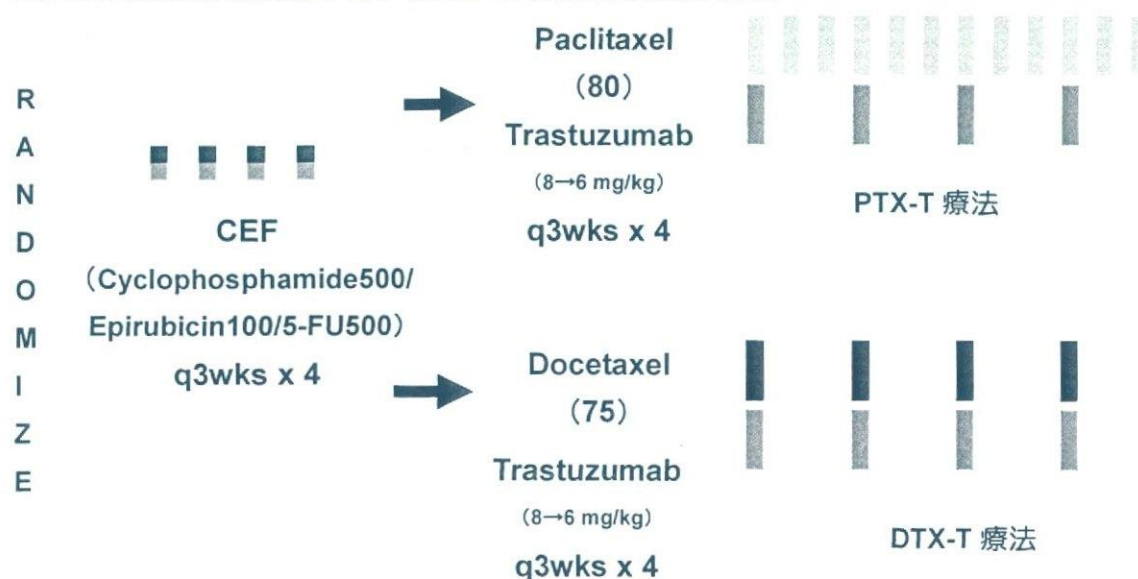


0.3.2 除外規準

- 1) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性またはその意思がある患者
- 2) 活動性の感染症を合併している患者
- 3) Cremophor EL (polyoxyethylated 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患者
- 4) 間質性肺炎又は肺線維症の所見が認められる患者
- 5) HBs 抗原陽性の患者 (薬物動態試験参加患者においては、加えて HCV 抗体、または HIV 抗体陽性の患者)
- 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患者
- 7) 精神病または精神症状により試験への参加が困難な患者
- 8) 同時性重複がんを有する患者。ただし、局所治療により治癒と判断される上皮内がん (Carcinoma in situ) または粘膜内がんに相当する病変は重複がんに含まない。
- 9) その他、治験責任医師/治験分担医師が本試験の対象として不適格と判断した患者

0.4. 術前化学療法

ランダム化割付により以下のいずれかの術前化学療法を行う。



0.5. 予定症例数と試験期間

予定登録症例数：100 例

登録期間：2 年、追跡期間：最終症例登録終了後 1 年、総研究期間：3 年

試験期間：2007 年 3 月～2010 年 2 月

0.6. 薬剤の供給

術前に抗がん剤と併用する Trastuzumab は中外製薬株式会社から無償提供される。術前化学療法に用いる epirubicin、cyclophosphamide、5-fluorouracil、paclitaxel、および docetaxel は市販の薬剤を用いる。尚、プロトコール終了後に投与される Trastuzumab は Trastuzumab の術後投与の効能・効果、用法・用量の承認後より市販後の薬剤を用いる。

0.7. 評価規準

有害事象の評価：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0) , 2003 (日本語訳 JCOG/JCSP 版, 2004) ⁵¹⁾

