

CREATE-X
(JBCRG - 04)

Japan Breast Cancer Research Group

術前化学療法、原発巣手術施行後、病理学的に腫瘍が残存している乳がん患者を対象にした
術後補助療法における Capecitabine 単独療法の検討

— 第Ⅲ相比較試験 —

実施計画書 概要

試験実施計画書の要約

1. 目的

術前化学療法、原発巣手術を施行後、病理学的に癌細胞の残存が確認された乳癌症例を対象に、術後補助療法としての Capecitabine 単独療法の有効性、安全性を、Capecitabine 無加療を対照として検討する。またその際の医療経済性についても検討を実施する。

2. 対象

術前化学療法、原発巣手術を施行後、病理学的に癌細胞の残存が確認された乳癌症例 {non-pathological complete response (non-pCR)症例}。

2-1. 適格規準

2.1.1. 病理組織診断で原発性乳癌(浸潤癌)であることが確認された女性乳癌症例(穿刺吸引細胞診のみは不可)。

2.1.2. 初診時 Stage I ~ IIIA および Stage III B で根治手術が施行された症例。

2.1.3. アントラサイクリン系薬剤を含む術前化学療法*が施行され、手術検体において、病理学的に癌細胞の残存が確認された症例(non-pCR**症例)。アントラサイクリン系レジメとして 4 サイクル以上の投与歴を有することも必須とする。ただし、下記レジメについては、アントラサイクリン系レジメとして 4 サイクル以上の投与歴がなくても登録可とする。

また、重篤な副作用または腫瘍増悪により予定コース数を完遂できなかった場合も、少なくとも 2 サイクルが施行された症例は適格とする。

- ・FEC 3 サイクル(EPI) \geq 100mg/m²+ドセタキセル 3 サイクル
- ・FEC 3 サイクル+TC (ドセタキセル 75 mg/m²+ シクロホスファミド 600 mg/m²) 3 サイクル
- ・TC 3 サイクル+FEC 3 サイクル
- ・TC 単独 4 サイクル以上

*アントラサイクリン系薬剤を含む術前化学療法

N 陽性 または Sentinel lymph nodes(SLN)陽性 の場合: 以下のいずれかの治療法を施行。

- ・アントラサイクリン系薬剤を含むレジメ⁽¹⁾ followed by タキサン系薬剤⁽²⁾
- ・タキサン系薬剤⁽²⁾ followed by アントラサイクリン系薬剤を含むレジメ⁽¹⁾。

N 陰性 または SLN 陰性の場合: 以下のいずれかの治療法を施行

- ・アントラサイクリン系薬剤を含むレジメ⁽¹⁾
- ・TC 単独療法
- ・アントラサイクリン系薬剤を含むレジメ⁽¹⁾ followed by タキサン系薬剤⁽²⁾
- ・タキサン系薬剤⁽²⁾ followed by アントラサイクリン系薬剤を含むレジメ⁽¹⁾。

(1)アントラサイクリン系薬剤を含むレジメ: ADR \geq 60 mg/m², EPI \geq 75-120 mg/m²,

(2) タキサン系薬剤: DOC: \geq 70 mg/m²,q3w, PAC: \geq 80 mg/m², weekly

★上記レジメに基づく治療を原則適格とする。有害事象による減量は許容する。

**pCR の基準: NSABP の Global 基準にしたがい、Ductal carcinoma in situ (DCIS) 成分のみの遺残は pCR とする。乳房内病変が pCR でも、リンパ節転移巣残存の症例は non-pCR と判断するので適格とする。

