

Hortobagyi が提唱した転移・再発乳がん治療のアルゴリズムに則り行われる(1)。ホルモン感受性があり、かつ軟部組織や骨転移、あるいは内臓転移であっても差し迫った生命の危険（広範な肝・肺転移、がん性リンパ管症など）がない場合は内分泌療法から開始する。この一次内分泌療法が奏効した場合は、無効になるまで治療を継続する。増悪時には二、三次内分泌療法を行う。内分泌療法が奏効しない場合もしくは内分泌療法を行い尽くした場合には、化学療法に移行する。また、ホルモン感受性がない場合もしくはホルモン感受性があっても差し迫った生命の危険がある内臓転移の場合には、化学療法を一次治療より行う。HER2 陽性の場合には抗 HER2 療法を併用する。

化学療法では、抗HER2薬と化学療法の併用を中心としたレジメンが実施される。これらにより、一次治療では通常タキサン系薬剤との併用が行われ、30-70% の奏効率が期待でき、腫瘍縮小に伴い症状の緩和が得られる。しかしながら、治癒は困難であるため、一次治療で一時的に腫瘍縮小が得られても、ある時点で耐性を獲得し再増大する。その際、二次治療としては、一次治療で使用されなかった化学療法薬剤の使用と抗HER2薬の併用が推奨される。二次治療以降ではT-DM1単剤の有効性が示されている。T-DM1単剤の奏効率は40-60%である。Best supportive careと比較した臨床試験がないため、化学療法薬によりQOLを損ねないよう、慎重な化学療法薬の選択が必要である。

2.2. HER2 陽性進行・再発乳がんにおける T-DM1 の位置づけ

T-DM1 はトラスツズマブと emtansine というチューブリン重合阻害剤をリンカーで結合させた薬剤である。トラスツズマブ 1 分子あたり emtansine が 3.5 分子結合する。T-DM1 は HER2 に結合し、T-DM1 と HER2 の複合体として腫瘍細胞内に取り込まれる。腫瘍細胞内で抗体部分が分解されて emtansine としての抗腫瘍活性を発現し細胞死を誘発する(2)。T-DM1 抗腫瘍効果は二つのメカニズムを通じて発揮される。1 つめは、トラスツズマブの生物学的効果であり、HER2 を通じたシグナル伝達経路の阻害と ADCC 活性による。2 つめは細胞傷害性薬剤である emtansine の効果であり、細胞内で抗体部分が分解されたあと細胞周期の停止、アポトーシスを通じて細胞死を誘発する。

T-DM1 を用いて行われた単群の第 2 相試験はトラスツズマブ既治療の HER2 陽性転移性乳癌に対して T-DM1 を投与した TDM4258g 試験(n=112)、アンスラサイクリン、タキサン、カペシタビン、トラスツズマブ、ラパチニブ既治療の HER2 陽性転移性乳癌に対して T-DM1 を投与した TDM4373g 試験(n=112)、トラスツズマブ既治療の HER2 陽性転移性乳癌に対して T-DM1+Pertuzumab を投与した TDM4373g 試験(n=58)がある。いずれの試験も主要評価項目は奏効率で、それぞれ 26.9%(中央判定で HER2 陽性とされた症例群では 33.8%)、33.6%(同じく 40.5%)、35.7%であった(3, 4)。

HER2 陽性局所進行再発もしくは転移性乳がんに対する二次治療以降の T-DM1 の効果を確認した試験が EMILIA 試験である。タキサンおよびトラスツズマブによる治療歴のある対象症例 980 例が T-DM1 群とカペシタビン+ラパチニブ群に 1:1 に割り付けられた。主要評価項

目である無増悪生存期間で 9.6 ヶ月対 6.4 ヶ月(ハザード比 0.65; 95%CI 0.55-0.77; $p < 0.0001$)と T-DM1 群が有意に優れていた。また、生存期間の有意な改善も示されている(5)。この結果から、T-DM1 は二次治療でのラパチニブ+化学療法に対して優れる傾向を示しており、二次治療での標準治療と考えられる。

TH3RESA 試験は 2 レジメン以上の抗 HER2 治療を受けた 602 例を主治医選択群(198 例)と T-DM1 群(404 例)に 1:2 にランダムに割り付けた第 3 相試験である。主治医選択群の 44 例が T-DM1 にクロスオーバーしている。観察期間中央値は 7.2 ヶ月で、主要評価項目である無増悪生存期間 (Progression free survival; PFS) で 6.2 ヶ月 対 3.3 ヶ月(ハザード比 0.552; 95%CI 0.369-0.826; $p=0.0034$)と T-DM1 群で有意に延長した(6)。サブグループ解析では、ホルモン受容体のステータスに関わらず T-DM1 群で良好な PFS を示した。これから、T-DM1 は三次治療以降においても標準治療と位置づけられた。

