

JBCRG-M05 (PRECIOUS)

Japan Breast Cancer Research Group

HER2陽性の進行・再発乳癌に対する
ペルツズマブ再投与の有用性を検証する第III相臨床研究

－ ペルツズマブ再投与試験 －

【臨床研究実施計画書 概要】

研究代表者： 岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部

山本 豊

熊本大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科

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

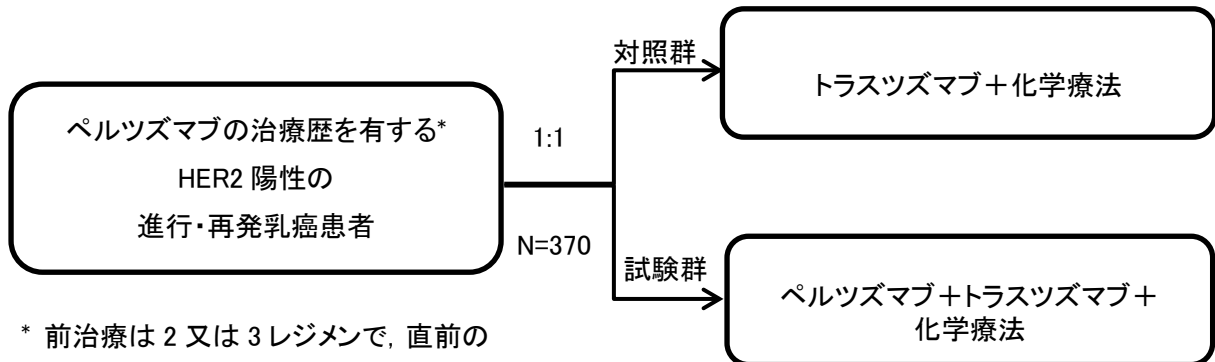
office@jbcrg.jp

2017年3月29日 第1.2版 承認版

研究の概要

0.1 シェーマ

HER2 陽性の進行・再発乳癌に対するペルツズマブ再投与の有用性を検証する第 III 相臨床研究
 — ペルツズマブ再投与試験 —



* 前治療は 2 又は 3 レジメンで、直前のペルツズマブ投与歴のある患者は登録不可

前治療のレジメンの取り扱いの解説は、「0.5 レジメンの取り扱い」を参照。

主な登録パターン

パターン	一次治療	二次治療	三次治療	四次治療
1	ペルツズマブ+トラスツズマブ+化学療法 ₁	トラスツズマブ・エムタンシン	登録	—
2	トラスツズマブ+化学療法 ₁	ペルツズマブ+トラスツズマブ+化学療法 ₂	トラスツズマブ・エムタンシン	登録
3	ペルツズマブ+トラスツズマブ+化学療法 ₁	トラスツズマブ・エムタンシン	ラパチニブ+カペシタビン	登録

上表の化学療法₁と化学療法₂は、それぞれ異なる抗悪性腫瘍薬を示す。

割付調整因子

- ① エストロゲンレセプター(陽性*/陰性)
- ② 前治療ペルツズマブの治療期間(一次治療の場合: 180 日未満/180 日以上, 二次治療の場合: 120 日未満/120 日以上)
- ③ 前化学療法レジメン数(2/3)
- ④ 内臓転移** (あり/なし)
 - * 免疫染色で 1%以上。陽性の定義は、「14.2 ホルモン受容体発現状況の判定」を参照。
 - ** 登録時点での有無で判定。内臓転移の定義は、骨や軟部組織以外の臓器への転移とする。

0.2 目的

ペルツズマブ治療歴を有する HER2 陽性の進行・再発乳癌に対し、トラスツズマブ及びその他抗悪性腫瘍薬の併用療法に、再投与としてのペルツズマブの併用有無による有効性及び安全性を比較検討する。

0.3 対象

ペルツズマブ治療歴を有する HER2 陽性の進行・再発乳癌(前治療:2 又は 3 レジメン)

0.3.1 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。
- (2) 実施医療機関で原発巣又は転移巣においてHER2陽性(IHC3+又はISH法でのシグナル増幅比 ≥ 2.0)であることが確認されている。
- (3) 進行・再発治療としてペルツズマブ, トラスツズマブ及び化学療法薬を含むレジメンによる治療歴(前治療として2又は3レジメン)を有する。直前の治療はペルツズマブを含まない抗HER2療法とする。
- (4) 測定可能病変の有無は問わない。
- (5) 同意取得時の年齢が20歳以上の女性である。
- (6) ECHO法又はMUGA法で測定したベースライン(登録前28日以内)の左室駆出率(LVEF)が50%以上である。
- (7) Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)のPerformance Status(PS)が0~2である。
- (8) 少なくとも3カ月の生存が期待できる。
- (9) 本研究の内容について十分な説明を受け、患者本人から文書による同意が得られている。

