

要する。術前内分泌療法は、ホルモン受容体陽性乳癌において術前に内分泌療法の反応性を確認し、効率的に薬剤を評価する系として適切であると考えられる。

2-3 Anastrozole について

アロマターゼ阻害剤は、副腎由来のアンドロゲンからエストロゲンへの変換を触媒する酵素であるアロマターゼを阻害し、エストロゲンの生合成を妨げる薬剤である。Anastrozole は、トリアゾール誘導体である新世代の経口アロマターゼ阻害剤であり、より選択的にアロマターゼを阻害し、閉経後女性において血中エストロゲン濃度を著明に低下させた¹²⁾。

Tamoxifen 耐性転移性乳癌における Megestol acetate との無作為化比較試験において、Anastrozole は、生存期間を有意に延長し、また副作用がより軽度であった¹³⁾。これを受けて、北米の臨床試験グループ¹⁴⁾および欧州を中心とする臨床試験グループ¹⁵⁾により、ホルモン受容体陽性または不明の転移性乳癌に対する一次内分泌療法として Tamoxifen と Anastrozole を比較する無作為化比較試験が行われ報告された。北米の試験では time-to-progression においてはこの2つの無作為化比較試験の試験デザインは同一であり、2本の試験を統合して解析したところ、ホルモン受容体陽性例において Anastrozole は Tamoxifen に比較して time-to-progression を有意に延長し、副作用においても不正性器出血や血栓症などの頻度が少なかった¹⁶⁾。

現在、閉経後ホルモン感受性ハイリスク乳癌に対する術後補助療法の gold standard は、Tamoxifen 20mg の5年間の内服であるが、上記のような転移性乳癌における Anastrozole の有用性の報告を背景に、閉経後手術可能乳癌の術後補助療法として Anastrozole 単独投与又は Anastrozole と Tamoxifen の併用と Tamoxifen 単独投与、各5年間を比較する大規模な無作為化比較試験 (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination, ATAC) が行われた¹⁷⁾。各群に約3000人の患者が割り付けられ、中央値33.3ヶ月の観察期間で、3年無再発生存率は Anastrozole 単独投与群 89.4%、Tamoxifen 単独群 87.4% (hazard ratio 0.83, 95%CI 0.71- 0.96, p=0.013) であった。併用療法群の3年無再発生存期間は 87.2% であり、Tamoxifen 単独群との統計学的有意差を認めなかった。この試験は、まだ観察期間が短く、長期副作用に関する結果は出ていないものの、原発性乳癌に対する術後補助療法として Anastrozole が Tamoxifen より有用である可能性が示唆された。

術前内分泌療法としてアロマターゼ阻害剤の検討についてはいくつかの報告がある。Dixon らは閉経後腫瘍径 3cm 以上または T4b の局所進行乳癌で、ER

陽性を確認された症例に対し Anastrozole を 1mg 投与群 (n=12) と 10mg 投与群 (n=11) にランダムに割り付けて各 12 週間投与する臨床試験を行い、全 23 例中 15 例 (67%) に奏効を認めた¹⁸⁾。Eiermann らは、閉経後 ER または PgR 陽性の原発性乳癌に対して、別の選択的アロマターゼ阻害剤である Letrozole と Tamoxifen との無作為化二重盲検比較試験を行っており、奏効率において Letrozole の方が優れていた (55% vs 36%, $p < 0.001$)¹⁹⁾。閉経後 ER または PgR 陽性の原発性乳癌に対する Anastrozole 対 Tamoxifen の無作為化二重盲検比較試験は現在進行中である。

2-4 本試験の治療レジメンおよび試験デザイン

本試験では登録適格基準として ER/PgR 共に陽性であることを要件としており、ホルモン感受性乳癌でもより高い効果が予測される母集団を対象としている。内分泌療法の最大の効果を得るための投与期間についてはコンセンサスは得られていないが、転移性乳癌での経験から 4 ヶ月の投与期間は内分泌療法の臨床的効果判定には十分であると考えられ、また最近の海外の術前内分泌療法の臨床試験での投与期間も 4 ヶ月程度としているものが多い。

術後に行う治療は本試験の評価指標には直接影響するものではないが、本試験では規定してある。Anastrozole 4 ヶ月投与にて奏効 (PR または CR) した症例は、手術後 5 年間 Anastrozole を内服するものとした。腋窩リンパ節転移陽性乳癌においてはホルモン受容体の有無に関わらず術後化学療法を行うことを推奨されており、また術前化学療法後の腋窩リンパ節の遺残は予後不良因子とされているので、本レジメンでは腋窩リンパ節遺残例に対して、腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後補助療法として行われる AC 療法 4 コースまたは CMF 療法 6 コースを追加することとした。

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

本試験の対象は、臨床病期 II 期または IIIa,b 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 以上の症例であり、閉経後ホルモン受容体陽性であることから、全身治療としての内分泌療法が必要な集団である。術前に内分泌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。

術前化学療法においては、病理学的完全寛解が得られた場合に生存率が良好であることが報告されている²⁰⁾。術前内分泌療法の病理学的評価と予後については定まった見解はないが、病理学的完全寛解率の向上による予後改善の可能

性はある。臨床的腫瘍縮小が得られた場合には、術前化学療法施行症例と同様に、乳房温存術を施行できる可能性が向上する。

一方、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 現時点で術前内分泌療法の至適投与期間に関するコンセンサスはなく、一般に内分泌療法の効果発現は化学療法に比べ緩徐であることから、4ヶ月のうちに臨床的腫瘍縮小が認められなくても Anastrozole が潜在的に奏効している可能性がある。従って、Anastrozole 投与にて NC であった症例には従来の標準的術後内分泌療法である Tamoxifen が投与し、内分泌療法の benefit を享受できない不利益のないようにプロトコールにて定めている。
- ② Anastrozole の長期投与の安全性に関して現在得られているデータは十分とは言えず、Anastrozole の投与が長期にわたる場合には特に骨粗鬆症のリスクが増加する危険がある。これについては有害事象を副次的評価指標として慎重なフォローアップを行う。
- ③ Anastrozole は患者管理にて 1 日 1 回経口投与とするため、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。
- ④ 重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じる可能性もあるが、これについては「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。

全体で考えた場合、ベネフィット/リスクバランスは、結果より、ベネフィットが大きいことが予想される。

3. 症例選択基準

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 (AJCC2002 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は、以下に示す症例を適格とする。
 - ・ ER および PgR が共に陽性 (IHC 法による)

3-1-2 Patient Characteristics

- (a) 年齢：閉経後の症例であれば年齢は問わない
 - (b) PS (ECOG) 0-2 の症例
 - (c) 以下の条件を満たす閉経後の女性症例。
 - ① 50 歳以上の女性で、過去 12 ヶ月間に生理がない症例。
 - ② FSH の値が施設における閉経後の範囲内の値である。
 - (d) 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
 - 血小板 100,000/mm³ 以上
 - ・ 肝機能
 - AST(GOT)および ALT(GPT) 100 IU/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

- (a) 活動性の感染症を合併している症例
- (b) 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
- (c) 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
- (d) その他、医師が治療を行うのに不適切と判断した症例。

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

Anastrozole (Arimidex) 1mg/分1を4ヶ月間内服

5-2 プロトコール治療中止・終了規準

5-2-1 プロトコール治療中止の基準

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の毒性が認められた場合
 - ②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
 - ③Grade3の過敏性反応が出現した場合
 - ④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

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

以下の症例に対して放射線照射を行う。

- ① 術前化学療法前の臨床病期 が 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)の症例
- ② 乳房温存術を施行された症例

5-3-3 術後化学療法

Anastrozole を 4 ヶ月間投与後の臨臨床的腫瘍縮小効果が NC、あるいは術後に腋窩リンパ節の転移陽性(病理学的)であった場合、症例の状況に応じて以下のいずれかの術後化学療法を行う。

① AC 療法

Doxorubicin 60 mg/m² day1

Cyclophosphamide 600 mg/m² day1

3 週間隔で 4 コース施行する。

② CMF 療法

Cyclophosphamide 100 mg/m² 経口投与 day1-14

体表面積が

1.5 m² 未満:100 mg/body/日

1.5 m² 以上:150 mg/body/日 とする。

Methotrexate 40 mg/m² day1, 8

5-FU 600 mg/m² day1, 8

4 週間隔で 6 コース 施行する。

5-3-4 術後内分泌療法

① 術前内分泌療法の臨床的腫瘍縮小効果が PR あるいは CR の症例

Anastrozole 1mg/分 1 を 5 年間内服

② 術後内分泌療法の臨床的腫瘍縮小効果が NC の症例

Tamoxifen 20mg/分 1 を 5 年間内服

*ただし、術後化学療法を行った場合は、すべての化学療法終了後より術後内分泌療法を開始する。

5-4 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、術後化学療法、あるいは術後内分泌療法を完了した症例は、再発が認められるまで無治療で経過観察を行う。

