

JBCRG-M04 (BOOSTER) trial

Japan Breast Cancer Research Group

ホルモン陽性HER2陰性進行再発乳癌に対する、
ホルモン療法による維持療法を利用した
ペバシズマブ＋パクリタキセル療法の治療最適化研究
—多施設共同無作為化比較第II相臨床試験—

Bevacizumab plus paclitaxel optimization study with interventional maintenance endocrine therapy in advanced or metastatic ER-positive HER2-negative breast cancer -BOOSTER trial, a multicenter randomized phase II study-

【臨床試験実施計画書 概要】

研究代表者: 佐治 重衡

公立大学法人 福島県立医科大学 腫瘍内科学講座

戸井 雅和

京都大学大学院医学研究科 外科学講座乳腺外科学

研究事務局: 一般社団法人JBCRG

〒103-0016 東京都中央区日本橋小網町9-4-3F

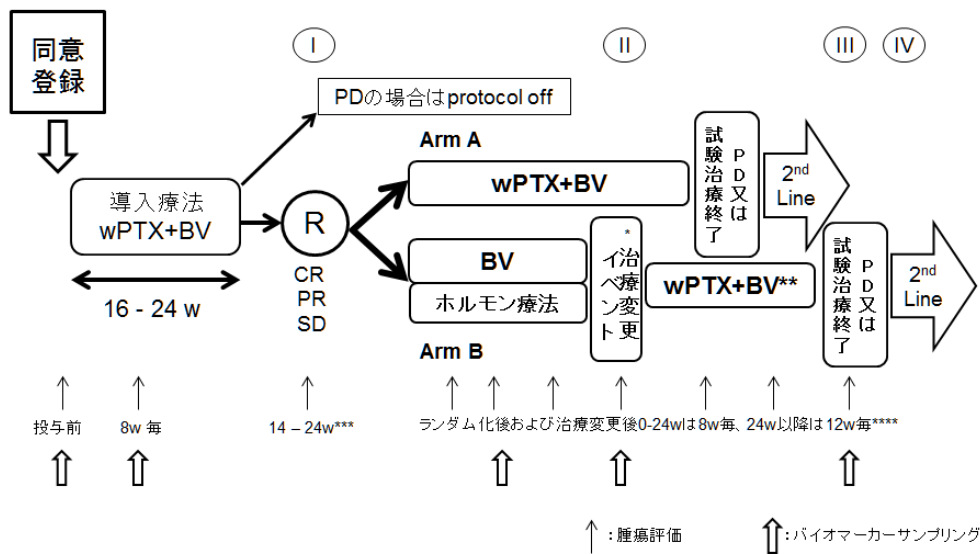
TEL: 03-6264-8873 FAX: 03-6264-8875

office@jbcrg.jp

1 試験の概要

1.1 シーマ

ER陽性HER2陰性進行・再発乳癌の一次化学療法における導入療法として、パクリタキセル(週1回)(wPTX)+ペバシズマブ(BV)療法を4サイクルから6サイクル施行後、SD以上の効果が認められた患者を対象に、Arm A:wPTX+BV継続治療群とArm B:ホルモン+BV療法に変更し、規定のイベント後にwPTX+BV療法を再導入する群の有効性および安全性を比較検討する。



CR: complete response PR: partial response SD: stable disease PD: progressive disease

【注】本試験への参加同意は、登録前に説明・取得する。

割付調整因子:

- ① 導入療法期間(18w未満/18-24w)
- ② 抗腫瘍効果(CR+PR/SD)
- ③ 割付時年齢(50歳未満/50歳以上)
- ④ ホルモン療法治療歴(1剤以下/2剤以上)
- ⑤ 施設

*: 次の変更規定のいずれかでwPTX+BV療法を再導入する。

[変更規定] 画像評価によるPD、腫瘍マーカーの明らかな上昇等を含む臨床的PD、主治医判断(理由をelectronic data capture (EDC)に明記する)

** : 規定イベント後の治療変更でwPTX+BV療法で再びCR/PRの場合は、主治医判断で再度ホルモン+BV療法を繰り返し実施することも可能。

*** : ランダム化後の治療Arm A、Bは導入療法開始後16-26wの期間に開始する。

**** : ランダム化後および治療変更後24wは8w毎に画像評価を実施し、24w以降は12w毎に実施する。
ただし、主治医判断で途中の画像評価も可とする。試験終了後も次治療が開始されるまでは規定の間隔で可能な限り画像評価は実施する。

1.2 目的

ER陽性HER2陰性進行・再発乳癌患者を対象に一次化学療法として、wPTX+BV療法を4サイクルから6サイクル施行後SD以上の効果が認められた患者を、wPTX+BV継続治療群とwPTXを休薬しホルモン+BV療法に置き換え、規定イベント後にwPTX+BV療法を再導入する群の有効性および安全性を比較検討する。

