

#### 7-4 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙（Case Report Form：CRF）と提出期限は以下のとおり。

登録適格性確認票	— 登録時に研究事務局へ送付
CNB 病理結果報告書	— 登録後 2 週間以内に研究事務局へ送付
治療開始前検査結果報告書	— 登録後 2 週間以内に研究事務局へ送付
治療経過 1, 2	— プロトコール治療中止・終了後 2 週間以内
治療経過(有害事象) 1, 2	— プロトコール治療中止・終了後 2 週間以内
腫瘍縮小効果報告書	— プロトコール治療中止・終了後 2 週間以内
手術・病理結果報告書	— 手術終了後 4 週間以内
経過報告書(術後経過)	— 定期的に研究事務局より依頼

## 8 有害事象の報告

本章の規定に従い、“重篤な有害事象”もしくは“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究代表者は研究代表者へ報告する。

なお、施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は研究代表者の責任において適切に行うこととする。

### 8-1 報告義務のある有害事象

#### 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。

##### ①プロトコール治療中もしく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。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。

（「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す）

##### ②予期されない Grade4 の非血液毒性（NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象）

#### 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。

##### ①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。

②予期される Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「6-2 予期される有害反応」に重篤な有害反応として記載されている Grade4 の非血液毒性

③予期されない Grade2、Grade3 の有害事象

「6-2 予期される有害反応」に記載されていない Grade2~3 相当の有害事象

④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、二次癌等

⑤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、研究者で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

## 8-2 報告義務のある有害事象の報告手順

### 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に伝える。  
担当医は有害事象発生を知ってからただちに研究代表者へ連絡を行う。

さらに担当医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できるだけ速やかに研究代表者へ報告する。

### 2) 通常報告

担当医は有害事象発生を知ってから 14 日以内に研究代表者へ詳しい情報を報告する。

## 8-3 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、担当医から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「8-1 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから 7 日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての判断を仰ぐ。効果・安全性評価委員会の意見に基づき、研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止等の対策を講ずる。

## 9 効果判定

### 9-1 臨床的効果判定規準

臨床的腫瘍縮小効果判定は以下の手順により行う。

CR：評価対象病巣の全ての腫瘍所見が完全に消失したもの。効果持続の期間は問わない。

PR：計測可能病変の総和の50%以上の減少を認めたもの。効果持続の期間は問わない。

NC：計測可能病変の総和の50%未満の減少、又は25%未満の増大を認めたもの。

効果持続の期間は問わない。

PD：計測可能病変の総和が最も退縮した時期から25%以上の増大を示した場合、

計測不能評価可能病変の明らかな増大、あるいは新病変の出現をみたもの。

### 9-2 腫瘍縮小効果判定の時期

導入部の化学療法各コース終了後、weekly paclitaxel 1 および2 コース終了後に「7-2 治療期間中の安全性及び有効性評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失もしくは増悪の有無を「治療経過記録用紙」に記録する。

### 9-3 病理学的完全寛解の定義および組織学的効果判定基準

#### 1) 病理学的完全寛解の定義

原発巣、および腋窩リンパ節の病理学的検索によって、癌細胞が認められないものを病理学的完全寛解と定義する。

#### 1) 組織学的効果判定基準

日本乳癌学会による乳癌の組織学的効果判定基準(第15版, 2002年)に準ずる。

判定基準分類

Grade 0 無効

癌細胞に治療による変化がほとんど認められない場合。

Grade 1 やや有効

1a) 軽度の効果

面積に関係なく、癌細胞に軽度の変化が認められる場合。

約1/3未満の癌細胞に高度の変化が認められる場合。

1b) 中等度の効果

約1/3以上2/3未満の癌細胞に高度の変化が認められる場合。

Grade 2 かなり有効

約2/3以上の癌細胞に高度の変化が認められる場合。

## Grade 3 著効

すべての癌細胞が壊死に陥っているか、または、消失した場合。肉芽腫様組織あるいは線維化巣で置き換えられている場合。ただし、癌細胞が全く消失した場合には、治療前に癌が存在していた病理学的な証拠があることが前提となる。

