

0. 試験の概要

研究課題：ホルモン陽性 Stage II, IIIA, 閉経後乳癌に対するエキセメスタン 24 週間術前治療の有用性の検討（臨床第 II 相試験）

0.1. 目的

本研究は、Stage II, IIIA の閉経後ホルモン陽性原発性乳癌を対象に、アロマターゼ阻害剤エキセメスタンを用いた術前ホルモン療法 24 週間連続投与の腫瘍縮小効果および安全性を検討し、その臨床的有用性を検証することを目的とする。

また、腫瘍縮小効果予測、病理組織学的効果と長期予後予測に関係する臨床病理学的マーカー、分子生物学的マーカーを検索することを副次目的とする。

0.2. 評価項目

1) Primary endpoint

- (1) エキセメスタン 24 週連続投与の腫瘍縮小効果：16 週連続投与時点での腫瘍縮小効果との比較において、24 週連続投与の腫瘍縮小効果を検証する。
- (2) 有害事象の発生：安全性を検証する。

2) Secondary endpoint

- (1) 生存期間および無再発生存期間：16 週, 24 週投与後の腫瘍縮小効果との相関性を検討する。
- (2) 臨床的有用性：乳房温存手術の割合, 腋窩リンパ節転移陽性率（エキセメスタン治療前の評価との比較における減少度）, 局所再発率
- (3) 腫瘍縮小効果と長期予後予測に関係する臨床病理学的マーカー, 分子生物学的マーカーの探索（同目的のために腫瘍組織を対象にした mRNA 研究, 腫瘍組織および患者血液を対象にした蛋白質研究を施行する。Genomic DNA は研究の対象としない。）
- (4) 病理組織学的効果
- (5) Ki-67 ならびにアポトーシスマーカー（TUNEL, bcl-2, M30 等）の治療による変化

0.3. 対象症例

ER+ and/or PgR+の Stage II, IIIA の閉経後の浸潤性乳癌症例

1) 主要適格基準：

- (1) 針生検あるいは組織生検で確認された浸潤性乳癌（小葉癌および粘液癌は除く）

- (2) T2-T3, NO-2, MO
- (3) ER もしくは PgR の少なくともどちらかが免疫組織染色にて陽性（10%以上の陽性細胞）
- (4) Her2 発現の状況が免疫組織学的検索法あるいは FISH（fluorescence in situ hybridization）法によって検索される症例（登録時結果未着も可）
- (5) 前治療を施行していない症例
- (6) PS 0-1
- (7) 術前治療により手術術式の改善が期待される次のいずれかの症例
 - (i) 乳房部分切除の適応があるが断端陽性の危険性や整容性に問題があると判断される症例
 - (ii) 乳房全切除が適応と判断される症例
- (8) 腋窩リンパ節転移の有無は問わない。ただし、治療前腋窩リンパ節転移陽性の確定は可能な限り細胞診あるいは組織診によって行う。エキセメスタン治療前あるいは治療後にセンチネルリンパ節生検を施行し、転移の有無によって腋窩郭清を選択することは可とする。
- (9) 55 歳以上 79 歳以下で閉経後基準として次のいずれか一つを満たす症例
 - (i) 1 年以上の無月経
 - (ii) 両側卵巣摘出、放射線照射による閉経
 - (iii) FSH 30mIU/ml 以上かつ E2 10pg/ml より下
- (10) 研究目的での生検組織、摘出組織、血液の提供が可能な症例
- (11) 肝機能が保たれている症例（AST, ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下）
- (12) 手術療法、術前化学療法、術前ホルモン療法、その他を考慮したうえで術前ホルモン療法の適応があると主治医が判断する症例
- (13) 本人より文書による同意が得られている症例

0.4. 治療

- 1) エキセメスタン 25mg/day の 16 週間投与を行う*。
- 2) 効果判定を行う。
 - (1) 触診計測、超音波計測（以上は必須）および主治医が希望する画像診断法にて病巣計測を行う。なお、長径 4cm を超える病巣は超音波と、CT あるいは MRI にて計測する。この場合、フォローアップ検査は超音波と CT あるいは MRI を行い、総合的に効果判定を行う。
 - (2) 結果を 2 方向計測で記録する*。複数病変がある場合は標的病変を 5 つ以内で定め、測定する。効果判定は非標的病変も考慮して行う。この場合、個々の腫瘍の位置が特定できるようにカルテに明記する（例：時計表示および乳頭からの距離で記載；腫瘍 1：1 時の方向、乳頭から 3cm）。記録された 2 方向計測のうち、各病変の長