- ・ホルモン陽性進行・再発乳癌に対する導入療法後にホルモン療法での維持治療に置き換え、その後同じ化学療法を再導入する治療戦略の有効性および安全性を検討する。
- ・wPTX+BV療法による一次化学療法で効果が認められた進行・再発乳癌患者に対し、ホルモン+BV療法を一時的に導入することでwPTXによる毒性の軽減とQOLの維持を目指すとともに、一次化学療法による病勢コントロール期間の有意な延長を目指す。
- ・治療開始前の血漿中バイオマーカー（VEGF-A、VEGFR-2等）を測定し、治療効果との関係を検討し、治療選択を可能とする個別化治療のパイロットモデルとして検討する。
- ・治療開始後のバイオマーカーを測定し、治療効果との関係を検討し、モニタリングマーカーの可能性をパイロットモデルとして検討する。

1.3 対象

ER陽性HER2陰性進行・再発乳癌患者のうち、適格基準を満たし、除外基準に該当しない患者。

1.3.1 適格基準

- (1) 組織学的又は細胞学的に乳癌であることが確認されている患者
- (2) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下の女性患者
- (3) HER2陰性（FISH/DISH陰性又はIHC2+以下）であることが確認されている患者。ただし、IHC2+の場合はFISH法/DISH法にて追加検査を行い陰性であることが確認されていること
- (4) ER陽性（IHCにて染色陽性細胞占有率1%以上）であることが確認されている患者
- (5) 登録時に遠隔転移を有する進行乳癌、又は手術適応とならない再発乳癌の患者
- (6) 登録時のECOG performance status (PS)が0～1の患者
- (7) 登録時から3ヶ月以上の生存が可能と判断されている患者
- (8) 進行・再発乳癌に対して化学療法を受けていない患者。ホルモン療法の治療歴については問わないが、ホルモン療法*の効果が期待できる、以下のいずれかを満たす患者
 - ①進行・再発乳癌の治療薬として未使用のホルモン療法薬がある
 - ②進行・再発乳癌に対し、6ヶ月以上の治療継続が可能であったホルモン療法薬がある
- (9) 術前・術後補助化学療法でタキサン系薬剤の投与を受けていない、もしくはタキサン系薬剤の最終投与日から12ヶ月以上経過した患者
- (10) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Revised RECIST guideline version 1.1（以下RECIST）に基づく測定可能病変を有する患者。ただし、過去の放射線治療の照射野内や、その他の局所療法が影響する範囲に存在する腫瘍病変は、病変が増悪を示さない限り、測定可能とはしない

- (11) 骨病変のみを有する患者の場合、その病変がCTやMRIで測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変であれば許容する
- (12) 前治療又は検査を受けている場合は、その影響が持ち越されていない患者。具体的には、前治療終了又は検査終了から投与開始日まで、少なくとも以下の期間が経過している患者
- ① 化学療法(タキサン系薬剤を除く): 4週間
 - ② 放射線療法: 2週間
 - ③ 手術療法、切開を伴う生検、外傷に対する縫合処置: 4週間
 - ④ 穿刺吸引細胞診、針生検、マンモトーム生検: 1週間
- (13) 投与開始前2週間以内の主要臓器機能について以下の条件を満たす患者。なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は登録前直近のものを採用し、測定にあたっては検査日前1週間以内に輸血、造血因子製剤の投与は行わないこと
- ① 好中球数: $1,500/\text{mm}^3$ 以上もしくは白血球数: $3,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ② 血小板数: $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上
 - ③ ヘモグロビン: 9.0 g/dL以上
 - ④ 総ビリルビン: 1.5 mg/dL以下(体質性黄疸と主治医が判断した場合を除く)
 - ⑤ AST、ALT: 100 IU/L以下(肝転移がある場合には200 IU/L以下)
 - ⑥ 血清クレアチニン: 1.5 mg/dL以下
 - ⑦ 蛋白尿: 1+以下
- (14) 本試験への参加について本人の文書による同意が得られている患者

*: ホルモン療法は、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、フルベストラント、ゴセリン、リュープロレリンより選択可能(ゴセリン、リュープロレリンはアロマトラーゼ阻害剤と併用可能)

1.3.2 除外基準

- (1) これまでにペバシズマブの投与を受けたことがある患者
- (2) 登録時に抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の静脈内投与が必要な感染症を合併又は活動性のHBV**、HCVに感染している患者
- (3) 妊婦、授乳婦、妊娠する可能性があり試験期間中に避妊する意思のない患者
- (4) パクリタキセルとペバシズマブの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (5) 喀血(2.5mL以上の鮮血の喀血)の既往のある患者
- (6) ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩を投与中の患者
- (7) 中枢神経系へ転移を有する患者(無症候性の場合も可とする)
- (8) 登録時にGrade 2以上の末梢神経障害を有する患者
- (9) 登録時にGrade 3以上(2種類以上の降圧剤を使用している)の高血圧を有する患者
- (10) 登録時に動脈血栓塞栓症(脳梗塞、心筋梗塞等)を有する又は1年以内の既往を有する患者
- (11) 登録時に静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓症)を有する又は1年以内の既往を有する患者
- (12) 登録時に消化管穿孔および重度な瘻孔を有する又は1年以内の既往を有する患者

