

平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業（革新的がん医療実用化研究事業）

「乳がん術後の適切なフォローアップに関する研究」

総括研究報告書

再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの

比較第 相試験

Intensive vs. standard post-operative surveillance in high risk breast cancer patients

(INSPIRE)

研究代表者 増田 慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科医長・乳腺外科科長

研究協力者 北條 隆

国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 医長

研究要旨 再発高リスク乳癌を対象に、現在の標準フォローアップ法よりも、全身 CT 検査などを加えたインテンシブフォローアップ法の意義を検証する、「再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第 相試験(JCOG1204 試験)」を策定し、2014 年から症例登録を開始している。JCOG 乳がんグループの全 36 施設が参加する多施設共同研究である。登録促進策の工夫に知恵を絞っている。

#### A．研究目的

乳癌根治術後の標準的なフォローアップは定期的な問診・視触診・マンモグラフィであるが、国内外ともに、エビデンスに乏しいまま、定期的な CT、MRI、骨シンチ等を行うインテンシブなフォローアップを積極的に行っている施設も多く存在する。インテンシブフォローアップは、再発の早期診断と早期治療により生存期間の延長に寄与する可能性がある反面、患者・医療者双方の手間やコスト、放射線被曝、偽陽性診断による過剰診療といったデメリットもあり、インテンシブフォローアップがそれらのデメリットに見合う生存期間延長効果を真に有するか否かはランダム化比較試験による検証が必要である。

本研究は、乳癌根治術後の再発高リスク患者を対象（術後 5 年の再発割合が 30%以上と

推定される条件を設定）とし、インテンシブフォローアップが、標準フォローアップに対して全生存期間において優れているか否かを検証することを目的とする。

#### B．研究方法

##### (1) 研究組織

本研究は、JCOG 乳がんグループの全 36 施設において実施する。研究協力者の北條隆（試験の学術面での統括を行う）および研究代表者の増田慎三（試験を円滑に進めるための事務的な支援を含めた全体的なサポートを行う）を研究事務局、研究分担者の岩田広治を試験の責任者とする。その他の研究分担者は、JCOG 乳がんグループの一員として、本試験の患者登録、プロトコールに沿った診療、Case Report Form によるデータ提出を行う。

JCOG では登録中/追跡中のすべての試験に対して JCOG データセンターによる年 2 回の中央モニタリングが行われており、登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等がモニタリングされ、問題点が参加施設にフィードバックされる。

#### 【分担研究者】

岩田広治（愛知県がんセンター中央病院乳腺科）：JCOG乳癌グループ代表の立場で試験計画・実施

田村研治（国立がん研究センター中央病院、乳腺・腫瘍内科、早期臨床研究センター先端医療科通院センター）：試験計画・実施

藤澤知巳（群馬がんセンター 乳腺科）：試験計画・実施

原文堅（国立病院機構四国がんセンター、乳腺科・化学療法科）：試験計画・実施

井上賢一（埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科）：試験計画・実施

## (2) 研究計画

JCOG乳がんグループによる第III相ランダム化比較試験（JCOG1204）として計画した（UMIN000012429）。再発高リスク患者を対象に、標準フォローアップ（定期的な問診・視触診と年 1 回のマンモグラフィ・腫瘍マーカー検査のみ）と、インテンシブフォローアップ（来院毎の腫瘍マーカー検査、各種画像検査の追加）にランダムに割り付けて経過観察する。

Primary endpointは全生存期間（初回手術からの生存期間）、secondary endpointsは無病生存期間、無再発生存期間、無遠隔再発生存期間、サブタイプ別全生存期間、検査実施回数、検査施行達成割合（インテンシブフォローアップ群のみ）、有害反応発生割合である。

## (3) 試験対象患者像

乳癌根治手術が実施できた 20 歳～70 歳の再発高リスク患者。再発高リスク患者は以下のように定義した。この条件を満たす場合、術後 5 年の再発割合が 30%以上と推定される。

## 術前薬物療法を受けていない場合

ER（エストロゲンレセプター）陽性で腋窩リンパ節転移 4 個以上

ER 陰性で腋窩リンパ節転移 1 個以上

## 術前薬物療法を受けていた場合

薬物療法前 ER 陽性で術後病理検査で腋窩リンパ節転移 4 個以上

薬物療法前 ER 陰性で術後病理検査で原発巣もしくは腋窩リンパ節に浸潤癌の遺残を認める。

## 【ランダム割付とフォローアップ】(図 1)

上記患者を、施設、ER 陽陰性、HER2 陽陰性、術前化学療法の有無を割付調整因子として最小化法を用いて A 群と B 群にランダム割付し、それぞれのフォローアップを行う。