0.8. 治験調整医師、Herceptin 治験調整事務局

治験調整医師 藤原康弘

国立がんセンター中央病院 臨床検査部長

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511 内線 2264

E-mail：yfujiwar@ncc.go.jp

Herceptin 治験調整事務局 安藤正志

国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 第二通院治療センター 医長

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511 内線 7081

FAX：03-3547-5280 E-mail：Herceptin_trial_office@ml.res.ncc.go.jp

目 次

0. 概要	3
1. 試験の目的とエンドポイント	10
1.1. 目的	10
1.2. エンドポイント	10
2. 背景	11
2.1. 対象疾患とその治療	11
2.2. 乳がん術前化学療法の治療レジメンと HER2 過剰発現乳がんに対する trastuzumab について	13
2.3. 本治験の治療レジメンの設定根拠について	17
2.4. 予想される利益と不利益	26
2.5. 薬剤情報	27
3. 症例選択規準	28
3.1. 適格規準	28
3.2. 除外規準	29
3.3. HER2 の発現状況の検査方法	30
4. 治験への登録	31
4.1. 登録の手順	31
4.2. ランダム割付と割付調整因子	31
5. 治療計画（術前化学療法と後治療）	32
5.1. 術前化学療法	33
5.2. 後治療	36
6. 治療変更（休薬・減量）規準・中止規準	36
6.1. 術前化学療法の休薬および減量規準	36
6.2. 術前化学療法中止の規準	40
6.3. プロトコール治療完了/中止日	40
7. 併用療法・支持療法	41
7.1. 許容される併用療法・支持療法	41
7.2. 許容されない併用療法・支持療法	44
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	45
8.1. 登録前（治療前）評価項目および観察項目	45
8.2. 化学療法中の検査と評価	45
8.3. 手術療法時における化学療法の評価項目	48
8.4. プロトコール治療完了または中止後の有害事象の評価について	49
8.5. 追跡調査	49
9. 薬物動態試験	50
9.1. 薬物濃度測定のアッセイ系および測定機関	50
9.2. 採血ポイント	50

9.3. 採血検体の処理	51
9.4. 検体採血、および保管用チューブ.....	51
9.5. 検体の輸送方法	51
10. 後治療	51
10.1. 手術療法.....	51
11. 効果判定、および手術療法後の病理標本作製	53
11.1. 病理学的効果判定.....	53
11.2. 臨床的效果判定.....	53
11.3. 無再発生存期間の定義.....	54
12. データ収集	55
12.1. 症例報告書	55
12.2. 原資料の特定.....	56
13. 有害事象の報告	57
13.1. 臨床検査値の異常.....	57
13.2. 規制当局への報告義務のある有害事象.....	57
13.3. 重篤な有害事象が発生した場合の報告手順	59
13.4. 治験責任医師、治験調整医師、および 効果・安全性評価委員会の責務.....	60
14. 統計学的事項	60
14.1. 解析の対象となる被験者の選択	60
14.2. 統計解析手法.....	61
14.3. 目標症例数および症例集積期間	62
14.4. 欠落、不採用および異常データの取り扱い手順	62
14.5. 統計解析計画書の作成と当初の統計解析からの逸脱を報告する手順	63
15. 倫理的事項と Good Clinical Practice (GCP)	63
15.1. 倫理的事項	63
15.2. 治験の中止規準と手順.....	66
15.3. GCP (Good Clinical Practice) の遵守	66
15.4. 補償について.....	67
15.5. Trastuzumab の管理.....	67
16. モニタリング・監査.....	67
16.1. モニタリング.....	68
16.2. 監査	68
17. 術後標本の病理学的効果の中央判定.....	69
18. 研究組織.....	69
19. 研究成果の発表	71
20. 本治験の grant support.....	71
21. 参考文献.....	72

Appendix

Appendix 1 説明・同意文書

Appendix 2 症例登録用紙

Appendix 3 体表面積表 (Du Bois 式)

Appendix 4 乳がんの臨床病期分類、および組織学的分類

(日本乳がん学会 乳がん取扱い規約 第 15 版 2004 年)

