

総括報告書

JCOG9802:「転移性乳がん症例を対象とした CA(シクロフォスファミド・アドリアマイシン)と Docetaxel の投与順位に関する無作為化比較試験」

[2014 年 10 月 17 日]

研究事務局: 勝俣範之(日本医科大学武蔵小杉病院)

研究代表者: 高嶋成光(四国がんセンター)

グループ代表者: 岩田広治(愛知県がんセンター中央病院)

0. 試験概要

- 試験の目的: 内分泌療法耐性転移性乳がん患者に対して、登録を開始した 1999 年 1 月当時の標準的な一次治療である「CA 療法(Cyclophosphamide(CPA)+Adriamycin(ADM))を 6 サイクル行った後に二次治療として Docetaxel(DTX)を 6 サイクル投与する方法」と比較し、「一次治療として DTX を 6 サイクル投与後に二次治療として CA 療法を 6 サイクル投与する方法」、または「一次・二次治療として CA/DTX を交互に合計 6 サイクル投与する方法」の有用性を評価する。
- 対象: 内分泌療法耐性転移性乳がん。年齢 20 歳以上 75 歳以下。PS 0-3。
- 治療の概要: A 群(標準治療群): CA 療法→DTX 療法。B 群: DTX 療法→CA 療法。C 群: CA/DTX 交代療法
- Primary endpoint: 一次治療の Time to Treatment Failure(TTF)
- Secondary endpoints: 全生存期間、無増悪生存期間、Time to progression(TTP)、奏効割合、薬物有害反応
- 予定登録数: 450 人、登録期間: 3 年間、追跡期間: 登録終了より 3 年

1. 背景

転移性乳がんは全身化学療法で治癒を得ることは困難であるものの、症状の緩和や生存期間の延長を目的に全身化学療法を実施することが多い。転移性乳がんの中でも特に、ホルモン受容体陰性または内分泌療法が無効となった、内分泌療法耐性転移性乳がんに対して、より有効な治療開発が必要である。

内分泌療法耐性転移性乳がんの標準治療は、無治療との比較試験は行なわれていないものの、その高い奏効割合から ADM を含んだ化学療法 CA 療法(CPA+ADM)と考えられている。一方、DTX は第 II 相試験で進行乳がんに対して高い奏効割合が得られ、さらに、海外の ADM 単剤と DTX 単剤の比較試験では、奏効割合と TTP において DTX 単剤が ADM 単剤よりも優れていると報告されている。しかし、標準治療である CA 療法と DTX 単剤との比較はこれまでに行なわれていないため、内分泌療法耐性転移性乳がんにおいて CA 療法と DTX 単剤のどちらが一次治療として優れているかを検討することとした。

また、化学療法の薬剤耐性を克服するために、交差耐性のない薬剤を早期に投与することにより効果増強を期待する理論(Goldie-Coldman の仮説)に基づき、薬剤を交互に投与するのが交代療法である。乳がんにおいて交代療法が優れているという報告はなく、その原因として薬剤自体の有効性が乏しいこと、薬剤間の交叉耐性があることなどが挙げられている。しかし、これまでの臨床試験では DTX と ADM との間に交叉耐性のないことが示唆されているため、CA と DTX 療法を交互に投与する交代療法は有望な治療法になり得ると考えた。このため、CA 療法と CA/DTX 交代療法のどちらが一次治療として優れているかについても検討することとした。

以上から、JCOG 乳がんグループとして、内分泌療法耐性転移性乳がんの一次治療の標準治療を確立する目的で、DTX 療法または CA/DTX 交代療法が CA 療法と比較して、一次治療の TTF におい

て優越性を示すかを検討するためにランダム化比較試験を計画した。また、一次治療で、CA 療法と DTX 療法を用いた場合、二次治療でクロスオーバーし、それぞれ、DTX 療法、CA 療法が使われる。このため、A 群を CA 療法→DTX 療法、B 群を DTX 療法→CA 療法、C 群を CA/DTX 交代療法とし、全生存期間、無増悪生存期間、TTP、二次治療の奏効割合も secondary endpoints として評価することとした。