(13) その他、主治医より本研究への参加が不適切であると判断された患者

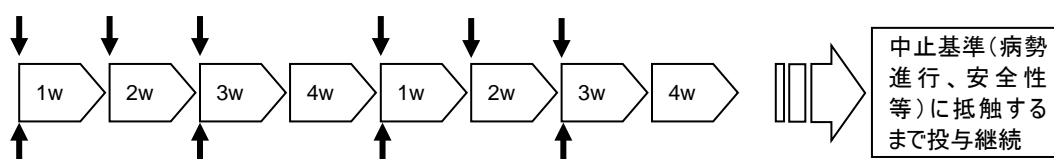
** : HBs抗原陽性例は本試験に登録できない。HBs抗原陰性例でも、できる限り化学療法開始前にHBc抗体、HBs抗体も評価することを強く推奨する。HBs抗原陰性例でかつHBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性の場合は、HBV-DNA定量を実施する。HBV-DNA定量が検出感度以下の場合、本試験への登録可能だが、厚生労働省研究班「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に準じて化学療法中および化学療法後12ヶ月間は4w毎のHBV-DNA定量によるモニタリングと必要に応じた介入治療を推奨する。

1.4 治療計画

1.4.1 wPTX+BV療法

以下のスケジュールで4wを1サイクルとし、本試験で規定する中止基準に合致するまで治療を継続する。なお、有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤の単剤投与での継続を可とする。

wPTX* 90mg/m²: Day 1、8、15



BV 10mg/kg: Day 1、15

*: 導入療法において、最初の2サイクルのwPTXは可能な限り90mg/m²で行う。サイクル3以降は副作用による減量(65mg/m²まで)投与での継続も可能とする。再導入時のwPTXの用量は規定しない。休薬、減量については適正使用ガイドラインに準じて行うが、患者の状況に応じて適宜スケジュールの調整(±3日)は可能とする。投与間隔が規定レジメンから外れた場合も、4wを1サイクルと規定する。

1.4.2 BV療法

Arm BにおいてBV療法を実施する場合、10mg/kg をDay1、15 に投与し、4wを1サイクルとして本試験で規定する中止基準に合致するまで治療を継続する。適正使用ガイドラインに準じて休薬等をおこなう。

1.4.3 ホルモン療法

Arm Bは、ランダム化後、原則以下のホルモン剤をBVと併用する。投与方法は各薬剤の最新の添付文書に従う。

(1) 閉経後

レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、フルベストラント

(2) 閉経前

ゴセレリン、リュープロレリン、LHRHアナログ+アロマターゼ阻害剤(ゴセレリン又はリュープロレリン+レトロゾール又はアナストロゾール又はエキセメスタン)なお、タモキシフェンおよびメドロキシプロゲステロンアセテートについては、本試験では使用しない。

1.5 評価項目

1.5.1 主要評価項目

ランダム化を起点としたTime to failure of strategy (TFS^{*}) (1.1シエーマのI-III/IV)

*: TFSイベント: 以下をTFSイベントとして取扱う

- ① 死亡
- ② 計画された規定治療施行中もしくは終了後のPD
- ③ 規定治療以外の薬物療法開始
- ④ 最初の規定治療でPDになった後、次に規定した薬物療法**が1ヶ月以内に行われ
ない場合

*TFS打ち切りイベント

データカットオフ時点で上記のイベントが認められない場合は、最終腫瘍評価時点を打ち切りとする。

**最初の規定治療でPDになった後、次に規定した薬物療法

本規定はArm Bにおけるホルモン+BV療法後のwPTX+BV療法を指す。wPTX+BV療法のうち、wPTXが再導入されることが必要。患者理由や通院の都合による再導入療法の遅れなど事由によっては本規定のイベントに当たらない場合がある。

1.5.2 副次的評価項目

2年生存率、全生存期間、PFS (I-II、I-III、導入療法開始時-III)、安全性、Patient-reported outcomes (HRQOL: Health-related QOL、化学療法起因性末梢神経障害、倦怠感、不安・抑うつ)、バイオマーカー (VEGF-A、VEGFR-2等) 別の有効性、高血圧等の有害事象と有効性との関連

1.6 目標症例数

登録時: 160例(ランダムイズ時130例)

1.7 試験期間

登録期間: 2014年1月1日から2015年12月31日(登録開始から2年間)

観察期間: 2018年6月30日まで(登録終了後2.5年間)

生存調査実施: 2019年6月30日時点

総研究期間: 5.5年間(観察期間終了後は生存調査のみ実施)

※観察期間終了後は全ての観察・検査および報告(有害事象を含む)を不要とし、2019年6月時点で一斉に生存調査を行う。