

1 目的

手術可能な原発性乳癌に対する術前化学療法において、5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続きパクリタキセル週1回投与(HER2過剰発現例にはトラスツズマブを併用)を併用することによる術前化学療法の病理学的完全寛解率を評価する。

1) 主評価指標 (プライマリーエンドポイント)

病理学的完全寛解率

2) 副評価指標 (セカンダリーエンドポイント)

臨床的奏効率(導入部の化学療法終了時およびすべての化学療法終了時)、乳房温存術施行率、有害事象発生率

2 背景

2-1 原発性乳癌の治療戦略

乳癌と診断された症例の約9割は原発巣である乳癌に対して外科的切除が行われ、また残りの1割の症例は初診時に明らかな遠隔転移を有する進行乳癌症例である。さらに、手術例の約6割は治癒が得られる一方で、約4割の症例は術後再発を来す¹⁾。乳癌は早期であれば治療後の生存率は良好であるため、早期発見し、外科的切除が行われるが、初診時に臨床的に検出する事ができない「微小転移」が予後を左右するとされている。このため、手術後の再発予防目的にて、化学療法や内分泌療法を用いた術後補助療法が行われ、術後補助化学療法を行うことによって生存率の向上が認められるようになった。^{2,3)}

2-2 原発性乳癌に対する術前化学療法

最近では、術前に化学療法を数コース施行し、腫瘍の縮小を図り、down stagingさせてから外科的切除し、乳房の温存率を向上させようと試みられている。米国のNSABP (National Surgical Adjuvant Breast & Bowel Project) がstage I~IIIAの乳癌に対して、術前化学療法を行う群(747例)と術後化学療法を行う群(759例)の無作為化比較試験を行った(B-18)。用いられた化学療法レジメンは術前群および術後群ともに、現在乳癌の術後補助化学療法における標準レジメンであるAC療法(doxorubicin(DOX)60mg/m²+cyclophosphamide(CPA)600mg/m²)4コースであった⁴⁾。両治療群で無再発生存率、全生存率に統計学的な有意差は認められなかった。また、乳房温存率は術前群の方が、術後群より高かった(67% vs. 60%)。治療前の腫瘍径が5cm以上の症例では温存率が術前群でより高かった(22% vs. 8%)。術前化学療法群の腫瘍縮小効果は79%(CR36%,PR43%)と非常に高い奏効率を得られた。同様の比較試験が欧州で

も、行われており、従来の術後化学療法と比較して、無再発生存期間等の治療成績を損なうことなく、術前化学療法により乳房温存率の向上が示されている⁵⁾。

また、NSABP B-18 では、術前群のうち 13%の症例で病理学的完全寛解が得られたが、この病理学的完全寛解が得られた症例は、その他の症例と比較して 5 年無病生存、全生存率の成績が良好であった。この結果より乳癌の術前化学療法において、病理学的完全寛解率を向上させることにより予後の改善につながることを示唆されている。

現在では、乳癌に対する術前化学療法は、全身化学療法が必要な乳癌症例(腋窩リンパ節転移陰性再発高リスク群および腋窩リンパ節転移陽性群)に対して、乳房温存率の向上および全身化学療法の治療効果(再発の抑制)の予測という重要な役割を持った治療であると認識されている。

2-3 原発性乳癌に対する術前化学療法の治療レジメン

現時点で転移性乳癌および術後補助療法において中心的に用いられている anthracycline 系抗癌剤は、術前化学療法においても汎用されてきた^{4,5)}。最近では、乳癌の化学療法において taxane 系抗癌剤が導入され、転移性乳癌および術後補助療法において anthracycline 系抗癌剤に並んで taxane 系抗癌剤は主要な役割を担う薬剤である^{6,7)}。原発性乳癌に対する術前化学療法においても、taxane 系抗癌剤の有効性が期待されている。

1) 乳癌に対する術前化学療法における taxane 系抗癌剤

T1-3,NO,1MO(約 60%は T2)の乳癌に対して FAC 療法(5-FU/DOX/CPA)と paclitaxel 250mg/m²/24 時間を術前に投与する無作為化比較試験(各 4 コース)における各治療群の奏効率は、FAC 群(87 例):PR55%、CR24%、および paclitaxel 群(87 例):PR53%、CR27%で奏効率は両治療群で特に差は認められなかった。また、病理学的完全寛解率(in situ も含む)は、FAC 群 17%、および paclitaxel 群 8%で、FAC 群で病理学的完全寛解率が高かった⁸⁾。Stage IIIA/IIIB の乳癌 29 例に対して、doxorubicin/docetaxel/5-FU を術前に 4 コース施行する第 II 相試験では、24 例に奏効を認め(PR20 例、CR4 例)、また切除 24 例中 2 例に病理学的完全寛解を認めた⁹⁾。T2-3、NO-2、MO の乳癌に対して、anthracycline 系抗がん剤単独を 3 コース施行した際の奏効率は 309 例中 74%(病理学的完全寛解率 4%)であり、また DOX/paclitaxel 併用を術前に 4 コース施行した際の奏効率は 41 例中 91%(病理学的完全寛解率 5%)であった¹⁰⁾。国立がんセンター中央病院では、腫瘍径 3cm 以上の乳癌に対して DOX 50 mg/m²/docetaxel 60 mg/m²(AT 療法)を術前に 4 コース施行する第 II 相試験を行った。1998 年 5 月より 2001 年 8 月までに 141 例が治療を受け、奏効率は 86%(PR97 例、CR24 例)、病理学的完全寛解率は 13%(18/138 例)であった¹¹⁾。