<注> N は臨床効果判定による Lymph node を表し、判定は UICC の TNM 分類(第 6 版)または乳癌取扱い規約(第 15 版)に従う。

- 2.1.4. HER2 陰性が確認された症例(免疫組織化学染色 (IHC) 法で 0 または 1、もしくは Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法で陰性の症例)
- 2.1.5. 年齢 20 歳以上 75 歳未満の症例
- 2.1.6. 一般状態 performance status (P.S.) が 0~1 の症例。
- 2.1.7. 前治療の効果が持ち越されていない症例。前治療の終了時から治験薬投与開始までに必要な休薬期間は以下の通りとする。
 化学療法剤 : 4 週間
 放射線、手術 : 2 週間
- 2.1.8. 生理的に Capecitabine および内分泌療法 (LH-RH agonist、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤) の安全性を適正に評価しうるに十分な臓器機能が保持され、以下の基準 (登録前 28 日以内) を満たしている症例 (検査前 2 週間以内に輸血又は造血因子の投与がないこと)
- | | |
|---------------------|--|
| 白血球数 | $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、 $12,000/\text{mm}^3 \leq$ |
| あるいは好中球数 | $\geq 1,500/\text{mm}^3$ |
| 血小板数 | $\geq 100,000/\text{mm}^3$ |
| ヘモグロビン | $\geq 9.0\text{g/dL}$ |
| AST (GOT)、ALT (GPT) | \leq 施設基準値上限の 2.5 倍 |
| Al-p | \leq 施設基準値上限の 2.5 倍 |
| 総ビリルビン | \leq 施設基準値上限の 1.25 倍 |
| 血清クレアチニン | $<$ 施設基準値上限の 1.5 倍 |
| 心機能 | 心電図上正常 |
- 2.1.9. Grade2 以上の副作用が持ち越されていない症例 (「5-1-7」の検査値および脱毛、放射線治療後の皮膚障害などの全身状態に影響を与えないと考えられる事象は除く)
- 2.1.10. クレアチンクリアランス: $> 50 \text{ mL/min}$ である症例 *
- *簡易法から求められるクレアチンクリアランスより判断する
- $$\text{クレアチンクリアランス} = [(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \times 0.85] / [72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})]$$
- 2.1.11. 本試験の参加について被験者本人の同意が文書にて得られた症例。また、その同意が不利益なく随時撤回できることを理解している症例

2-2. 除外規準

- 2.2.1. Capecitabine 単独療法以外の化学療法が術後必要と考えられる症例(たとえばアントラサイクリン系のみ施行例で術後タキサン系薬剤の使用が勧められる場合など)。
- 2.2.2. 経口 5-FU 系薬剤の前治療歴がある症例(但し、静注 5-FU の前治療歴は可とする。)
- 2.2.3. 両側乳がん(異時性・同時性ともに)
- 2.2.4. 重複がんを有するもしくは既往のある患者。ただし、局所治療により治癒と判断される上皮内がん(Carcinoma in situ)または粘膜内がんに相当する病変は重複がんに含まない。
- 2.2.5. 妊婦あるいは授乳婦。妊娠検査で陽性、あるいは検査未実施の女性。妊娠の可能性(意志)があり、信頼性のある妥当な避妊法を用いていない女性(最終月経から12ヶ月以上経過した場合、閉経後とみなし、妊娠の可能性はないものとする。)
- 2.2.6. 臓器移植の既往がある症例
- 2.2.7. フルオロピリミジン系薬剤に対する過敏症を有する、もしくは重度の副作用が発現したことがある症例(DPD 欠損であるか否かは問わない)、あるいは LH-RH analog、Tamoxifen、Letrozole、Anastrozole および Exemestane に対し重篤な過敏症の既往歴がある症例
- 2.2.8. 重篤な合併症を有する症例(例えば、悪性高血圧、うっ血性心不全、冠不全、6ヶ月以内の心筋梗塞、治療を要する不整脈、感染症、出血傾向の発現等)
- 2.2.9. 発熱を有し、感染の疑われる症例
- 2.2.10. 他臓器への転移が認められる症例
- 2.2.11. 処置を必要とするてんかん発作、若しくは中枢神経系障害を有する症例
- 2.2.12. 精神疾患既往、または治療中の症例
- 2.2.13. 経口薬の服用が困難である。または、上部消化管の機能不全若しくは吸収不良症候群である症例
- 2.2.14. その他、試験責任(分担)医師が不相当と判断した症例

3. 試験方法

中央登録方式による多施設共同無作為化比較試験。

3.1. ランダム割付

術前化学療法、原発巣手術を施行後、病理学的に癌細胞の残存が確認された乳癌症例を、術後標準治療(ホルモン感受性がある場合は内分泌治療、ホルモン感受性がない場合は無治療)に Capecitabine 単独療法追加群(試験群)と術後標準治療のみの Capecitabine 無加療群(対照群)にランダム割付する。

割付調整因子は下記の6つとする。

- (1) ER 状況(化学療法施行前): ER(+)* vs. ER(-)
- (2) 年齢(化学療法施行前): 50 歳以下 vs. 51 歳以上
- (3) タキサン系薬剤の使用の有無: 有(アントラサイクリン系薬剤 + タキサン系薬剤)
vs. 無(アントラサイクリン系薬剤のみ) vs TC 単独 4 コース以上
- (4) 組織学的腋窩リンパ節転移の状況(手術時の結果): n0** vs. n1-3 vs. n>=4 vs. 不明
- (5) 5-fluorouracil(5-FU)系薬剤の使用有無: 有 vs. 無
- (6) 施設

