

別添5) HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab/化学療法のランダム化第Ⅱ比較試験

逸脱一覧

症例番号	報告書日付	逸脱の内容	逸脱した理由
—	2007/10/16 (2007/10/17) (2007/10/26) (2007/10/31) (2007/10/16) (審議不要) (審議不要) (審議不要)	本治験では、治験薬提供者である中外製薬から、本治験参加医療機関分の治験薬を当院に一括して納入され、当院から参加施設に郵送している。 今回、9月28日に全施設分 520 バイアル、52 箱 (10 バイアル箱) が納品され、10月2日から順次参加施設へ配送した。 治験薬の保管条件は 2~8 度であり、冷蔵庫の設定は 5 度であったが、設定変更をしていないにもかかわらず、10月2日以降、1時間ごとの温度記録で、8 度以上の記録が散見された。	事前の温度記録の確認と、管理途中での冷蔵庫の温度計を目視で確認していたものの、温度記録上、8 度を超えるポイントが散見された。 原因は、多数の治験薬保管による冷気の流れや温度計の設置場所の移動などが影響しているものと推測する。治験薬提供者である中外製薬からは、インジェクション上、15 度保管条件で 24 ヶ月の安定性に変化はみられず、今回の保管温度の逸脱も短時間であり、程度も 9 度以下であることから、治験薬の品質には問題ないとのコメントをいただいております。本治験での当該治験薬の使用は問題ないと考えます。
007	2007/07/09	マンモグラフィ： 上記検査が登録前 28 日以内の検査ではなかった。	プロトコル不備のため。 その為、プロトコルが改訂された (2007/5/10 作成 ver.2.0)。
010	2007/07/09	マンモグラフィ、乳腺エコー、病理検査日： 上記検査が登録前 28 日以内の検査ではなかった。	プロトコル不備のため。 その為、プロトコルが改訂された (2007/5/10 作成 ver.2.0)。
010	2007/10/02	トラスツマブの投与時間： プロトコル上トラスツマブの投与時間は 90 分 (±10 分) としているが、1 コースは 103 分、2 コースは 107 分での投与であった。	院内でパクリタキセルに用いる点滴ルートは今までと異なるメーカーのものに変更したところ、点滴ポンプの設定時間と実際の点滴時間とずれが生じたため。なお、本例ではパクリタキセルと治験薬であるトラスツマブを投与した。
010	2007/10/02	パクリタキセルの投与量： 投与量は 130mg/body であったが、9/18 は 129.99mg/body での投与であった。	担当医が薬剤投与オーダーの際に、オーダーリングシステムで実際に計算された投与量を 130mg へ切り上げず、そのまま 129.99mg にて薬剤をオーダーしてしまっただけのため。
020	2007/11/07	トラスツマブ/パクリタキセル併用の治療各コース開始時の血液検査(血液学的検査と生化学検査)の許容範囲は投与前日もしくは当日であるが、生化学検査は 1 週間前のデータを元に投与を行った (1 週間前に投与開始予定だったが、好中球のみが基準に満たさず延期となった)	今までの治療経過より、生化学検査には臨床上、問題となる異常所見は認められなかったため、今回の治療開始にあたり、1 週間前の生化学検査にて十分に安全性が確認できると判断したため。
039	2008/02/14	CEF 療法からハーセプチンとパクリタキセル併用療法 (HER+PTX 療法) に移行した際、HER+PTX2 コース目の Day15(PTX 単独投与前日)に体重が治療開始前より +6kg(体重増加 Grade2)となり、投与基準に抵触した。しかし、担当医が安全性に問題なく投与可能と判断し投与を継続した。	HER+PTX2 コース目の Day15 投与前日、治療開始前から比較して +6kg だが、HER 開始時からは +2kg なので、臨床上、投与継続は問題ないとして判断した。

007	2007/12/27	プロトコル上手術前のマンモグラフィと乳腺エコーは手術予定日前 28 日以内となっており、結果として手術実施日から 28 日以内にマンモグラフィを実施した。	検査予約の状況より、やむをえず手術実施日から 28 日以前の日程でマンモグラフィを実施した。臨床的に手術実施に際しての安 全性には支障ないと考えられた。
043	2007/10/26	3-01 (女性) の症例において、CEF2 コース目の投与前血液検査で γ-GTP が 101 (grade 2) であった。	因果関係は完全には否定できないが、治験上の必須検査項目には入っていないこと、1 週間前に飲酒したこと、1 週間前に服用した抗生剤の影響も考えられること、それ以前の (1 コース目投与終了 2 週後の) 検査値は 50 であることを考え、関係性は薄いと判断し投与を行った。 なお、国立がんセンター治験調整事務局の安藤医師には、逸脱報告書は必要となるが治験中止にはならないことを確認済である。
043	2007/12/21	3-01 の症例において、CEF3 コース目の投与前血液検査で γ-GTP が 123 (grade 2) であった。	因果関係は完全には否定できないが、治験上の必須検査項目には入っていないこと、投与前の 1 週間に飲酒したこと、治療前の検査値は 46 (grade 1) でもともと高めであることを考え、関係性は薄く、抗がん剤投与には問題ないと判断し投与を行った。 なお、逸脱報告書は必要となるが治験中止にはならないことは、治験調整事務局の国立がんセンターに確認済みである。
003	2007/06/06	登録前評価項目であるマンモグラフィ、病理組織学的検査が、プロトコルに規定されている登録前 28 日以内に実施できていない。	マンモグラフィ、病理組織検査は IC 時にすでに実施済みであり (同意取得前の検査を登録時検査として利用可能)、同検査を再度実施し、規定の範囲におさめることは可能であったが、患者の負担を考慮し、実施しなかった。 当該検査については、下記のようにプロトコル改訂予定である。病理組織学的検査：登録前に実施されなければ、その実施時期は問わない。 マンモグラフィ：登録前 6 ヶ月以内に実施。
014	2007/09/21	当該治験薬の副作用として間質性肺炎が認められており、事前検査に胸部レントゲンの実施が規定されていた。6/28 に同意取得となり、診察後に採血、心電図、胸部レントゲンを実施していただくとより依頼していたが、胸部レントゲンのみ実施され れていなかった。	診察後 CRC から当日の検査について説明を行ったが、失念され実施していなかった。 間質性肺炎の有無については、CT で確認し投与を開始したため、安全性には問題ない。 9 月 7 日に胸部レントゲンを実施していただいた。