Appendix 5 ECOG の Performance status Grade の日本語訳版

Appendix 6 Study Calender

Appendix 7 Trastuzumab の調剤方法について

Appendix 8 HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin®) /化学療法のランダム化第 II 相比較試験に続く術後治療における trastuzumab 投与の安全性の検討試験の概略

1. 試験の目的とエンドポイント

1.1. 目的

HER2 過剰発現乳がんに対する CEF 療法に引き続く、化学療法/Trastuzumab 併用の術前治療において、paclitaxel 週 1 回投与と docetaxel 3 週 1 回投与の病理学的完全奏効率 (pathological complete response : pCR) を比較し、pCR の高い治療レジメンを検索する。

1.2. エンドポイント

1.2.1. プライマリー・エンドポイント

1) 病理学的完全奏効率 (Pathological CR)

定義：病理学的に腋窩リンパ節転移陰性で原発巣が、①がん細胞の壊死または完全消失、
②乳管内にのみがん細胞が残存、のいずれかを満たしたもの。

1.2.2. セカンダリー・エンドポイント

1) 無再発生存期間 (Disease-Free Survival)

登録日を起算日とし、最初の再発イベント (a.局所再発 (乳房温存療法後の局所再発を含む)、b.局所リンパ節再発、c.遠隔臓器転移) が診断された日、もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早い日までの期間。(詳細定義は 11.3 参照)

2) 臨床的完全奏効率

全適格例を分母とし、11. 2. 3.の効果判定が CR である症例数を分子とした割合を示す。

3) 有害事象

4) 乳房温存率

全適格例を分母とし、乳房温存が施行された症例数を分子とした割合を示す。また、全手術施行例を分母とした割合も算出する。なお、乳房温存と乳房切除のいずれかが施行されたかは担当医報告を用いる。

5) Trastuzumab 投与の安全性について

初回 90 分にて点滴静注を行い、infusion reaction 等の trastuzumab 投与に伴う有害事象を認めなければ、次回以降 30 分にて点滴静注した際の安全性

6) 術前化学療法での taxane 系薬剤との併用における Trastuzumab の薬物動態の解析 (実施の同意が得られた施設のみ)

2. 背景

2.1. 対象疾患とその治療

2.1.1. 乳がんについて

1999 年におけるわが国の乳がん女性の年間罹患数は、36,139 人であり、罹患割合は人口 10 万人あたり 55.8 人で第 1 位であった。2003 年の年間死亡数は 9,806 人で、女性悪性腫瘍による死亡原因のうち、結腸・直腸がん、胃がん、肺がんが続いて第 4 位であった。現在、わが国の女性乳がん罹患数は増加傾向にあり、2020 年の年間罹患患者数は約 50,000 人に上ると推定される¹⁾。このため、乳がんは女性悪性腫瘍のうち、罹患数が最も多い疾患となることが予想される。

日本乳がん学会 乳がん取扱い規約 第 15 版による乳がん臨床病期分類によれば、I/II 期は手術可能早期乳がん、IIIA 期は手術可能局所進行乳がん、IIIB/C 期は手術不能局所進行乳がん、IV 期は転移性乳がんに分類される²⁾。乳がんと診断された症例の約 9 割は遠隔転移のない I-III 期の乳がんであり、残りの 1 割は初診時に臨床的に遠隔転移を有する IV 期乳がんである。I-III 期乳がんは外科的切除により約 6 割の症例で治癒が得られるが、残りの 4 割の症例は術後に再発を来す³⁾。乳がん手術後に再発を来す原因は、乳がん診断時に既に微小転移（臨床的にどのような検査を行っても検出不可能な微小ながん）が全身に存在するためと考えられている。再発した乳がんは治癒がほとんど望めないため、術後に再発の予防治療を行うことが極めて重要である。このため、手術可能乳がんに対して微小転移の根絶を目指した全身治療（薬物療法）と局所療法である手術療法、および放射線療法を適切に組み合わせることが重要である。