第 3 相試験の MARIANNE 試験では、HER2 陽性転移性乳がんに対する一次治療として 1092 例が、トラスツズマブ+タキサン系抗がん剤、T-DM1+Pertuzumab、T-DM1+プラセボの 3 群が比較されている。主要評価項目は無増悪生存期間で、2017 年頃に結果が発表される予定である(7)。MARIANNE 試験の結果次第では、一次治療として T-DM1 単剤もしくは T-DM1+ペルツズマブ併用療法がオプションとなる可能性がある。

2.3. 本試験の目的と意義

これまでの臨床試験の結果から、HER2陽性転移性乳癌に対しては一次治療としてトラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセルの併用療法が標準治療となっている。ペルツズマブの使用が困難と考えられる症例に対してはトラスツズマブ+タキサン系薬剤がオプションとして考えられる。MARIANNE試験の結果が発表されれば、T-DM1単剤もしくはT-DM1+ペルツズマブ併用療法がオプションとなる可能性がある。二次治療ではT-DM1が標準治療である。三次治療以降でもT-DM1治療歴がなければT-DM1が標準治療である。その他の選択肢としては、トラスツズマブと化学療法の併用、ラパチニブ+カペシタビンなどが挙げられる。添付文書によるT-DM1に特徴的な重篤な有害事象として、間質性肺炎(1.1%)、心障害(1.6%)、過敏症(1.4%)、静注反応(1.2%)、肝機能障害(28.2%)、血小板減少症(29.3%)、末梢神経障害(16.9%)が挙げられる。これらの有害事象のうち、肝機能障害や血小板減少の機序は明らかとなっていない。

T-DM1の代謝経路として、次の二つが考えられている。一つは他の抗体薬と同様T-DM1として通常のIgG1と同様な代謝を受ける経路である。もう一つは、生体内でリンカー部分が開裂し、DM1やDM1を含む物質が遊離する経路である。生体内のDM1はトラスツズマブと比べて速く代謝されることが知られているが(8)、実際のリンカー部分の開裂がどの程度生じるかについては知られていない。リンカーの開裂の程度が有害事象に関わっている可能性があり、T-DM1、トラスツズマブ、DM1の血中濃度を測定することにより開裂の程度をモニタリングし、有害事象予測を行える可能性がある。

血中濃度は、これまで当センター研究所で様々な薬物濃度を測定してきた、液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC-MS/MS) を用いて測定する。LC-MS/MSでの測定の評価は、Genentech社で開発された測定系 (高速液体クロマトグラフィーおよびELISA法) との比較で行われるべきであるが、企業秘密であり困難である。そのため、T-DM1の第I相試験で行われた薬物動態解析の結果 (8) との比較によって新規測定系 (国立がん研究センターと島津製作所産学連携研究室との共同研究成果) の有用性を確認する。なお、測定は、国立がん研究センター研究所にて行われるため、技術協力を行う島津製作所の担当者が検体を取り扱うことはない。

近年の研究の成果から、ADCC活性の制御にはMyeloid derived suppressor cells(MDSCs)などの免疫抑制細胞が関与すると考えられているが(9, 10)、実際のがん患者における免疫細胞のポピュレーション変化を解析し、治療効果やADCC活性との相関を追跡した報告はない。T-DM1の抗腫瘍活性のうち、トラスツズマブ部分によるものはADCCを介して行われると考えられている。T-DM1投与患者においてADCC活性および、それを制御する血液中の免疫担当細胞の各ポピュレーションについて経時的にモニタリングを行い、ADCC活性や各種免疫担当細胞の数量と治療効果の相関を検討することにより治療効果の予測因子の発見につながる可能性がある。当センター研究所臨床薬理部門で免疫応答の新規測定系を確立しており、その測定系を用いる。

2.4. 試験参加に伴って予想される利益、不利益

T-DM1 薬物動態の新規測定系および免疫応答の測定系が確立されれば、将来的に薬物動態関連因子、薬物感受性関連因子などの特徴、免疫反応の特徴と、効果および毒性との相関を検討できるようになることが期待される。これらの測定は、個別投与設計法の基盤構築を促進し、治療成績の向上や医療資源の節約が期待できる。なお、当該研究に同意いただく患者には、直接的な利益はない。