5-5 プロトコール中止後の治療

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基準

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 予測される有害反応

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 (Anastrozole) 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 治療変更基準

本試験では、Anastrozole の治療変更基準を特に規定しない。

6-4 許容されない併用療法・支持療法

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。

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

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) 肝臓超音波検査または肝 CT

7-2 治療期間中の安全性及び有効性評価

下記の検査観察項目を Anastrozole 投与開始時、および 2 ヶ月および 4 ヶ月投与終了時に測定し、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
- ・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 有効性の評価

Anastrozole の投与を 4 ヶ月間終了後、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、乳腺エコー、乳腺 CT を行うこと。

「9-2 臨床的腫瘍縮小効果判定規準」により、Anastrozole 投与開始時、1、2、3 ヶ月目および投与終了日に原発巣、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) 手術直後から 5 年間

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
TP, Alb, t-Bil, 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
- ・術側および対側乳房の評価
マンモグラフィあるいは乳腺エコー検査（年 1 回）
* 術後に放射線照射を行う症例は、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

・術側および対側乳房の評価

マンモグラフィあるいは乳腺超音波検査（年1回）

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、腫瘍マーカーの上昇等により、転移・再発が疑われる際には、適宜画像診断等の検査を行う。

4) 手術拒否例

外科的切除を拒否した症例に対しては、患側に対する放射線照射終了後より、3~4ヶ月に1回の割合で、乳腺CT等の画像診断を行い、原発巣の状況を注意深く経過観察する。原発巣の再増悪の兆候を認められた際には、再度外科的切除を受けることを勧める。

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
治療経過(有害事象)	— 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。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

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 腫瘍縮小効果の判定時期

Anastrozole 投与開始時、1、2、3ヶ月目および投与終了日に「7-2 治療期間中の安全性及び有効性評価」に従って病巣の評価を登録時と同じ検査法にて行い、病巣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。

9-2 腫瘍縮小効果の判定基準

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。

9-3 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

本試験において、臨床的腫瘍縮小率を期待奏効率 70%とし、閾値奏効率を 50%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 37 例となる。これに脱落例を考慮し、本試験の予定症例数を 45 例とした。

本試験の登録期間は 2 年、追跡期間は登録終了後 1 年、および総研究期間は 3 年と設定する。

本試験において、臨床的腫瘍縮小率が 70%以上であった場合は、今後、閉経後のホルモン高感受性乳癌の術前内分泌療法において、臨床的腫瘍縮小率を主評価項目として、Anastrozole とステロイド骨格を持つアロマターゼ阻害剤である Exemestane との比較試験を行う予定である。

1 1 倫理的事項

1 1 - 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。

1 1 - 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ずることなど、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 島田安博

内科 山本 昇

1 3 研究成果の発表

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 付随研究

本臨床研究の付随研究である「ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第Ⅱ相試験附随研究「DNA アレイによる原発性乳癌の術前内分泌療法におけるホルモン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、内分泌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 を用いた乳癌術前内分泌療法の臨床的腫瘍縮小効果の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 内分泌療法前後における DNA 発現プロファイルの変化による薬力学的評価
- 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) Fisher B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present, and future. *Semin Oncol* 5: 385, 1978.
- 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 randomized trials. *Lancet* 351: 1451, 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, 1997.
- 5) Mansi JL, Smith IE, Walsh G, et al. Primary medical therapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 1623, 1989.
- 6) Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer* 88: 2054, 2000.
- 7) Mauriac L, Debled M, Durand M et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Ann Oncol* 13: 293, 2002.
- 8) Gazet LC, Ford HT, Coombs RC, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 20: 207, 1994.
- 9) Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A, et al. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. *Anticancer Res* 14:2197, 1994.
- 10) Ravdin PM, Green Sm Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10: 1284, 1992.