これらの試験結果より、乳癌の術前化学療法において、従来用いられてきた anthracycline 系抗癌剤に加え、taxane 系抗癌剤の併用により、腫瘍縮小効果を向上させ得る可能性が示唆されている。

2) 乳癌に対する術前化学療法における anthracycline 系抗癌剤と taxane 系抗癌剤の sequential therapy について

また、腫瘍径 3cm 以上の乳癌に対して、CVAP(CPA/DOX/vincristine/prednisolone) を 4 コース施行後の奏効例に対して、引き続き、CVAP 療法を 4 コース続ける群と docetaxel を 4 コース施行する群の無作為化比較試験(総症例数 104 例)が行なわれた。奏効率は、CVAP 単独群で 68%、CVAP→docetaxel 群で 94%であった。病理学的奏効率(CR+PR)は、それぞれの群で、58%および 78%であった¹²⁾。

この試験結果より、乳癌の術前化学療法に対して、anthracycline 系抗癌剤に加え、taxane 系抗癌剤を sequential に投与する事により、病理学的完全寛解率の向上をはかり得る可能性が示唆されている。

3) Paclitaxel の 1 週間隔投与について

1998 年頃から、paclitaxel 週 1 回、80-100mg/m² 1 時間点滴法が検討され、3 週 1 回 3 時間投与と比較して、腫瘍縮小効果が高い可能性、及び骨髄毒性、神経毒性が軽度である可能性が示唆されており、1 回 80-100mg/m² の用量は安全性が忍容でき、かつ腫瘍縮小効果が期待できると報告されている^{13,14)}。国立がんセンター中央病院では前化学療法歴を有する転移性乳癌 41 例に paclitaxel 週 1 回 80 mg/m² 1 時間投与 (6 週連続投与 2 週休薬) で第 II 相試験を行った。その結果、奏効率 60%(投与回数中央値 9 回(2~22))、主な有害事象は脱毛、神経毒性及び好中球減少であり、忍容性も確認された¹⁵⁾。

手術可能乳癌に対して、術前に paclitaxel 3 週間隔投与(4 コース)と 1 週間隔投与(80 mg/m² × 12 コース)を施行する無作為化比較試験が行われた。両治療群ともに paclitaxel 投与後にさらに 4 コースの FAC 療法が追加された。病理学的完全寛解率は、腋窩リンパ節転移陽性例および陰性例で、それぞれ、3 週間隔投与群 18.5%(27 例中)および 11.4%(35 例中)、1 週間隔投与群 30.8%(26 例中)および 30.8%(39 例中)であった¹⁶⁾。腋窩リンパ節転移の有無に関わらず、paclitaxel の 1 週間隔投与群では、3 週間隔投与と比較して、病理学的完全寛解率が良好であった。

この試験結果より、乳癌の術前化学療法に対して、anthracycline 系抗癌剤に加え、sequential に taxane 系抗癌剤を投与する際に、paclitaxel を 1 週間隔投与にすることに よりさらなる治療効果の向上も示唆されている。

4) Trastuzumab(Herceptin)について

最近では、乳癌の 20~30%に認められる HER2 過剰発現の転移性例に対して HER2 抗原に対するモノクローナル抗体である trastuzumab(Herceptin)と抗癌剤(DOX、paclitaxel 等)の併用が化学療法単独と比較して腫瘍縮小効果の増強及び progression free survival の延長が報告されている¹⁷⁾。今後、HER2 過剰発現症例に対しては、trastuzumab が内分泌療法及び化学療法に並んで、乳癌に対する治療体系に組み込まれることが予想される。Stage II/III の乳癌で HER2 過剰発現例 (免疫組織学的検査(IHC)で HER2 2+/3+) に対して、trastuzumab (1 週間隔投与 × 11 コース)と paclitaxel(3 週間隔投与 × 4

コース)の併用が行われた¹⁸⁾。奏効例は 16/25 例(64%)であり、病理学的完全寛解率は 20%であった。この試験結果より、HER2 過剰発現の乳癌に対する術前化学療法において、trastuzumab と paclitaxel の併用は病理学的完全寛解率を向上させ得ることが示唆されている。

現在、国内における trastuzumab の効能は、「HER2 過剰発現を有する転移性乳癌」であり、本試験の対象症例に対しては適応外使用となる。乳癌に対する術前化学療法における trastuzumab の併用について、海外で既に有効性を示唆する試験結果が公表されており、また術前化学療法に trastuzumab を併用した臨床試験が現在海外で進行中であること(UNC-9818, CLB-49808: http://www.nci.nih.gov/search/clinical_trials/)より、海外において trastuzumab を乳癌の術前化学療法に導入することによる治療効果の増強が期待されていると考えられ、本試験において、trastuzumab の有効性を評価することは有用であると考えられる。

2-4 本試験の治療レジメンおよび試験デザイン

これまでの術前化学療法後、長期に予後を観察した研究では、術前化学療法により腫瘍縮小効果を認め、乳房温存率の向上を認めても、生存率、無病再発率において有意な差は認められていない^{4,5)}。

