

3-2 乳癌に対する最近の治療戦略

原発性乳がんの主治療である手術療法はむしろ縮小傾向にあり、一方では適格で強力な補助療法の開発が治癒率の向上に貢献している。つまり手術可能症例の治療成績向上は、外科および放射線療法による局所制御の徹底と同時に、術後補助療法として適切な全身薬物療法の研究が乳がん患者の生存率を改善する。乳がんは特に固形がんの中では抗がん剤に対して中等度感受性を示し、また腫瘍細胞がホルモン受容体を有する症例では内分泌療法感受性を有する。したがって、化学療法や内分泌療法に対して高い抗腫瘍効果が期待できる。

乳がんは放射線療法に対しても感受性が高く、乳房切除と同等の生存率を得るには乳房温存手術後の温存乳房への放射線治療は必須と考えられている。2000年のOxford Overviewでは乳房切除後の補助療法としての胸壁・鎖骨上リンパ節に対する補助放射線療法も生存率を改善することが示され、特にリンパ節転移個数の多い症例では積極的に補助放射線療法が行われる。ただし、補助放射線療法は薬物による補助療法と併用することが必須であり、補助化学療法終了後に行われるのが一般的である。乳房切除後の補助放射線療法の追加については、各施設の治療方針に準じて行う。

3-3 乳癌の術後補助療法

3-3-1 術後補助療法の適応と選択

乳がんの術後補助療法は腋窩リンパ節転移の有無・転移個数、閉経状況、原発巣の病理学的異型度(グレード)、ホルモン受容体の有無、腫瘍の大きさなどに基づいて選択されている。再発高危険群は、全乳がん患者の約80%で、そのうちホルモン感受性が60%と考えられる。(文献3)。

3-3-2 閉経前・閉経期乳がん術後補助療法における論点

閉経前・閉経期女性は卵巣機能が活発で、高い血中エストロゲン濃度が維持されており、ホルモン受容体が存在するにもかかわらず閉経後乳がん患者に比較し内分泌療法は無効である場合が多い(文献4-7)。したがって、内分泌療法感受性患者でも化学内分泌療法が標準的治療とされている一方で、特定の患者群では内分泌療法単独でも有効であるとする説もあり見解の一致をみていなかった。欧米では閉経前・閉経期内分泌療法感受性乳がん患者を対象として、補助療法としての内分泌療法と化学療法をランダム比較する試験が行われその成績が公表されている。

ZIPP trialでは2631例にZoladex単独2年、Zoladex + Tamoxifen (TAM) 2年、TAM単独2年、無治療の4群比較がなされ、その結果無再発生存期間ではZoladex投与群が非投与群に比較し優位に優れていたと報告されている(75.2% vs 69.0%; $p=0.001$) (文献8、9)。

ABCSG-5 trialでは、ZIPP trialとほぼ同じ対象群1045例に対し、Zoladex 3年+ TAM 5年とCMF 6サイクルのランダム化比較試験を行い、無再発生存期間でZoladex 3年 + TAM 5年がCMF 6サイクルに比較し有意に優れていたと報告されている($p=0.03$) (文献10)。

イタリアのグループが行ったGROCTA trialからは、卵巣機能抑制(主としてZoladex) + TAM 5年とCMF 6サイクルをランダム化比較し、無再発生存期間、生存期間とも同等であったと報告されている(文献11)。

このように閉経前・閉経期内分泌療法感受性のある乳がんの補助療法については、この数年のうちにエビデンスレベルの高い臨床試験成績に基づき世界的なコンセンサス作りが行われた。

3-3-3 現在の閉経前・閉経期乳がん術後補助療法のコンセンサスと今後の論点

2001年のSt.Gallen国際乳がん補助療法会議においては、内分泌療法単独も標準治療として推奨できるとされた。つまり閉経前(閉経期も含む)内分泌感受性患者の補助療法は、以下のように示された(文献12、13)。

- 1) 卵巣機能抑制 (Zoladex の使用も含む) + TAM
- 2) 化学療法+TAM
- 3) 化学療法+卵巣機能抑制 + TAM
- 4) 卵巣機能抑制

いずれの治療法も質の高い臨床試験のエビデンスからコンセンサスの得られた治療法であるが、内分泌単独と化学内分泌療法との無再発生存期間、生存期間などがほぼ同等であっても、有害事象の種類とその程度が大きく異なり、両治療群の優劣性を示すことが困難であるとされ、この1)~4)の治療法が推奨治療とされた経緯がある。例えば GROCTA trial では、CMF 群の白血球減少は約 50%に対し、内分泌単独では 10%以下であった($p < 0.0001$)。非血液毒性としての悪心・嘔吐も有意に内分泌療法の頻度が低かった(CMF 62% vs 卵巣機能抑制+TAM 5%以下; $p < 0.0001$)。さらに脱毛も CMF 30%、内分泌療法 2%以下で有意に内分泌療法が優れていた。しかし、内分泌療法特有の有害事象として「ほてり」は CMF 5%以下に対し、内分泌単独療法 30%と有意に化学療法に頻度が少なく、また不正性器出血は CMF 0%に対し、内分泌単独療法では 35%と高頻度に認められた。化学内分泌療法と内分泌単独療法では、治療に伴う有害事象・治療期間・医療経済性などさまざまな違いが指摘されている。

さらにこの会議では、推奨治療を決定する際に多くの問題点も指摘された。もっとも重要な点は臨床試験で内分泌療法との比較として採用された化学療法のレジメンの多くが CMF (Cyclophosphamide+Methotrexate+5FU) であり、現在閉経前乳がんの標準的化学療法となっている anthracycline を含むレジメンとの比較でないことであった(文献 14)。Oxford Overview では、2000 年までに報告された大規模な 15 の無作為化比較の臨床試験結果から CMF と anthracycline を含むレジメンとの治療成績のメタアナリシスが行われている。これによれば、10 年無病生存期間では anthracycline を含むレジメンが 61.4%、CMF が 57.9%であり、10 年生存期間では anthracycline を含むレジメンが 68%、CMF が 63.4%となり、どちらも anthracycline を含むレジメンが CMF より有意に優れている。

