

研究課題 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

課題番号 H21-がん臨床-一般-020

研究代表者 国立がんセンター中央病院

安藤正志

1. 本年度の研究成果

本研究に関して初年度(平成 21 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作成

「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」

治験実施計画書、説明同意文書、および症例登録用紙・登録結果確認表

試験計画の内容は以下の通りである。

(1) 試験の目的

手術可能乳癌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)で浸潤性乳癌(浸潤性乳管癌、小葉癌、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 過剰発現のない乳癌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/CBDC(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)

(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

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。

今までに行われた乳癌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、本治験における標準的治療群である PTX 週 1 回→CEF の pCR

の期待奏効率を15%と設定した。試験治療群である CBDCA/PTX 週1回→CEF 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) 試験薬の供給

術前化学療法の CBDCA は Bristol-Myers Squibb 株式会社より試験薬として供給される。

2) 医師主導型試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
- ・ 試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、試験薬取扱い、安全性情報取扱い、効果・安全性評価委員会、試験調整業務

3) 試験薬提供者(Bristol-Myers Squibb 株式会社)からの試験薬概要書の供与

4) 試験実施に関する打ち合わせ

平成21年7月5日 第1回班会議(プロトコルの概要、医師主導型試験の実施体制に関する話し合い)

08月17日 試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

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。

10月25日 第2回班会議(プロトコルの変更、および各種必須文書の説明)

11月~研究参加各施設に倫理審査委員会への提出資料案発送。

2. 研究成果の意義、および今後の発展性

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、症例の予後/予測因子に応じて治療を組み合わせ「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年無増悪生存率 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。HER2 過剰発現のある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が、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(CBDCA)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/CBDCA 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/CBDCA 併用の有効性が示されている。

本研究は、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(PTX) 週 1 回に引き続く CEF 療法 (Cyclophosphamide(CPA)/Epirubicin(EPI)/5-fluorouracil(5-FU))と PTX 週 1 回 /CBDCA に引き続く CEF 療法の 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。現在、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しないこと、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なこと、および腫瘍組織の遺伝子プロファイル(ERCC1, Nucleostemin/GNL3L 等の発現量)と pCR 例を検討することで、白金製剤である CBDCA に奏効する症例を選択できる可能性があることが本研究の特徴である。

3. 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。

4. 発表論文

本年度は本研究に関する発表論文はありません。

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
安藤 正志	臨床情報収集 ならびに解析 (研究総括)	名古屋市立大医学部 平成元年卒 内科学/臨床腫瘍学	国立がんセンター 中央病院 臨床試験・治療開発部 (同上)	医 長
笠井 宏委	臨床試験に必要な調整業務	東京医科歯科大学 大学院 医学系研究科 平成 10 年卒 保健学博士 機能検査学	国立がんセンター 中央病院 臨床試験・治療開発部 (同上)	臨床検査技師

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 (同上)	教授
青儀健二郎	臨床情報収集 ならびに解析	広島大学 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 (同上)	医 長
千葉 明彦	臨床情報収集 ならびに解析	長崎大学 医学部 平成7年卒	神奈川県立がんセ ンター 乳腺甲状腺外科 (同上)	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 (同上)	部 長
中村 清吾	臨床情報収集	千葉大医学部	聖路加国際病院	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 (同上)	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 (同上)	部 長
井上 賢一	臨床情報収集 ならびに解析	埼玉医科大 昭63年卒 医学博士 内科学	埼玉県立がんセン ター 乳腺腫瘍内科 (同上)	科長兼部長
大野 真司	臨床情報収集 ならびに解析	九州大医学部 昭和59年卒 医学博士 乳腺・内分泌外科	国立病院機構九州 がんセンター 乳腺科 (同上)	部 長
黒井 克昌	臨床情報収集 ならびに解析	広島大学医学部 昭和62年卒 医学博士 外科腫瘍学、乳癌	東京都立駒込病院 臨床試験科・外科 (同上)	部 長