0.3.2 除外基準

- (1) 進行・再発乳癌に対する抗癌剤治療歴を4レジメン以上有する。ただし、ホルモン療法、ホルモン療法と抗HER2療法の併用及び化学療法薬の併用を伴わない抗HER2療法単独はレジメン数としてカウントしない。
- (2) 登録時に有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版(CTCAE v4.0-JCOG)でGrade 3以上の非血液毒性を有する。
- (3) 症候性又は症状コントロールが困難な中枢神経系への転移を有する。
- (4) 活動性の重複癌を有する。ただし、乳癌の既往歴(浸潤性乳癌の場合は10年以内、浸潤性乳癌以外の悪性腫瘍の場合は5年以内)を有する場合は、既往の乳癌に対して抗HER2療法が実施されている場合は除く。
- (5) 以下の累積投与量のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬(アントラサイクリン)の投与歴を有する。
 - ドキソルビシン $> 360 \text{ mg/m}^2$
 - エピルビシン $> 720 \text{ mg/m}^2$
 - ミトキサントロン $> 100 \text{ mg/m}^2$
 - 2剤以上のアントラサイクリンの投与歴がある場合、累積投与量がドキソルビシン 360 mg/m^2 相当量を超えないこと。
- (6) コントロール不能な高血圧(収縮期血圧 $> 150 \text{ mmHg}$ 又は拡張期血圧 $> 100 \text{ mmHg}$)又は不安定狭心症を有する。
- (7) New York Heart Association(NYHA)分類のII度以上に合致するうっ血性心不全又は治療を要する臨床的重大な不整脈(心房細動及び発作性上室性頻脈を除く)の既往歴を有する。
- (8) 登録前6カ月以内の心筋梗塞の既往歴を有する。

- (9) 進行した悪性腫瘍の合併症による安静時呼吸困難を有する。
- (10) 登録前28日以内の検査結果で以下の臓器機能不全が認められる。なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は、登録前直近の検査結果を採用すること。
- 好中球数 < 1,500/mm³
 - 血小板数 < 100,000/mm³
 - ヘモグロビン < 8.0 g/dL
 - 総ビリルビン > 2.0 mg/dL (患者がジルベール症候群と証明されている場合を除く)
 - AST(GOT)又はALT(GPT) > 100 IU/L
(肝転移による肝機能障害と考えられる患者においては
> 200 IU/Lである場合又は100 IU/L <, ≤ 200
IU/Lかつ血清アルブミン < 2.5 g/dLの場合)
 - 血清クレアチニン > 2.0 mg/dL又は177 μmol/L
- (11) 重度のコントロール不能な全身性疾患(臨床的に重大な心血管/肺^{*}/代謝疾患, 創傷治癒障害, 潰瘍, 骨折等)を有する。
- ^{*}併用化学療法薬としてゲムシタピンを選択予定の場合は、胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症を有する患者を除く
- (12) ビスホスホネートまたはデノスマブでコントロール不能の悪性腫瘍随伴性の高カルシウム血症を有する。
- (13) 登録前14日以内に、乳癌に対する放射線療法に伴うGrade 2以上の毒性を有する。
- (14) 登録前28日以内に、大きな手術又は重大な外傷あるいは治療期間中に大きな手術が必要になると予想される。
- (15) 妊婦又は妊娠検査陽性である。
- (16) 授乳婦である。
- (17) 登録前28日以内に治験薬の投与を受けている。
- (18) 活動性の全身性感染症(HCV及びHBVを含む)を有する又はHIVの感染が明らかである^{*}。
- (19) 登録前14日以内に感染症に対する抗生剤の静脈内投与を受けている。
- (20) コルチコステロイドを3カ月超の長期間静注又は内服で連日投与している(メチルプレドニゾン換算量として投与量 > 10 mg/日)。
- (21) ペルツズマブ, トラスツズマブ及び本研究で併用予定の化学療法^{**}に対する過敏症を有する(ただし, infusion reactionは除く)。
- (22) 研究実施計画書の要件に従うことができないあるいは従う意思がないと担当医師が判断している。