### A 群：標準的フォローアップ

問診・視触診：手術後 3 年目までは 3 か月毎、4-5 年目までは 6 か月毎

マンモグラフィ：手術後 5 年目まで 12 か月毎

腫瘍マーカー：手術後 5 年目まで 12 か月毎

### B 群：インテンシブフォローアップ

問診・視触診、腫瘍マーカー：手術後 3 年目までは 3 か月毎、4-5 年目までは 6 か月毎

マンモグラフィ：手術後 5 年目まで 12 か月毎

胸部 CT、腹部 CT、骨シンチ、頭部 MRI または CT：術後 3 年までは 6 か月毎、4-5 年目までは 12 か月毎（PET/CT で胸部・腹部 CT、骨シンチの代用可）。

## (4) 登録数設定根拠と研究期間

インテンシブフォローアップ群に 7 年生存割合で 5%の上乗せがあればインテンシブフォローアップに臨床的な意義があると考えた（標準的フォローアップ群に対するインテンシブフォローアップ群のハザード比：0.81）。片側有意水準  $\alpha$ 5%、検出力 80%、登録期間 3 年、追跡期間 7 年として各群 850 名、両群 1700 名を予定登録数とした。総研究期間は 10 年。

## (5) 倫理的配慮

JCOGにおける研究の科学性・倫理性の監視体制の下、乳癌の専門医として十分な診療実績を有する医師が在籍する基幹病院のみが参加する。各施設でのIRB承認後、患者本人から文書で自発的同意を得る。データベースのセキュリティを確保し、個人情報厳守する。

### C . 研究結果

2014年1月から症例登録開始されているが、2015年1月末現在で、96例の登録にとどまる(図2)。36施設中、1施設を除き、IRB承認手続きが今年度中に終了し、全施設の足並みがそろい、徐々にではあるがペースが上向きになってきている。

登録促進の目的で、診察室で用いてもらう説明補助パウチの作成、ポケット版プロトコルの作成、患者説明補助資料として数枚の資料を作成した。また、施設訪問を実施し、実務担当者への試験の意義、実施にあたり具体的な手順などの確認を行い、参加施設の意識向上を図った。各施設からのQ&Aを全施設に周知する目的でQAリストも事務局で作成し、定期配信を行っている。

またホルモン感受性(ER)の低い乳癌は、その予後がいわゆるトリプルネガティブ乳癌と近似することから、ER 1~9%の弱陽性の症例の適格基準を、ER陰性のリスク評価を合わせるプロトコル改訂を行った。

試験進捗に関する問題点の整理と解決策の検討を、2014/12と2015/2にコアメンバー会議にて行った。

### D . 考察

本研究から期待される効果は、インテンシブフォローアップ群の全生存期間における優越性が証明された場合、再発の早期発見が生存期間の延長に寄与することが示され、乳癌術後患者の予後改善が得られること、また、エ

ビデンスに基づいて患者さんに検査の意義を説明することが可能になり、多くの乳癌術後患者に恩恵を与えることである。一方、インテンシブフォローアップ群の優越性が証明されなかった場合は、現在エビデンスなく、多くの乳癌患者に対して行われているインテンシブフォローアップの意義が否定され、不要な検査を減らすことができ、年間約 1.4 億円の医療費の削減が見込まれる。

2014 年度は試験開始年にあたり、登録スピードが軌道にまだ十分に乘っていない状態であるが、完遂に向け、次年度以降、適格性を満たす患者のスクリーニング漏れがないように、スクリーニング名簿などを活用し、積極的な登録を進めていきたい。

### E . 結論

JCOG1204 試験のスタート年としてはまずまずの立ち上がりと考える。試験デザイン論文の細工性を行い、投稿中である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 北條 隆: JCOG1204, INSPIRE Trial.(再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第 相試験) Cancer Board 7(2), 166-167, 2014.
2. Kataoka A, Masuda N, et al. Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in Japanese Breast Cancer Society supported study. Breast Cancer. 21(6): 643-650, 2014.
3. Masuda N, et al. A phase II study of metronomic paclitaxel/ cyclophosphamide/capecitabine followed by 5-fluorouracil /epirubicin /cyclophosphamide as preoperative

chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing /HER2 negative primary breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 74(2): 229-238, 2014.

4. Kimura M, Masuda N, et al. Phase randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer. *Breast Cancer*. 21(3): 275-283, 2014.
5. Niikura N, Masuda N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 147(1): 103-112, 2014.
6. Takada M, Masuda N, et al. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat*. 145(1): 143-153, 2014.
7. Hayashi N, Masuda N, et al. Prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients who develop brain metastasis: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 149(1): 277-284, 2014.

## 2. 学会発表

1. Masuda N, Iwata H, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer: A multicenter cohort analysis. ESMO2014 @Madrid, poster

presentation(364P), September, 2014.

2. Hayashi N, Masuda N, et al. Prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients who develop brain metastasis: A multicenter retrospective analysis. SABCS @San Antonio, December, 2014.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし