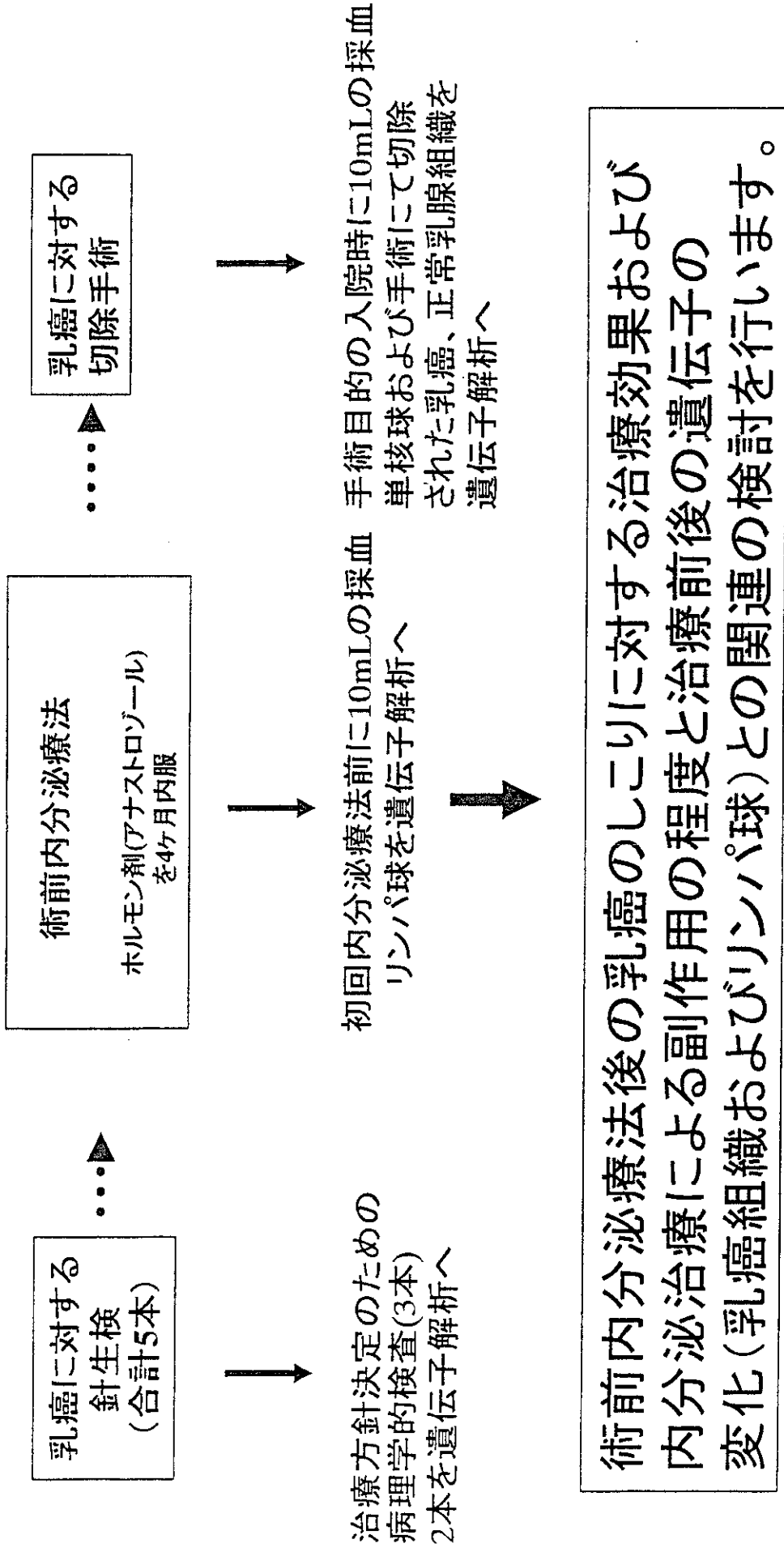


本研究の流れ



高齢者の原発性乳癌に対する
パクリタキセル週1回±トラスツズマブ
投与による
術前化学療法第Ⅱ相試験

国立がんセンター中央病院 乳腺グループ

研究代表者

安藤 正志

国立がんセンター中央病院 内科

連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL：03-3542-2511

FAX：03-3542-3815

E-mail：mandoh@ncc.go.jp

試験計画書第1案作成

平成14年8月16日

試験計画書第2案作成

平成14年10月19日

国立がんセンターIRB承認

平成15年1月31日

目 次

0. 概要	5
0-1 シェーマ	5
0-2 目的	6
0-3 対象症例	6
0-4 治療	7
0-5 予定症例数と研究期間	7
1. 目的	8
2. 背景	8
2-1 原発性乳癌の治療戦略	8
2-2 原発性乳癌に対する術前化学療法	8
2-3 原発性乳癌に対する術前化学療法の治療レジメン	9
2-4 Paclitaxel の 1 週間隔投与について	9
2-5 Trastuzumab(Herceptin)について	10
2-6 本試験の治療レジメンおよび試験デザイン	11
2-7 試験参加患者に予想される利益と危険(不利益)の要約	11
3. 症例選択基準	13
3-1 適格規準	13
3-2 除外規準	14
4. 登録	14
4-1 登録の手順	14
5. 治療計画	14
5-1 プロトコール治療	14
5-2 プロトコール治療中止・終了規準	16
5-3 後治療	17
5-3-2 放射線照射	17
5-3-3 術後内分泌療法	17
5-4 治療終了後の経過観察	17
5-5 プロトコール中止後の治療	18
6. 予想される有害反応と治療変更基準	18