以上の背景から、閉経前・閉経期内分泌療法感受性のある乳がん患者の補助療法は、現時点では卵巣機能抑制 (Zoladex 使用を含む) + TAM、あるいは化学療法 + TAM とされているが、化学療法として anthracycline を含むレジメンが行われれば内分泌療法単独より化学内分泌療法が優れる可能性が大である。

3-4 本試験の理論的背景

冒頭に述べたように、本邦の閉経前・閉経期乳がん患者の死亡率は欧米と同様に高い傾向にあり、さらなる生存率の向上を目指すには最新かつ世界標準化学療法レジメンである AC との比較が不可欠と考えられる。

本試験は、閉経前・閉経期内分泌療法感受性患者では化学療法として最も強力な国際標準治療として認められつつある化学内分泌療法 AC (Doxorubicin + Cyclophosphamide) + Taxanes + TAM と本邦の標準的治療とされる内分泌療法単独 (Zoladex + TAM) を比較するものであり、生存期間の延長および有害事象を総合評価し本邦における標準的術後補助療法を確立し、また同時に国際的な議論に終止符を打つことを目的とし計画した。

3-5 治療レジメンその他について

3-5-1 化学療法レジメン

内分泌単独療法より化学内分泌療法が優れると想定され行う優越性試験であることから、現在最も強力と考えられる標準的化学療法レジメンを設定した。つまり、1998 年の ASCO にて中間解析が報告された CALGB9344、NSABP B-28 試験で検討されている AC+Paclitaxel である(文献 15)。最終解析が行われていないが、MD Anderson で行われた CAF 8 サイクル治療群 vs CAF 4 サイクル+Paclitaxel 4

サイクル治療群では Paclitaxel を含む治療群の再発予防効果増強が示唆されており（統計学的な有意差はない）、本邦および国際的にも現在計画あるいは進行中の乳がん補助化学療法レジメンでは AC(60/600mg/m²)4サイクル+Paclitaxel 175mg/m² 4サイクルが標準的治療となりつつある。この試験では今後の展開を含めてこのレジメンを採用した。

3-5-2 内分泌療法

TAM の通常量は世界的にも 20 mg/day であり、補助療法として使用する場合には 5 年間の内服が標準である(文献 16)。Zoladex としては、Zoladex と Lupron があるが背景に述べたように、化学療法と比較された試験において Zoladex が用いられた試験がほとんどであることから、試験結果の再現性、科学的比較性を考慮し Zoladex+TAM を内分泌療法のレジメンとして採用した。Zoladex の投与期間は、ZIPP trial、GROCTA trial では 2 年、ABCSSG-5 trial では 3 年、ECOG では化学療法終了後 5 年と至適投与期間は不明である(文献 17)。ただし、2 年以上の投与が必要であることは明確であり、この試験では標準的最短治療期間としての 2 年を採用した。

3-6 プロトコルの準拠

本プロトコルの作成、臨床試験の実施、結果の解析及び評価については、JCOG のガイドラインに準拠する。

4. 目的とエンドポイント

4-1 試験の目的

閉経前・閉経期内分泌療法感受性再発高危険群乳がん患者に対する術後補助療法として、内分泌療法と化学内分泌療法の有効性を無病生存期間で比較する。

4-2 エンドポイント

4-2-1 primary endpoint

無再発生存期間 (RFS : Relapse Free Survival)

登録日を起算日とし、「再発」またはあらゆる原因による「死亡」をイベントとする生存期間

4-2-1 secondary endpoints

1) 無病生存期間 (DFS : Disease Free Survival)

登録日を起算日とし、原疾患を原因とする「死亡」をイベントとする生存期間

ただし、2 次がん、局所再発、対側乳癌をイベントとする。

2) 有害事象 (AE : Adverse Event)

各治療群における有害事象の種類と程度

5. 症例の選択

5-1 適格基準

- 5-1-1 組織学的診断が得られた原発乳がん(非浸潤癌を除く)
- 5-1-2 閉経前・閉経期女性
閉経の定義
 - 1) 登録前 12 ヶ月以内に生理があれば、閉経前あるいは閉経期と判断
 - 2) 子宮摘出などの既往歴のある場合は、エストラジオール (E₂)、FSH を測定し、閉経前レベルであれば閉経前とする。
- 5-1-3 乳房切除/乳房温存治療手術後
- 5-1-4 腋窩リンパ節転移陽性
あるいはリンパ節転移陰性(かつ病理学的異型度 2、3) の症例
ただし、sentinel node biopsy 陰性はリンパ節転移陰性とする
- 5-1-5 年齢：20 歳以上
- 5-1-6 原発巣の検索で ER+/PR+あるいは ER+/PR-あるいは ER-/PR+と判定された症例
- 5-1-7 主要臓器機能(骨髄、心、肺、肝、腎など)が十分に保たれ、登録日の 15 日以内のデータが以下を満たす症例
 - 1) 白血球数 4000/mm³ または好中球数 2000/mm³ 以上
 - 2) 血小板数 100,000/mm³ 以上
 - 3) 血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下
 - 4) 総ビリルビン < 1.5 mg/dl
 - 5) GPT(AST)、GOT(ALT)ともに 100IU/ml 以下
 - 6) 心筋梗塞、うっ血性心不全等重篤な心疾患を有しない
- 5-1-8 文書による本人の同意 (Informed Consent) が得られた症例

5-2 対象の除外基準

- 5-2-1 妊婦、授乳婦である症例
- 5-2-2 治療終了後 5 年以上経過していない重複がん症例
- 5-2-3 両側乳がん
- 5-2-4 手術、温存乳房への放射線治療以外の前治療のある症例
- 5-2-5 担当医が不適当と判断した症例
- 5-2-6 Cremophor EL(polyoxethylated castor oil)または polysorbate を溶媒とする薬剤に過敏性反応の既往のある症例