011	2008/01/09	術前化学療法としてFEC4回終了後平成19年9月28日よりハーゼブチン(3週1回)パクリタセル(毎週12回)投与開始。パクリタセルの投与量について、身長:158.5cm体重:61.7kgで計算。130 mg/bodyで投与のところ120 mg/bodyで12回投与された。	パクリタセルの投与量計算について、Duboisの式では、体表面積1.63 m <sup>2</sup> →130.4 mg、投与量130 mg/body。Japan式では、体表面積1.592 m <sup>2</sup> →127.36 mg、投与量120 mg/body(一の位切り捨て)となる。 プロトコル上はDuboisの式で体表面積を算出することになっていたが、投与開始日にJapan式の計算機で体表面積を算出し、投与量を計算した可能性が高い。 一の位の切り捨て忘れ、確認不足
033	2008/01/09	術前化学療法として平成19年8月24日よりFEC(Epirubicin,Cyclophosphamide,5-FU)治療開始。投与量はすべて体表面積あたりで計算し、一の位は切り捨てと規定されており、本来ならEpirubicin150mg/body投与であったが、計4回投与中2回155mg/bodyで投与された。	
033	2008/01/09	FEC治療後平成19年11月16日よりハーゼブチン+タキソール(3週1回で4回投与)治療へ移行。2回目以降の投与はハーゼブチン投与開始時の体重をベースに6mg/kgと規定されており、本来なら320mg/bodyであったが、2回目の投与を330mg/bodyで投与していた。	ハーゼブチン2回目投与日の体重で投与量を計算していた。プロトコルの確認不足。
003	2008/02/12	ハーゼブチン+タキソール投与開始時の体重:41.5kg。4コース開始時の体重が46.8kgとG2の増加(ベースラインより10%→20%の増加)を認めていたが、投与を延期しなかった。	当該被験者は告知の影響で食欲低下を認めており、治療にエトリ-時には体重が減少していた。ハーゼブチン投与開始の頃より食欲も増進し、ベスト体重は46.47kgと被験者に確認していたため、体重増加は食欲増進のためと判断し、延期は必要ないと判断し投与を行った。(結果的にその後心機能低下による浮腫が認められ、体重増加の一因として考えられるため今回逸脱として取り扱うこととした。)
047	2008/02/12	11/2よりFEC投与開始。2回目投与が1/30となり、規定の範囲内で投与できなかった。	FEC2回目の投与は11/23であったが祝日であり、許容範囲内で(+3日)の11/26で投与を考慮したが、本人の都合が合わず、11/30にFEC2回目投与となった。
062	2008/02/12	FEC1回目の投与でG3の嘔吐が出現し、2回目の投与は減量して実施となったが、再びG3の嘔吐回数があった。本来なら中止基準に値するが、制吐剤をカイトリル注3mg、デキサト注16mg、ザンタック注50mgからトロン10mg、デキサト注16mg、ザンタック注50mgへ変更を行い投与を継続した。	1レベル減量後再度減量基準に該当する有害事象が認められた場合は中止となるが、嘔吐は投与当日と翌日のみで回復しており、中止することは被験者への不利益に当たると判断し、中央事務局へ確認後、制吐剤を変更し投与となった。
001	2007/05/30	CEF療法1コースday1におけるEpirubicinの規定投与量違反。	オーダー記載ミスのため。
031	2007/10/01	CEF療法2コースday1における開始基準違反	プロトコルの認識不足。ALTがGrade2であったが診察の結果、被験者への投薬は可能と判断をし、投薬を開始した。

005	2007/12/26	WeeklyPTX/Trastuzumab 併用療法の開始基準違反 WeeklyPTX/Trastuzumab の 4 コース day15 PTX 投与予定日において、コース内にて認められた因果関係の否定できない有害事象（爪の変化）が grade 2 であったが、PTX 投薬を実施した。	WeeklyPTX/Trastuzumab の 4 コース day 15 予定日においてコース内で発生した両足第 5 指の爪剥離を確認した。 プロトコルでは投薬の延期が必要であったが、被験者の全身状態を考慮した上で、投薬の継続が安全性において問題はなく、被験者の利益にもなると判断をし、投薬を継続した。
056	2008/02/06	選択・除外基準違反	登録時 2007 年 12 月 3 日心エコー検査および化学療法開始前 2007 年 11 月 20 日 CT における大動脈弁輪拡張、胸部上行大動脈瘤の所見にて手術適応であると判断された為、治療の対象として不適格となり、CEF1 コース（2007 年 12 月 4 日）にて治療中止とした。 治療登録に関し、心電図および心エコー EF、被験者に問診（特記症状なし）を行った結果にて、適格性を確認し登録を行った。 2007 年 12 月 4 日登録後、同日に CEF1 コース投与開始。投薬中に CT 結果および心エコーに関する報告が循環器医師より届いた為、CEF 投薬を中止した。（EKG は投与完了、エンドキップ投与途中に中止。5FU は未投薬。） 以後は、被験者への自覚症状での問診をより注意深く行う事、心エコー検査に関して必ず循環器医師の報告書を確認後に投薬開始を行う事を徹底しているため、同様の逸脱は発生していない。
002	2007/06/26	CEF 療法の 2 コース目投与開始前の体重測定が測定されていたにもかかわらず、担当医が失念していたためプロトコルが遵守されなかった。	今後は各コース毎に投与前に体重測定を行うことを確認し再発防止に努める。
009 013	2007/07/20	登録時の身長及び体重の測定について、施設において測定すべきところを、被験者に口頭確認したのみであり、施設では未実施であった。 このため、登録時の身長及び体重の測定結果を基に、CEF 療法の投与量を決定すべきところを、投与開始前に身長及び体重を施設において再測定し、計算された体表面積に基づいて CEF 療法の投与を行った。	登録時身長及び体重を施設にて測定することが治療実施計画書上、明確に記載されていなかったため、被験者本人からの口頭確認でもよいと判断したが、治療実施計画書の解釈文書が治療調整事務局において作成され、登録時身長及び体重は施設において測定すべきというところが明確になつたため、上記の通り、治療実施計画書からの逸脱として報告する。 今後は、施設において登録時身長及び体重の測定を行うと共に、登録時の測定結果を基に、CEF 療法の投与量を決定する。
024	2007/09/28	登録前に実施すべきマメクアラフィーの検査が未実施であった。このため、投与開始前にマメクアラフィーの検査を実施した。	登録前に実施すべき評価・観察項目を再確認し、今後は実施漏れがないように対応する。