6-1 有害反応の評価	18
6-2 予測される有害反応	18
6-3 治療変更基準	18
6-3-1 Paclitaxel の減量について	18
6-3-2 Trastuzumab の減量について	18

6-3-3	Weekly paclitaxel の開始規準	19
6-4	併用療法・支持療法	19
6-5	許容されない併用療法・支持療法	20
7	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	21
7-1	登録前（治療前）評価項目	21
7-1-1	閉経年齢	21
7-1-2	理学所見	21
7-1-3	その他	21
7-1-4	臨床検査項目	21
7-1-5	原発巣に関連した検査	21
7-1-6	遠隔転移検索	22
7-2	治療期間中の安全性及び有効性評価	22
7-3	治療終了後の安全性及び有効性評価項目	23
7-4	記録用紙の種類と提出期限	24
8	有害事象の報告	24
8-1	報告義務のある有害事象	25
8-2	報告義務のある有害事象の報告手順	25
8-3	効果・安全性評価委員会への報告	26
9	効果判定	26
9-1	腫瘍縮小効果の判定時期	26
9-2	腫瘍縮小効果の判定基準	26
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	27
10	統計学的事項	27
11	倫理的事項	28
11-1	患者の保護	28
11-2	インフォームドコンセント	28
11-3	プロトコルの遵守	29
11-4	施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認	29
12	研究組織	29
12-1	研究代表者および研究事務局	29
12-2	試験担当医師	30
12-3	効果・安全性評価委員会	30
13	研究成果の発表	30
14	付随研究	31
15	参考文献	32

Appendix 1: 説明・同意文書、同意書

Appendix 2: CRF 一式

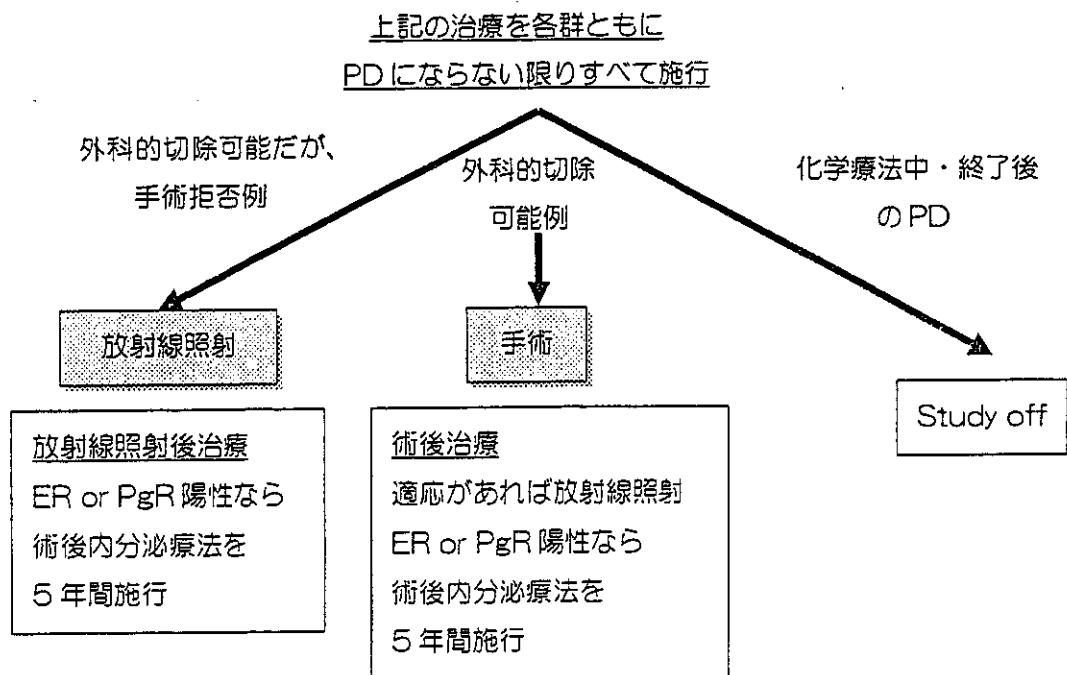
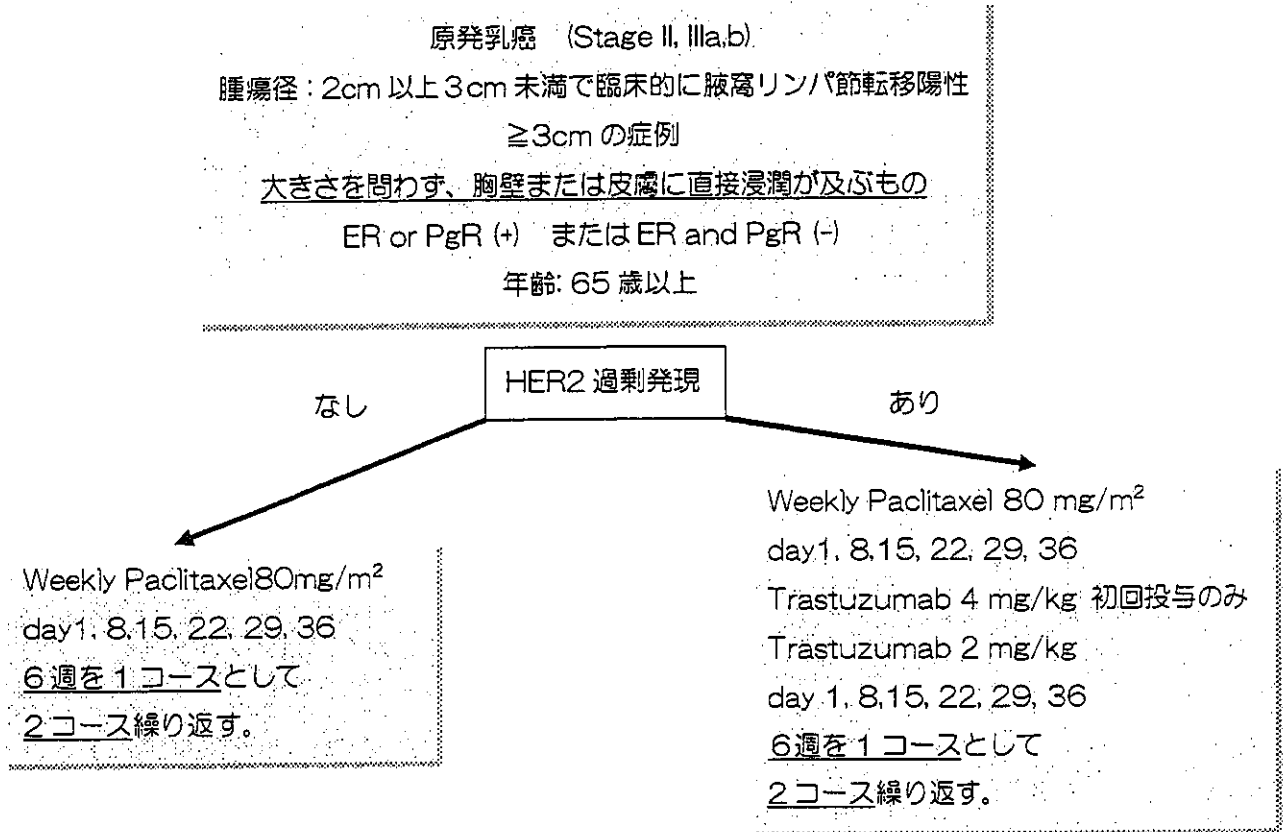
Appendix 3: 乳癌の組織学的分類(乳癌取り扱い規約第 14 版(2000 年))