しかし、病理学的完全寛解を得られた症例では、全生存率、無再発生存率は良好であったという報告⁴⁾より、乳癌に対する術前化学療法において、より病理学的完全寛解率の高い治療レジメンが求められている。

前述のように、国立がんセンター中央病院では、腫瘍径 3cm 以上の乳癌に対して病理学的完全寛解率の向上を目指して、AT 療法を術前に 4 コース施行する第Ⅱ相試験を行ない、155 例中、奏効率は 141 例中 86%(PR97 例、CR24 例)、病理学的完全寛解率は 13%(18/138 例)であった¹¹⁾。しかし、化学療法中に好中球減少を伴う発熱が約 60%程度の症例に認められ、血液学的毒性が強いことが問題点として挙げられた。

最近では、乳癌の術前化学療法において、anthracycline 系抗癌剤に sequential に taxane 系抗癌剤を追加することによる病理学的完全寛解率の向上を示唆する試験結果が公表されている^{11,15)}。

国立がんセンター中央病院 乳腺グループでは、anthracycline 系抗癌剤を含む併用療法(AT 療法)2 コースに paclitaxel 1 週間隔投与 12 コースを sequential に投与する第Ⅱ相試験を行った¹⁹⁾。試験開始から、平成 14 年 6 月末までに登録された 29 症例(うち Herceptin 併用 9 例)の有害事象について解析したところ、中止 8 例中 5 例は知覚障害が原因であり、うち 3 例は grade 3 と重篤であった(平成 14 年 7 月 10 日現在)。神経毒性が増強された理由について、現時点では不明であるが、taxane 系薬剤である docetaxel と paclitaxel を sequential に投与することに起因していることが推定された。このため、研究者自身の判断によりこの第Ⅱ相試験を中止した(平成 14 年 7 月 24 日試験中止願い提

出)。

乳癌の術前化学療法において現時点で最も高い病理学的完全寛解率が得られる可能性のあるレジメンであるanthracycline系抗癌剤に引き続くpaclitaxel投与のレジメンにおいて、anthracycline系抗癌剤であるDOXを中心にした併用療法による検討は既にいくつか報告されている^{12,16)}。転移性乳癌に対する化学療法において、anthracycline系抗癌剤であるepirubicin (EPI)はDOXと同様に中心的役割を占める薬剤である²⁰⁻²⁴⁾。また、乳癌に対する術後化学療法においても、EPIを含む併用レジメンの有効性は検証されている²⁵⁾。しかし、乳癌の術前化学療法におけるEPIを含む併用療法の報告は少なく^{26,27)}、またtaxane系抗癌剤とのsequentialな投与の試験成績は報告されていない。このため、本試験では、anthracine系抗癌剤としてEPIを選択し、EPIの併用レジメンとして広く用いられているFEC療法(5-FU/EPI/CPA)を用いることとした。

現時点では、sequentialにpaclitaxelを投与することにより最も高い病理学的完全寛解率が得られるanthracycline系抗癌剤の投与コース数は4コースであるため^{12,16)}、FEC療法の治療コース数は4コースに設定した。転移性乳癌に対して、EPI単剤は用量依存性に腫瘍縮小効果の増強が認められている²⁸⁾。また、腋窩リンパ節陽性の乳癌に対する術後化学療法におけるFEC療法について、EPIの1回投与量50と100 mg/m²の比較では、EPIの1回投与量が100 mg/m²が50 mg/m²より無病生存期間が優れていた²⁵⁾。以上より、本試験におけるFEC療法の1回投与量は、腫瘍縮小効果の増強が望め、また骨髄毒性が許容できる範囲であると考えられる5-FU 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/CPA 500 mg/m² day 1、3週間隔投与とした²³⁾。なお、国内ではEPIの1回投与量は60 mg/m²が承認されているが、今回の臨床試験で用いるEPIの1回投与量は100 mg/m²である。

乳癌の術前化学療法においてpaclitaxel 1週間隔投与群では、3週間隔投与と比較して、病理学的完全寛解率が良好であったことが示されていること¹⁶⁾より、本試験におけるFEC療法に引き続いて行われるpaclitaxelの用法は、1週間隔投与を選択することとした。また、用量については、国立がんセンター中央病院における転移性乳癌を対象としたpaclitaxel週1回80 mg/m² 1時間投与(6週連続投与)の第II相試験と同一の用量を選択することとした。

HER2過剰発現例に対しては、paclitaxelとの併用で腫瘍縮小効果の増強が認められているtrastuzumab¹⁷⁾をanthracycline系抗癌剤の併用療法に引き続いて行われるpaclitaxel 1週間隔投与に併用することとした。

2-5 試験参加患者に予想される利益と危険(不利益)の要約

術前化学療法の目的は、術前に腫瘍を縮小させ、乳房温存率を高めることのみでなく、生物学的意義として、術前に化学療法を行うことにより、化学療法に対する個々の症例の治療に対する反応性を検討することである。現時点では、手術可能乳癌に対して術前化学

療法の有用性は十分に認識されていると考えられる^{4,5)}。前述の N-SABP B-18 研究では、術前化学療法群での生存率、無再発率の向上は認められなかったものの、病理学的完全寛解が得られた症例は、無再発生存期間および全生存期間が良好であったことが示されている⁴⁾。この結果より、術前化学療法において病理学的完全寛解率の向上は乳癌の予後の改善につながると考えられる。

