

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
乳がんグループ

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業

「薬物療法により臨床的完全奏効が得られた HER2 陽性原発乳癌に対する非切除療法の有効性に関する単群検証的試験」

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG1806

薬物療法により臨床的完全奏効が得られた HER2 陽性原発乳癌に
対する非切除療法の有用性に関する単群検証的試験実施計画書 ver. 1.10.0

Avoid Mastectomy using Trastuzumab, pertuzumab and Radiation Study

for Breast Cancer (AMATERAS-BC)

略称: AMATERAS-BC

グループ代表者: 枝園 忠彦

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

研究代表者(研究代表医師): 藤澤 知巳

群馬県立がんセンター 乳腺科

〒373-8550 群馬県太田市高林西町 617-1

研究事務局: 重松 英朗

広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3 霞総合研究棟 5 階

2018 年 9 月 15 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1806)

2019 年 7 月 31 日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコル審査委員会承認

2024 年 10 月 8 日 ver. 1.10.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

2024 年 11 月 14 日 国立研究開発法人国立がん研究センター 東病院臨床研究審査委員会 承認

0. 概要

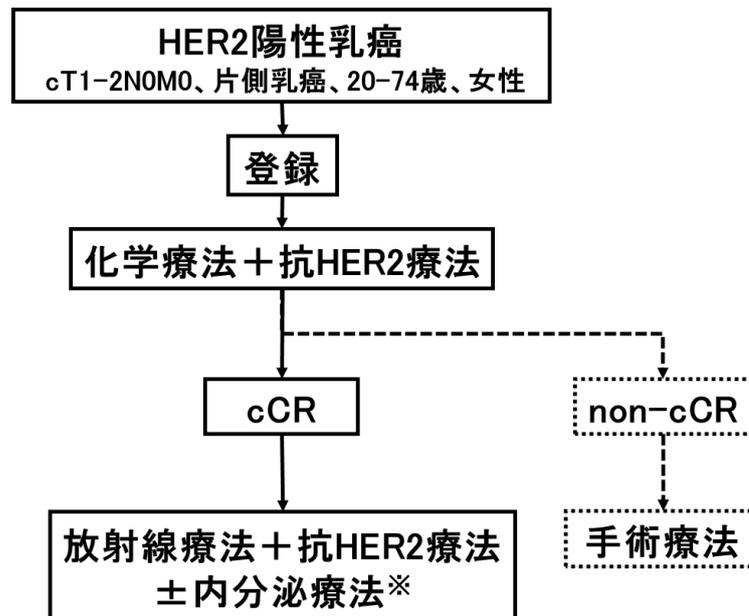
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として実施する。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「薬物療法により臨床的完全奏効が得られた HER2 陽性原発乳癌に対する非切除療法の有用性に関する単群検証的試験」

平易な研究名称:「HER2 陽性乳癌に対する非切除療法の単群検証的試験」

0.1. シェーマ



※HR陽性乳癌には内分泌療法を施行する。

0.2. 目的

抗 HER2 療法および化学療法による薬物療法により臨床的完全奏効が得られた cT1-2N0M0 HER2 陽性乳癌に対する非切除療法の有用性を検証する。

primary endpoint: 3年無遠隔転移生存割合

secondary endpoints: 無遠隔転移生存期間、全生存期間、無再発生存期間、無患側乳房手術生存期間、局所再発割合、整容性維持割合、有害事象(有害反応)発生割合、非完全奏効(non-CR)一致割合

0.3. 対象

- 1) 組織学的に乳癌(浸潤癌)と診断されている。
- 2) 組織学的に以下のすべてを満たす。
 - ① IHC 法によりエストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体の発現が調べられている
 - ② HER2 陽性である(HER2 陽性の定義:IHC 3+または ISH 増幅あり(ISH 2.0 倍以上、ISH 2.0 倍未満かつ平均 HER2 コピー数 6.0 倍以上、ISH の単一プローベ法で平均 HER2 コピー数 6.0 倍以上))
 - ※ 検体が複数ある場合は、適格規準 1)、2)の両方を満たす検体のうち、最新の検体の組織学的検査結果を用いる
- 3) 原発巣について、乳房超音波検査、乳房造影 MRI(単純 MRI は不可)にて、以下のすべてを満たす。
 - ① 各モダリティで計測した腫瘍径がいずれも 5.0 cm 以下
 - ② 同側乳房に多発病変がない
- 4) 乳房超音波検査にて、所属リンパ節に転移がないと判断される。なお、リンパ節転移を疑う所見(例:中心リンパ節門の消失、偏在性の皮質肥大や周囲組織への浸潤所見)を認めた場合は、細胞診または組織診にて所属リンパ節に転移がないことを確認すること。
- 5) 以下の検査により各臓器に遠隔転移がないことが確認されている。
 - ① 胸部 :胸部造影 CT*または FDG-PET/CT または FDG-PET/MRI
 - ② 腹部 :腹部造影 CT*または FDG-PET/CT または FDG-PET/MRI