Appendix 4: 乳癌の AJCC-TNM 分類 (2002)

Appendix 5: Paclitaxel、Herceptin 添付文書

0. 概要

0-1 シェーマ



0-2 目的

高齢者の手術可能な原発性乳癌に対する術前化学療法において、weekly paclitaxel ± Trastuzumab の病理学的完全寛解率 (p-CR) 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

手術拒否例の無増悪生存期間

有害事象発生率

0-3 対象症例

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
- ・ 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 あるいは PgR のいずれか一方のみが陽性
- ・ ER および PgR が共に陰性

2) Patient characteristics

(a) 年齢：65 才以上の症例

(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 $3,000/\text{mm}^3$ 以上または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上

血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上

・ 肝機能

AST (GOT) および ALT (GPT) 60 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

0-4 治療

1) HER2 過剰発現なしの症例

Paclitaxel 80 mg/m² 60 分点滴静注 (day 1, 8, 15, 22, 29, 36)

を 6 週 1 コースとして 2 コース施行

2) HER2 過剰発現ありの症例

Paclitaxel 80 mg/m² 60 分点滴静注 (day 1, 8, 15, 22, 29, 36)

Trastuzumab 4 mg/kg 60 分点滴静注 (day 1)

2 mg/kg 60 分点滴静注 (day 8, 15, 22, 29, 36)

を 6 週 1 コースとして 2 コース施行

0-5 予定症例数と研究期間

予定登録症例数：40 例

登録期間 1 年、追跡期間：登録終了後 1 年、総研究期間：2 年

1. 目的

手術可能な高齢者の原発性乳癌に対する術前化学療法において、パクリタキセル週 1 回±トラスツズマブ投与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

手術拒否例の無増悪生存期間

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 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~III A 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が得られた。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)}。乳癌の術前化学療法において、anthracycline 系抗癌剤を含む併用化学療法に引き続いて、taxane 系抗癌剤を投与することにより、病理学的完全寛解率を向上させることが示されている⁸⁾。また、術前に anthracycline 系と taxane 系抗癌剤の併用療法を行うことにより、病理学的完全寛解率を向上させる試みも行われている^{10~13)}。現時点では、乳癌の術前化学療法において、anthracycline 系抗癌剤を含む併用化学療法に引き続いて、taxane 系抗癌剤を投与する治療レジメンが病理学的完全寛解を得られる可能性の最も高いレジメンであると考えられている。