## 10 統計学的事項

### 1) 症例数の設定について

本試験において、病理学的完全寛解率を期待奏効率 25%とし、閾値奏効率を 10%とすると Simon の minimax design によると、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$  に設定した際の目標症例数は 43 例となる。これに手術を行わない症例等の脱落例を考慮し、本試験の予定症例数を 50 例とした。

### 2) 試験期間について

国立がんセンター中央病院乳腺内科で腫瘍径 3cm 以上の症例を対象に Doxorubicin/Docetaxel を 4 コース行う術前化学療法の第 II 相試験が行われ、1998 年 5 月から 2001 年 8 月に 141 例が集積された (Proc Am Soc Clin Oncol 21:93a, 2002 (abstr264))。この第 II 相試験とほぼ同様の症例を対象とする本試験において、予定症例数 50 例を 1 年ので登録可能と考えられる。このため、本試験の登録期間は 1 年、追跡期間は登録終了後 1 年、および総研究期間は 2 年と設定する。

## 11 倫理的事項

### 11-1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って実施する。

### 11-2 インフォームドコンセント

#### 1) 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた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、病期、推測される予後に関する説明

(b) 本試験が国立がんセンター中央病院で行う院内の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、登録数、必要性、目的など)
- (e) プロトコール治療の内容
  - 薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
- (f) プロトコー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、後遺症、治療関連死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) 費用負担と補償
  - 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補償は一般診療での対処に準することなど、一般診療と同様であることの説明。
- (i) 代替治療法
  - 現在の一般的治療法 (緩和医療も含む) や標準治療法の内容、効果、毒性等
- (j) 代替治療を選択した場合の利益と不利益
  - 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
  - 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。
- (k) 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、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- (l) 人権保護
  - 氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- (m) 質問の自由
  - 担当医の連絡先のみでなく、試験の研究代表者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。

## 2) 同意

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、同意を得た日付を記載し、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。

### 1 1-3 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。

#### 1 1 - 4 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）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の倫理審査委員会(IRB)で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、IRB 承認文書を研究事務局が保管する。

## 1 2 研究組織

本研究は国立がんセンター中央病院乳腺グループの院内研究として行われる。

### 1 2 - 1 研究代表者および研究事務局

安藤正志

・国立がんセンター中央病院 内科

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

内線：7081

TEL：03-3542-2511

FAX：03-3542-3815

E-mail：mandoh@ncc.go.jp

### 1 2 - 2 試験担当医師

国立がんセンター中央病院 内科	渡辺 亨
	藤原康弘
	勝俣範之
	清水千佳子
	喜多川 亮
	山中康弘
	徳永伸也
外科	福富隆志
	七沢 武
	明石定子

### 1 2 - 3 効果・安全性評価委員会

国立がんセンター中央病院	内科	飛内賢正
	内科	島田安博

### 1.3 研究結果の発表

試験終了後に有害事象、治療効果に関する解析を行い、効果・安全性評価委員会の審査を経て公表する。

公表は研究代表者、あるいは試験担当医師がしかるべき英語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者のみとする。

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効果・安全性評価委員会の審査を経て公表する。

### 1.4 附随研究

本臨床研究の付随研究である「5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週 1 回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法の第Ⅱ相試験 附随研究「DNA アレイによる原発性乳癌の術前化学療法における抗癌剤感受性決定遺伝子の検討」の試験実施計画書に基づき、本臨床研究の参加者のうち、さらに同意が得られた症例に対して、化学療法施行前と施行後に cDNA filter array を行い、以下の①～④について検討を行う。

- ① cDNA filter array を用いた乳癌術前化学療法の pCR 予測因子となりうる遺伝子発現プロファイルの検索。
- ② DNA 発現プロファイルと既知の予後・予測因子との相関  
検討する予後・予測因子（当院ではルーチン検査として病理組織学的評価を行っている）：組織学的異型度、核異型度、mitotic index、estrogen receptor, progesterone receptor, HER2-neu, p53, Ki67
- ③ 化学療法前後における DNA 発現プロファイルの変化による薬力学的評価 (Herceptin を含む)
- ④ DNA 発現プロファイルと薬物有害事象の発現との相関

## 1 5 参考文献

- 1) Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM: Textbook of Breast Cancer, a Clinical guide to therapy. Martin Dunitz, 1997
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352:930-942, 1998
- 3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351:1451-1467, 1998
- 4) Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483-2493, 1997
- 5) Hage JA, Velde CJH, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 19:4224-4237, 2001
- 6) Crown J, O' Leary M: The Taxanees: an update. *Lancet* 355: 1176-1178, 2000
- 7) Berry D, Demetri G, Cirincione C, et al. Improved disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level on the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer (PBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:101a, 1998(abstr390A)
- 8) Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al: Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17:3412-3417, 1999
- 9) Philip PA, Pernick NL, Vashampayan U, et al. Phase II study of doxorubicin, docetaxel, and 5-fluorouracil (FAT) in patients with locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:130a, 2000 (abstr510)
- 10) Moliterni A, Tagliabue P, Tarenzi E, et al: Non-randomized comparison between primary chemotherapy (PC) with single agent anthracycline (A) or doxorubicin + paclitaxel (AT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:93a, 2000 (abstr357)
- 11) Mukai H, Watanabe T, Ando M, et al: Standardization of definition of pathologically complete response (pCR) to primary chemotherapy for breast cancer is necessary among clinical trial groups. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:93a,



2002 (abstr264)

12) Smith IC, Heys SD, Hutchon AW, et al: Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response With Docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456-1466, 2002

13) Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al: Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 3353-3361, 1998

14) Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 4216-4223, 2001

15) 第37回癌治療学会,1999(抄録 MW 03-4)

16) Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al: Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC- final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:35a, 2002(abstr135)

17) Salmon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-792, 2001

18) Burstein HJ, Harris LN, Laelin CM, et al: Preoperative herceptin and paclitaxel (taxol) of HER2 overexpressing (HER2+) stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:26a, 2001 (abstr100)

19) 国立がんセンター中央病院 乳腺グループ 研究代表者 内科:安藤正志「原発性乳癌に対するドキシソルピシン/ドセタキセルに引き続くパクリタキセル週1回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法第Ⅱ相試験」、平成14年5月23日 国立がんセンター倫理審査委員会承認

20) Jain KK, Casper ES, Geller NL, et al: A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 3:818-826, 1985

21) The Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin: Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian Multicentre Trial. *J Clin Oncol* 6: 976-982, 1988

22) Perez DJ, Harvey VJ, Robinson BA, et al: A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 9: 2148-2152, 1991

- 23) The French Epirubicin Study Group: A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 9: 305-312, 1991
- 24) Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, et al: Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. *B J Cancer* 77: 2257-2263, 1998
- 25) Piccart MJ, Leo AD, Beauduin M, et al: Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 15 : 3103-3110, 2001
- 26) Pélissier P, Delaloge S, Mathieu MC, et al: Intensified anthracyclin doses do not improve clinical and pathological responses to neoadjuvant FEC for operable breast cancer (BC): results of a multicenter randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:64a, 2002 (abstr254)
- 27) Cocconi G, Blasio BD, Boni C, et al: Randomized trial comparing cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) with rotational CMF, epirubicin and vincristine as primary chemotherapy in operable breast carcinoma. *Cancer* 95: 228-235, 2002
- 28) Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al: Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: A randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 14:1146-1155, 1996
- 29) Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827, 2001

原発性乳癌に対する 5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週 1 回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法の第Ⅱ相試験の説明文書

【試験名】原発性乳癌に対する 5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週 1 回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法の第Ⅱ相試験

### 1. この説明文書について

この説明文書は、原発性乳がんに対する術前化学療法における治療法の有効性を調べる臨床試験について説明したものです。担当医師による説明をおぎない、患者さんの理解を助けるために用意されたものです。この説明文書だけでは医師の説明のかわりにはなりませんので、必ず担当医師の説明を受けてください。

### 2. 臨床試験について

乳がんの治療に抗がん剤が使用され始めたのは 30 年ほど前のことです。当時は、乳がんの手術後に抗がん剤による治療をした方が再発が少ないという意見がありましたが、きちんとした根拠はありませんでした。そこで、患者さん約 400 人に協力してもらい、半分の 200 人には手術だけ、200 人は手術の後に抗がん剤を受けてもらって、どちらが再発する人が少ないかを調べました。その結果、手術だけの患者さんにくらべ、抗がん剤治療を受けた患者さんの方が、明らかに再発が少ないことがわかりました。

このように、患者さんに協力していただいて、治療法の有効性を調べることを「臨床試験」といいます。現在、乳がんには有効な薬剤や治療法はたくさんありますが、これらはいずれもこのような臨床試験によって効果が確認されたもので、これはひとえに臨床試験に参加してくださった患者さんのご協力のたまものです。

乳がんの治療法は、30 年かけて臨床試験を積み重ねながら少しずつ進歩してきましたが、現在の治療法が 100%完成されたものではありません。私たちは、前の世代からもらった贈り物を将来の世代に渡すように、少しでもよい治療法を開発する役割があります。

### 3. 臨床試験への参加について

今回、あなたの病状が、これから説明する臨床試験の参加規準にあっていますので、この臨床試験への参加を考えていただけないでしょうか。この試験は、国立がんセンター中央病院で実施され、あなたと同じ病状の患者さん 50 人に

参加していただく予定です。あなたがこの臨床試験に参加するかどうかは、あなた自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。治療をはじめた後でもいつでも自由にやめることができます。なお、ことわったからといって、気まずくなったり、診療が受けられなくなるなどの不利益を受けることはありません。

この試験に参加するかどうかを決めていただくためには、あなたに試験の内容について、できるだけ多くのことを知っておいていただきたいので、この説明文書を用意しました。この説明文書の中でわからない言葉や表現、疑問な点があればチェックしておいて、担当医師に質問してください。また、担当医師の説明の中でもわからないことがあれば、どんなことでも、遠慮せずに担当医師に何回でも質問してください。

#### 4. 同意書について

あなたがこの臨床試験に参加して下さるかどうかは、医師による説明のあった翌日以降にうかがいます。この説明書は差し上げますので、よく読んでご検討いただければ幸いです。臨床試験に参加して下さる場合は、最終ページの「同意書」にご自身で署名をしていただきます。

#### 5. この試験の目的

この試験の目的は、原発乳がんの術前化学療法において、5-FU/エピルビシン/シクロフォスファミドによる化学療法に追加して、さらにパクリタキセル週1回投与を行う治療法の有効性を調べることです。HER2 蛋白が過剰発現している乳癌の場合は、パクリタキセルにトラスツズマブ(ハーセプチン)を併用いたします。

#### 6. 原発乳がんに対する術前治療について

あなたの病気は原発性乳がんです。現在のところ、検査上分かっている範囲では乳房以外の臓器(肺、肝臓や骨など)に転移は認められません。

乳房のしこりのある側のわきの下のリンパ腺は腫れているか、あるいは乳房のしこりは大きいか、または皮膚や乳房の下にある筋肉へがんの影響が及んでいる状態です。

今まで、あなたの現在の病気に対してはまず手術によってしこりを切除し、脇の下のリンパ節の転移の有無や乳房内での病気の広がりによって、手術後に放射線照射や抗がん剤またはホルモン剤による全身療法を行ってきました。乳房のしこりの大きさが大きい場合あるいは脇の下のリンパ節に転移がある場合はそれ以外の患者さんと比べて、再発する可能性が高いことが知られています。

それらの患者さんに対しては抗がん剤またはホルモン剤による全身治療を手術後に追加することによって再発をある程度抑えることができることが報告されています。

最近では、術後に行われていた全身療法を手術前に行うことが試みられています。アメリカで行われた手術前に抗がん剤を点滴する臨床試験の結果では、手術前に点滴を受けた患者さんと手術後に点滴を受けた場合では、再発する頻度は両者で差はありませんでした。手術前に点滴を受けた患者さんは、抗がん剤の点滴によってしこりが小さくなった場合、しこりをとるために乳房をとる範囲が小さくできた場合が多かった（つまり、乳房を温存（残す）できた）と報告されています。治療前のしこりが大きい場合に術前の治療によって治療効果が見られれば、乳房温存（残す）が可能である可能性が高くなると予想されます。

また、しこりが皮膚や筋肉に及んでいる場合は、手術前に治療をすることによってしこりを小さくできれば、手術にて乳房の下にある筋肉を切除したり、皮膚を大きく切除するのを避けることが可能であると考えられます。

以上説明しましたように、手術前に全身治療を行うことによって治療効果が得られれば、手術の範囲を小さくすることが十分に可能であると予想されます。

本試験では、手術前に 5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドによる化学療法に引き続いて、パクリタキセル週 1 回投与を行う治療法のしこりを小さくする作用と副作用を調べます。

5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドは乳がんに対して広く用いられている抗がん剤であり、またエピルピシンの 1 回投与量を増やすことにより、乳がんの腫瘍を縮小させる効果が高くなることが示されています。このため、今回は、エピルピシンの投与量を通常用いられる投与量（1 回あたり 75 mg/m<sup>2</sup>）よりも増量して（1 回あたり 100 mg/m<sup>2</sup>）お薬を投与します。エピルピシンの増量に伴い、特に副作用が強くなると報告は今のところありませんが、白血球減少や口内炎が強くなる可能性があるため、白血球減少時の発熱等に十分な注意を払い治療を行います。

乳がんの術前化学療法において、5-FU/アドリアマイシン/シクロフォスファミドにひいき続いてパクリタキセルを週 1 回投与した場合、腫瘍を縮小させる効果が増強したと報告されています。今回の試験では、アドリアマイシンと同効薬であるエピルピシンを用いた 5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続いて治療効果の増強を目的としてパクリタキセル週 1 回投与を行うことにいたしました。

パクリタキセルは 3 週 1 回の間隔で点滴される方法が以前より用いられてきました。しかし、パクリタキセルは手足のしびれなどの副作用が強くなる場合

があるため、これを避けるために1回の投与量を減らして点滴回数を増やす方法がよいと言われています。そこで考えられたのが1週間に1回、毎週投与する方法です。転移を起こした乳癌に対して、がんの進行を抑える期間（効果）は、3週1回の点滴方法では約4ヶ月、1週1回の点滴方法ではこれよりも少し長いことが示唆されていますが、十分なデータが得られていないため、詳しいことはまだわかっていません。最近では、乳癌の手術前に行う化学療法にパクリタキセル週1回投与を用いた際の有効性を示唆する試験結果が海外で報告されています。

HER2という蛋白質ががん細胞の表面に過剰に発現している乳がんに対しては、トラスツズマブ（ハーセプチン）というHER2蛋白に対する遺伝子組み替えモノクローナル抗体をパクリタキセル週1回投与に併用いたします。乳房以外の臓器に転移がある乳癌の患者さんに対してトラスツズマブ/パクリタキセル併用療法は、パクリタキセル単剤と比べて腫瘍を縮小させる効果が高いことが示されています。このため、今回の臨床試験においても、HER2蛋白が過剰発現している乳癌の患者さんに対して、パクリタキセルにトラスツズマブを併用して、さらなる治療効果の増強をはかります。

どのような副作用がどの程度出現するかを十分把握し、安全に投与を行い、適正な投与量を見るため、各治療法の初回投与時には毎週血液検査を予定しています。今回の治療研究は、健康保険の範囲内で行われます。

治療中は、3週間に1回の割合で診察を行い、乳房のしこりが小さくなっていくか治療の効果を判断いたします。治療前と比べてしこりが大きくなったり新たに脇の下のリンパ腺が腫れたりした場合には、治療の効果が認められないと判断して、手術を行うなど適切な対応を行います。

## 7. あなたに対する利益と将来の患者さんに対する利益について

私たちは、患者さんがこの試験に参加した場合、標準的な治療と同じくらいかそれ以上の治療が受けられると考えています。また、あなたが試験に参加することにより、乳がんのしこりを縮小できる可能性があることと、同時に、将来の乳がん患者さんのために、より有効で副作用の少ない治療法を確立するための情報が得られることを期待しています。

試験にご参加いただいた場合、スケジュールにしたがって治療後も定期的な検査を行い、効果や副作用などについて、注意深く診察します。

## 8. 試験の内容

5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドによる化学療法に引き続いて、パクリタキセル週1回投与を行う治療法の全体の治療期間は6月半です。なお、

トラスツズマブ(ハーセプチン)をパクリタキセルに併用する場合も治療期間は6ヶ月と併用しない場合と同じです。

5-FU(500 mg/m<sup>2</sup>)、エピルピシン(100 mg/m<sup>2</sup>)およびシクロフォスファミド(500 mg/m<sup>2</sup>)を3週に1回点滴します。3週に1回を1サイクルとし、全部で4サイクル繰り返します。点滴時間は約1.5時間です。引き続いて、パクリタキセル(80 mg/m<sup>2</sup>)を1週に1回、点滴します。6週続けます。これを1サイクルとし、2サイクル繰り返します。点滴時間は約1.5時間です。

HER2 蛋白過剰発現が認められる症例に対しては、パクリタキセルの投与の同日にトラスツズマブ(ハーセプチン):1回目4mg/kg、2回目以降2mg/kg)を1週に1回、点滴します。6週間を1サイクルとし、全部で2サイクル繰り返します。パクリタキセル/トラスツズマブ(ハーセプチン)の点滴時間は約2.5時間です。

## 9. 予想される副作用

がん細胞は、細胞の増殖を調節する機能が壊れたものなので、正常細胞に比べ、増殖のスピードが速いという特徴があります。抗がん剤は、がん細胞のこの性質をねらって攻撃するのですが、正常細胞の中にも増殖が速いものがあるので、抗がん剤が作用してしまうため、これが副作用となってあらわれます。

それぞれの治療により以下の副作用がおきる可能性があります。

5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミド：脱毛、悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感、膀胱炎、発熱、白血球減少、貧血、肝障害、口内炎、下痢、心筋障害など

パクリタキセル：脱毛、しびれ、関節痛、筋肉痛、悪心、嘔吐、食欲不振、全身倦怠感、白血球減少、貧血、アレルギー、肝障害など

トラスツズマブ(ハーセプチン)：発熱、悪寒、悪心、全身倦怠感、咳、息苦しさ、アレルギーなど

これらの副作用は今までに報告されているものであり、すべての患者さんにすべての副作用が出現するわけではありません。ただ、いずれの治療にも白血球減少が出現することがあり、それに伴い発熱したり肺炎などの感染症を併発してしまうことがありますので、身体に変調を感じたらすぐに担当医に申し出てください。また、悪心・嘔吐を軽減させるために制吐剤も使います。その他身体に異常を感じたら、遠慮なく申し出て下さい。すぐに適切な処置を行います。

もし、白血球減少時に発熱を併発した場合には、抗生物質を内服していただき、数日の抗生物質内服にも関わらず解熱しない場合には、来院していただき、必要に応じて、抗生物質の点滴や白血球を増やすお薬の皮下注射をいたします。

非常にまれに、患者さんの命に関わるような重篤な副作用が認められること

があります。

#### 10. 他の治療法との比較

原発性乳がんに対して、本試験以外で術前化学療法を受ける場合、従来から行われてきたものとして、①ドキソルビシン/シクロフォスファミドを3週おきに4サイクル、②ドキソルビシン/ドセタキセルを3週おきに4サイクル、の2つの治療法があります。いずれの治療法ともに手術後、しこりに対する治療効果の程度により、手術後に手術前と同じ化学療法を2サイクル行うか、あるいは手術前と異なる化学療法を4サイクル行います。副作用の内容と程度は本試験でご説明したものとほぼ同様とされます。手術後の化学療法が終了したら、しこりの大きさや性質によって、放射線治療を受けて頂いたり、ホルモン剤を内服して頂く方針は本試験で行う方針と同様です。

#### 11. 試験期間について

もし治療中に病気の再発が確認された場合は、この試験での治療は終了となります。その後の治療については、担当医師があなたと相談して行うことになります。

#### 12. 臨床試験の組織と責任者

この臨床試験は、国立がんセンター中央病院の乳がんグループが実施するもので、研究代表者は、安藤正志（国立がんセンター中央病院、電話03-3542-2511）です。

この試験は、試験に参加していない中立の立場にある専門家からなる国立がんセンター臨床試験倫理審査委員会が、試験計画の妥当性を評価し、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、問題ないことが確認されています。さらにこの試験に対する効果・安全性評価委員会が試験の実施を監視することになっています。