径の和を治療開始前と比較して、効果判定を確定する。

CR: 消失, PR: 30%以上縮小, PD: 治療開始時の 20%増大あるいは新病変出現,

SD: これ以外 (PD 規定以外は RECIST 準拠)

☆試験終了後, WHO 基準での評価も可能にするために 2 方向計測記録を残す。

3) 効果判定による治療の決定

- (1) PD の場合: 試験治療を中止し, 手術もしくは他の治療法を行う。
- (2) CR, PR, あるいは SD の場合: さらに 8 週間の治療を術前まで継続する。
- (3) CR, PR, SD いずれかの症例は治療終了後, 適切な手術を施行する。乳房温存手術の場合, 癌細胞の切除断端への遺残がないように手術を施行する (断端の判定は施設基準によるが, 判定方法をあらかじめ登録しておく。)

*; 全期間において 4 週毎触診による計測を行い病巣の状態を確認すること。PD の場合は試験治療を中止する。PD 症例で次治療が手術以外の場合は, できるだけ針生検を行う。PD 症例の補助ホルモン療法薬は規定しない。

4) 術後の治療

- (1) 術後補助ホルモン療法としてエキセメスタン[®]を, 術前とあわせ合計 5 年間以上投与する。
- (2) 適宜, 施設基準に応じてホルモン療法以外の薬物療法, 放射線療法を行う。

0.5. 目標症例数

110 例

これまで報告されたアロマターゼ阻害剤による術前ホルモン療法の治療成績から, 治療 16 週時点での奏効率 (CR+PR) を 40%と仮定した。16 週時点での奏効症例のうち 2% 相当 (全体の) が SD へ移行, SD であった症例の 12%が PR, CR となり, 24 週時点で 50%の奏効率となると仮定し, これをマクネマー検定により, 検出力 80%, 有意水準 5% で検証するために必要な症例数は 100 例となる。

16 週投与時点までで PD となる症例が 5%前後, 有害事象などによるプロトコル治療継続不可例を 5%前後と考え, 予定症例数を 110 例とした。

0.6. 試験期間

(1) エントリー期間:

2006 年 3 月~2007 年 8 月

(2) 観察期間:

登録最終症例の術後 10 年後まで

JFMC34-0601 付随研究

0. 試験の概要

研究課題：ホルモン陽性 Stage II，ⅢA，閉経後乳癌に対するエキセメスタン 24 週間術前治療の有用性の検討（臨床第Ⅱ相試験）の付随研究（トランスレーショナルリサーチ）

0.1. 研究目的

1) 主目的

ホルモン陽性 Stage II，ⅢA，閉経後乳癌を対象にした，アロマターゼ阻害剤による術前ホルモン療法 of 臨床的効果（腫瘍縮小・長期予後改善），組織学的効果の予測を目指した分子マーカーの同定

2) 副次目的

- (1) アロマターゼ阻害剤による副作用発現と相関する血清中分子マーカーの同定
- (2) アロマターゼ阻害剤の腫瘍組織中，血清中作用メカニズムの解明

0.2. 対象

“ホルモン陽性 Stage II，ⅢA，閉経後乳癌に対するエキセメスタン 24 週間術前治療の有用性の検討（臨床第Ⅱ相試験）”に参加した患者で，研究用に腫瘍組織の一部と血液の提供が可能であった症例。

0.3. サンプルと研究対象

- (1) 治療前針生検組織
 - mRNA 発現
 - 蛋白質発現
- (2) 治療後手術標本からの針生検組織
 - mRNA 発現
 - 蛋白質発現
- (3) 治療前，中，後に採取された血清
 - 蛋白質発現

0.4. 評価項目

- (1) 細胞増殖，細胞死に関するマーカーの発現（Ki-67，TUNEL，bcl-2，M30 など）
- (2) 細胞の走化性や遊走能に関するマーカー（cathepsin L2，HDAC6，MMP11，acetylated tubulin など）
- (3) ホルモン，膜受容体関連因子の発現（ER α ，ER β ，PgR，AR，Her2，EGFR，AKT，p-ER α など）

- (4) 大規模マイクロアレイ (affimetrix) による包括的発現探索
- (5) エストロゲン応答性遺伝子群の発現解析 (3次元マイクロアレイチップ (オリンパス))
- (6) CIPHERGEN ProteinChip System 4000™ などを中心とした蛋白質解析システムによる発現プロファイル探索
- (7) その他 (一部施設でのみ実施。別途計画書, 同意文書作成)

0.5. 試験期間および予定症例数

- 1) エントリー期間:

2006年3月~2007年8月

- 2) 観察期間:

登録最終症例の術後10年後まで

- 3) 症例数

110例

*施設により提供されるサンプルの種類が異なる。ホルマリン固定パラフィン包埋標本は必ず提出。