2. 試験経過

1999 年 1 月 4 日より登録を開始し、2003 年 5 月までに計 441 人が登録された。2001 年 9 月に登録数が 300 人を越えた時点で、プロトコルの規定通りに中間解析が 1 回行なわれた。JCOG 効果・安全性評価委員会の審査の結果、患者登録は続行することとなった。

プロトコル改訂は計 2 回行われ、その内容は以下のとおりである。

第 1 回(2002/4/16 承認):登録期間を 3 年から 4 年 5 か月に延長(2003 年 5 月 31 日まで)

第 2 回(2002/5/29 承認):除外規準から「HCV 抗体陽性」を削除、ビスホスホネート製剤の使用を可とした。

3. 登録状況

JCOG9114「進行再発乳がんに対する併用内分泌-化学療法」では 3 年間で 450 人の患者を登録しており、また JCOG9114 よりも本試験の対象患者は若干少ないことが予想されるものの参加施設が増加していることから本試験も 3 年間で 450 人の患者登録が得られると考えていた。しかし、登録期間中に HER2 陽性乳がんにはハーセプチンが承認になったことや、タキサン系薬剤による化学療法が頻用されるようになったことから、登録ペースは当初予測よりも遅く、登録開始後約 3 年の 2002 年 3 月時点で登録患者は 344 人とどまった。そのため、第 1 回プロトコル改訂を行い、登録期間を 3 年から、4 年 5 か月に延長した。その後、登録は順調に進み、2003 年 5 月 31 日の登録終了までに 441 人が登録された。すべての参加施設から登録が行われたが、登録数の上位 10 施設で全体の登録数の 83%を占めた。また、欠番が 2 例に発生したが、いずれも登録システム操作ミスが原因であった。

4. 背景因子

各群とも PS 0 が約 70%、PS 1 が約 25%、PS 2 は 3-5%、PS 3 は 1%であった。骨転移による PS 不良を考慮し PS 3 までを適格としたが、PS 3 は予想よりも少なかった(骨転移による PS3 は 10%くらいになる予想をしていた)。

治療効果に影響を与えると思われるアンストラサイクリン系薬剤による補助療法を受けた患者は 15-18%と比較的少なかった(20-30%と予想していた)。背景因子は 3 群間で大きな差を認めなかった。

5. 治療経過

一次治療完遂割合は、A 群で 68%、B 群で 76%、C 群で 77%であった。B 群と C 群に比べ、A 群で一次治療の完遂割合が低かったが、これは PD となった患者が多かった(A 群で約 23%、B 群で約 18%、C 群で約 15%)ためと考えられる。その他、PD 以外で治療中止した患者の割合は、全体で 6-8%と低かった。

二次治療完遂割合は、A 群で 39%、B 群で 36%、C 群で 42%であった。C 群のうち 5 人(3%)で、投与する順番を誤って化学療法が投与されていた。これは C 群が、CA と DTX の交代療法という複雑なプロトコル治療であったためと考えられる。

6. プロトコル遵守

本試験では、先行治療の期間を順守していなかったため不適格となった患者を 16 人に認めた。術後補助療法も先行治療に含まれるとの認識が、参加医師に足りなかったものと考えられ、班会議で周知徹底するとともに、CRF で術後補助療法から登録までの期間をチェックし、必要時に問い合わせることとした。