本試験参加により生じる不利益は、薬物動態検査を行うために入院または来院を必要とすること、有害事象観察のための来院が必要なことである。これらは必要最小限として患者のなるべく負担にならないように配慮するとともに、有害事象の発生には細心の注意を払うように配慮する。T-DM1の投与量、投与方法は、添付文書に準じて行うものであり、本研究での有害事象発生がこれまでの報告に比べ著しく上昇する可能性は少ないと考える。また、本研究で提供を受ける検体は、薬物血漿中濃度測定用の採血は5mLと(計15mL)、免疫モニタリングの末梢血10mL(計30mL)であり被験者の健康に対する影響はきわめて小さいものと考えられる。

3. 試験のコホート

本試験では、1つのコホートを設定する。

薬物血中濃度 3 ポイント測定（投与前、投与直後、投与後 21 日）+ 免疫モニタリング 3 ポイント（投与前、投与直後、投与後 21 日）

4. 試験の評価項目

- 1) 薬物血中濃度測定
新規測定系を用いた血漿中の T-DM1 薬物血中濃度測定
- 2) 免疫モニタリング
抗体依存性細胞障害活性の解析
骨髄由来抑制細胞の解析
- 3) 効果・毒性と薬物動態、免疫応答の相関の探索的検討
T-DM1 薬物動態、免疫応答と抗腫瘍効果および毒性の相関解析

5. 症例選択基準

5.1. 適格基準

- a) 組織学的に浸潤性乳がんの診断がなされている
- b) 免疫組織化学または ISH 法で HER2 陽性が確認されている
- c) 切除不能局所進行例（T4 初発例）、遠隔転移例もしくは再発例
- d) 前治療歴は問わない
- e) T-DM1 投与歴がない
- f) 同意取得年齢が 20 歳以上
- g) ECOG Performance status が 0-2
- h) 前治療（化学療法、放射線治療、ホルモン治療）から 3 週間以上経過している
- i) 登録 7 日以内の測定データにより、以下の主要臓器機能が保たれている
 - ・好中球 1,500/mm³ 以上
 - ・血小板 100,000/mm³ 以上
 - ・ヘモグロビン 9.0g/dL 以上
 - ・アルブミン 2.5g/dL 以上
 - ・総ビリルビン 1.5 x 施設基準値上限以下
 - ・AST および ALT 2.5 x 施設基準値上限以下
 - ・アルカリホスファターゼ 2.5 x 施設基準値上限以下（骨転移を伴う場合は 5 x 施設基準値上限以下）
- j) 登録 28 日以内の心臓超音波検査で左室駆出力 (LVEF) 50% 以上
- k) 本人により文書による同意が得られている

5.2. 除外基準

- a) 症状を有する脳転移を有する患者
- b) 排液などの処置の必要な体腔液（胸水、腹水、心嚢水）を有する患者。ただし、癒着剤の投与などによりコントロール良好であれば登録可能である。
- c) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし、局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内癌）あるいは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）
- d) 治療の施行に重大な支障をきたすと判断される合併症を持つ症例
 - ・コントロール困難な糖尿病のある症例
 - ・活動性の感染症
 - ・胸部レントゲン写真上、明らかな間質性肺炎又は肺線維症を有する患者
 - ・精神神経疾患または精神状態によりプロトコール治療が困難な患者
 - ・慢性の水様性下痢を有する患者
 - ・イレウス、著しい出血傾向、消化管出血を有する症例
 - ・コントロール不良の狭心症および 3か月以内に発症している心筋梗塞、心不全を有する重篤な心疾患合併例
- e) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の患者
- f) その他、担当医師がプロトコール治療への参加が不適切と判断される患者

6. 登録

6.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が適格基準をすべて満たし、除外条件のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項のすべて記入の上、研究事務局へ直接もしくは FAX にて連絡・登録する。

研究事務局 国立がん研究センター 中央病院 乳腺・腫瘍内科/早期・探索臨床研究センター 先端医療科 下村昭彦/田村研治

連絡先：東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3547-5201、 FAX:03-3547-5228

E-mail：ashimomu@ncc.go.jp / ketamura@ncc.go.jp

受付時間 月曜日～金曜日 9時～17時

7. 治療スケジュール

7.1. プロトコール治療

以下の治療を、登録後 14 日以内に開始し、3 週間での治療を 1 コースとして、病勢の進

行、あるいは許容できない毒性が現れるまで継続する。

	day 1	day 21
T-DM1	↓	

T-DM1 3.6mg/kg を第 1 日目に静脈注射する。21 日を 1 コースとし 22 日目以降に 2 コース目を開始する。

併用化学療法薬、支持療法薬については、実地医療として主治医もしくは担当医が判断する。

T-DM1 投与後、下記のスケジュールにて採血を行い、day 1 での T-DM1 薬物動態と治療前後および次コース直前の T-DM1 薬物動態と免疫応答を評価する。