本試験の対象となる臨床病期Ⅱ期またはⅢ期で、腫瘍径 2cm 以上 3cm 未満で臨床的に腋窩リンパ節転移陽性と判断できる症例および腫瘍径 3cm 以上の症例は手術に加え、なんらかの全身治療が必要な集団である²⁹⁾ため、術前に化学療法を受けることによる不利益は被らないと考えられる。

これらのことより、乳癌の化学療法において中心的な役割を担っている anthracycline 系抗癌剤と taxane 系抗癌剤を用いた術前化学療法における病理学的完全寛解率の向上を目指した本試験に参加することによる予想される利益は、病理学的完全寛解率の向上による予後改善の可能性、腫瘍縮小による乳房温存率の向上の可能性等である。

患者に対して予想される不利益について、以下の可能性がある。

- ① paclitaxel 投与回数の増加、外来において施行した際の医療機関への通院回数の増加による経済的負担の増加、さらに肉体的及び精神的負担が増加する可能性がある。ただし、試験開始後、患者の希望により治療をいつでも中止できるため、それらのリスクは軽減できることが予想される。
- ② paclitaxel を毎週投与する必要があるため、薬剤投与のコンプライアンスが保持されなかった場合には、治療効果が得られない可能性がある。このリスクを最小化するため、「5-2 プロトコール治療終了・中止規準」、「6 予想される有害反応と治療変更規準」がグループで慎重に検討された。
- ③ paclitaxel による過敏性反応や FEC 療法における好中球減少を伴う発熱をはじめとする急性の有害反応あるいは晩期の有害反応をもたらす可能性がある。このリスクを最小化するため、「6 予想される有害反応と治療変更規準」がグループで慎重に検討された。また、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には「8 有害事象の報告」に示す諸規定に従って慎重に検討され、必要な対策が講じられる体制が取られている。
- ④ HER2 過剰発現例に対して trastuzumab を paclitaxel と併用するが、現時点で trastuzumab は HER2 過剰発現を有する転移性乳癌の効能でのみ承認されている。しかし、①転移性乳癌に対して paclitaxel と trastuzumab の併用効果は検証されていること¹⁷⁾、②trastuzumab 投与に伴う infusion reaction は転移性乳癌よりも腫瘍量が少なく、infusion reaction の risk factor である肺障害を持つ症例は本試験の対象にならないこと、③trastuzumab 投与に伴う心毒性については治療前から終了後に心機能の評価を十分注意深く行うこと、より本試験において、HER2 過剰発現例が trastuzumab 投与により受ける利益

は不利益を上回ると予想される。

全体で考えた場合、ベネフィット/リスクバランスは、術前化学療法におけるAT療法
の国内第Ⅱ相試験および転移性乳癌を対象とした paclitaxel 1 週間隔投与の国内第Ⅱ相
試験の結果より、有害事象を軽減できる可能性が示唆されることより、ベネフィットが
大きいことが予想される。

3 症例選択規準

3-1 適格規準

3-1-1 Disease characteristics

- (a) 組織診(core needle biopsy)で乳癌と診断された症例
- (b) 臨床病期 (AJCC 2002 年) Ⅱ期または Ⅲa,b期で次のいずれかに該当する症例
 - ・腫瘍径 2cm 以上 3cm 未満で臨床的に腋窩リンパ節転移陽性と判断できる症例
(明らかな腋窩リンパ節を触知するものを臨床的に腋窩リンパ節転移陽性とする)
 - ・腫瘍径 3cm 以上の症例
 - ・大きさを問わず、胸壁または皮膚に直接浸潤が及ぶもの
- (c) 原発巣のホルモン受容体の状況は問わない

3-1-2 Patient characteristics

- (a) 年齢：18 才以上 65 才未満の症例
- (b) PS (ECOG) 0-2 の症例
- (c) 以下にあげる諸臓器機能を有する症例
 - ・骨髄機能
白血球数 3,000/mm³ 以上または好中球数 1,500/mm³ 以上
血小板 100,000/mm³ 以上
 - ・肝機能
AST(GOT)および ALT(GPT) 60IU/L 以下
総ビリルビン 1.5mg/dl 以下
 - ・腎機能
血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下
 - ・心機能
心電図で正常又は治療を必要としない程度の変化
- (d) 本人より文書による同意 (Informed Consent) が得られた症例

3-2 除外規準

- 1) 妊娠中、授乳中の症例
- 2) 活動性の感染症を合併している症例
- 3) 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
- 4) 間質性肺炎又は肺線維症がある症例
- 5) HBs 抗原陽性症例
- 6) コントロール不良あるいはインスリン治療中の糖尿病症例
- 7) 精神病または精神症状により試験への参加が困難な症例

4 登録

4-1 登録の手順

担当医は、対象患者が適格条件をすべて満たし、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をすべて記入の上、研究事務局へ連絡・登録する。

5 治療計画

5-1 プロトコール治療

5-1-1 導入部の化学療法 (FEC 療法)

以下の治療を登録後 2 週間以内に開始し、以下のレジメンを 3 週 1 コースとして

4 コース繰り返す。

①	デカドロン	8 mg	
	カイトリル	3 mg	
	生食	50 mL	15分
②	Epirubicin	100 mg/m ²	
	生食	50 mL	15分
③	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	
	生食	100 mL	30分
④	5-FU	500 mg/m ²	
	生食	50 mL	15分

