

## 総括報告書

### JCOG9114:「進行再発乳がんに対する併用内分泌・化学療法 3-TM」

[ 2014 年 10 月 20 日 ]

研究事務局: 日本医科大学武蔵小杉病院 勝俣 範之

浜松オンコロジーセンター 渡辺 亨

研究代表者: 静岡県立静岡がんセンター 安達 勇

グループ代表者: 愛知県がんセンター中央病院 岩田 広治

#### 0. 試験概要

- 試験の目的: 転移性乳がん(進行再発乳がん)の治療法として標準的治療法を確立するため、3 種類の内分泌化学療法の有用性を評価する。
- 対象: 転移・再発が認められた乳がん患者。年齢 15 歳以上、75 歳以下。PS 0-3。
- 治療の概要:
  - A 群: ACT 療法(Adriamycin (ADM) 20 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8 + Cyclophosphamide (CPA) 100 mg/m<sup>2</sup> day 1-14 + Tamoxifen (TAM) 20mg day 1-28)
  - B 群: ACTM-low 療法(ACT + Medroxyprogesterone acetate (MPA) 600 mg/day 1-28)
  - C 群: ACTM-high 療法(ACT + MPA 1200 mg/day 1-28)
- Primary endpoint: 奏効割合、奏効期間、副作用
- Secondary endpoints: 全生存期間、QOL
- 予定登録数: 300 人(各群適格 100 人ずつ)、登録期間: 3 年間、追跡期間: 5 年間

#### 1. 背景

転移性乳がん(進行再発乳がん)に対して内分泌化学療法である ACT 療法が標準治療であると考えられている(注: 1992 年当時)。また、MPA は TAM に追加併用することで腫瘍縮小効果を高めることが報告されており、また、吐き気/嘔吐などの消化器症状を軽減させ、身体面・精神面の QOL を改善させる効果が期待されている。しかし、ACT 療法に追加すべき MPA の適切な投与量は分かっていない。例えば、日本における第 II 相試験の結果から 1200 mg が標準的投与量と考えられるが、文献的には 600 mg でも十分に抗腫瘍効果が期待できるとの報告もある。今回、ACT 療法と比較して、ACT 療法に MPA 600 mg を併用する ACTM-low 療法と、MPA 1200 mg を併用する ACTM-high 療法の有効性と安全性を評価した。

#### 2. 試験経過

1992 年 2 月 3 日より登録を開始し、1996 年 3 月 31 日の登録終了までに計 455 人が登録された(全登録例 456 人のうち重複登録 1 人を除く 455 人)。

#### 3. 登録状況

予定登録患者数は各群 100 人ずつ、合計 300 人だったが、当時、JCOG 統計センターからの照会に対して研究代表者から登録終了の指示が出されず、特別の理由なく登録が延長され、登録終了までに 455 人が登録された。1 人重複登録があった。不適格例は 10 人であり、いずれも前治療に関する適格規準違反であった。

#### 4. 背景因子

原発巣の Estrogen Receptor(ER)、Progesterone Receptor(PgR)の測定が行われていない患者が各群とも約 1/3 存在した。また、約半数が術後化学療法を受けていた。

## 5. 治療経過

プロトコルに従い、規定の治療が終了(化学療法+ホルモン療法をPDになるまで継続)した割合は、A群で67%、B群で68%、C群で66%であった。プロトコル逸脱による中止をA群に1人、B群に1人、C群に2人認めた。投与継続中のため終了理由の欠損をA群に4人、B群に8人、C群に3人認めた。また、A群の1人でCRF未回収のための終了理由欠損が生じた。

## 6. プロトコル遵守

当時のJCOG試験ではプロトコル逸脱・違反に関するモニタリングは行われていなかった。(JCOGデータセンター長補足:プロトコル逸脱のチェックを始めたのは1996年後半~1997年にかけてである。新しい試験を優先して順次行っていった。)