この臨床試験について何か疑問や問題があり、相談する必要がある場合は、担当医師または研究代表者に連絡してください。

連絡先： \_\_\_\_\_

#### 13. 重大な副作用が生じたとき

この試験で使う薬剤は、すべて市販されているものです。臨床試験は慎重に進めますが、もしこの試験に関連した重大な副作用が生じた場合には、日常診





18. 遠慮せずに質問してください

説明の中で、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいことなどが  
ありましたら、担当医師がお答えしますので、遠慮せずに質問してください。  
恥ずかしいとか、つまらない質問かもしれないなと思っても、心配が残るより  
良いわけですから、何でもご相談ください。

あなたの担当医師： \_\_\_\_\_

電話番号： \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

この試験についてご理解いただいたうえで、参加していただける場合は、明  
日以降に最終ページの同意書に署名していただきます。この説明書をよく読んで、  
試験に参加していただけるかどうか、ご検討いただければ幸いです。

国立がんセンター中央病院院長殿

\*\*\* 同 意 書 \*\*\*

【試験名】原発性乳癌に対する5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週1回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法の第Ⅱ相試験

私は、上記試験について、以下の説明を受け、よく理解しましたので、本試験に参加します。

- この試験の目的は、乳癌の術前に5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドを併用し、それに引き続いてパクリタキセル1週1回点滴する方法を行い、効果や副作用などを調べること
- HER2 蛋白が過剰発現している乳癌の場合はパクリタキセルにトラスツズマブが併用されること
- この試験に参加して治療を受けることにより、乳癌の再発を抑えること、および乳房温存の可能性が高まること
- この試験で使用する薬による主な副作用は、白血球減少、アレルギー症状、手足のしびれ、吐き気や嘔吐、脱毛などであること
- 試験への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと
- 参加した場合でも、いつでもやめられ、その場合には、何ら不利益を受けることはないこと
- プライバシーは保護されること
- 試験に参加することで起きた健康被害については適切な対応が行われること

患者さんご自身でご記入ください

同意日：平成 年 月 日

氏名： \_\_\_\_\_

医 師

説明日：平成 年 月 日

説明医師名： \_\_\_\_\_

**Neo-FEC followed by PTX**

**登録適格性確認票**

国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科 担当医 \_\_\_\_\_

患者イニシャル 姓 \_\_\_\_\_ 名 \_\_\_\_\_ 性別 男 女 カルテ番号 \_\_\_\_\_

生年月日 大正 \_\_\_\_\_ 昭和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 身長 \_\_\_\_\_ cm

治療開始予定日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 体重 \_\_\_\_\_ kg

記入者名 \_\_\_\_\_ 記入日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

1. 組織診 (CNB) にて乳癌と診断された症例ですか?  はい  いいえ
2. 臨床病期 (AJCC 2002年) II期またはIIIa,b期で次のいずれに該当しますか?
  - 腫瘍径2cm以上3cm未満で臨床的に腋窩リンパ節転移陽性 (臨床的に明らかな腋窩リンパ節を触知)
  - 腫瘍径3cm以上
3. 年齢は18歳以上65歳未満ですね?  はい  いいえ
4. Performance Status (PS) はいくつですか?  0  1  2
5. 臓器機能 (登録日前 14日以内 に測定)
 

白血球 ( $\geq 3,000 / \text{mm}^3$ )       /mm<sup>3</sup> いずれかを満たす

好中球 ( $\geq 1,500 / \text{mm}^3$ )       /mm<sup>3</sup>

血小板 ( $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ )        $\times 10^4 / \text{mm}^3$

GOT ( $\leq 60 \text{ IU/l}$ ) \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日       IU/l

GPT ( $\leq 60 \text{ IU/l}$ ) \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日       IU/l

総ビリルビン ( $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ ) \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日       mg/dl

クレアチニン ( $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ ) \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日       mg/dl
- 心電図は正常、または治療を必要としない程度の変化ですか?  はい  いいえ
6. 文書で本人から同意が得られたのはいつですか? \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日
10. 除外条件
  - (1) 妊婦、授乳婦でない  はい  いいえ
  - (2) 活動性の感染症を合併していない  はい  いいえ
  - (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がない  はい  いいえ
  - (4) 間質性肺炎又は肺線維症がない  はい  いいえ
  - (5) HBs抗原は陽性でない  はい  いいえ
  - (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がない  はい  いいえ
  - (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でない  はい  いいえ

登録日 : \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 症例登録番号 : \_\_\_\_\_