- ・体表面積から実投与量を計算する際の、切り捨てについて
体表面積から計算された抗癌剤の投与量は、10 mg 単位(1 の位を切り捨て)で決定する。
- ・治療開始後の体重変動による投与量補正について
治療開始後の体重変動については、治療前の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg を超える体重変動が生じた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

5-1-2 Weekly paclitaxel による化学療法

FEC療法4コースの導入化学療法が終了(4コース目開始より22日目)したら、引き続いて以下に示す weekly paclitaxel による化学療法を行う。

(a) HER2 過剰発現症例

HER2 過剰発現症例に対しては、以下のレジメンを 6週1コースとして2コース繰り返す。

- ・ Herceptin 投与前までに心エコーでEFが60%以上であることを必ず確認すること。
- ・ また、EFが60%未満の症例は Herceptin の投与は行わず、weekly paclitaxel の投与のみを行うこと(→(b) HER2 過剰発現を認めない症例)

*HER2 過剰発現とは、免疫組織学的検査(IHC)で3+、あるいはFISH陽性と定義する。

・ day 1, 8, 15, 22, 29, 36 に投与

- | | | |
|--|------------------------------------|-----|
| ① 生食 | 250 mL | |
| Herceptin | 2 mg/kg (day 1, 8, 15, 22, 29, 36) | 60分 |
| *ただし、 <u>第1回目の投与時のみ</u> Herceptin の投与量は <u>4mg/kg</u> とする。 | | |
| ② デカドロン | 8 mg | |
| ザンタック | 50 mg | |
| 生食 | 50 mL | 15分 |
| ③ クロールトリメトン | 10 mg | |
| 生食 | 50 mL | 15分 |
| ④ Paclitaxel | 80 mg/m ² | |
| 5%ブドウ糖 | 250 mL | 60分 |

(b) HER2 過剰発現を認めない症例

HER2 過剰発現を認めない症例に対しては、以下のレジメンを6週1コースとして最大2コース繰り返す。

* HER2 過剰発現を認めない症例とは、免疫組織学的検査(IHC)で0、1+、2+、あるいはFISH陰性と定義する。

・ day 1, 8, 15, 22, 29, 36 に投与

①	デカドロン	8 mg	
	ザンタック	50 mg	
	生食	50 mL	15分
②	クロールトリメトン	10 mg	
	生食	50 mL	15分
③	Paclitaxel	80 mg/m ²	
	5%ブドウ糖	250 mL	60分

・ 体表面積から実投与量を計算する際の、切り捨てについて

Paclitaxel

体表面積から計算された paclitaxel の投与量は、1mg 単位(1mg 未満を切り捨て)で決定する。

Herceptin

体重から、計算された Herceptin の投与量は 1mg 単位(1mg 未満を切り捨て)で決定する。

・ 治療開始後の体重変動による paclitaxel と Herceptin の投与量補正について

治療開始後の体重変動については、治療前の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg を超える体重変動が生じた場合は、体表面積を再計算して paclitaxel および Herceptin の投与量を再度決定する。

5-2 プロトコール治療中止・終了規準

5-2-1 プロトコール治療完了の定義

プロトコールに定められた規定コース数の治療が終了し、外科的切除を施行した症例を プロトコール治療完了とする

*規定コース数の治療とは、4コースの導入化学療法、および2コースの weekly paclitaxel 投与を示す。

5-2-2 プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 毒性（有害事象）によりプロトコール治療が継続できない場合（担当医判断）
 - ①NCI-CTC による Grade4 の非血液毒性（神経毒性以外）が認められた場合
なお、grade 3 の神経毒性が出現した場合もプロトコール治療を中止する。
 - ②毒性により次コース開始が予定日より 14 日以上遅延した場合
 - ③治療変更規準以外で、毒性により、担当医が中止を必要と判断した場合
 - ④Grade 3 の過敏性反応が出現した場合
 - ⑤3 コース目以降に 6-3-2 に示す減量レジメン（第 2 段階）で治療を行った際に、再度 6-3-1 ①～③に示すいずれかの有害事象を認めた場合。
 - ⑥paclitaxel 投与時に 6-5 に示す対策を講じても grade2 の過敏性反応が 2 度出現した場合
 - ⑦paclitaxel 投与時に grade 2 の神経毒性が出現し、2 週間の休薬にても、grade1 以下に回復が認められない場合
 - ⑧毒性（有害事象）を理由として、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・毒性との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
 - ・予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- 2) 毒性（有害事象）以外の理由で、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 3) プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
 - ・プロトコール治療との関連を問わず、すべての死亡が含まれる
- 4) その他、プロトコール治療違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適合性が判明した場合など
 - ・プロトコール治療中止/終了日は、3) の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。
- 5) 原病の増悪が認められた場合もしくは治療効果なしと判断された場合（無効による治療中止）

5-3 後治療

プロトコール治療完了例は以下の治療を行う。

5-3-1 外科的切除

5-1 に規定するプロトコール治療終了後、病巣の範囲に応じて、乳房切除術、または部分切除術を施行する。また、症例に応じて、腋窩リンパ節郭清を行う。乳房の部分切除術を施行した場合には、温存乳房への放射線照射を追加する。

5-3-2 放射線照射

臨床病期 IIIa,b(T3:腫瘍径が 5cm 以上、あるいは T4a,b,c:皮膚浸潤、または胸壁浸潤を有する)に対して胸壁へ放射線照射(総線量 50Gy)を行う。

