成19年4月1日 治験薬提供者との治験薬提供に関する契約を締結(一部変更)

平成19年4月18日 1例目が登録された。

平成19年4月25日 治験薬提供者より、当該治験薬に関する医薬品医療機器総合機構に報告した国内及び海外副作用報告の一覧を受領開始。

平成19年5月29日 第2回治験届(モニタリング業務委託業者追加、および治験薬バイアル変更)

平成19年6月19日 第3回治験届(1施設を追加)

平成19年7月9日 第一回治験薬受領

平成19年9月28日 第二回治験薬受領

4. 本研究の今後について

本研究は、医師主導型治験として開始し、現在、症例登録を継続中である。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、治験実施に関する業務の簡略化の可能性についても検討を行って行きたい。

4. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	所属機関 における 職名
安藤 正志	臨床情報収集ならびに解 析(研究総括)	名古屋市大医学部 平 元年卒 内科学/臨床腫瘍学	国立がんセンター中央病院 第一領域外来部通院治療セ ンター	医長
竹内 正弘	臨床情報収集ならびに解 析	ハーバード大学院 平 3 年卒、PhD 生物統計学	北里大学大学院 薬学部	教授
青儀健二郎	臨床情報収集ならびに解 析	広島大医学部 昭 60 年卒、医学博士、 腫瘍外科学	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
井野 裕代	臨床情報収集ならびに解 析	埼玉医科大 平成 10 年卒	神奈川県立がんセンター 乳腺甲状腺外科	医長
岩田 広治	臨床情報収集ならびに解 析	名古屋市大医学部 昭 62 卒、医学博士、乳 腺疾患	愛知県がんセンター中央病 院 乳腺科部	部長
徳田 裕	臨床情報収集ならびに解 析	慶応義塾大医学部 昭 53 年卒、医学博士	東海大学医学部 外科学系 乳腺・内分泌外科	教授
中村 清吾	臨床情報収集ならびに解 析	乳腺・内分泌外科 千葉大医学部 昭 57 卒 乳腺疾患	聖路加国際病院 乳腺外科	部長
増田 慎三	臨床情報収集ならびに解 析	大阪大医学部 平 5 年卒、医学博士 乳腺、臨床腫瘍学	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	臨床情報収集ならびに解 析	三重大医学部 昭 60 年卒、医学博士	千葉県がんセンター 乳腺外科	部長