013	2007/10/16	投与開始前の総コレステロール値が、Grade 2 にも関わらず CEF 療法 4 コース目の投与を実施した。	実施計画書に規定された観察項目に関しては、因果関係を否定できない有害事象のうち、脱毛を除く全ての非血液毒性が Grade 1 以下に回復していたため、投与開始を問題ないと判断した。 総コレステロールについて、今後の経過を観察すると共に、今後は、因果関係を否定できない有害事象のうち、脱毛を除く全ての非血液毒性が Grade 1 以下に回復していることを確認した上で、投与を実施する。
002	2007/10/22	投与開始前の総コレステロール値が、Grade 2 にも関わらず CEF 療法 3 コース目及び 4 コース目の投与を実施した。	実施計画書に規定された観察項目に関しては、因果関係を否定できない有害事象のうち、脱毛を除く全ての非血液毒性が Grade 1 以下に回復していたため、投与開始を問題ないと判断した。 総コレステロールについて、今後の経過を観察すると共に、今後は、因果関係を否定できない有害事象のうち、脱毛を除く全ての非血液毒性が Grade 1 以下に回復していることを確認した上で、投与を実施する。

## II. 分担研究報告書

平成 19 年度厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究年度終了報告書

「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法のランダム化第 II 相比較試験の実施に関する研究」

分担研究者	竹内 正弘	北里大学大学院 薬学部 教授
	青儀健二郎	独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター 乳腺科・ICU 病棟 医長
	井野 祐代	神奈川県立がんセンター 乳腺外科 医長
	岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部 部長
	徳田 裕	東海大学 医学部外科学系乳腺・内分泌外科教授
	中村 清吾	聖路加国際病院 乳腺外科 部長
	増田 慎三	独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 外科 医師
	山本 尚人	千葉県がんセンター 乳腺外科 部長

研究要旨

予後不良な HER2 過剰発現の乳癌がん術前化学療法(臨床病期 II-III A)において治療効果の向上を目指し、アンスラサイクリン系薬剤併用化学療法に引き続いてトラスツズマブと併用下で、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与の病理学的完全奏効(pCR)率をランダム化比較する第 II 相試験を計画した。そして、本臨床試験は医師主導型試験の形式で 8 施設が参加する多施設共同試験として実施した。平成 19 年 3 月 27 日から平成 20 年 3 月 31 日までに 8 施設で 86 例を試験へ登録した。今回、構築した試験実施体制にて医師主導型試験を円滑に実施することが可能であった。

A. 研究目的

HER2 過剰発現の乳癌がん術前化学療法(臨床病期 II-III A)において治療効果の向上を目指し、アンスラサイクリン系薬剤併用化学療法に引き続いてトラスツズマブと併用下で、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与の病理学的完全奏効(pCR)率をランダム化比較する第 II 相試験を実施する。さらに、医師主導型試験としての実施可能性を検討する。

B. 研究方法

以下の試験計画を実施した。

- 1) 評価項目：主要評価項目は pCR、副次評価項目は、無再発生存期間、有害事象、臨床的腫瘍縮小効果、各種遺伝子発現状況(cDNA アレイによる pCR 予測の検索)、Tmab を 30 分で投与した際の安全性である。
- 2) 対象症例：(a) 組織診で浸潤性乳癌と診断された症例、(b) 臨床病期 II 期または III A 期で次のいずれかに該当する症例・乳腺超音波検査にて腫瘍径 2cm 未満、かつ乳

腺超音波にて腋窩リンパ節転移陽性と判断できる症例・乳腺超音波にて腫瘍径 2cm 以上の症例、(c) HER2 過剰発現を認める乳癌、(d) 18 才以上 65 才以下の症例、(e) PS 0-2 の症例、(f) 適切な骨髄、肝、および腎機能を有する症例、(j) 心駆出率が 60%以上、(k) 本人より文書による同意が得られた症例。

3) 治療レジメン:術前に以下の 2 群のいずれかにランダム化割付を行う。

(1) シクロフォスファミド 500 mg/m<sup>2</sup>/エピルビシン 100 mg/m<sup>2</sup>/5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup>併用(CEF)療法(3 週 1 回) x 4 コース→パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> 週 1 回 x 12 コース+ Tmab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 4 コース

(2) CEF 療法((1)と同じ) x 4 コース→ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup>3 週 1 回 x 4 コース+ Tmab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 4 コース  
いずれの治療群も術後に HCN 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 14 コース施行する。術後に適応がある場合は、放射線治療、あるいは内分泌療法を行う。

4) 予定登録症例数および試験期間予定症例数は 100 例で、症例集積期間 2 年、観察期間は 1 年、総試験期間は 3 年である。

## C. 研究結果

### (1) 試験への登録

平成 19 年 3 月 27 日から平成 20 年 3 月 31 日までの各施設における登録状況は下記のとおりであった。

- ・独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター 5 例
- ・神奈川県立がんセンター 4 例
- ・愛知県がんセンター中央病院 12 例