5-3-3 術後内分泌療法

閉経状況の有無に関わらず、ER あるいは PgR のいずれか一方が陽性、または共に陽性の症例では、術後に内分泌療法を 5 年間行う。

例) ・ Tamoxifen 20 mg/日 × 5 年間内服

・ 閉経前の症例で術後に月経周期が回復した場合は、状況に応じて

Tamoxifen 20mg/日 × 5 年間内服に Goserelin (Zoladex) 3.6 mg/月の皮下投与を併用する。

5-3-4 治療終了後の経過観察

プロトコール治療完了例で、放射線照射または術後内分泌療法を完了した症例、および上に示した放射線照射または術後内分泌療法の適応とならない症例は、再発が認められるまで無治療で経過観察を行う。

5-3-5 プロトコール治療中止後の治療

プロトコール治療中止後の治療については特に規定しない。ただし、その治療内容は調査の対象とする。

6 予想される有害反応と治療変更規準

6-1 有害反応の評価

- ・ 有害事象/有害反応の評価には NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版一第 2 版を用いる。
- ・ 有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義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。
- ・ 「7-2 治療中の有効性と安全性評価」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の発現日を記載する。それ以外の毒性については grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と grade およびその grade の発現日を記載する。

6-2 予期される有害反応

本試験に用いられる薬剤による予期される薬物有害反応について、添付 2 の本試験で用いられる薬剤 (Epirubicin、Cyclophosphamide、5-FU、paclitaxel、trastuzumab) 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「医薬品情報ホームページ (<http://www.pharmasys.gr.jp>)」にて参照すること。

6-3 導入部の化学療法における治療変更規準

6-3-1 導入部の化学療法における減量規準

1) 1 コース目以降に以下のいずれかの条件を満たした場合、次のコースは

6-3-2 減量レジメン (第 1 段階) に示す投与量へ減量して治療を行う。

- ① 1 コース目に G-CSF を投与しても発熱性好中球減少 (好中球数 $< 1,000 /\text{mm}^3$ の期間中に 38.5°C 以上の発熱) が 5 日間以上出現した場合
- ② 1 コース目に Grade 3 の血小板減少 ($50,000 /\text{mm}^3$ 未満) が認められた場合
- ③ 1 コース目に悪心・嘔吐を除く Grade 3 の非血液毒性が認められた場合

2) 減量レジメン (第 1 段階) にて治療を行った際、再度上記①~③に示すいずれかの条件を満たした際には減量レジメン (第 2 段階) に示す投与量へ減量して治療を行う。

* ただし、3 コース目以降に 6-3-2 に示す減量レジメン (第 2 段階) で治療を行った際に、再度上記①~③に示すいずれかの有害事象を認めた場合は、本試験によるプロトコール治療を中止する。

6-3-2 減量レジメン (導入部の化学療法)

1) 第 1 段階

Epi	75 mg/m ²	day 1
CPA	500 mg/m ²	day 1
5-FU	500 mg/m ²	day 1

2) 第 2 段階

Epi	60 mg/m ²	day 1
CPA	500 mg/m ²	day 1
5-FU	500 mg/m ²	day 1

6-3-3 導入部の化学療法の2コース目開始規準

導入部の化学療法2コース目は、投与予定日もしくはその前日の検査値が以下のすべてを満たすことを確認の上、開始する。

- ① 好中球が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
- ② 血小板が $75,000/\text{mm}^3$ 以上
- ③ 脱毛を除く非血液毒性は grade 1 以下であること

6-3-4 導入部の化学療法における治療スケジュールの延期

- 1) 投与当日もしくは投与前日の検査値がコース開始規準を満たさなければ投与を延期する。
- 2) 延期後14日目までに、コース開始規準を満たせば、前回投与と同一用量で投与する。
- 3) 延期後14日目までに、コース開始規準を満たさない場合、プロトコール治療中止とする。

6-4 Weekly paclitaxel における治療変更規準

6-4-1 Weekly paclitaxel の減量について

本試験では、trastuzumab (Herceptin®) の併用の有無に関わらず、paclitaxel の減量は行わない。

6-4-2 Trastuzumab (Herceptin®) の減量について

本試験では、HER2 過剰発現症例に対して行われる weekly paclitaxel 併用下での trastuzumab (Herceptin®) の減量は行わない。

6-4-3 Weekly paclitaxel の開始規準

- 1) 2コースの導入部化学療法終了後(2コース目開始より22日目)に行われる weekly paclitaxel、
 - 2) Weekly paclitaxel 開始後、週1回投与予定の paclitaxel、
は trastuzumab (Herceptin®) の併用の有無に関わらず、投与予定日もしくはその前日の検査値が以下のすべてを満たすことを確認の上、開始する。
- ① 好中球が $1,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ② 血小板が $75,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ③ 脱毛を除く非血液毒性は grade 1 以下であること

*上記①から③の規準を14日間の休薬にても満たさない場合には治療を中止する。

6-5 併用療法・支持療法

1) 制吐剤について

悪心・嘔吐出現時は、患者の症状に応じてHT3アンタゴニスト製剤、ステロイド剤、プリンペランなどを併用する。一度認められた場合は、以後予防的にこれらの薬剤を投与する。