- ③ 骨 :骨シンテグラフィまたは FDG-PET/CT または FDG-PET/MRI
- ④ 脳 :中枢神経症状がない場合には脳転移の検査は必須としない。中枢神経症状がある場合は造影 CT*または造影 MRI にて転移がないことを確認する。
- ※ CT 造影剤に対するアレルギー、気管支喘息、腎機能障害が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT も許容する。
- 6) 異時性、同時性を問わず両側乳癌*ではない。
- ※ 原発巣の対側乳房に非浸潤性乳管癌(ductal carcinoma in situ:DCIS)が存在する場合にも、両側乳癌として不適格とする。
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上、74 歳以下の女性。
- 8) Performance status (PS)は ECOG の標準で 0 または 1(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 9) 測定可能病変の有無は問わない。
- 10) 前治療について、以下のすべてを満たす。
- ① 他のがん種に対して、5 年以内に抗がん薬(免疫チェックポイント阻害薬、分子標的治療薬なども抗がん薬に含む)の既往がない(術後補助化学療法としての薬物療法は、最終投与から 5 年以上経過している場合は許容する)。
- ② 他のがん種に対する治療も含めて放射線治療の既往がある場合、同側乳房、胸部(肺・肺門・縦隔)が照射野に含まれていない。
- ③ 乳がんに対する治療を目的とした抗がん薬治療や内分泌療法、手術の既往がない。ただし、更年期症状緩和目的の内分泌療法や診断目的の外科的生検・センチネルリンパ節生検の既往はあってもよい。
- 11) 既往疾患・併存疾患について、以下のすべてを満たす。
- ① 非浸潤性乳癌、浸潤性乳癌いずれの既往もない。
- ② 活動性の強皮症や全身性エリテマトーデスを合併していない。
- ③ Li Fraumeni 症候群と診断されていない(TP53 遺伝子検査は必須としない)。
- 12) BRCA 陽性が確認されていない(BRCA 検査は必須とはしない)。
- 13) 仰臥位にて両側上肢が挙上可能である。
- 14) 登録前 28 日以内の検査値(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- ① 好中球数 $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
- ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
- ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
- ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
- 15) 最新の心臓超音波検査にて左室駆出率が 50%以上。
- 16) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

1) 初期薬物療法

① AC/EC 療法 + THP 療法

AC/EC 療法(アンスラサイクリン系薬剤*1 + シクロホスファミド)後に THP 療法(タキサン系薬剤**2 + HP 療法(トラスツズマブ + ペルツズマブ))を逐次併用する治療

※1 アンスラサイクリン系薬剤: ドキソルビシンまたはエピルビシン

※2 タキサン系薬剤: ドセタキセルまたはパクリタキセル

AC/EC 療法は 3 週 1 コースとして、3 コースまたは 4 コース行う。

THP 療法は 3 週 1 コースとして 3 コースまたは 4 コース行う。

② TCHP 療法

ドセタキセル + カルボプラチン + トラスツズマブ + ペルツズマブを同時併用する治療

3 週 1 コースとして 5 コースまたは 6 コース行う。

③PacHP 療法

パクリタキセル+トラスツズマブ+ペルツズマブを同時併用する治療
3週1コースとして3コースまたは4コース行う。

AC/EC 療法

レジメン	薬剤	投与量	投与方法	投与日
「ドキシソルビシンまたはエピルビシン」+シクロホスファミド	ドキシソルビシン	60 mg/m ²	静注	day 1
	エピルビシン	90 mg/m ²	静注	day 1
	シクロホスファミド	600 mg/m ²	静注	day 1

THP 療法

レジメン	薬剤	投与量	投与方法	投与日
「ドセタキセルまたはパクリタキセル」+HP 療法(トラスツズマブ+ペルツズマブ)	ドセタキセル	75 mg/m ²	静注	day 1
	パクリタキセル	80 mg/m ²	静注	day 1, 8, 15
	トラスツズマブ	初回: 8 mg/kg 2回目以降: 6 mg/kg	静注	day 1
	ペルツズマブ	初回: 840 mg/body 2回目以降: 420 mg/body	静注	day 1

TCHP 療法

レジメン	薬剤	投与量	投与方法	投与日
TCHP 療法 (ドセタキセル+カルボプラチン+HP 療法(トラスツズマブ+ペルツズマブ))	ドセタキセル	75 mg/m ²	静注	day 1
	カルボプラチン	AUC = 6	静注	day 1
	トラスツズマブ	初回: 8 mg/kg 2回目以降: 6 mg/kg	静注	day 1
	ペルツズマブ	初回: 840 mg/body 2回目以降: 420 mg/body	静注	day 1