2.1.2. 乳がんの術後再発、および予後・予測因子

臨床病期 I-III 期乳がん術後に約 40%が再発を来す。再発のうち、15%は局所再発、85%は遠隔転移再発である。遠隔転移の認められる臓器は、肺、骨、肝臓、脳、皮膚、体表リンパ節などである。乳がんの術後 10 年以上経過後に再発を認めることもあるため、乳がんの既往を確認する必要がある。原発性乳がんに対する予後因子は、腋窩リンパ節転移の有無、転移個数、閉経状況、原発巣の病理学的組織異型度（グレード）、ホルモン受容体の有無、腫瘍径、HER2 蛋白の過剰発現などが知られている³⁾。なお、HER2 蛋白の過剰発現（乳がんの 20~30%に認められる）とホルモン受容体（乳がんの 60%に陽性）は、治療効果の予測因子でもある。ホルモン受容体陽性の乳がんに対しては、抗エストロゲン剤である Tamoxifen が術後の再発抑制効果を有する⁴⁾。

2.1.3. 手術可能乳がんに対する標準的治療

臨床病期 II-III 期の乳がんに対する治療には、局所治療である手術療法、および放射線療法、全身治療である薬物療法（化学療法、および内分泌療法）を、症例の予後/予測因子に

応じて治療が組み合わされる「集学的アプローチ」が取られている⁵⁾。現在の標準治療は「手術療法±術後放射線療法±術後薬物療法」、「術前薬物療法±手術療法±放射線療法」のいずれかである。

手術療法は「乳房全摘出術または乳房温存術+腋窩リンパ節郭清」からなる。最近では、センチネルリンパ節生検を実施し、摘出したリンパ節への転移を認めなかった場合には、腋窩リンパ節郭清が省略されることが多い。

放射線療法は、乳房温存術後の全例、あるいは乳房全摘出例で、腫瘍径 5cm 以上、または腋窩リンパ節転移 4 個以上の症例に対して、術後に「50Gy+局所ブースト 10Gy」の胸壁（および温存乳房）への照射が一般的に行われている^{6,7)}。

術後の薬物療法については、anthracycline 系薬剤を含む併用化学療法が主に用いられ、腋窩リンパ節転移陽性例では taxane 系薬剤が追加される。ホルモン受容体が陽性の症例（ER and / or PgR2 が陽性）では、術後に Tamoxifen を 5 年間投与するのが標準的である。最近では、ホルモン受容体陽性で閉経後症例に対しては、術後に Tamoxifen の代わりにアロマターゼ阻害剤が用いられることもある⁸⁾。

2.1.4. 手術可能乳がんに対する術前化学療法

1) 局所療法としての意義

1980 年代より手術不能局所進行乳がん（stage IIIB 期）を対象に、抗がん剤による化学療法を術前に施行し、腫瘍縮小をはかった後に外科的切除を行う治療が試みられた。術前化学療法により手術不能例を手術可能とすることを目的としていた⁹⁾。その後、1990 年代後半より術前化学療法による腫瘍縮小による乳房温存率の向上を目指して stage I-III A 期を対象とした術前化学療法が試みられるようになった。手術可能乳がんに対する術前化学療法と従来の術後化学療法のランダム化比較試験が幾つか実施され、術前化学療法は従来の術後化学療法と比較して、無再発生存期間、および生存期間で劣らず、乳房温存率で優れていたことが示された¹⁰⁻¹³⁾。このため、術前化学療法は現在では、手術可能乳がんに対する標準的治療のひとつと見なされている。術前化学療法のレジメンとして術後化学療法と同様に anthracycline 系、および taxane 系抗がん剤が汎用されている¹⁴⁻¹⁷⁾。