2) 抗生剤の予防投与

導入部の化学療法において、1コース目に好中球減少を伴う38度以上の発熱が認められた際には、2コース目のday 8より7日間、シプロキサシ (200) 6錠/分3による抗生剤の予防投与を行う。

3) Paclitaxelのアレルギー症状対策

Paclitaxel投与時には、初回投与時のみならず二回目以降の投与時も重篤な過敏性反応が出現することがあるので、投与中、投与直後は十分注意を払うこと。以下に過敏性反応の程度別に具体的対処方法を示す。過敏性反応出現時には、十分な臨床的観察を行い最も適切な処置を行うこと。

① 軽度症状(grade 1)

- a. 症状：軽度紅潮、皮疹、蕁麻疹
- b. 処置：点滴速度を下げ、慎重に経過観察しながら paclitaxel の投与を完遂する。特に処置の必要はない。
- c. 次コースの前投薬変更：初回投与で軽度症状が出現した症例では、以降コースの投与の際、規定の前投薬以外に投与 6~12 時間前にデカドロン 8mg の内服を追加する。

② 中等度症状(grade 2)

- a. 症状：中等度皮疹、紅潮、軽度呼吸困難、胸部苦悶感
- b. 処置
 - (1) paclitaxel の投与を一時中止する。
 - (2) デカドロン 8mg、クロールトリメトン 10mg の静脈内投与を追加する。
 - (3) 症状消失後、paclitaxel を 1/4 の点滴速度で 15 分間、引き続いて 1/2 の点滴速度で 15 分間投与し症状が出現しなければ規定の速度で投与する。
 - (4) Grade 2 以上の症状が 2 度出現した場合には、プロトコール治療を中止する(6-2-2 参照)。
- c. 次コースの前投薬変更：初回投与で中等度の症状が出現した症例では、以降コースの投与の際、規定の前投薬以外に投与 6~12 時間前にデカドロン 8mg の内服を追加する。

重度症状(grade 3)

- a. 症状：血圧低下、血管浮腫、呼吸困難、全身の蕁麻疹
- b. 処置
 - (1) paclitaxel の投与を中止する。

- (2) デカドロン 8mg、クロールトリメトン 10mg の静脈内投与を追加する。
- (3) 必要に応じて、epinephrine、dopamine 等のカテコールアミンを投与する。
- (4) プロトコール治療を中止する(5-2-2 参照)。

4) Trastuzumab(Herceptin®)投与時の infusion reaction 対策

Trastuzumab 投与中、または投与開始後 24 時間以内に infusion reaction が認められることがあるので infusion reaction の発現には十分に注意を払うこと。特に、投与中、投与直後は十分注意を払うこと。以下に infusion reaction の程度別に具体的対処方法を示す。Infusion reaction 出現時には、十分な臨床的観察を行い最も適切な処置を行うこと。

① 軽度～中等度の infusion reaction

- a. 症状：発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、めまい、発疹、脱力感、咳
- b. 処置：点滴速度を下げ、慎重に経過観察しながら trastuzumab の投与を完遂する。発熱、および疼痛に対し、必要に応じて、カロナール(200) 2 錠の投与を行う。

② 重度の infusion reaction

- a. 症状：血圧低下、血管浮腫、呼吸困難、全身の蕁麻疹
- b. 処置：
 - (1) trastuzumab の投与を中止する。
 - (2) デカドロン 8mg、クロールトリメトン 10mg の静脈内投与を追加する。
 - (3) 必要に応じて、epinephrine、dopamine 等のカテコールアミンを投与する。
 - (4) プロトコール治療を中止する(5-2-2 参照)。

5) G-CSF 製剤

以下の保険適用に従って使用してもよい。ただし、予防投与は認めない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球 1000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38 度以上)が見られた時点 ・好中球 500 / mm³ が観察された時点 ・前コースで好中球 1000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38 度以上)が見られた場合や、好中球 500 / mm³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 / mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50 μg/m²、一日一回皮下注、または 100 μg/m²、 一日一回静脈内投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球が最低値を示す時期を経過後 5000 / mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が 2000 / mm³ 以上に回復し、感染症が發われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

6-6 許容されない併用療法・支持療法

- 1) プロトコール治療中は記載以外のいかなる化学療法、免疫療法、内分泌療法などとの併用療法は行わない。
- 2) Paclitaxel 投与前 24 時間以内～化学療法当日の G-CSF 製剤の使用は骨髄毒性を増強させる恐れがあるので行わない。

7 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

7-1 登録前（治療前）評価項目

7-1-1 閉経状況

登録時の閉経状況（前、後、不明）、閉経後症例の閉経年齢

7-1-2 理学所見

PS、身長、体重、血圧

7-1-3 その他

既往歴、併存する疾患

7-1-4 臨床検査項目

1) 登録前 14 日(2 週)以内に行うもの

- ・末梢血
白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン
- ・血液生化学
総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、Cr、ALP、LDH、Na、K、Cl、Ca
- ・凝固・線溶系機能
fibrinogen、FDP、PT、APTT
- ・腫瘍マーカー
CEA、CA 15-3、ST-439
- ・血清ホルモン
E2、FSH、LH
- ・血清抗体検査
HBs 抗原、HCV 抗体
- ・尿検査
蛋白、糖、潜血