6. 説明と同意

6-1 Informed Consent

6-1-1 説明

本試験の実施に当たり、担当医は下記の事項に関して「説明(附4)、同意文書(附5)」を用いて患者及び家族等に手渡して口頭で説明する。巻末に説明文、説明同意書を示す。

説明内容

- 1) 病名（乳癌であること）、病状（再発高危険群であること、ホルモン療法の適応であること）
- 2) 現状での他の治療法の有無及びその内容
- 3) 研究の目的及び方法（内容と無作為化比較試験であること）
- 4) 期待される効果、及び薬物有害反応とその対応
- 5) 研究への参加（自由意志で決定できること）
- 6) 不参加であった場合でも不利益を被ることはないこと
- 7) 参加同意後もしくは治療開始後であっても随時これを撤回できること
- 8) その他人権保護に関し必要な事項

6-1-2 同意の取得

説明後、本試験への参加について、患者本人の自由意志による同意を説明文付き同意書で得る。その際には、患者に考慮する時間を与え、患者本人が内容をよく理解したことを確認した上で、参加の依頼を行う。同意書は二部で、説明した医師と説明を受けた患者の署名、捺印、同意を得た日付を記載して一部を文書としてカルテに保存し、もう一部を患者本人へ手渡して回収しない。

6-2 各施設 IRB (Institutional Review Board)

本試験への参加にあたり、各施設代表者はその施設の IRB にこの実施計画書を提出し、審査を受け、承認を受けることが必要である。各施設代表者は、施設における IRB の承認を示す文書のコピーを研究事務局へ一部郵送する。JCOG データセンターは、研究事務局からの各施設 IRB の本研究実施計画書の承認を確認した後、当該施設からの症例登録を開始する。

7. 登録、治療法の割付、治療開始と追跡

7-1 症例の登録

対象症例の適格基準を満たし除外基準に該当しない症例は、登録適格性確認票に必要事項を記入して、電話または FAX にて JCOG 統計センターに連絡・登録する。

7-2 連絡先

JCOG データセンター

東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター研究所がん情報研究部内

FAX : 03-3542-3374

TEL : 03-3542-3373

Email : jcogstat@gan1.ncc.go.jp

7-3 治療法の割付

7-3-1 治療法は、A 群) Zoladex + TAM、B 群) AC + Paclitaxel+TAM、の 2 つのいずれかに割り付けられ

る。

7-3-2 割付調節因子

- 1) 腋窩リンパ節数 0 (再発高危険群) / 1-3 / 4-9/10 個以上
- 2) 術式 (乳房温存/乳房切除)
- 3) 施設
- 4) HER2 過剰発現あり (免疫染色3+ または 2+で FISH 陽性) / なし
- 5) ER+かつ PgR+ / ER+かつ PgR- / ER-かつ PgR+

7-4 治療開始

各施設では統計センターから FAX で送付される症例登録・治療割付確認通知票を受領し、記載された適格性の判定、治療群を確認し治療を開始する。電話の場合は、登録の翌日のうちに登録確認表を、FAX にて JCOG データセンターへ送付する。後日発送される「症例登録確認通知票」は必ずカルテ内に保管しておく。症例割付結果を受けた日から 2 週間以内、手術から 12 週以内に治療を開始する。

7-5 記録用紙・報告用紙

治療開始後に必要な記録用紙・報告用紙一式は登録時にデータセンターでプリントされ登録症例ごとにまとめて施設コーディネーターに郵送される。「症例登録確認通知票」に記入された患者のカルテ番号、生年月日等の登録時データはデータセンターから郵送される記録用紙に記入されているので、施設コーディネーターは送られた記録用紙一式に誤りがないかを確認し、誤りがあればデータセンターへ連絡する。各報告用紙は、必要事項を記入後治療開始日より 2 週間以内に JCOG データセンターに FAX にて送付する。

7-6 治療期間、観察期間、追跡期間

治療開始後、追跡調査を終了するまでの期間を以下の 6 つに分類して表現する。

- 1) 併用内分泌療法期間：Zoladex + TAM を併用している 2 年間
- 2) 最終の Zoladex 投与から 4 週目まで
- 3) 化学内分泌療法期間：AC + Paclitaxel + TAM の期間
- 4) 最終の Paclitaxel 投与から 4 週目まで
- 5) TAM 療法期間：両群で TAM のみの治療となっている期間
- 6) 追跡期間：プロトコール治療が開始してから 10 年間

7-7 追跡調査

登録された患者は全例が解析の対象となる。そのため試験期間中は、患者が追跡調査の協力を拒否した場合を除いて、全例に対して追跡調査を可能な限り行う。

生死の確認、再発の有無に関する追跡調査期間は最終症例登録より 10 年間とする。予定追跡期間終了時点で、研究代表者がさらに追跡の延長が必要と判断した場合は、延長理由と延長の期限を明記して、効果・安全性評価委員会に承認を求める。

8. 治療計画

8-1 プロトコール治療

8-2 A群の治療内容

以下の治療を行う。

薬剤	投与量	投与間隔	投与経路	投与期間
Zoladex	3.6mg デボ	月1回	皮下注	2年間
TAM	20 mg/day	連日	経口	5年間

Zoladex と TAM は同時併用する。

8-3 B群の治療内容

以下の治療を行う。

薬剤	投与量	投与間隔	投与経路	投与期間
CPA	600 mg / m ²	3週	点滴	4コース
DOX	60 mg / m ²	3週	点滴	4コース
		↓		
Paclitaxel	175 mg / m ²	3週	点滴	4コース
		↓		
Tamoxifen 20mg/day 経口開始5年間				

B群では内分泌療法は化学療法終了後4週以内に開始する。

8-4 プロトコール治療以外の治療

8-4-1 放射線治療

温存療法後の残存乳房照射は、術式・照射範囲に関わらず A群では内分泌療法開始後6週以内に、B群では化学療法終了後6週以内に行う。

8-4-2 併用薬剤

プロトコール治療中はプロトコール以外の抗がん治療は認めない。ただし、再発治療については規定しない。支持療法としての、予防的前投薬、予防的後投薬、治療薬（制吐剤、抗生物質、G-CSF など）は使用可能である。

8-5 投与量変更基準

前サイクル中に以下の有害事象が認められた場合は薬剤の減量を行う。

- 8-5-1 抗がん剤投与期間中 grade3 以上の好中球減少かつ 38.5 度以上発熱を認めた場合
 - 8-5-2 grade4 以上の好中球減少、あるいは好中球減少によると思われる感染が疑われた場合
 - 8-5-3 25000/mm³ 以下の血小板減少または、血小板減少によると思われる出血が認められた場合
 - 8-5-4 grade 3 以上の口内炎、grade 3 以上の下痢が認められた場合。その他、末梢神経障害、浮腫、嘔気、脱毛、嘔吐を除く grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合
 - 8-5-5 grade 2 以上の神経毒性が認められた場合
- 附) 治療開始後の体重減少などによる投与量の変更は行わない。

8-6 減量の方法

8-5の要件に抵触した場合、次治療を以下のように減量する。

DOX⇒45mg / m²

CPM⇒500mg / m²

Paclitaxel⇒135 mg/ m²

一度減量した場合は、以降のサイクルでは減量した用量で治療する。

減量しても、さらに8-5に抵触する有害事象が認められた場合はプロトコール治療を中止する。

8-7 薬剤投与反復

次サイクル治療開始基準は以下の項目について安全性が確認できた場合次治療を開始する。

- 1) 前治療から3週間以上経過している。
- 2) 白血球数 3000/ mm³ 以上、または好中球数 1500/mm³ 以上
- 3) 血小板 100000/ mm³ 以上
- 4) 末梢神経障害、浮腫、脱毛以外の非血液毒性が grade1 以下に回復（肝機能?）
- 5) 末梢神経障害、浮腫が grade2 以下に回復
- 6) 患者が同意（口頭）

治療期間の延期は、1週間ごとに経過を観察し、8-7の要件を満足した場合に治療を開始する。また、担当医の判断により保険の適応内でG-CSFを使用してもよい。

ただし、治療予定日から最大3週間経過観察し、8-7の要件を満足しない場合はプロトコール治療を中止する。

9. 治療中止と全治療終了

9-1 治療中止の基準

- 9-1-1 有害事象、全身状態の悪化により継続が困難と判断された場合。
- 9-1-2 患者が中止を申し出た場合あるいは同意の撤回があった場合。
- 9-1-3 主治医が継続不相当と判断した場合。

9-2 全治療終了の定義

TAMの5年間の内服が終了した場合と、治療中に再発と判定された場合。

9-3 後治療

全治療終了後の抗がん治療は行わない。但し、再発した場合は後治療について追跡調査票にその内容を記載する

10. 記録用紙とデータ収集

本研究に必要な評価項目とデータは、以下の記録用紙・報告用紙を用いてデータセンターに収集される。記録用紙の種類とそれぞれの収集の時期は以下のとおりである。

10-1 記録用紙の種類と送付時期

10-1-1 プロトコールとともに各施設に配布されているもの

用紙の名称	データセンターへの送付時期	備考
登録・適格性確認票	登録時	電話登録の場合、登録の翌日中に FAX にて送付

10-1-2 登録時にデータセンターより送付

登録・適格性確認票にて得られた情報をプリントした以下の記録用紙を登録後データセンターから施設コーディネーター宛に送付する。必要事項を記入して以下の送付時期にデータセンターへ郵送。

用紙の名称	用紙の色	データセンターへの送付時期	備考
症例登録確認通知	白	(-)	
治療開始報告用紙 1 治療開始報告用紙 2	青	治療開始後 2週間以内	
治療経過記録用紙 1 治療 治療経過記録用紙 2 検査 治療経過記録用紙 3 毒性評価	黄	定期モニタリング	統計センターから「1」は 2 枚、「2」は 1 枚、「3」は 2 枚送付される。必要なだけ使用し足りなければ統計センターに連絡。
全治療終了報告用紙	緑 赤	定期モニタリング 全治療終了時	Review の結果がコピーに書き込まれる。

10-1-3 年 2 回統計センターより郵送

年 2 回の定期モニタリングの時期に、データセンターが施設ごとにまとめて施設コーディネーター宛に郵送する。

必要事項を記入してすみやかに統計センターへ返送する。

追跡調査用紙	白	定期モニタリング	
--------	---	----------	--

10-2 記録用紙の保管

各施設で担当医によって記入された記録用紙・報告書は規定の時期に、施設コーディネーターが未記入箇所のない事を確かめた上で 1 部コピーをとり、原本をデータセンターへ送付する。コピーは施設コーディネーターが保管する。統計センターでも一部コピーがとられた後、原本・コピー別々に保管される。データチェックの際にも記録用紙・報告用紙原本には一切書き込みを行わず、コピーを用いて行われる。

11. 必要な評価・検査項目

11-1 治療前の評価・検査項目

11-1-1 病歴

1) 治療開始時の閉経状況

最終月経

人工的閉経理由（卵摘、子宮摘出、不明、その他）

2) 原発病巣

TNM、病期、手術日、手術施設名

3) 組織型

組織型、腫瘍径、腋窩リンパ節転移数、ホルモンレセプター（ER, PgR）、histological grade
erb-B2(HER2)の過剰発現の有無

11-1-2 理学所見

PS、身長、体重

11-1-3 血液検査

1) 血液一般：末梢血（白血球、血小板、ヘモグロビン）、血液像（好中球）

2) 血液生化学：TP, Alb, t-Bil, GOT, GPT, BUN, UA, Cr, Alp, LDH, Na, K, Cl,

3) 腫瘍マーカー：CEA, CA 15-3, (*ST-439：測定可能施設のみで参加施設の項に記載)

11-1-4 検尿（蛋白、ウロビリノーゲン、潜血）

11-1-5 心電図

11-2 治療期間・観察期間中の評価・検査項目

11-2-1 検査観察項目

下記の検査観察項目をB群においては投与時期に測定する(削除する)、B群においてはAC, Paclitaxlのそれぞれ1コース目は、少なくとも7から14日目までに末梢血・血液像、生化学検査を行い適応に従いG-CSFの適性使用をしても構わない、(しかしこうするとG4の好中球減少で数多くの症例が減量することになってしまいますか心配です。測定しなくてよいのではないのでしょうか)検査の実施時期に関しては附1を参照する。なお、抗がん剤投与の決定は、投与日の血液検査を行ない8-7に記述した投与基準を満たした場合に投与する。2コース目以降は、抗がん剤投与日の血液・生化学検査のおこなう。B群の抗がん剤投与終了後、A群においては、治療期間中少なくとも3ヶ月間隔で血液・生化学・尿検査を実施する。

A群、B群ともにTAMのみの投与になった場合の検査時期は附1を参照する。

11-2-2 自覚症状

悪心・嘔吐、下痢、口内炎、血尿、脱毛、静脈炎、呼吸困難、知覚、皮膚、全身倦怠感、末梢神経障害
はどうするのか

11-2-3 理学所見

PS、体重

11-2-4 血液一般：末梢血（白血球、血小板、ヘモグロビン）、血液像（好中球）

11-2-5 血液生化学：TP, Alb, t-Bil, GOT, GPT, BUN, UA, Cr, Alp, LDH, Na, K, Cl,

- 11-2-6 腫瘍マーカー：CEA, CA 15-3
- 11-2-7 尿検査（蛋白、ウロビリノーゲン、潜血）。

11-3 プロトコール治療終了後の経過観察

- 11-3-1 抗がん剤治療および Zoladex 治療終了後は月 1 回経過観察を行う。
- 11-3-2 治療（どの治療のことか具体性を持って書いたほうがよいのでは）終了後 8 週以内に問診で月経の有無を確認する。人工閉経の患者は FSH の検査を行う。
登録から 2 年目までは 4 ヶ月（抗癌剤をやっている期間はずっと頻回になりはしますが）、2～5 年目までは 6 ヶ月ごと、5 年目以降は 12 ヶ月ごとに、問診 視診・触診を行い、PS、体重、月経状況、再発の有無、有害事象を観察する。
- 11-3-3 全身の検索
再発症状または臨床検査値の異常が認められ再発が疑われる場合は、随時その臓器の検索を行う。再発の兆候が認められなくとも、温存乳房および対側乳房のマンモグラフィー、胸部 X-P、肝臓超音波あるいは CT、腫瘍マーカー、骨シンチグラムを登録後 12 ヶ月間隔で行う。
- 11-3-4 再発の記録
再発日、再発部位、再発治療の開始日を記録する。
- 11-3-5 生存期間の記録
年 2 回定期モニタリングを行うが、その際に生存に関する最終確認日、転帰を記録する。死亡の場合は死因（原病死・他病死）を記録する。他病死の場合はその原因とそのときの原病の状態を記録する。

12. 薬剤情報と支持療法

12-1 AC

- 12-1-1 薬剤
添付文書 1,2 能書を参照
- 12-1-2 調整と溶解
ADM、CPA における調整液、溶解液に関しては、これまで各施設で行われてきた方法で構わない。

12-2 Paclitaxel

- 12-2-1 薬剤
添付文書 3 能書を参照
- 12-2-2 調整と溶解
調整液、溶解液に関しては各施設の標準的用法を行う。

12-3 TAM

ノルバデックス、ノルバデックス D、タスオミン何れも tamoxifen として 20mg/day に相当する薬剤であれば可。

12-4 Zoladex

12-4-1 薬剤

添付文書 4 能書を参

12-5 予想される毒性

詳細に関しては、各薬剤の能書を参照

12-6 支持療法の内容

- 12-6-1 悪心、嘔吐予防のため制吐剤を適切に用いると共に、経口摂取が著しく低下した場合は水分と電解質の補充を行う。
- 12-6-2 Grade 3 の白血球または好中球減少時に 38.5 以上の発熱を併発した場合には十分な抗生剤の投与と共に、保険の適応内で G-CSF を使用する。G-CSF を使用した場合、治療経過用紙に記載する。Grade 3 以上の貧血、Grade 4 以上の血小板減少を見た場合、主治医の判断により適宜輸血を行い、これも治療経過用紙に記載する。

13. 評価の判定とその時期

13-1 end point の基準

- 1) 無再発生存期間 (RFS : Relapse Free Survival)
登録日を起算日とし、「再発」またはあらゆる原因による「死亡」をイベントとする生存期間
- 2) 無病生存期間 (DFS : Disease Free Survival)
登録日を起算日とし、原疾患を原因とする「死亡」をイベントとする生存期間
ただし、2次がん、局所再発、対側乳癌をイベントとする。
- 3) 有害事象 (AE : Adverse Event)
各治療群における有害事象の種類と程度
- 4) Overall Survival (OS)
登録日を起算日として、あらゆる原因による「死亡」をイベントとする生存期間
(イベント、再発、二次癌の定義を詳述)

13-2 有害事象の評価

- 13-2-1 薬物有害反応の評価基準
- 13-2-2 評価の時期

14. 報告義務のある有害事象・有害反応の報告

14-1 有害反応・有害事象の報告義務

「JCOG 臨床安全情報取り扱いガイドライン」に従い、「重篤な有害事象」と「予期されない有害事象」が生じた場合、施設代表者は研究事務局・研究代表者へ報告しなければならない。

報告義務のある有害事象反応／有害事象及び報告の種類は、以下に示すとおりである。

- | | |
|--------------------|-------|
| 1) 重篤な有害反応／有害事象 | →急送報告 |
| 2) 予期されない有害反応／有害事象 | →通常報告 |