2-4 Paclitaxel の 1 週間隔投与について

転移性乳癌に対して、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^{14,15)}。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¹⁶⁾。

乳癌の術前化学療法(258 例)において、paclitaxel 3 週間隔投与(1 回投与量 225 mg/m²/3 週間隔 × 4 コース)と 1 週間隔投与(80 or 150 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、それぞれ、3 週間隔投与群 13.6%(118 例中)および 1 週間隔投与群 28.8%(118 例中)であった¹⁷⁾。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 (p<0.001)。

以上述べたように paclitaxel 1 週間隔投与は、3 週間隔投与よりも有害事象の頻度および程度が軽度であることが示唆され、さらに乳癌に対する術前化学療法においても有効性が期待される治療レジメンである。

2-5 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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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。

2-6 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、術後化学療法と比較して、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おり、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^{8,9)}。

しかし、高齢者乳癌の術前化学療法においては、前述の anthracycline 系抗癌剤に sequential に taxane 系抗癌剤を行う治療レジメンは、若年者よりも有害事象の頻度が高く、程度が重篤であることが予想されるため、有効性が期待でき、より毒性の低い治療レジメンを検討することは重要と考えられる。

乳癌の術前化学療法において引き続き FAC 療法が行われる治療レジメンに関して、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¹⁷⁾より、本試験における 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。また、paclitaxel 1 週間隔レジメンでの投与回数は、海外の術前化学療法の臨床試験で用いられている 12 回投与に設定した¹⁷⁾。

HER2 過剰発現例に対しては、抗癌剤との併用による腫瘍縮小効果の増強を期待して trastuzumab¹⁸⁾ を paclitaxel 1 週間隔投与に併用することとした。

2-7 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²⁰⁾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。

乳癌の化学療法において中心的な役割を担っている薬剤の一つである 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 による過敏性反応などの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¹⁶⁾、② trastuzumab 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、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 未満で臨床上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上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 あるいは PgR のいずれか一方のみが陽性
- ・ ER および PgR が共に陰性

3-1-2 Patient Characteristics

(a) 年齢：65 才以上の症例

(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 $3,000/\text{mm}^3$ 以上または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上

血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上

・肝機能

AST(GOT)およびALT(GPT) 60 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) 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

(c) 間質性肺炎又は肺線維症がある症例

(d) HBs 抗原陽性症例

(e) 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

(f) 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

(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コースとして最大 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
Trastuzumab 2 mg/kg (day1, 8,15, 22, 29, 36) 60分
*ただし、第1回投与時の Trastuzumab の用量は 4mg/kg 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/m²
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/m²
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。

Trastuzumab

体重から計算された trastuzumab 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 trastuzumab 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 trastuzumab 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、2 コースの weekly paclitaxel ± Trastuzumab 投与を示す。

5-2-2 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

⑤paclitaxel 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

⑥paclitaxel 投与時に grade 2 の神経毒性が出現し、14 日間の休薬にても、grade 1 以下に回復が認められない場合

⑦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
- ③ 術前化学療法後、外科的切除が可能であるが、手術を受けることを拒否した症例

5-3-3 術後内分泌療法

ERあるいはPgRのいずれか一方が陽性の症例では、術後内分泌療法を5年間行う。

- 例) ・ Tamoxifen 20mg/日を5年間内服
・ Anastrozole 1mg/日を5年間内服

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。

5-5 プロトコル中止後の治療

プロトコ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 grade 3 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 (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 治療変更基準

6-3-1 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 の減量を行わない。

6-3-2 Trastuzumab 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®) の減量を行わない。

6-3-3 Weekly paclitaxel の開始規準

Weekly 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。

6-4 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) 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)。