PacHP 療法

レジメン	薬剤	投与量	投与方法	投与日
PacHP 療法 (パクリタキセル+HP 療法(トラスツズマブ+ペルツズマブ))	パクリタキセル	80 mg/m ²	静注	day 1, 8, 15
	トラスツズマブ	初回: 8 mg/kg 2回目以降: 6 mg/kg	静注	day 1
	ペルツズマブ	初回: 840 mg/body 2回目以降: 420 mg/body	静注	day 1

2) 追加 HP 療法+放射線療法±内分泌療法

初期薬物療法後の効果判定にて臨床的完全奏効(cCR)と判定された患者に対し追加 HP 療法(トラスツズマブ+ペルツズマブ)と放射線療法を併用する。

①追加 HP 療法

初期薬物療法終了後に HP 療法を 3週1コースとして初期薬物療法を含めて計 18コース行う。

HP 療法

レジメン	薬剤	投与量	投与方法	投与日
HP 療法	トラスツズマブ	6 mg/kg (または 8 mg/kg [※])	静注	day 1
	ペルツズマブ	420 mg/body (840 mg/body [※])	静注	day 1

※ トラスツズマブは前コースのトラスツズマブ投与日を day 1として day 29(4週後の同じ曜日)以降に投与する場合は 8 mg/kgとし、ペルツズマブは前コースのペルツズマブ投与日を day 1として day 43(6週後の同じ曜日)以降に投与する場合は 840 mg/bodyとする。いずれも、その次のコース以降はトラスツズマブは 6 mg/kgに、ペルツズマブは 420 mg/bodyに減量して投与する。

②放射線療法

全乳房照射: 総線量 50 Gy/25回、または 42.56 Gy/16回

ブースト照射: 腫瘍床に対する 16 Gy/8回

③内分泌療法

免疫染色検査により ER 陽性、PgR 陽性のいずれか一方でも満たす患者には、以下の A)～C)に従って内分泌療法を施行する。

A)タモキシフェン+LH-RH agonist

以下のいずれかを満たす場合、タモキシフェン(20 mg/body、連日投与)+LH-RH agonist を5年間投与する。

- 登録時に35歳未満であり、閉経していない
- 登録時に35歳以上で閉経しておらず、初期薬物療法後も無月経でない

薬剤	投与量	投与方法	投与日
タモキシフェン	20 mg/body	経口投与	連日

LH-RH agonist は以下のいずれかの投与方法を選択する。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ゴセレリン	3.6 mg/body	皮下注射	4週毎
ゴセレリン	10.8 mg/body	皮下注射	12週毎
リュープロレリン	3.75 mg/body	皮下注射	4週毎
リュープロレリン	11.25 mg/body	皮下注射	12週毎
リュープロレリン	22.5 mg/body	皮下注射	24週毎

B)タモキシフェン

以下を満たす場合、タモキシフェン(20 mg/body、連日投与)を5年間投与する。

- 登録時に35歳以上で閉経していなかったが、初期薬物療法後に無月経となった

C)アロマターゼ阻害剤

以下を満たす場合、アロマターゼ阻害剤(レトロゾール:2.5 mg/body またはアナストロゾール:1 mg/body またはエキセメスタン:25 mg/body、いずれも連日投与)を5年間投与する。

- 登録時に閉経後である

薬剤	投与量	投与方法	投与日
レトロゾール	2.5 mg/body	経口投与	連日
アナストロゾール	1 mg/body	経口投与	連日
エキセメスタン	25 mg/body	経口投与	連日

3)手術療法

初期薬物療法後の効果判定にて cCR に該当せず、かつ初期薬物療法中に増悪していない場合は手術療法を行う。乳房手術として乳房温存手術または乳房全切除術を、腋窩リンパ節に対してセンチネルリンパ節生検または腋窩リンパ節郭清を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:全登録例:350人 臨床的完全奏効例:170人

予定登録期間:3年。追跡期間:登録終了後5年。解析期間:1年。総研究期間:9年

臨床研究の開始日 2019年11月5日

臨床研究の終了予定日 2028年11月4日

<ver. 1.6.0での追記事項>

予定登録患者数:全登録例:350人 臨床的完全奏効例:170人

予定登録期間:3.5年。追跡期間:登録終了後5年。解析期間:1年。総研究期間:9.5年

臨床研究の開始日 2019年11月5日

臨床研究の終了予定日 2029年5月4日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、CRF 入力など: JCOG データセンター(16.13.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局/JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)