本試験におけるプロトコル逸脱・違反は次のとおりである。次コース開始規準不遵守を一次治療で28人、二次治療で23人に認めた。投与量変更規準の不遵守を一次治療で17人(うち臨床的妥当1人)、二次治療で18人(うち臨床的妥当1人)に認めた。規定外の減量・増量を一次治療で6人(うち臨床的妥当1人)、二次治療で14人(うち臨床的妥当1人)に認めた。治療中止規準の不遵守を一次治療で3人(うち臨床的妥当1人)、二次治療で1人に認めた。投与間隔規準の不遵守を一次治療で45人(A群18人、B群13人、C群14人、うち臨床的妥当7人)、二次治療で29人(うち臨床的妥当2人)に認めた。一次治療の投与間隔規準の不遵守が45人(全体の約10%)とやや多く見られたが、群間差は明らかでなく有効性に影響するとは考えにくい。

安全性に関して問題のある逸脱を、一次・二次治療あわせて4人(一次治療3人)に認めた。安全性に関して問題のある違反を一次・二次治療あわせて10人に認めた。その詳細は、化学療法と放射線治療の併用が1人、血液検査を全く施行せず化学療法を行なったのが9人であった。規定外の手術が3人に行われていた(逸脱2人、違反1人)。また、全コースの投与量、毒性評価が全く記載されていない患者が1人存在した(カルテにも記載されていなかった)。血液検査を行わずに化学療法を行った違反に対しては、班会議にて報告、注意喚起を行った。以後の乳がんグループの化学療法を使用したプロトコルではこの違反は認められなくなった。

7. 安全性

プロトコル治療による治療関連死は認めなかった。一次治療における Grade 3 以上の白血球減少は、A群21%、B群34%、C群34%、好中球減少は、A群26%、B群45%、C群46%と、いずれもB群とC群で多く認められた。発熱性好中球減少症は、A群3%、B群4%、C群6%と、C群で最も多く認められた。非血液毒性の程度は全ての群で軽度であった。Grade 3 以上の嘔気・嘔吐は、A群3%、B群1%、C群4%で、A群とC群が多かった。また、C群の1人に Grade 4 の下痢が認められた。

また、B群の患者で、二次治療のCAの開始3か月後に急性骨髄性白血病を発症した。

8. 有効性

本試験では、有効性の primary endpoint を一次治療の TTF と設定し、標準治療の A 群と比較して、B 群または C 群が上回るかどうかを検証した。TTF の中央値は、A 群で、6.4 か月 (95%CI 5.6-7.1)、B 群で 6.4 か月 (95%CI 5.8-7.3)、C 群で 6.7 か月 (95%CI 6.2-7.2) であり、有意差はなかった(片側ロランク検定: A vs. B 群: $P = 0.13$, A vs. C 群: $P = 0.14$)。また、Cox モデルを用いて、既知の予後因子を調整した解析においても TTF に有意差は認められなかった。

有効性の secondary endpoints は、全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小割合であった。全生存期間中央値は、A 群で 22.6 か月 (95%CI 18.0-27.1)、B 群で 25.7 か月 (95%CI 21.5-31.7)、C 群で 25.0 か月 (95%CI 21.2-30.5) であり、A 群に比べ、B 群と C 群で、全生存期間がやや長い傾向があったが有意差は認められなかった (A vs. B 群: $P = 0.09$, A vs. C 群: $P = 0.13$)。無増悪生存期間の中央値は、A 群で 6.6 か月 (95%信頼区間 6.0-7.3)、B 群で 7.0 か月 (95%信頼区間 6.2-7.9)、C 群で 7.1 か月 (95%信頼区間 6.6-7.8) であり、有意差は認められなかった。一次治療の奏効割合は、A 群: 29%、B 群: 40%、C 群: 35%であった。(A 群 vs. B 群: $P = 0.05$, A 群 vs. C 群: $P = 0.32$)。二次治療の奏効割合は、A 群: 24%、B 群: 20%、C 群: 20%であった (A 群 vs. B 群: $P = 0.53$, A 群 vs. C 群: $P = 0.61$)。