^{*} HBs 抗原陽性例は厚生労働省研究班「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」¹⁸⁾に則り登録可とする。HBs 抗原陰性例でも、できる限り化学療法開始前にHBc 抗体及び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、HBV-DNA 定量を実施する。HBV-DNA 定量が 2.1 log copies/mL 未満の場合は、本研究への登録可能だが、HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上だった場合は適切な治療を開始しておく必要がある。本ガイドラインに準じて化学療法中及び化学療法後 12 カ月間は 1~3 カ月毎の 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。

^{**} ドセタキセル, パクリタキセル, ナブパクリタキセル, ビノレルビン, エリブリン, カペシタビンかつゲムシタピン

0.4 治療計画

適格・除外基準を満たす進行・再発乳癌患者を登録し、下記のとおり併用療法を行う。

対照群:トラスツズマブに、化学療法としてドセタキセル、パクリタキセル、ナブパクリタキセル、ビノレルビン、エリブリン、カペシタビン又はゲムシタビンのいずれかを併用する。

試験群:ペルツズマブ+トラスツズマブに、化学療法としてドセタキセル、パクリタキセル、ナブパクリタキセル、ビノレルビン、エリブリン、カペシタビン又はゲムシタビンのいずれかを併用する。

本研究で使用する薬剤は、以下の用法・用量で用いるが、その詳細は「9.2 治療スケジュール」を参照。

(1) ペルツズマブ

サイクル 1 は初回投与量として 840 mg, サイクル 2 以降は維持投与量として 420 mg を 3 週間に 1 回点滴静注する。

(2) トラスツズマブ

サイクル 1 は初回投与量として 8 mg/kg, サイクル 2 以降は維持投与量として 6 mg/kg を 3 週間に 1 回点滴静注する。

(3) ドセタキセル

対照群および試験群ともに 75 又は 60 mg/m²を 3 週間に 1 回点滴静注する。開始用量は実施医療機関で決定する。

(4) パクリタキセル

対照群および試験群ともに 80 mg/m²を点滴静注で週 1 回投与する。

(5) ナブパクリタキセル

対照群および試験群ともに 260 又は 220 mg/m²を 3 週間に 1 回点滴静注する。開始用量は実施医療機関で決定する。

(6) ビノレルビン

対照群および試験群ともに 25 mg/m²を点滴静注で週 1 回 2 週連続投与し、3 週目は休薬する。

(7) エリブリン

対照群および試験群ともに 1.4 mg/m²を点滴静注で週 1 回 2 週連続投与し、3 週目は休薬する。

(8) カペシタビン

対照群: 1,250mg/m²*を 1 日 2 回, 14 日間服用し, 3 週目は休薬する。

* 1.33m²未満: 1,500mg, 1.33~1.57m²未満: 1,800mg, 1.57~1.81m²未満: 2,100mg, 1.81m²以上: 2,400mg

試験群: 1,000mg/m²**を 1 日 2 回, 14 日間服用し, 3 週目は休薬する。

**1.36m²未満: 1,200mg/回, 1.36m²以上 1.66m²未満: 1,500mg/回, 1.66m²以上 1.9m²未満: 1,800mg/回, 1.96m²以上: 2,100mg/回

(9) ゲムシタビン

対照群: 1200mg/m²を点滴静注で週 1 回 2 週連続投与し, 3 週目は休薬する。

試験群: 1000mg/m²を点滴静注で週 1 回 2 週連続投与し, 3 週目は休薬する。

0.5 レジメンの取り扱い

0.5.1 術前・術後化学療法の取り扱い

- (1) 術前・術後化学療法として抗HER2療法及び化学療法を含むレジメンを使用した場合は、抗HER2療法終了後6カ月未満の再発は術前・術後化学療法として使用した抗HER2療法を含むレジメンを1レジメンとカウントする。
- (2) 術前・術後の抗HER2療法及び化学療法を含むレジメン治療終了後6カ月以上経過した再発の場合は1レジメンとしてカウントしない。

0.5.2 本研究における前治療の取り扱い

- (1) 進行・再発乳癌の一次、二次又は三次治療にトラスツズマブ・エムタンシン(T-DM1)やラパチニブが含まれていなくともよい。
- (2) レジメン数としてカウントされるのは抗HER2療法と化学療法との併用(T-DM1を含む)及び化学療法単独の場合であって、化学療法の併用を伴わない抗HER2療法単独、抗HER2療法とホルモン療法との併用あるいはホルモン療法単独は、レジメン数としてカウントしない。
- (3) 本研究登録直前のペルツズマブを含まない抗HER2療法は、化学療法との併用を問わない(抗HER2療法単独あるいは抗HER2療法とホルモン療法との併用も可)。
- (4) 本研究登録直前の抗HER2療法の治療期間の規定として、PD以外の理由で中止した場合は、本研究登録直前の抗HER2療法は2カ月以上の治療期間を有すること。

0.6 評価項目

0.6.1 主要評価項目

無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)(担当医師判定)

0.6.2 副次的評価項目

無増悪生存期間(PFS)(中央判定)、直前のT-DM1施行例のPFS、奏効率、奏効期間、全生存期間(Overall survival: OS)、患者報告アウトカム(Patient-reported outcomes: PRO)(QOL)、安全性及びバイオマーカー

0.7 目標症例数

370例

0.8 研究期間

登録期間:2015年8月-2018年7月(登録開始から3年間)

観察期間:2019年7月まで(登録終了後1年間)

総研究期間:4年間

1 トランスレーショナルリサーチ(TR)

1.1 目的

ペルツズマブ治療歴を有するHER2陽性の進行・再発乳癌に対し、ペルツズマブ再投与の有効性に関連するバイオマーカーと治療モニタリングに有効なバイオマーカーを探索する。

1.2 対象

臨床研究に参加する全患者を対象とする。ただし、研究責任医師が参加困難と判断した場合はTR不参加を許容する。

1.3 バイオマーカー研究用検体

検体は、血清、血漿及びPBMC(末梢血単核細胞)とする。

1.4 検体採取時期と方法

- (1) 検体採取時期(3ポイント)*
 - 1) 1 サイクル投与前(治療開始前 7 日以内)
 - 2) 2 サイクル投与前(投与前 3 日以内, 投与スケジュールの変更は問わない)
 - 3) 本研究治療終了後 3 カ月以内かつ後治療開始前

2 Quality of Life の評価

2.1 評価尺度

QOL の評価尺度として、本研究では以下の調査票を用いる(Appendix X)。

- (1) FACT(Functional Assessment of Cancer Therapy)-G(general)及びB(Breast)^{53,54}: がん臨床試験で一般的に用いられる QOL 尺度 FACT-G(General, 日本語版 29 項目)と乳癌特異尺度として FACT-B(Breast, 乳癌, 9 項目)評価尺度
- (2) EQ-5D(EuroQol 5 Dimension)⁵⁵⁻⁵⁷: 選好に基づく QOL 尺度(5 項目法のみ, VAS は除く)

2.2 評価時期と許容期間

本研究における QOL 評価の時期は、登録時、登録時から最初の 6 カ月間は 6 週毎、それ以降は 9 週毎(腫瘍の評価時期と一致)とする。

評価期間は、登録時から治療開始後 1 年までとし、研究治療中止時に最終の QOL 評価を実施する。研究治療中止後及び、治療開始 1 年を経過した後は調査は行わない。

2.3 PFS

担当医師判定の PFS を主要評価項目とする。登録日を起算日として RECISTv1.1 に準じた担当医師判定による PD 又は臨床的増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

中央判定による PFS は副次的評価項目とする。登録日を起算日とし、RECISTv1.1 に準じた中央判定による PD 又は臨床的増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期

間とする。

(1) 主要評価項目の担当医師判定のPFSに関連する情報

- 1) 増悪は、RECIST v1.1 に準じた PD 又は臨床的増悪である。
- 2) 増悪と判断されていない生存例では画像上の無増悪が確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする（転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする）。
- 3) 有害事象や患者の治療拒否等の理由によるプロトコル治療中止例などにおいても、PD が確定するまでは規定通りの効果判定を可能な限り実施する。
- 4) 二次癌（異時性重複癌）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

(2) 副次的評価項目の中央判定の PFS に関連する情報

- 1) 担当医師は、中央判定のため採用した画像のコピー等を有効性を評価する外部受託機関に提出する。また、ベースライン評価で指定した撮影方法とは異なる画像診断によって、明らかではないが新病変が疑われ判断が困難な場合には、研究事務局に問い合わせること。この時も、担当医師は、中央判定のため採用した画像のコピー、読影報告書コピー等をデータセンターに提出する。
- 2) 中央判定の PFS について、担当医師の画像評価において PD と判断され、中央画像評価において PD と判断されなかった場合は、出来る限りその後の画像提出を要請する。しかし、入手不能であった場合は、担当医師画像評価による PD と判断した画像検査日をもって打ち切りとする。提出する物、方法等については、別途、手順書を作成し定める。

※詳細はプロトコル参照のこと