報告用紙は、本プロトコールとは別途配布される ADR 小委員会作成の書式を用いる。

14-2 施設代表者の報告義務

14-2-1 急送報告

1) 一次報告

施設代表者は、急送報告の対象となる有害事象が生じた場合、有害事象発生を知り得てより 72 時間以内に「JCOG AE/AR/ADR 急送一次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX するとともに電話でも連絡する。

2) 二次報告

さらに「AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記入した「症例報告の詳細 (A4 自由書式)」を別紙として作成し、両者を 7 日以内に研究事務局へコピーを速達郵便にて郵送するか FAX 送付する。その際、提出期限が優先するのでまだ記入できない段階の情報は空白のままでよい。

3) 三次報告

原則として「AE/AR/ADR 報告書」の所定事項をすべて記入し、有害事象発生を知り得てより 15 日以内に研究事務局へコピーを速達郵便にて郵送するか FAX 送付する。「症例報告の詳細」に追加する項目があれば追加して併せて送付する。

4) 追加報告

死亡の場合の剖検報告書など、三次報告以降に得られた情報や三次報告でまだ未記入があった場合の追加などの追加情報がある場合、それぞれ適切と思われる書式を用いて研究事務局へ報告する。

表 1：急送報告と通常報告

	急送報告	通常報告
対象となる有害事象	<p><u>死亡</u></p> <p>化学療法の治療期間及び観察期間中のすべての死亡 (化学療法中止例では最終治療日から 30 日以内のすべての死亡¹⁾)</p> <p>化学療法最終日から 30 日以降でありが治療との関連が否定できない死亡</p> <p><u>生命を脅かす有害反応</u></p> <p>予期されない重篤な有害反応 =grade 4 の非血液毒性</p>	<p>急送報告の対象以外の有害反応のうち</p> <p>1) 予期されない²⁾ grade2、3 の毒性</p> <p>2) 不可逆的な障害</p> <p>3) 先天異常</p>
初回報告	<p>発生を知り得てから 72 時間以内</p> <p>(FAX・電話)</p>	<p>発生を知り得てから</p> <p>15 日以内</p>
報告の分類と期限	<p>・ 一次報告(72 時間以内)</p>	<p>・ 通常報告(15 日以内)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 二次報告(7日以内) ・ 三次報告(15日以内) ・ 追加報告(必要に応じて) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 追加報告(必要に応じて)
使用する報告書書式	<ul style="list-style-type: none"> ・ JCOG AE/AR/ADR 急送一次報告書 ・ JCOG AE/AR/ADR 報告書 ・ 症例報告の詳細 (A4 自由書式) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ AE/AR/ADR 報告書 ・ 症例報告の詳細 (A4 自由書式)

- 1) 治療との因果関係の有無は問わないので、従来の「治療関連死」とは異なり、担当医が「治療とは関係が無い」と判断した場合も急送報告の対象となる。
- 2) 「12-5 予想される毒性」に規定されていないものを指す。

14-2-2 通常報告

- 1) 予想されない grade2、3 の毒性
「12-5 予想される毒性」に記載されていないすべての有害事象
- 2) 不可逆的な障害
神経障害、血管障害、肺線維症など
- 3) 先天異常
本試験参加者又はその配偶者が出産した子に先天異常が見られた場合
以上が、急送報告の三次報告に準じた「通常報告」の対象となる。

14-3 研究事務局・研究代表者の義務

1) 参加各施設への連絡

研究事務局・研究代表者は受け取った「JCOG AE/AR/ADR 急送一次報告書」及び「AE/AR/ADR 報告書」の内容を検討し、双方の判断と方針を示し、研究代表者の判断と方針を示して全研究参加施設の施設代表者へ連絡し対処方法等につき周知徹底する。

2) 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は施設代表者からの報告に対し、同一または類似医薬品・同一または類似の治療法に関連する過去の経験を含め、その新しい知見の重要性及び影響の評価、並びにこの間に行った対応策など（例えば症例登録の一時中止、研究グループ代表者への報告、各施設研究代表者への周知、及び今後の対応策）を含めてすみやかに効果・安全性評価委員会へ報告し、審査を受ける。

結果・安全性評価委員会の審査の結果は、研究代表者が参加各施設の代表者へ連絡し、その後の方針について周知徹底する。

15. 定期モニタリング

15-1 目的、時期、結果の報告

試験が安全に行われているか、データが正確に収集されているか、試験がプロトコールの規定どおりに実施されているかどうかを確認する目的で、原則として年2回、定期モニタリングが行われる。

統計センターが作成する定期モニタリングレポートは、効果・安全評価委員会、乳がんグループ代表者およびJCOG代

表者に提出される。

モニタリングの項目のうち、施設別のデータ以外は原則として「固形がんの集学的治療の研究」の研究報告書（集学的治療研究報告書）に掲載される。

15-2 モニタリングの項目

- 1) 症例集積達成状況：登録症例数：累積／期間別、全施設／施設別
- 2) 適格・不適格例：全施設／施設別
- 3) 治療終了の有無、終了理由
- 4) プロトコール治療中／治療終了の別
- 5) 重篤な有害事象と予期せぬ有害事象の集計
- 6) プロトコール逸脱
- 7) 有害反応・有害事象の頻度
- 8) 生存に関する記載
- 9) 評価病変の変化

報告事項は所定の用紙に記入する。記録用紙は、記載もれのないことを確認の上、下記に示す期限内に統計センターに郵送する。

治療前記録用紙：登録後1週間以内

治療経過用紙：A, B 群は一次治療(A 群：Zoladex 終了後、B 群：化学療法終了後)、TAM 治療のそれぞれ終了後8週間以内。

追跡調査記録：事務局依頼時（年2回）

全治療終了報告用紙：全治療終了（中止）後2週間以内

記録用紙郵送先

JCOG 統計センター

東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター研究所 がん情報研究部内

FAX : 03-3542-3374

TEL : 03-3542-3373

16. 中間解析

第1回目の中間解析は、予定登録数の3分の2が登録された時点に行う。第2回目の中間解析は、症例集積が終了した時点で行う。解析はデータセンターで行う。結果は中間解析レポートとしてデータセンターから効果・安全性評価委員会へ報告され、試験継続の可否関しても審査を受ける。第1回目の中間解析中も、症例の登録は止めない。