9. 考察

<有効性>

転移性乳がん患者に対する初回化学療法として標準治療の CA 療法に対する、DTX 療法、CA/D TX 交代療法の有用性を比較した。Primary endpoint である TTF は、DTX 療法群と CA 療法群、CA/DTX 交代療法群と CA 療法群の間でそれぞれ統計学的な有意差を認めなかった。しかし、CA 療法に比べ、DTX 療法の方が奏効割合と全生存期間がやや良好である傾向が認められた。この結果は、転移性乳がん患者を対象とした初回化学療法としてのタキサン系薬剤のメタアナリシスの結果と同様であった。このメタアナリシスによると、タキサン系薬剤の単独療法は、アンスラサイクリン単独

療法に比べ、無増悪生存期間は劣るものの、奏効割合と全生存期間については劣っていないことが報告されている(J Clin Oncol 2008; 26: 1980-1986.)。Cochrane データベースによるメタアナリシスで、転移性乳がんに対するタキサン系薬剤による治療は、非タキサン系薬剤に比べ、全生存期間、無増悪期間、奏効割合が有意に良好であることがわかった(Br J Cancer 2005; 93: 293-301)。サブグループ解析では、DTX 療法は、全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合が有意に良好であったが、DTX と同じタキサン系のパクリタキセルではその効果は認められなかった。本試験の結果は、これらの結果と類似した結果となった。

また、欧州で用いられている DTX の投与量は 100 mg/m² だが、本邦の DTX の承認用量は 60 mg/m² であるため、本試験において、CA 療法と比べ TTF における DTX 療法の優越性が示せなかったことは投与量が少なかったことが原因である可能性がある。ただし、Harvey らの実施した第 III 相試験では、投与量と奏効割合に関係するも TTP や OS とは関係しないと報告されていることから、本試験の結果が DTX の投与量によるものとは断定はできない。

<安全性>

本試験では治療関連死は認めず、血液毒性、非血液毒性ともに重篤なものは少なかったため、忍容性は良好であったと言える。ただ、安全性に関して問題のあるプロトコール違反を 10 人に認めた。プロトコールに規定のない、化学療法と放射線治療の同時併用が 1 人に行われ、血液検査を施行されず 9 人に化学療法が行われた。これらの違反は重篤な有害事象には直接関連しなかったが、プロトコール遵守に関する配慮は今後も重要と考えられた。

10. 結論と今後の方針

本試験の結果、内分泌療法耐性転移性乳がんに対する一次化学療法として、DTX 療法、CA/DTX 交代療法は、CA 療法に比べ、TTF や無増悪生存期間で統計学的な有意差を認めなかったものの、奏効割合および全生存期間が良好である傾向を認めた。この結果、DTX 療法は、転移性乳がんの一次治療として、標準治療のオプションになり得ると考えられる。一方、CA/DTX 交代療法は、有効性において DTX 療法と同等にもかかわらず投与方法が複雑なためであり、投与の間違ひも見られたことから、推奨できないと考えられる。本試験の結果は、Annals of Oncology. 2009 Jul;20(7):1210-5.に掲載された。

11. その他の考察

本試験の結果から、我が国で、DTX 療法が標準治療のオプションとして位置づけられる結果となった。世界的にもこの試験の結果が発表される前にメタアナリシスが行われ(J Clin Oncol. 2008;26(12):1980-6)、タキサン単剤が標準治療の一つとして位置づけられる結果となっている。

最終的に、未回収 CRF が 15 枚/2 施設あった。CRF 未回収により、4 人の患者で primary endpoint のイベントが確定できず、解析から除外された。未回収 CRF については、班会議で再三の督促を行い、また、研究事務局が直接施設訪問をし、CRF 回収を行うなど努力した。CRF 未回収の問題は、試験の質に大きく影響することとなるため、グループとしての今後の課題として取り組んでいく必要があると考えられた。

追加解析終了が 2008 年 1 月、論文掲載が 2009 年 7 月であり、総括報告書作成まで約 5 年間かかってしまった。研究事務局としての不手際であり、論文作成と同時に総括報告書の作成をしていくべきであった。

以上