7.2. 試料の採取

本試験において、T-DM1 単剤もしくは化学療法併用による T-DM1 血中動態測定系を評価するために薬物血中濃度の測定を 1 コース目の投与前、投与直後、投与後 21 日に行う。また、免疫モニタリングを投与日および投与後 21 日 (2 コース目投与前) に行う。

1) 薬物検体の採取と保存

T-DM1 投与前、終了直後、投与後 21 日の 3 ポイントで採血を行う。薬物検体の採取はヘモグラム用試験管 (EDTA-2K 入り採血管) にて、毎回 5ml 採血し、速やかに遠心分離機で血漿と血球成分に分離する。分離後血漿 1ml と血球成分をマイクロテストチューブに移し替えて-20℃以下で測定まで保存する。検体採取後速やかに担当者が下記へ持参する。

2) 免疫モニタリング検体の採取と保存

T-DM1 投与前、投与終了直後、投与後 21 日の 3 ポイントで採血を行う。薬物検体の採取はヘパリン入り採血管にて、毎回 10ml 採血し (計 30ml)、別添手順書に従い末梢性単核球を分離する。末梢性単核球はクライオチューブに封入し、凍結処理容器に入れて-80℃で凍結保存する。検体採取後速やかに担当者が下記へ持参する。

送付先 国立がん研究センター中央病院 計画治療病棟支援施設 山下万貴子

連絡先：東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511、FAX:03-3542-3815

3) T-DM1、トラスツズマブ、DM1 の血中濃度測定

高速液体クロマトグラフィーと質量分析計を用いて測定を実施する。測定結果は

既知の薬力学データと比較する。

分析施設（責任者）：

国立がん研究センター研究所 臨床薬理部門 濱田哲暢

4) 免疫モニタリング

フローサイトメーターを用いて、患者血液中の各種免疫担当細胞を測定し、ADCC 活性を測定する。測定の際には陽性対照をおき、測定の精度を担保する。

分析施設（責任者）：

国立がん研究センター 早期・探索臨床センター 先端医療科 北野滋久

■ 7.3. 試料の管理

1) 試料の保存

薬物血中濃度測定用血漿試料は、ヘパリン採血後、速やかに遠心分離を行い同研究室内の（-20℃凍結保存用）保冷庫で保存する。免疫モニタリング用試料は、EDTA 採血後ただちに別添手順書に従い PBMC を分離する。分離した末梢血単核球はクライオチューブに分注し、凍結処理容器に入れて同研究室内の冷蔵庫で保存する。

薬物血中濃度測定用血漿試料および免疫モニタリング用試料の保存期間は、ともに測定終了後 5 年間で予定しているが、もし試料提供患者の同意が得られた場合は、保存期間を延長し試料を保存する。その際、保存試料は研究代表者（研究責任者）のもと、国立がん研究センター中央病院臨床検査部において厳重に管理される。同意が得られなかった場合は、5 年間の保存後に試料の破棄を行う（手順は以下を参照）。

薬物血中濃度測定用血漿試料および免疫モニタリング用末梢血単核球試料の保存量は、本研究の解析で使用した残量すべてとする。

2) 試料の廃棄

試料提供患者より同意の撤回があった場合、検体の取り違いや混入が起きるか、またはそれが強く疑われる場合、その他研究者が廃棄の必要性を認めた場合などには、試料は破棄する。

3) 研究終了後の資料の保存、利用又は破棄の方法

本研究終了後、本研究で収集されたデータは統合データベースとして、研究代表者及び研究事務局が保管する。研究資料原本の保管期間は、研究期間終了日までとするが、匿名化した研究全体の資料については、研究期間終了後も半永久的に国立がん研究センター計画治療病棟支援施設内の鍵付きキャビネットに厳重に保管する。資料の

破棄を希望する患者については除外する。

b) 他の研究への利用の可能性と予測される研究内容

現時点で予測できる研究内容はないが、本研究終了後、本研究で得られた試料を他の研究へ利用する可能性はある。その際は、改めて国立がん研究センター研究倫理審査委員会へ申請を行う。

7.4. 投与スケジュール

7.4.1. 投与量

T-DM1 は以下の基準をもとに投与を行う。

1) 初回治療：

適格基準を満たしていることを確認し、1 サイクルの day1 (C1D1) に T-DM1 3.6mg/kg(体重)を投与する。21 日を 1 コースとし 22 日目以降に 2 コース目を開始する。

2) 2 サイクル以降：

前サイクルで次表に該当する毒性がみられた場合、減量もしくは休薬を行う。

- LVEF > 45%、または LVEF > 40%かつベースラインからの変化 < 10%(心臓超音波検査検査を行っていた場合)
- AST > 施設基準値の 3 倍以下
- ALT > 施設基準値の 3 倍以下
- 総ビリルビン > 施設基準値の 1.5 倍以下
- 血小板 < 50,000/mm³
- 非血液毒性 Grade3 以上

3) 一度 T-DM1 を減量した場合、再増量は許容しない。

7.4.2. T-DM1 の投与方法

成人に T-DM1 として 1 回 3.6mg/kg(体重)を 3 週間間隔で点滴静注する。初回投与時は 90 分かけて投与し、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分まで短縮出来る。

7.4.3. プロトコール治療変更基準

7.4.3.1. 次コース開始基準

新規コース開始時に下記の投与開始基準を満たさない場合は回復するまですべての薬剤を休薬する。新規コース開始にあたっては14日までの延期は許容し、それ以上に延

期した場合は中止とする。

- ・ LVEF > 45%、または LVEF > 40%かつベースラインからの変化 < 10% (心臓超音波検査検査を行っていた場合)
- ・ AST 施設基準値の 3 倍以下
- ・ ALT 施設基準値の 3 倍以下
- ・ 総ビリルビン 施設基準値の 1.5 倍以下
- ・ 血小板 50,000/mm³ 以上
- ・ 非血液毒性 Grade2 以下

7.4.3.2. 減量および中止基準

前サイクルにおいて以下の副作用が発現した場合、減量した上で投与、もしくは中止する。なお、減量は2回までであり、3回目の減量を行わず、プロトコール中止とする。

減量を行う際は、表に従うこと。

- ・ LVEF < 40%、または 40% ≤ LVEF < 45%かつベースラインからの変化 ≥ 10% (心臓超音波検査検査を行っていた場合)
- ・ AST > 施設基準値の 3 倍以下
- ・ ALT > 施設基準値の 3 倍以下
- ・ 総ビリルビン > 施設基準値の 1.5 倍以下
- ・ 血小板 < 50,000/mm³
- ・ 非血液毒性 Grade3 以上

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6mg/kg
1 段階減量	3.0mg/kg
2 段階減量	2.4mg/kg
3 段階減量	投与中止

①心障害

有害事象		処置
40% ≤ LVEF ≤ 45%	ベースラインからの絶対値の変化 < 10%	継続：3 週間以内に再測定を行い、LVEF を確認すること
	ベースラインからの絶対値の変化 ≥ 10%	休薬：3 週間以内に再測定を行い、LVEF のベースラインからの絶対値の変化 < 10% に回復しない場合は中止すること

LVEF<40%	休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<40%が認められた場合は中止すること
症候性うっ血性心不全	中止

②肝障害 (AST, ALT 増加)

Grade		処置
Grade 2 (>3-5xULN)	減量せず継続	※AST または ALT>3xULN かつ総ビリルビン>2xULN の場合は中止すること
Grade 3 (>5-20xULN)	休薬:Grade 2 以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4 (>20xULN)	中止	

③肝障害 (高ビリルビン血症)

Grade		処置
Grade 2 (>1.5-3xULN)	減量せず継続	※AST または ALT>3xULN かつ総ビリルビン>2xULN の場合は中止すること
Grade 3 (>3-10xULN)	休薬：Grade 2 以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4 (>10xULN)	中止	

④血小板減少症

Grade	処置
Grade 3 (<50,000-25,000/mm ³)	休薬：Grade 2 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、減量せず再開可能
Grade 4 (<25,000/mm ³)	休薬：Grade 2 以下 (75,000/mm ³ 以上) に回復後、1段階減量して再開可能

⑤末梢神経障害

Grade	処置
Grade 3, 4	休薬：Grade 2 以下に回復後、減量せず再開可能

7.4.4. プロトコール治療中止基準

下記のいずれかに該当する場合は、プロトコールを中止し、中止年月日、中止理由を調査表に記載する。

- 1) 明らかな病状の進行が認められた場合

- 2) 合併症の発症または増悪により、担当医師がプロトコール治療の継続を困難と判断した場合
- 3) 有害事象により担当医師がプロトコール治療の継続を困難と判断した場合
- 4) 患者が投与中止を希望した場合
- 5) 登録後に不適格であることが判明した場合
- 6) 中止基準に該当した場合
- 7) その他の理由で、担当医師がプロトコール治療の継続が出来ないと判断した場合

7.4.5. 併用療法および支持療法について

- 1) ホルモン剤、放射線治療、温熱療法、手術療法を禁止する。
- 2) G-CSF はアメリカ臨床腫瘍学会、日本癌治療学会のガイドラインおよび添付文書に基づいて投与する。
- 3) 悪心・嘔吐・下痢に対して 5HT₃拮抗剤、ステロイドの予防投与、止痢剤投与など、対症療法を行ってよい。
- 4) 過敏症出現時には対症療法として抗ヒスタミン薬、ステロイドなどの投与を行う。
- 5) しびれなど末梢神経障害に対して、適宜ビタミン剤・抗不安薬投与など対症療法を行ってよい。
- 6) 血小板減少や貧血を認めたときは、必要に応じて輸血による治療を行うことができる。
- 7) 臨床的に感染症の併発と診断され抗生物質の投与が必要とされた場合に限り、抗生剤を使用する。発熱性好中球減少の際にも使用しても良い。発熱のない grade 4 の白血球減少または好中球減少に対しては、原則として、抗生物質の投与は行わない。

7.4.6. 後治療

後治療の内容は規定しない。

8. 有害事象

8.1 有害事象の評価

- ・有害事象の評価には CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版を用いる。
- ・臨床検査値の変動が認められた場合（正常から異常、投与前異常値の増悪）および自他覚症状における異常所見が認められた場合（異常所見の発現、投与前の症状より増悪）には、経過観察を行い本治療との因果関係を評価する。
- ・有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0-5 の定義の内容にもっとも近いものに grading する。
- ・治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙に記述し、急送報告を行う。

8.2 予期される有害事象

本試験に用いられる薬剤による予期される薬物有害事象について、添付の本試験で用いられる薬剤 (T-DM1(カドサイラ®)) の添付文書を参照すること。薬剤添付文書は本試験計画書に添付したが、最新版は「医薬品医療機器情報ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) にて参照すること。

9 評価・観察項目と実施スケジュール

下記の項目について、定められた実施スケジュールに従い、観察・検査・評価を実施する。ただし、有害事象が認められた場合は、適宜観察および検査を行い、原則として可能な限り事象が消失あるいは治療開始前の状態に回復するまで追跡調査を行う。

9.1 登録前に行う評価項目

9.1.1. 登録前 28 日以内に行う項目

- a) 胸部レントゲン
- b) 胸部・腹部骨盤 CT・MRI・X 線など (腫瘍測定) ※
※ 治療前の腫瘍測定に使用した modality と同様のものを効果判定に使用する。
- c) 心臓超音波検査

9.1.2. 登録前 14 日以内に行う項目

- a) 血液一般：白血球数、好中球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数
- b) 生化学：総蛋白、ALB, 総ビリルビン, AST, ALT, BUN, Cr, ALP, LDH, Na, K, Cl, Ca
- c) 凝固・線溶系：fibrinogen, FDP, PT, APTT
- d) 腫瘍マーカー：CEA, CA15-3, NCC-ST-499
- e) 尿検査：蛋白, 糖
- f) 心機能：安静時 12 誘導心電図
- g) 胸部単純 X 線
- h) 自他覚所見：PS (ECOG), 身長, 体重, 自他覚症状, 理学所見

9.2. 治療期間及び観察期間中の評価項目

9.2.1 化学療法の各コース治療開始日ないし前日に評価する項目

- a) 血液：白血球数、好中球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数
- b) 生化学：総蛋白、ALB, 総ビリルビン, AST, ALT, BUN, Cr, ALP, LDH, Na, K, Cl, Ca
- c) 腫瘍マーカー：CEA, CA15-3, NCC-ST-499
- d) 自他覚症状 (CTCAE v4.0)

悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、粘膜炎、脱毛、体重減少、疲労、アレルギー・過敏反応、
発熱性好中球減少

g) 自他覚症状: PS (ECOG)

9.3. 有効性評価項目

本研究は、T-DM1 に対する新規測定系の安全性を確認することを主目的としているため、T-DM1 の有効性評価は必須としない。

測定可能病変を有し、各主治医が T-DM1 の有効性評価を行う場合は、原則として治療中は 2 コースに 1 回 (奇数コースのみ)、治療開始前に画像検査を行い、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 に準じて、治療効果判定を行う。同様に治療終了後にも画像検査で効果判定を行う。また、担当医が臨床上必要と判断した場合には、適切な画像診断を実施し評価する。

9.4. 投与・検査スケジュール(スタディカレンダー)

項目/時期	登録前		各コース 開始前	治療期間中	治療終了(中 止)後
	28 日以内	14 日以内			
患者背景	●				
自他覚所見		●	●		○
血算		●	●		○
生化学		●	●		○
腫瘍マーカー		●	○		○
尿検査		●	○		○
凝固		●	○		○
心電図		●		○	○
胸部単純撮影		●		○	○
心臓超音波	●			○	○
腫瘍評価	○		○(奇数コース)		○

● : 必須

○ : 日常診療に準ずる

10. 有害事象の報告

以下に述べる報告義務のある有害事象が生じた場合、各施設の担当医は「臨床研究に関する倫理指針」に則り、研究代表者 (研究責任者) に報告する。研究代表者は「国立がん

研究センター研究倫理審査取扱規定」に従って、速やかに研究機関の長に報告する。なお、報告の具体的手順は、当センターの「研究における安全性情報の報告に関する手順書」に従う。必要に応じ、規制当局への報告も行う。

・10.1 報告義務のある有害事象

・10.1.1 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

- a) プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡
プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。
- b) 予期されない Grade4 の有害事象
T-DM1 で予期される有害事象（添付文書参照）に記載されていない Grade4 相当の有害事象。

・10.1.2 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- a) 最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。
- b) 予期される Grade4 の非血液毒性 (CTCAE v4.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)
T-DM1 で予期される有害事象（添付文書参照）に重篤な有害事象として記載されている Grade4 の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。
- c) 予期されない Grade3 の有害事象
T-DM1 で予期される有害事象（添付文書参照）に記載されていない Grade3 相当の有害事象。
- d) 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等。
- e) その他重大な医学的事象
上記の急送および通常報告のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

・10.2 報告手順

・10.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに研究代表者（研究責任者）に伝える。また担当医は研究代表者の求めに応じて、有害事象に関する経過等の追加の報告を行う。

1 次報告；

担当医は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に研究代表者（研究責任者）に連絡を行う。

2 次報告；

担当者は、その後の臨床経過等追加情報を、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究代表者（研究責任者）に送付する。剖検がなされた場合は、剖検報告書も添付すること。

・10.2.2. 通常報告

担当医は有害事象発生を知ってから、15 日以内に研究代表者（研究責任者）へより詳しい情報を記述した症例報告（A4 自由書式）を送付する。

■10.3 研究代表者（研究責任者）の責務

■10.3.1 登録停止の判断と担当医への緊急通知の必要性の有無の判断

研究代表者（研究責任者）は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止などを判断し、共同研究者（担当医）への緊急通知の必要性について判断する。

11. 効果判定

測定可能病変を有する症例で、化学療法による腫瘍縮小効果の判定を行う場合は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST ガイドライン Ver. 1.1) に準拠して行う。

12. 統計学的事項

12.1. 評価項目

a) 無増悪生存期間

- 1) 定義：登録日を起算日とし、最初のイベントが起きた日までの期間
- 2) イベントとは、
 - ①画像評価による評価病変が RECIST の PD と診断
 - ②死因を問わず全ての死亡
- 3) 打ち切り
 - ①上記イベントがないことを確認した最終日
 - ②生存例では最終生存確認日

b) 有害事象

NCI-CTCAE version 4.0 による評価を行う。

12.2. 目標症例数

本研究は新規測定系の将来的な有用性の基礎に関する研究であり、まず少数例で測定可能性について検討する必要がある。このため、国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科で市販後6カ月間（平成26年4月～平成26年10月）に実施されたT・DM1初回投与症例数が14例であることから、2年間で約30例の症例集積は可能と判断する。当初5例で測定系が機能しているかを確認し、既知の測定結果と大きな齟齬がなければさらに15例追加し測定系を評価する。このため、目標症例数を20例とする。

目標症例数 薬物動態解析 + 免疫モニタリング：計20例

12.3. 登録期間と追跡期間

登録期間：研究許可日から2年、追跡期間：登録終了後1年、総研究期間：研究許可日から3年

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験は、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日、厚生労働省告示第415号、平成21年4月1日より施行）を遵守し実施する。

13.2. インフォームド・コンセント

登録に先立って、担当医は患者本人に国立がん研究センター研究倫理審査委員会で承認が得られた説明文書（付表の説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- a) 病名と病状、推測される予後に関する説明
- b) 本試験が臨床試験であること
- c) 臨床試験（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）との違い
- d) 本試験のデザインおよび根拠（rationale）、意義、必要性、目的
- e) プロトコル治療の内容

薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など

- f) プロトコル治療により期待できる効果（延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など）

- g) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

合併症、治療関連死、後遺症を含む予期される有害事象の程度と頻度およびそれらが生じた際の対処法について

- h) 費用負担と賠償、補償

当該研究の実施に伴い生じた健康被害に対する補償のために、保険その他の必要な措置を講じておく。また、その研究内容や補償内容について、あらかじめ患者からインフォームドコンセントを得ておく。

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の賠償、補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることを説明する。

- i) 試験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益
- j) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した場合の同意撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

- k) 人権保護

氏名や個人情報等は守秘されること。ただし監査に際して当該医療機関外の研究者がカルテ等の診療記録を直接閲覧する可能性があること

- l) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（もしくは研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する

13.3. 同意の取得

試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書もしくは施設で定められた書式の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意日を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は1部コピーし、1部は患者本人に手渡し、原本はカルテに保管する。

・13.3.1. プライバシーの保護と患者識別

登録被験者名は施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録被験者の同定や照会は、登録時に発行される症例番号、生年月日を用いて行われる。患者名、カルテ番号などの被験者を容易に識別できる情報は、データセンターのデータベースに登録されることはない。

13.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

13.5. 国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が国立がん研究センター研究倫理審査委員会で承認されなければならない。承認が得られた場合、承認文書

を研究事務局が保管する。

13.6. 補償の有無、措置の内容、費用負担について

本試験での T-DM1 の投与量や投与方法は、添付文書に従って行うため、有害事象の発生がこれまでの報告に比べ著しく上昇する可能性は少ないと考える。そのため、万が一、何らかの健康被害が発生した場合に補償は行わないが、有害事象の発生には細心の注意を払い、有害事象に対する対策を十分に行う。措置内容は、医療の提供とする。

また、本試験は先端医療科および乳腺・腫瘍内科の院内プロトコールとして実施される。本研究で使用する薬剤および実施する検査等の医療費については、健康保険へ請求し、一部費用は健康保険の自己負担割合に応じて患者負担となる。ただし、薬物動態検査と遺伝子解析にかかる費用については、研究資金より負担する。

健康被害が生じた場合の賠償、補償は一般診療での対処に準ずる。

14. 研究資金

平成 26 年度厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）「アンメットニーズにおける抗がん薬の PK/PD に基づく最適化医療の実施」

15. 研究組織

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科、早期・探索臨床研究センター 先端医療科、島津製作所産学連携室が本研究を運営する。

島津製作所

住所：京都府京都市中京区西ノ宮桑原町 1 番地

15.1. 研究代表者および研究事務局

研究代表者：山本昇

国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター先端医療科

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

内線：7390

TEL：03-3547-5201

FAX：03-3547-5228

E-mail：nbryamam@ncc.go.jp

研究事務局：

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター 先端医療科
下村昭彦/田村研治
住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
内線：7813/7390
TEL：03-3547-5201
FAX：03-3547-5228
E-mail：ashimomu@ncc.go.jp / ketamura@ncc.go.jp

・15.2. 試験担当医師

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科	田村研治 藤原康弘 清水千佳子 米盛勸 温泉川真由 山本春風 公平誠 田辺裕子 橋本淳 佐々木小百合 下井辰徳 笹田紳介 前島愛子
国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター 先端医療科	山本昇 北野滋久 下村昭彦

15.3. プロトコール作成

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科	田村研治
国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター 先端医療科	下村昭彦

国立がん研究センター研究所
臨床薬理学部門

濱田哲暢

16. 研究結果の公表

試験終了後に有害事象、治療効果に関する解析を行い、公表する。公表は研究責任者あるいは試験担当医師がしかるべき論文発表及び学会発表の形で発表する。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意したもののみとする。症例の追跡期間が終了した時点での生存に関するデータを中心に公表する。

17. 利益相反

17.1. 利益相反について

臨床試験における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益（謝金、研究費、株式等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況をさす。

17.2. 利益相反の有無

本研究は、厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）「アンメットニーズにおける抗がん薬の PK/PD に基づく最適改良の実施（代表研究者 濱田哲暢）」を主たる資金源として実施される。本研究事務局（田村研治）は、濱田班の分担研究者であり、班研究の一環として本研究を実施する。この他に、特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けないため、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はない。なお、国立がん研究センターは、島津製作所と包括共同研究契約を結んでおり、新規医療技術開発をおこなっている。本研究計画は共同研究成果の一部を臨床応用するものであるが、資金提供などを受けていない。

17.3. 利益相反の管理

本研究における利益相反の管理は、国立がん研究センター利益相反委員会が行っている。

18. 参考文献

1. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. The New England journal of medicine. 1998;339(14):974-84.
2. LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2011;17(20):6437-47.
3. LoRusso P, Krop I. E, Burris III H. A, Vukelja S. J, Miller K, Zheng M, Chu Y, Lu M, Amler L. C, Rugo H. S. Quantitative assessment of diagnostic markers and correlations