* ER(+): 免疫染色で 10%以上または Allred score で陽性(弱陽性も含む)。割付調整因子としての ER(+)は免疫染色で 10%以上とするが、内分泌療法の施行対象は免疫染色で 1%以上あれば施行可とする(詳細は「1-4-2/8-3-1-3. 術後標準治療における内分泌療法」の項を参照。)

**腋窩リンパ節の微小転移で ITC, pN0(i), pN0(mol)は n0として分類する。またセンチネルリンパ節(SLN)生検結果などによる n0、n1-3、n>=4 の分類は、Appendix 7 に従う。

4. プロトコール治療

4.1. プロトコール治療内容

試験群 : Capecitabine 単独療法追加群(術後標準治療に Capecitabine を加療)

Capecitabine : 2,500 mg/m²/day, po, day 1-14

3週を1コースとして、少なくとも6コース繰り返す。

capecitabine 群の最初の50例が6コース終了した時点で独立データモニタリング委員会(IDMC)が忍容性を検討し勧告を行う。プロトコール委員会は勧告をうけて8コースまでの投与期間の延長の是非を決定し、決定結果を参加施設に周知する。その結論が出るまでは6コースの繰り返しとする。なお、6コースまでの忍容性を検討している中間解析中も、症例登録は継続して行う。

【8コースへの投与期間の延長について】

コース数忍容性の検討の結果、IDMCでは8コースへの延長に問題がないと決議され、プロトコール委員会で検討の結果、8コースへの延長を決定した。

しかし、80%の完遂率を維持するための対策として、HFSへの適切なマネジメントを浸透すること、その上で、8コース予定で治療を開始された最初の20例の副作用および完遂率をフォローする。詳細は「21-2-2. コース数忍容性の検討」の項を参照。

対照群 : Capecitabine 無加療群(術後標準治療のみ)

4.2. 術後標準治療における内分泌療法

ホルモン感受性がある場合は、閉経状況にあわせて下記の薬剤を投与する。割付調整因子としてのER(+)は免疫染色で10%以上と定義しているが、ER発現が免疫染色で1%以上あれば、施設判断にて内分泌療法の実施を可とする。またその場合はER陽性率と内分泌療法のデータも収集する。

<閉経前> Tamoxifen(20 mg/day, po)または Toremifene(40 mg/day, po)を5年間
±LH-RH analog(下記から選択)を2年間

・ Goserelin : 3.6 mg/day, isc, q4w

・ Leuprorelin : 3.75 mg/day, isc, q4w もしくは 11.25 mg/day, isc, q12w

(注 1)閉経が確認できた場合には、Tamoxifen(または Toremifene)からアロマターゼ阻害剤への切り替えは可とする。

<閉経後> アロマターゼ阻害剤(下記から選択)を5年間

Letrozole : 2.5 mg/day, po

Anastrozole : 1 mg/day, po

Exemestane : 25 mg/day, po

※アロマターゼ阻害剤が不適と考えられる場合は、Tamoxifen: 20 mg/day, po, 5年間
もしくは Toremifene : 40 mg/day, po, 5年間

4.3. 原発巣手術施行後の放射線療法

原発巣手術施行後の放射線治療は各施設において任意とする。

術後温存乳房や胸壁・鎖骨上リンパ節への放射線治療を実施予定の場合は、放射線治療終了後、試験への登録を行う。放射線治療と内分泌療法の併用は可とする。放射線治療は術後のcapecitabine投与前及び投与後も可とするが、capecitabine投与前の場合は術後120日以内に終了すること、またcapecitabine投与後の場合はcapecitabine投与終了後120日以内に終了する

こと。なお、放射線施行時期(capecitabine 投与前または投与後のいずれかに施行)については、断端状況などから最適な照射時期を検討し、症例毎に選択できるものとする。

4.4. プロトコール治療開始

本試験では、術後標準治療に追加する治療として割り付ける治療(試験群、対照群)をプロトコール治療と定義する。プロトコール治療は、登録後 2 週間以内に開始することを必須とする。

5. 目標症例数

900 例 (各群 450 例)

6. 評価項目

6.1. primary endpoint

無病生存期間(Disease-free survival: DFS)

6.2. secondary endpoints

全生存期間(Overall survival: OS)、安全性(safety)、医療経済性(Cost-effectiveness)、術前化学療法開始日から再発及び死亡までの期間(time to recurrence, time to death)

7. 試験実施期間

2007 年 2 月～2017 年 1 月

症例登録期間: 5 年間

追跡調査期間: 最大 5 年間(規定の再発イベント数に到達するまで)