2) 登録前 21 日(3 週)以内に行うもの

- ・心電図

7-1-5 原発巣に関連した検査

- 1) TNM 分類による臨床病期(AJCC 2002 年版)
- 2) マンモグラフィー、乳腺エコー、乳腺 CT
- 3) Core needle biopsy

Magnum needle を用いて病理組織を採取する（16G で 3 本）。

4) 病理学的検討項目

- ・乳癌取り扱い規約（2000年第14版）に基づく病理組織診断
- ・悪性度分類
- ・免疫組織化学検査(IHC)
 - HER-2 染色
 - P53 染色
 - ER、PgR 染色
- ・ FISH 検査

IHCにてHER2発現の程度が2+と判定された症例に行う。

7-1-6 遠隔転移検索

- 1) 骨シンチまたは骨レントゲン写真（頭蓋骨、脊椎骨、骨盤）
- 2) 胸部レントゲン写真
- 3) 肝臓エコー検査または肝CT

7-2 治療期間中の安全性及び有効性評価

1) 導入部の化学療法

① コース毎に行う検査および観察項目

- 1) 下記の検査観察項目を各コース開始時に測定し、理学的所見について観察する。
 - ・末梢血
 - 白血球、好中球、血小板、ヘモグロビン
 - ・生化学検査
 - 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、Cr、ALP、LDH、Na、K、Ca
 - ・腫瘍マーカー
 - CEA、CA15-3、ST-439
 - ・尿検査
 - 蛋白、糖、潜血
 - ・理学的所見
 - PS、体重

2) 下記の有害事象についてはコース毎に観察された最悪値を記載する。

アレルギー反応/過敏症、静脈炎(表在性)、疲労(嗜眠、倦怠感、無力)、発熱(好中球減少がない場合)、発熱性好中球減少、脱毛、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、神経障害(知覚性)、関節痛、筋肉痛等

3) HER2 過剰発現症例に対して行う検査

HER2 過剰発現症例に対しては、Trastuzumab の投与前までに必ず、心エコーを行ない、EF を評価すること。

② 有効性の評価

導入部の化学療法各コースの開始日に原発巣、および腋窩リンパ節を評価する。

2) Weekly paclitaxel (Trastuzumab 併用の有無に関わらず)

① コース毎に行う検査および観察項目

下記の検査観察項目を1、および2コース開始時、および2コース終了時に測定し、理学的所見について観察する。

・末梢血

白血球、好中球、血小板、ヘモグロビン

- * 末梢血は day8 の paclitaxel 投与開始時にも測定し、day8 の白血球数 3,000/mm³ 未満、あるいは好中球数 1,000/mm³ 未満であれば、day8 以降も末梢血の測定を適宜行い、骨髄抑制の評価を行うこととする。

・生化学検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT), ALT (GPT), BUN, Cr, ALP, LDH, Na, K, Ca

・腫瘍マーカー

CEA, CA15-3, ST-439

・尿検査

蛋白、糖、潜血

・理学的所見

PS、体重

2) 下記の有害事象についてはコース毎に観察された最悪値を記載する。

アレルギー反応/過敏症、静脈炎(表在性)、疲労(嗜眠、倦怠感、無力)、発熱(好中球減少がない場合)、発熱性好中球減少、脱毛、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、神経障害(知覚性)、関節痛、筋肉痛

3) HER2 過剰発現症例に対して行う検査

Weekly paclitaxel /Trastuzumab 併用例に対しては、2コース終了後28日(4週)以内に必ず心エコーを行い、EF の評価を行う。

② 有効性の評価

2コースのweekly paclitaxel 終了後、術前までに、原発巣に対して体外計測だけでなく、マンモグラフィー、乳腺エコー、乳腺CTを行うこと。

各コース目の開始日および2コース目の終了日に原発巣、および腋窩リンパ節を評価する。

7-3 治療終了後の安全性及び有効性評価項目

1) 術直後から5年目の間

原則として、3ヶ月毎に外来受診し、問診、視・触診により、転移・再発の有無、月経状況などを観察し、6ヶ月毎に、以下の検査を行う。

- ・末梢血

白血球、好中球、血小板、ヘモグロビン

- ・生化学検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT), ALT(GPT), BUN, Cr, ALP, LDH, Na, K, Ca

- ・腫瘍マーカー

CEA, CA15-3, ST-439

- ・尿検査

蛋白、糖、潜血

*術後に放射線照射や tamoxifen の投与を行う症例は、治療スケジュールにあわせて、外来受診の間隔を適宜、調整すること。

2) 術後5年目以降から10年目の間

原則として、12ヶ月毎に外来受診し、問診、視・触診により、転移・再発の有無、月経状況などを観察し、12ヶ月毎に、以下の検査を行う。

末梢血

白血球、好中球、血小板、ヘモグロビン

- ・生化学検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT), ALT(GPT), BUN, Cr, ALP, LDH, Na, K, Ca

- ・腫瘍マーカー

CEA, CA15-3, ST-439

- ・尿検査

蛋白、糖、潜血

3) 転移・再発診断のための画像診断

12ヶ月毎に以下の検査を行う。

- ・骨シンチまたは骨レントゲン写真（頭蓋骨、脊椎骨、骨盤）

- ・胸部レントゲン写真

- ・肝臓エコー検査または肝CT

*経過中、臨床症状の出現、腫瘍マーカーの上昇などにより転移・再発が疑われる場合は、適宜画像診断等を行う。