## 7. 安全性

登録後30日以内の死亡は7人であった。そのうち、原病の悪化・再発によるものが5人、治療期間中の死亡(詳細不明)が2人であった。プロトコル治療中の死亡症例は、5人(A群の1人、B群の3人、C群の1人)であったが、治療との関連など詳細は不明であった。二次悪性腫瘍の発生を、A群の5人、B群の4人、C群の2人で認めた。

Grade 3以上の白血球減少は、A群10.5%、B群10.7%、C群6%、Grade 3以上の好中球減少は、A群13.2%、B群17.6%、C群11.9%であった。Grade 3以上の高血糖は、A群2.7%、B群4.2%、C群4.1%とややB、C群に多かった。Grade 3以上の悪心・嘔吐は、A群9.5%、7.4%、B群2%、1.4%、C群2%、1.4%で、B、C群で少なかった。重篤な有害事象(プロトコル期間中あるいは最終化学療法から30日以内の死亡、最終化学療法日から31日以降であるが治療との因果関係を否定できない死亡、Grade 4の非血液毒性のいずれか)発生割合は、A群3.95%、B群7.95%、C群1.32%で有意差はなかった(P=0.73)。

## 8. 有効性

本試験では、有効性のprimary endpointsとして、奏効割合と治療成功期間(Time to treatment-failure: TTF)を設定した。

奏効割合の主たる解析では、標準治療のA群と比較して、B+C群が上回るかどうかを検証した。全適格例を対象とした奏効割合は、A群で、46.0%(95%CI 37.8-54.3)、B+C群で57.3%(95%CI 51.4-63.0%)であり、A群と比べてB+C群が優っていた(P=0.027)。なお、B群の奏効割合は62.1%(95%CI 53.6-70.0)、C群の奏効割合は52.7%(95%CI 44.4-60.9)であった。

もうひとつのprimary endpointであるTTFの定義は、登録日からあらゆる原因による死亡、増悪、治療中止のうちもっとも早いものまでの期間である。ただし、1例(No.418)の治療中止日が欠損でイベント日を決定できなかったため、「定義1:TTFは欠損とし解析に用いない」、「定義2:死亡日でTTFイベントとし、TTFを「死亡日 - 登録日 + 1」とする、「定義3:最終無増悪確認日で打ち切りとしTTFを最終無増悪確認日 - 登録日 + 1」とする、「定義4:治療開始日で打ち切りとしTTFを治療開始日 - 登録日 + 1」とする、の4つの定義により感度解析を行った。その結果、各定義によってTTFの結果は変わらなかったため、最も保守的に計算する定義3を採用した。全適格例のTTFの中央値は、A群で8.77か月、B+C群で9.26か月であり、統計学的有意差は認めなかった(P=0.82)。なお、B群のTTFは10.22か月、C群のTTFは8.67か月であった。

また、有効性のsecondary endpointは全生存期間であり、全適格例の全生存期間中央値は、A群で2.19年(95%CI 1.80-3.00)、B+C群で2.23年(95%CI 1.95-2.61)であり統計学的有意差は認めなかった(P=0.86)。なお、全生存期間中央値はB群では2.14年(95%CI 1.68-2.77)、C群では2.29年(95%CI 1.95-2.95)であった。

なお、QOLは、コンプライアンスが低かったため1997年に調査中止となり解析は行なわなかった。

## 9. 考察

### <有効性>

Primary endpoint の奏効割合に関しては、標準治療の ACT 療法に比べて、試験治療である ACTM 療法が優っていたが、治療成功期間、全生存期間に差は認めなかった。予測よりも、奏効割合がやや低かった理由は、ホルモン受容体陽性患者が少なかった(全体の約 1/3)であったためと考えられる。また、奏効割合の差は 11.3%であり、この程度の奏効割合の改善が TTP、OS に反映されるのは困難であったと考えられる。

