

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

研究代表者 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た。

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) CEF 療法：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 (PTX) 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(DTX) 75 mg/m²3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 Tmab 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 Tmab は中外製薬株式会社より治験薬として供給された。

5) 年次計画

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

1) 試験の進捗状況

平成 19 年 3 月より登録を開始し、平成 20 年 6 月までに 102 例(予定症例数 100 例)が登録され、症例登録を終了した。平成 20 年 12 月までにプロトコールで定められた化学療法を終了した 74 例中 71 例が外科手術を受けた。

2) 治験の遵守状況

平成 19 年 4 月から平成 20 年 6 月までに登録された 102 例中逸脱は 28 件であり、1 件が選択・除外基準違反であった。なお、大半は、治療開始基準、検査日、投与量に関する軽微なものであった。

3) 重篤な有害事象

平成 19 年 4 月から平成 20 年 12 月までに本治験で認められた重篤な有害事象は 13 件 (12 例) であった。うち治験薬である Tmab との因果関係のある 1 件を規制当局へ 2 回報告 (14 日報告) した。各化学療法における重篤な有害事象の内容は、CEF 療法 9 件 (悪心・嘔吐 3 件、発熱性好中球減少 3 件、および自殺、徐脈、脱力各 1 件) であり、Tmab/化学療法併用 4 件 (Tmab/PTX 心機能低下 1 件、および Tmab/DTX 発熱性好中球減少 3 件) であった。

4) プロトコール治療のコンプライアンス

登録 102 例中 14 例はプロトコール治療を中止した。化学療法開始前に高血圧持続のために 1 例を中止した。各化学療法における中止例は、CEF 療法中 7 例 (骨髄抑制遷延 2 例、悪心・嘔吐 2 例、病状進行 1 例、自殺 1 例、選択規準逸脱 1 例) であり、Tmab/化学療法併用中 6 例 (Tmab/PTX (神経毒性) 2 例、および Tmab/DTX 4 例 (浮腫、病状進行、未入院、患者希望 : 各 1 例)) であった。

5) 治療効果

H20 年 12 月までに治療効果(pCR)の判定のための中央病理診断を 2 回実施した。なお、本治験での pCR の定義は、「原発巣では、腫瘍の残存を認めないか、

非浸潤癌(DCIS)の残存を認める。かつ、腋窩リンパ節に転移を認めない。」であった。手術を受けた 71 例中 60 例の評価を実施した。各治療群の pCR 例数は、CEF→PTX/Tmab 群では、30 例中 16 例(うち DCIS あり 4 例)であり、CEF→DTX/Tmab 群では、30 例中 14 例(うち DCIS あり 9 例)であった。

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、症例集積を終了した。今後は、試験治療の継続、病理中央診断を実施し、試験結果の解析を行う。また、規制当局への治験終了届を提出する予定である。さらに、本研究で得られた試験結果について、治験薬である Tmab の HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法に関する効能・効果の追加申請の可能性について、治験薬提供者と協議して行く。

6. 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