16-1 目的

primary end pointである無再発生存期間に関する群間比較を行い、試験継続の可否に関する判断材料を提供する。

16-2 中間解析の手順

- 1) データセンターは登録症例が予定症例数の 2/3 (400 例) に達した時点で、登録症例の適格症例数を確認し、適格例 600 例の集積が終了する時期を予想し、研究事務局へ通知する。
- 2) 適格例 600 例の効果判定が終了する時期に中間解析が可能となるように、必要に応じて統計センターと研究事務局は記録用紙の収集上の問題や問題症例の取り扱い等に関して協議する。
- 3) 登録日を起算日として、無再発生存期間を計算するとともに、中間解析レポートを作成する。
- 4) データセンターは解析結果を「中間解析レポート」として効果・安全性評価委員会、乳がん治療グループ代表者および代表者へ提出する。
- 5) 以降の登録継続の可否は、効果・安全性評価委員会の審査の審査結果および勧告に従う。

17. 予定症例数と研究期間及び統計学的考察

17-1 予定症例数

1 群 300 症例ずつ計 600 症例

17-2 予定症例登録期間

3 年

17-3 追跡期間

登録終了より 10 年

17-4 統計学的考案

17-4-1 予定症例数 (sample size)

5 年無再発生存期間 A 群 70%、B 群 78%と見込み、化学療法による 8%の上乗せ効果を検証する。
 α エラー 0.05 (片側)、 β エラー 0.20 として 1 群 300 症例とした。

17-4-2 予定症例登録期間・追跡期間

2002 年 4 月より 3 年

18. 試験の終了と中止およびプロトコール改訂

18-1 症例登録の終了

登録症例が予定症例登録数に達した時点でデータセンターは研究事務局に連絡し、登録を終了する。各施設への登録終了の通知は研究事務局/研究代表者から施設代表者/施設コーディネーター宛に電話および FAX の両方で行われる。ただし、登録終了通知を受けた時点で、既に試験参加の説明を行っていた適格患者に関しては登録を受け付けるものとする。

さらに症例登録の終了は、研究代表者から効果・安全性評価委員会、各研究参加施設の IRB、データセンター宛に文書で報告される。

18-2 試験期間

本研究組織全体で、年間約 200 例の症例集積が見込まれるため、予定症例数 600 例を 3 年で登録することを目標と

する。

予定症例数の登録が3年以内に達成されなかった場合、研究代表者が登録期間の延長を希望する場合にはその旨、効果安全性評価委員会へ文書で申請し登録期間の延長許可を得る。

18-3 試験の中止

定期モニタリングまたは中間解析にて、効果安全性評価委員会により試験の全部または一部について中止の勧告がなされた場合、研究代表者はそれに従って試験の全部または一部を中止する。

研究代表者が試験の継続を不適当と判断した場合、効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」を文書で提出し、承認が得られた場合、試験の全部または一部を中止することができる。

18-4 プロトコル改訂

試験開始後、研究代表者が各種記録・報告用紙や説明・同意文書を含む本プロトコルの改訂が必要と判断した場合、または効果・安全性評価委員会からプロトコル改訂の勧告を受けた場合は、効果・安全性評価委員会の承認を得た後、プロトコルを改訂し、必要に応じて関連する記録用紙および説明・同意文書の記載を改訂する。

改訂されたプロトコルおよび記録用紙、説明・同意文書はすみやかに参加施設のコーディネーターへ送付される。施設代表者は必要に応じて各施設のIRBに報告し承認を得る。

治療中の患者がいる場合、必要に応じて担当医は患者本人へ改定内容について追加説明を行うとともに、試験参加への同意の継続を確認する。

研究組織における担当医の一部交替など、試験全体への影響が少ないと判断される改訂に関しては、訂正部分を参加施設へ通知するのみでも可とするが、その際も適当な時期に効果・安全性評価委員会へ報告する。

18-5 一次解析

登録開始後5年目の追跡期間中に、一次治療におけるデータチェックおよびデータの固定を開始しRFS、毒性に関する解析を行う。

18-6 最終解析

追跡期間終了後、統計センターおよび研究事務局/研究代表者は、最終的なデータチェックおよびデータの固定を行った後、生存を含めた最終解析を行う。

19. 症例の取り扱いとプロトコル逸脱

19-1 解析時の症例の取り扱い

定期モニタリング、中間解析、最終解析における集計・解析の対象集団を以下のように定義する。

集計・解析結果の表示において、以下に示す集団から除外される症例がある場合は除外する理由と共に明記する。

19-1-1 全登録例

統計センターで登録適格性の確認を受け、登録された患者のうち、登録時から集計・解析時まで判明した重複登録や誤登録を除いた集団。

19-1-2 全適格例

グループのReviewにより「登録後に判明した不適格例」であることが確認され、文書で統計センターに

通知されている「不適合」を全登録数から除した集団

19-1-3 安全性評価可能例

全登録のうち、適格か不適合かを問わず、プロトコル治療の一部または全てを施された症例。ただし、適格例であっても、プロトコル治療が全くされ施されていない場合は含まない。逆に、不適合例であってもプロトコル治療が少しでもなされていれば対象の一つとして含まれる。

19-2 プロトコル逸脱

規定された以外の治療が行われたり、規定された以外の評価がなされなかった場合等、本プロトコルの規定に従った治療や評価が行われなかった場合をプロトコル逸脱とする。

1) プロトコル違反 (violation)

担当医に原因があり、避けることができたと考えられる逸脱で、試験の結果に実質的な影響を与えるもの。

2) 大きな逸脱 (major deviation)