この試験が実施された当時は転移性乳がん(進行再発乳がん)の標準治療は内分泌化学併用療法の ACT 療法であった。しかし、1998 年に報告されたメタアナリシス(J Clin Oncol 16: 3439-3460, 1998)では化学療法単独に比較して、内分泌化学併用療法では全生存期間の延長が認められなかったため、この報告以降、内分泌化学併用療法は、標準治療と見なされなくなった。また、1980~1990 年代にはホルモン受容体陽性患者に対して、内分泌療法と、化学療法とを比べた複数のランダム化比較試験が行われたが、いずれも全生存期間に差を認めていない(Cochrane Database Syst Rev.2003; (2): CD002747)。本試験は、ホルモン受容体の陽性陰性を問わず、全ての転移性乳がん(進行再発乳がん)を対象としたが、1990 年代後半からは、ホルモン受容体陽性患者には、まず内分泌療法単独を行い、内分泌療法に耐性になった後、化学療法単独を行なうことが標準治療となった。

### <安全性>

本試験期間中の死亡が 5 人あり、治療関連死の可能性は否定できない。本試験当時は、有害事象報告が徹底されず、詳細が不明である。また、二次悪性腫瘍の発生が 11 人あった。そのうち、MDS が 2 人あり、化学療法による二次性白血病/MDS が疑われる。本試験当時は、経口 CPA が用いられたが、近年では、経口 CPA は二次性白血病/MDS が多いことが危惧され、使われることが少なくなっている。血液毒性の主なものは、白血球、好中球減少であり、Grade 3 以上が 10-17%程度に認められたが、重篤な感染症は認めなかった。非血液毒性の主なものは、悪心、嘔吐であった。

ADM の Dose Intensity 解析では、実際に投与された ADM 総投与量をプロトコール規定の総投与量で除したものを計算したが、A 群、B 群、C 群の各患者の Dose Intensity の平均はそれぞれ、0.83、0.95、0.89 であった。術前の ADM 総投与量が欠損していたため、過小評価されている可能性があると考えられる。

## 10. 結論と今後の方針

本試験の結果、ACTM 療法は、ACT 療法に比べ、奏効割合は優っていたものの、治療成功期間や全生存期間に差はなかった。現在では、標準治療として内分泌化学療法は行われていないため、標準治療に影響することはないものと思われるが、JCOG 乳がんグループとして、転移性乳がん(進行再発乳がん)に対する初めての大規模臨床試験であり、455 人の患者が登録された。この試験の後、内分泌療法耐性の転移性乳がん(進行再発乳がん)を対象として、JCOG9802 試験(AC vs. Docetaxel vs. AC/Docetaxel 交代療法)が行われた。

本試験単独では論文公表はなされていない。本来であれば、2000 年追跡終了後、速やかに論文文化すべきであったが、1990 年代後半より内分泌併用化学療法が標準治療とみなされなくなったこともあり、この研究を論文化するモチベーションが低下してしまった。その結果、最終解析レポートの発行も遅れることとなってしまった。しかし、2011 年に JJCO (Japanese Journal of Clinical Oncology) に掲載された総説に JCOG9114 の結果が含められた。

## 11. その他の考察

本試験の適格規準は、前治療として、ADM、CPA、TAM、MPA の投与がなされていない患者であったが、前治療歴を有することについての不適格例の登録が 10 人も認められた。この時代の参加医師の臨床試験に対する認識はそれほど高くなかったと考察される。また、最終的に未回収 CRF が 1 人

の患者であり、患者背景情報、有害事象などに、かなり多くの欠損が認められた。加えて、予定登録数の集積が終了しているにもかかわらず、特別の理由なく、登録が延長されたことは、不要な患者が登録されたこととなり、倫理的にも問題ともなり得ると考えられる。これらの原因としては、この時代の JCOG 試験は、データセンターによる管理や中央モニタリングが行われていなかったことによることも一因であったと思われるが、研究事務局や、研究代表者も、責任をもって試験の進捗を把握し、適切に判断すべきであったと考えられる。

データの質を高め、参加患者の不利益を減らすためにも、臨床試験の管理、モニタリングは重要であると考えられる。

最終解析レポート提出終了(2012年2月)から、総括報告書作成まで大幅な時間がかかってしまった。研究事務局の不手際であった。

以上