- ・東海大学 医学部 1 例
- ・聖路加国際病院 23 例
- ・独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 20 例

平成 19 年 5 月から平成 20 年 3 月までに 20 例の同意取得を得、本研究レジメを実施している。年齢は 37 歳から 63 歳(中央値: 52.5 歳)。エコー診断で浸潤部が 2cm 以上と疑われた場合、ほぼ全例に治療方針決定のために針生検を実施したが、同期間 HER2 陽性と判明した症例で B-2 に示した適格基準を満たす症例は大部分(>90%)、本医師主導治験に登録できた状況であり、医療サイドのみならず患者サイドも、術前治療や Trastuzumab の使用に関しての興味・理解は浸透していたものと思われる。治療群は、後半の Paclitaxel・Docetaxel は 10 例ずつにランダム化された。

20 例中、現在 6 例が最終 8 コースの治療を終了し、また根治手術も終了している。6 例中、1 例が pCR、1 例が pCR(DCIS)、3 例が Grade2、1 例が Grade1a の組織学的診断を得ている。

試験途中から実施された Translational Research「乳がん術前化学療法の奏効性および有害事象にかかわるバイオマーカーの解析」にも参加し、後半の 7 例で同意取得を得、治療開始前の癌組織、血清、リンパ球分画、CEC のサンプル収集を行うことができた。

- ・千葉県がんセンター 12 例

なお、治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院では 8 例が登録された。

(2) 本試験における重篤な有害事象について

平成 19 年 3 月 27 日から平成 20 年 3 月



31 日までに各施設で認められた重篤な有害事象は 12 例 12 件に認められた。それぞれの事象について、治験調整事務局へ報告を行い、当該施設以外の治験参加施設への周知を行った。各施設での重篤な有害事象の発生状況は下記のとおりであった。

- ・独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター 1 件(CEF 療法中)
- ・神奈川県立がんセンター なし。
- ・愛知県がんセンター中央病院 2 件(CEF 療法中)
- ・東海大学 医学部 なし。
- ・聖路加国際病院 1 件(CEF 療法中)
- ・独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 4 件(CEF 療法中 2 件、Trastuzumab/Docetaxel 療法中 1 件、Trastuzumab/Paclitaxel 療法後 1 件)

現在までに確認できた重篤な有害事象ならびに気になる事象を列挙する。前半治療の CEF 療法中に FN(好中球減少性発熱)を 2 例に認め、入院を必要とした。G-CSF および点滴抗生剤の処置によりいずれも軽快し、後の治療を継続できている。Trastuzumab の治験薬投与前の事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断した。1 例(登録番号 003)で、CEF および Trastuzumab/Paclitaxel 併用療法の全コース終了、手術前に浮腫を確認し、精査の結果、EF 値が 34%と著明に減少する心不全と診断され、重症報告を行った。

1 例が CEF 療法 4 コース中は順調に経過し、後半の Trastuzumab/Paclitaxel 療法の予定日朝に自殺された。化学療法中の自殺は本ケースが初めてで本件に関しても因果関係は否定できるが、重症報告を行った。

20 例の登録患者中で、平成 20 年 3 月現在、

13 例が後半の Trastuzumab 含有レジメに移行し、初回の投与を行ったが、4 例に infusion reaction を認めた。うち 2 例は悪寒のみでタキサン系薬剤の前投薬に含まれるステロイドの点滴ですぐに軽快し、Trastuzumab の投与を継続した。1 例は嘔吐、悪寒と不安症状を訴え、重症化しないかどうかのより綿密な観察を要し、Trastuzumab の初回投与をタキサン系薬剤の点滴後に実施するなどの工夫を要した。また 1 例は、嘔吐・悪寒から呼吸困難感を訴え、いわゆるアレルギー反応様を呈したため、初回の Trastuzumab 投与を断念した。

上記以外はおおよそ予想された範囲内の副作用で、投与は全例外来化学療法室で実施できている。

- ・千葉県がんセンター 3 件  
(CEF 療法中 2 件、Trastuzumab/Docetaxel 療法中 1 件)

3 例に重篤な有害事象がみられたが、全て軽快退院となった。治験薬である Trastuzumab による有害事象はみられなかった。

以下、各有害事象を示す。

症例番号 023: CEF 療法 2 コース目投与後、2007 年 10 月 27 日下肢脱力による歩行不能のため緊急入院。数日後歩行可能となり、軽快退院した。

症例番号 029: CEF 療法 2 コース目投与後、2007 年 9 月 19 日 嘔吐 grade のため緊急入院。対症療法により軽快退院したが、CEF1 コース目に grade 3 嘔吐で減量していたため、プロトコール規定により試験中止となった。

症例番号 032 : Trastuzumab/Docetaxel 4 コース目投与後、2008 年 2 月 7 日 発熱性

好中球数減少 grade 3 のため緊急入院。対症療法により軽快退院した。

なお、治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院では 1 件(CEF 療法中)の重篤な有害事象を認めた。

#### D. 考察

・独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター

本試験のセットアップ、IRB 承認、治験薬搬入手続きや書類の整備などは、CRC の絶大な協力のゆえ、概ね順調に行えたとの印象である。ただし、外部モニターの CRO 様との準備時の協力体制が、整備途中で担当者が急に変更になり、引き継ぎ業務などがスムーズにできなかった点は指摘しておきたい。

重篤な有害事象の経験から、まず当院としては非常に残念ながら、化学療法中に自殺された方を経験した。説明・同意時には担当医から病状説明は適切に行われ、十分な考案期間を以て本治験に同意された方であった。また、CEF 療法の治療効果も十分期待通りで、担当医と毎回その効果を確認しながらの治療であったが、脱毛などの心身の変化に気持ちがついていかなかったのではと原因を考察している。十分なケアを行っているようで、当該者にはその悩みのレベルまで十分に踏み込めていなかった点は我々も反省し、今後のケアにいかしていきたいとカンファレンスで検討した。