試験の結果に実質的な影響を与えるが、避けることができなかった、または患者の安全のために妥当な処置であったと考えられるもの。

3) 小さな逸脱 (minor deviation)

治療の有効性・安全性の評価に影響を及ぼしそうにないもの。

20. 研究成果の発表

試験終了後、研究事務局を務めた研究者は速やかにその成果をまとめて、しかるべき英文誌および学会に報告する。論文には全参加施設と施設代表者を記載する。論文には厚生科学研究費助成金 21 世紀型医療開拓推進研究事業「再発高危度群の乳癌の予後改善を目指した補助療法の研究」によることを明記する。試験の進捗管理情報以外の情報は以下の規定以外では発表しない。それ以外で研究代表者が必要と判断した場合、または効果・安全性評価委員会から発表する勧告を受けた場合は、効果・安全性評価委員会の承認が得られた範囲内で学会・論文発表できるものとする。効果・安全性評価委員会からの勧告を受けて試験が中止された場合は、効果・安全性評価委員会の勧告に従い学会・論文発表を行う。

20-1 登録終了後の解析とデータ公表

全登録症例の化学療法およびその効果判定が終了した後、研究事務局／研究代表者はデータセンターと協議し、一次治療の有効性とその期間、さらにその時点までに得られている有害反応／有害事象のデータを固定する目的で Review を行う。

全登録症例についての Review がなされた後、一次治療の TTP と有害反応／有害事象データを中心に学会・論文発表目的の一次解析を行う。

研究代表者は効果・安全性評価委員会にデータ公表に関する許可申請を行い、許可される範囲内でデータ公表（学会・論文）を行う。

20-2 最終解析のデータ公表

二次治療も含めた最終解析は追跡調査期間の終了時にデータセンターで行い、研究代表者または研究代表者が指定する研究者によって、しかるべき英文誌や国内外の学会にて発表する。

最終解析結果は効果・安全性評価委員会へ報告され、審査を経た上で「固形がんの集学的治療の研究」班、集学的治療研究報告書に掲載される。

21. 研究組織

本研究は厚生科学研究費助成金 21 世紀型医療開拓推進研究事業「再発高危度群の乳癌の予後改善を目指した補助療法の研究」（研究代表者・グループ代表者：田部井敏夫）によって行われる多施設共同研究であり、両者の研究費で運営されるが、試験全体の運営・進捗管理・結果の報告などは JCOG の各種ガイドラインに従ってなされる。

本臨床試験実施計画書（プロトコル）は JCOG 臨床試験審査委員会の審査を受けたものであり、試験は本プロトコルを遵守して行われる。また試験実施中は JCOG 効果安全性評価委員会のモニタリングを受け、その支持・勧告に従うものとする。

登録・データ管理および解析は統計センターで行われ、厚生労働省がん研究助成金から援助を受ける。

研究組織の構成を下記に示す。

21-1 主任研究者

21-2 研究代表者・グループ代表者

埼玉県立がんセンター 内分泌科 田部井 敏夫

連絡先：埼玉県北足立郡伊奈町大字小室 818

TEL：048-722-1111（内線 2008）

FAX：048-723-5197

E-mail：ttabei@cancer-c.pref.saitama.jp

21-3 JCOG データセンター

東京都中央区築地 5-1-1

連絡先：国立がんセンター研究所 がん情報研究部内

FAX：03-3542-3374

TEL：03-3542-3373

Email：jcogstst@gan.1.ncc.go.jp

21-4 研究事務局

国立病院四国がんセンター 外科 佐伯 俊昭

連絡先：〒790-0007 愛媛県松山市堀之内 13

TEL：089-932-1111

FAX：089-931-2428

21-5 連絡内容と連絡先

1) JCOG データセンター

症例登録、記録用紙 (CRF : Case Report Form) 、有害事象報告書の送付、その他

2) 研究事務局

研究計画書の内容に関する問い合わせ、登録方法、研究進捗状況、有害事象の緊急連絡先

3) 研究代表者

有害事象の副作用報告書の提出

21-6 参加施設 (案)

施設	施設代表者	コーディネーター
1. 国立札幌病院外科	萩田 征美	田村 元
2. 埼玉県立がんセンター内分泌科	田部井 敏夫	井上 賢一
3. 栃木県立がんセンター化学療法科	藤井 博文	藤井 博文
4. 国立がんセンター東病院内科	南 博信	伊藤 国明
5. 新潟県立がんセンター新潟病院外科	佐野 宗明	佐藤 信昭
6. 国立がんセンター中央病院乳腺内科	安藤 正志	勝俣 範之
7. 慶応義塾大学医学部外科	池田 正	神野 浩光
8. 東京都立駒込病院外科	戸井雅和	佐治 重衡
9. 国立病院東京医療センター	木下 貴之	木下 貴之
10. 聖路加国際病院	中村 清吾	矢嶋 多美子
11. 国立国際医療センター	清水 利夫	清水 利夫
12. 群馬県立がんセンター	木村 盛彦	小井田 時廣
13. 東海大学医学部外科	徳田 裕	鈴木 育宏
14. 国立熱海病院	北谷 知己	園田 紀夫
15. 県西部浜松医療センター外科	神田 和弘	後藤 圭吾
16. 愛知県がんセンター外科	岩田 広治	水谷 三浩
17. 国立名古屋病院外科	青山 英昭	佐藤 康幸
18. 関西労災病院外科	高塚 雄一	相原 智彦
19. 国立大阪病院外科	辛 栄成	辛 栄成
20. 国立福山病院	三好 和也	三好 和也
21. 近畿大学医学部外科	綿谷 正弘	上田 和毅
22. 国立病院呉医療センター	小関 萬里	寺本 成一
23. 国立病院長崎医療センター外科	古川 正人	徳永 祐二
24. 国立病院九州がんセンター	大野 真司	大野 真司
25. 川崎医科大学乳腺甲状腺外科	園尾 博司	田中 克浩
26. 北九州市立医療センター外科	光山 昌珠	光山 昌珠