6 ヶ月間の治療（治験薬である trastuzumab に関しては 4 回の治療）のみで、EF 値が 34%にまで低下する心不全を経験した。Paclitaxel 群であったので、「浮腫」が術前気になり、念のために実施した

心エコー検査で判明したが、もし Docetaxel 群であれば、無症候性（仕事をされていません）ゆえに、薬剤性の浮腫と考え、十分な精査を行わないまま、手術に踏み切っていた可能性があることを考慮し、当院ではこの症例以降、再度、CEF 療法開始前のプロトコール規定の検査以外に、CEF 療法後 trastuzumab 開始前と術前の 2 ポイントで心機能評価を実施するように院内対応を実施している。3 カ月後の現在も心機能は回復していない。特に、CEF 療法後 trastuzumab 開始前の心機能評価は重要でないかと考察する。

Trastuzumab 初回投与時には、従前われわれの施設は、ステロイドと非ステロイド系消炎鎮痛剤の前投薬を行っており、過去 3 年間で 1 例の重篤な infusion reaction(呼吸困難、血圧低下)のみの経験である。本試験では、前投薬を実施しないことと規定されており、その状況下で現在のところ 13 例中 4 例（うち 1 例が重篤）の Infusion reaction を認めた。Infusion reaction の頻度の高さが前投薬の有無のみの問題ではなく、治療の setting phase の問題もあるか(neo-PST だからかもしれない)もと予測はするが、実際に経験した患者サイドに立つと、それにつづくタキサン系薬剤アレルギーへの不安や 2 回目以降の trastuzumab 投与への躊躇感を訴える方もおり、できる限り避けたい副作用でもある。また医療スタッフにも今後の症例において従前よりも綿密な観察と高い緊張感をもってケアを行わないといけないストレスも回避したいところであり、本件に関しては、責任医師に状況報告を実施した上で、他施設の状況を含めて、班会議にて検討を行う予定である。

#### ・千葉県がんセンター

当施設では、治験業務は外部委託業者 (SMO) との契約で行っているため、今回の医師主導治験では、医師と病院及び SMO との三社契約を結ぶことになった。初めてのことであり、契約までにかかなりの労力を要した。研究費の予算から契約業務は事務業務のみとし、雑役費として計上した。試験への登録は問題なく、重篤な有害事象報告なども電子媒体を活用した方法は従来の治験とは異なり、迅速に情報を共有することが出来、非常に有益であった。

#### ・四国がんセンター

医師主導型治験は、当科において初めて行うものであったが、主任研究者、研究事務局、施設間の連絡が密であり、滞りなく試験が遂行でき、医師主導型治験は十分実施可能であると思われた。ただし、HER2 過剰発現のある適格症例に遭遇することが困難であり、試験への登録が期待したより少なかった。当科における HER2 過剰発現の判定に問題がある可能性があると考えられた。

#### E. 結論

今回、HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法のランダム化第 II 相比較試験を医師主導型治験による 8 施設が参加する多施設共同試験の形式で実施した。13 ヶ月で 86 例の登録を行った。さらに、同一期間中に重篤な有害事象は 12 例 12 件に認められ、治験調整事務局へ報告を行い、当該施設以外の治験参加施設への周知を適切に行うことが可能であった。治験実施にあたり、CRC の絶大な協力を得ることができ、ほぼ順調に遂行でき

ていると考える。心機能低下のモニタリング、trastuzumab の前投薬に関する提言をメンバーに行い、他施設の状況をうかがい、今後の当院における外来化学療法により安全な遂行に役立てていきたいと考える。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 増田慎三: 術前薬物療法のモニタリング、実践乳房超音波診断—基本操作、読影、最新テクニック(植野 映編集): 249-254, 中山書店、東京、2007
2. 増田慎三、戸井雅和、高塚雄一、中村清吾、岩田広治、他: 乳癌周術期化学療法の現状および Supportive Care の工夫—JBCRG01 試験アンケートより—。癌と化学療法. 34: 1609-1615, 2007
3. 増田慎三: Current Organ topics-乳癌-乳がん治療における最近の進歩—個別化治療への挑戦。癌と化学療法. 34: 2228-2235, 2007
4. Masakazu Toi , Seigo Nakamura, Katsumasa Kuroi, Hiroji Iwata, Shinji Ohno, Norikazu Masuda, et al and for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)18. Phase II study of pre-operative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. Breast Cancer Res Treat, 2007(in press)
5. 山本尚人、鈴木正人、田辺直人。【乳癌基礎・臨床研究のアップデート】臨床研究 治療 各論 化学療法 術前化学療

法の適応と限界. 日本臨床 65: 500-506, 2007(増刊 6)

## 2. 学会発表

1. 増田慎三、他: 術前化学療法症例から学んだことー現状と今後の課題. 第5回日本臨床腫瘍学会、札幌、2007
2. 徳田由紀子、増田慎三、他: MRIによる乳癌術前化学療法後 pCR 予測の検討、第 65 回日本医学放射線学会学術集会、横浜、2007
3. 増田慎三、他: HER2 陽性乳がんに対する新しい治療戦略: FEC followed by weekly Paclitaxel & Trastuzumab 逐次術前化学療法の試み. 第 19 回日本内分秘外科学会総会、名古屋、2007
4. 山下年成、藤田崇史、林裕倫、角田伸行、吉本信保、木村万里子、都築則正、岩田広治、谷田部恭. 癌治療の個別化と分子マーカー(乳腺) 乳癌術前化療におけるホルモン受容体と HER2 タンパク発現の変化の検討. 第 45 回日本癌治療学会、京都、2007
5. 梅村しのぶ、竹腰進、齋藤雄紀、鈴木育宏、徳田 裕、長村義之. Trastuzumab 治療症例の遺伝子発現解析(Gene expression profile of breast cancers with Trastuzumab treatment). 第 66 回日本癌学会、横浜、2007
6. 朴英進、山本尚人、他. 原発乳癌に対する EC followed by Docetaxel 併用療法による術前化学療法の検討. 第 45 回日本癌治療学会、京都、2007
7. 中野茂治、山本尚人、他. FEC100 を含む術前化学療法の治療成績. 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、2007

8. 見前隆洋、平 成人、青儀健二郎、他. 当院の術前化学療法施行例における治療前ホルモン受容体、HER2 の発現、核グレードと奏効率との関係. 第 15 回日本乳癌学会総会、横浜、2007

## F. 知的財産の出願・登録状況

該当なし。

### III. 研究成果の刊行物に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
増田慎三	術前薬物療法のモニタリング		実践乳房超音波診断－基本操作、読影、最新テクニック(植野映編集)	中山書店	東京	2007	249-254

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
増田慎三, 戸井雅和, 高塚雄一, 中村清吾, 岩田広治, 他	乳癌周術期化学療法の現状およびSupportive Careの工夫-JBCRG01試験アンケートより-	癌と化学療法	34	1609-1615	2007
増田慎三	Current Organ topics-乳癌-乳がん治療における最近の進歩-個別化治療への挑戦	癌と化学療法	34	2228-2235	2007
米盛勲, 安藤正志, 藤原康弘	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン	呼吸器科	12	371-376	2007
Masakazu Toi, Seigo Nakamura, Katsumasa Kuroi, Hiroji Iwata, Shinji Ohno, Norikazu Masuda, et al and for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) 18	Phase II study of pre-operative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival	Breast Cancer Res Treat	in press		2007
山本尚人, 鈴木正人, 田辺直人	【乳癌 基礎・臨床研究のアップデート】 臨床研究 治療 各論 化学療法 術前化学療法の適応と限界	日本臨床	65 増刊 6	500-506	2007

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 実践 乳房超音波診断

基本操作, 読影, 最新テクニック

編集 植野 映



中山書店



# 術前薬物療法のモニタリング

## Monitoring of the tumor during primary systemic therapy

### はじめに

乳癌の治療は、局所（乳房と領域リンパ節）の病巣をコントロールする手術、放射線治療と全身の病巣をコントロールする薬物療法に大きく分類される。乳癌の完治を求める場合、もちろん局所をコントロールすることも大切であるが、乳癌の生物学的特徴として、比較的小さな早期の段階から全身に微小転移を形成しやすいという「全身病」の概念の普及により、薬物療法のウエイトがますます増してきた。

乳癌薬物療法は、内分泌療法、化学療法、トラスツズマブ（ハーセプチン<sup>®</sup>）に代表される分子標的治療に大別され、癌の性質に応じてそれぞれの適応が判断される。定期的で開催される St. Gallen Oncology Conference (Primary Therapy of Early Breast Cancer) で発信される recommendation や NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインなどでは、エビデンスに基づいた治療方針の決定が重要とされ、新しく

発表される国内外の大規模臨床試験結果により、乳癌薬物療法は近年急速に進歩し、さらに日々新たな変化がみられる。現在は、主に St. Gallen 2007 で提唱された、乳癌の臨床病理学的因子に基づく「癌の性質」や再発のリスクに応じて、術後の薬物療法の内容が決定される（表 1）。

薬物療法の最近の大きな流れは、術後の薬物療法から、術前の薬物療法の概念の浸透が目覚ましい。その意義などは後述するが、この術前薬物療法の効果判定や次の手術療法を正確に精度よく実施するために、その前後における画像診断の重要性が増してきた。本項では、特に超音波診断の有用性を中心に考察したい。

### 術前薬物療法とその意義

乳癌の進展には、「局所病」、つまり乳房から腋窩リンパ、そして全身へ順次癌が進展するという考え方と、「全身病」、つまり比較的小さな早期の段階から全身に微小転移を形成するという考え方がある。

「局所病」が中心にとらえられていた際には、手術不能例（Stage III A/B の局所進行癌）を手術可能にするのが、術前化学療法目的であり、その評価は、視触診による臨床効果が認められれば満足とされていた。主に、アントラサイクリン系レジメの 2~3 コース実施や、選択的動脈内抗癌剤注入療法なども工夫されていた時代のことである。

一方、近年は、前述のように、「全身病」の考えが主流であり、術前の化学療法も、NASBP-

表 1 標準治療から個別化治療へ

薬物療法決定に際して重要な因子  
(個別化治療の実現に向けて必要な情報)

癌の性質	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大きさ (浸潤径)</li> <li>● 腋窩リンパ節転移 (n) の評価</li> <li>● ER/PgR/HER2</li> <li>● histological grade (HG)</li> <li>● 脈管侵襲 (ly/v)</li> <li>● 組織型</li> <li>● . . . .</li> </ul>
患者の状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者の希望 (1%でも治癒したい、再発したくない、人生観など)</li> <li>● 宿主の健康状態</li> <li>● 手術は最小限で</li> <li>● . . . .</li> </ul>

表2 術前薬物療法の意義

●臨床効果 ⇒	乳房温存の可能性を高める =局所コントロール
●完全癌消失 (pCR) ⇒	予後改善 =潜在的な微小転移巣のコントロール 全身治療の早期開始が重要
●個別化治療への礎 ⇒	予後改善？ =薬剤感受性の把握により、 より適切なレジメの選択

B18<sup>1)</sup> や B27<sup>2)</sup> の大規模臨床試験の結果から、従来であれば術後に計画される化学療法レジメを同じ方式 (薬剤, 投与方法や投与クール数など) で術前にシフトする形が一般的になってきた。その意義を列挙すると, ①腫瘍縮小により down stage が得られ, 切除範囲の縮小化や乳房温存の可能性の向上が期待できる, ②早期に微小転移巣に対する全身的な治療を行うことができる, ③早期に薬剤感受性を知ることができる, ④手術による腫瘍血管系の破壊が生じる前に化学療法が施行できる, ⑤個々の癌の薬剤感受性を知り, 今後の治療方針決定に役立つ, といった項目が考えられ, 予後を規定する微小転移を早期に抑えることが, 予後を改善するという可能性につながると考えられる (表2)。

病理学的に癌の完全消失 (pCR) が得られると予後良好な傾向が明らかになり, pCR が予後の surrogate marker で, より高い pCR 率を求めてレジメの考案がなされる。化学療法ではアントラサイクリン系+タキサン系の逐次投与方法が基本レジメと認識され, 現在はそれをベースに pCR がよりいっそう高く得られる薬剤の併用や投与方法が検討されている。

また一方で, 一律に同じレジメを適応するよりも, 実際の治療効果をはっきりとわかるので, 個々の患者に応じて, より有効なレジメ, より副作用の少ないレジメを選択するチャンスが広がり, まさに個別化治療の礎となるのが, 術前薬物療法であるとの概念が広まりつつある<sup>3)</sup>。

### 術前薬物療法に必要な臨床評価

術前薬物療法の適応については, 現状では確立したものはなく, 施設により考え方に幅があるようであるが, 原則的には, 術後に化学療法が必須と予測される場合は, 術前化学療法は倫理的にも許容されると考える。つまり, 術前化学療法はほぼ市民権を得たといっても過言ではなさそうであるが, 実施時にはプロトコルに準拠した慎重な適応・遂行と十分なインフォームド・コンセントが重要である。術前内分泌治療に関しては, 特に閉経後乳癌におけるアロマターゼ阻害薬を中心に臨床試験なども遂行され, 特にその臨床効果から判断される薬剤感受性の把握に意義を求め, 今後の展開が期待されるところである。

これらの術前薬物療法の実施にあたり, 必要な評価項目を考察したい (図1)。

① まず, 癌の進行度, いわゆる Clinical Staging が求められる。TNM 分類を把握するために, 視触診, マンモグラフィ, 乳房超音波, CT, MRI, 骨シンチなどが適用される。超音波検査により, 癌部の浸潤径や組織型の予測, 腋窩部・鎖骨上部・胸骨傍リンパ節などの領域リンパ節転移の有無の予測診断が可能である。

② 病理検査による癌の組織診断と ER/PgR/HER2 の生物学的マーカーの検索が大切で, 超音波誘導下吸引式組織生検や針生検による組織採取, 腋窩リンパ節転移の有無の確認には, 超音波誘導下細胞診や局所麻酔下でのセンチネルリンパ節生検を適用する施設もある。

このような情報から, 術前薬物療法の適応の有無を判断し, 治療レジメの決定を行う。治療により縮小した場合, 根治術施行時に, 非触知のため, もととの癌の存在を確認しづらい場合もありうることから, 治療開始前に透明 OHP シートに体表のマークとともに, 癌の存在部位をトレースしておく工夫をしている。

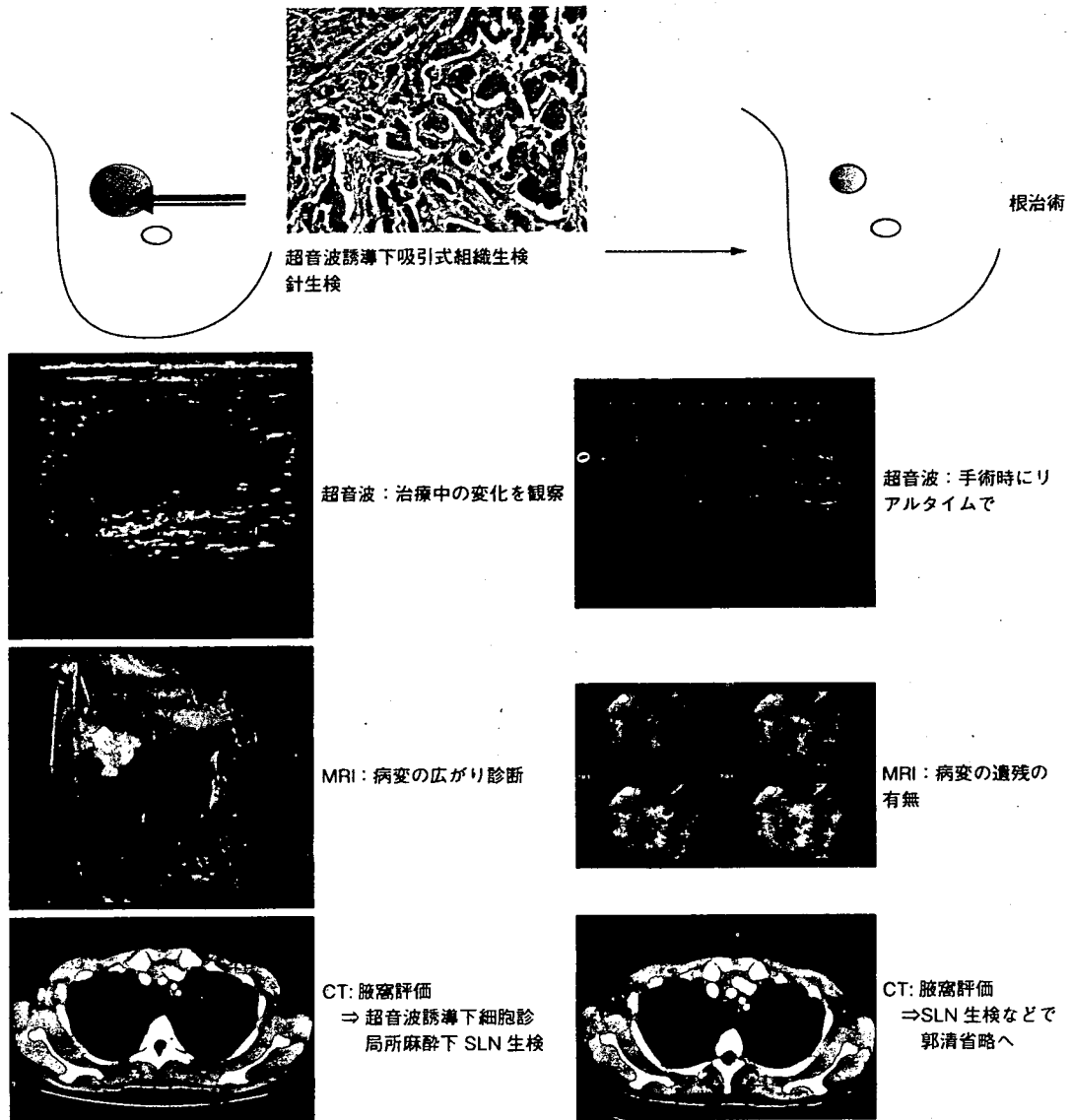


図1 術前薬物療法の流れ  
SLN：センチネルリンパ節。

薬物療法中は、その効果判定を、超音波検査を中心に行いながら、病状の悪化（PD）のないことを確認することが大事である。適用する臨床試験のプロトコールによるが、途中でPDを認めた際には、別の治療方法の検討に入るのが一般的である。必要に応じて、治療途中にはCTやMRIによる客観的評価を実施することもある。規定コース終了後は、根治術を控え、癌の

遺残の有無やその広がり状況の把握、腋窩リンパ節などの領域リンパ節の評価目的でMRIやCTを実施することが多い。これらの過程のなかで、特に超音波検査が占める役割を次項で述べる。

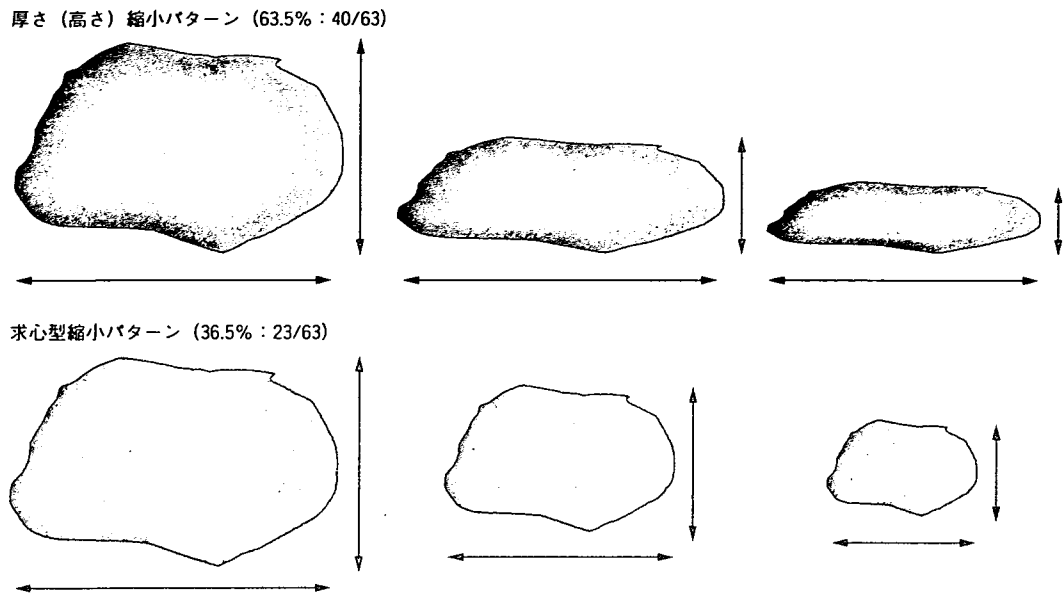


図2 術前化学療法中の縮小時の超音波像変化パターン

厚さ縮小パターンの場合、最大径のみの評価では効果を十分に反映しないので、術前薬物療法の効果判定には少なくとも2方向測定により、実体積を検討する必要があると考える。

### 術前薬物療法における超音波診断の役割

治療開始前には前述のように、超音波診断は癌部の大きさ（浸潤径）の評価と内部構造の把握、領域リンパ節転移の有無の予測に有用である。しかし、探触子の幅を超える大きさの場合は全体の浸潤径の予測は難しいのが欠点である。治療中の腫瘍のモニタリングには、超音波検査は非侵襲でかつベッドサイドで容易に行うことのできる最も有用な方法である。モニタリングの間隔については後述するが、定期的な観察により、特に腫瘍が縮小した際に、その発見が容易である。

筆者らは当初、術前化学療法の黎明期、1コースごとに外来ベッドサイドでの超音波を実施してきた。癌の縮小パターンは、限局縮小型と樹枝状遺残型の2つに大別されてきたが、その観察を通して、腫瘍全体の大きさは変化しないものの、内部構造が壊死により嚢胞様構造を形成する縮小（治療効果）パターンを経験し、症例報

告を行っている<sup>4)</sup>。

さらに、図2に示すように、術前化学療法により腫瘍が縮小する際には、たとえ限局縮小型パターンでも、癌病巣の厚さ（高さ）が有意に縮小するパターンと、球形に縮小するパターンがあることが観察された。一定期間の集計によると、前者の厚さ縮小パターンは63.5%（40/63）であり、腫瘍縮小効果を最大径の変化でのみ判定するRECIST判定基準は、この場合には全体の縮小状況を反映していない可能性もある。つまり、腫瘍の縮小効果を正確に判定するには、最大径×それに直行する径によるWHO基準のほうが現状に近いのではないかと考える。今後さらに検討を要する課題である。

治療中にベッドサイドで患者と一緒に効果判定を随時行えることは、特に縮小傾向のみられる場合は、その情報を患者と共有することで、治療への意欲を維持し、完遂率を高める間接的効果も期待される。一方、増悪時には早めに他の治療への変更を考察できる意義がある。

手術前には癌の遺残の有無の予測にも応用さ