2) 全身療法としての意義

手術可能乳がんを対象に行う術前化学療法は、原発巣である局所病変と微小転移病巣の両方をコントロールすることが目的である。原発巣に対する術前化学療法の病理学的効果と、術後の無再発生存期間との関係を検討した結果、原発巣の pCR が得られた症例は、そうでない症例と比較して無再発生存期間が長かった^{10,14)}。この検討より、原発巣に対する腫瘍縮小効果と全身の微小転移巣に対する腫瘍縮小効果の間には関連があることが示唆されるため、原発巣に対して最も高い腫瘍縮小効果が得られる化学療法レジメンを選択することにより、無増悪生存期間や生存期間の延長をはかることが可能であると考えられている。

2.1.5. センチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節とは腫瘍の原発巣からのリンパの流れの影響を直接受けるリンパ節を示す。このため、センチネルリンパ節に転移が認められれば他のリンパ節にも転移を来している可能性が高く、逆に転移が認められなければ他のリンパ節への転移の可能性は極めて少ない。これらの考えに基づき、色素や放射性物質を原発巣に注入してリンパ管から最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節と同定し、そのリンパ節の生検を行い、そこに転移が認められれば、従来どおりの腋窩リンパ節郭清を行い、転移が認められなければ腋窩リンパ節郭清を省略する方針が実地臨床で行われており、センチネルリンパ節の同定率は 85%程度である¹⁸⁾。

腋窩リンパ節郭清を省略することができれば、リンパ浮腫などの後遺症がなくなり、患者の QOL が向上することが期待される。ただし、偽陰性（センチネルリンパ節への転移が存在するのに誤って転移陰性と判断してしまう）は約 5%であること、センチネルリンパ節生検陰性で腋窩リンパ節郭清を省略した際に従来どおりの腋窩リンパ節郭清を行った症例との長期予後を比較したデータが存在しないこと、手技の練度によりセンチネルリンパ節の同定率が異なること、などの課題が残されている。現在、センチネルリンパ節生検に関する臨床試験が進行中であり、今後センチネルリンパ節生検の有用性がさらに検証されてゆくと考えられる。

本試験では、センチネルリンパ節生検は術前化学療法前と手術療法施行時に行われる可能性がある。本試験では、臨床的に腋窩リンパ節転移を認めず、かつ術前化学療法前のセンチネルリンパ節生検により腋窩リンパ節転移が認められない場合には、手術時の腋窩リンパ節郭清を省略してもよいこととした。ただし、化学療法の影響を受けた後にセンチネルリンパ節の転移状況が腋窩リンパ節の状況を正しく反映するかどうかのデータは現時点で十分ではないと判断されるため、術前化学療法後、手術療法施行時のセンチネルリンパ節生検にて転移陰性でも腋窩リンパ節郭清を省略することは許容しないこととした。

2.2. 乳がん術前化学療法の治療レジメンと HER2 過剰発現乳がんに対する trastuzumab について

2.2.1. 乳がん術前化学療法の治療レジメン

乳がんの術前化学療法において、現在、最も高い pCR 率が得られる治療レジメンは anthracycline 系薬剤と taxane 系薬剤を順次投与するレジメンである。臨床病期 T1-3N0-1M0 に対する乳がんに対する Paclitaxel (PTX) 80 mg/m² (週 1 回) x 12 コース→FAC (5-fluorouracil (5-FU) /Doxorubicin (ADM) /Cyclophosphamide (CPA)) x 4 コース (131 例) と PTX 225 mg/m²/24 時間 (3 週 1 回) x 4 コース→FAC x 4 コース (127 例) のランダム化比較試験では、pCR は、それぞれ、PTX 週 1 回投与群では、腋窩リンパ節転移陽性 56 例中 29%、陰性 75 例中 28%、PTX3 週 1 回投与群では、腋窩リンパ節転移陽性 54 例中

17%、陰性 73 例中 15%であり、PTX に引き続いて ADM 併用療法を行う際に、PTX は週 1 回投与のスケジュールの治療効果が優れていることが示された¹⁷⁾。腫瘍径 1cm 以上の stage I - IIIA 期に対する術前化学療法のランダム化比較試験 (NSABP B-27) では、AC (ADM/CPA) x 4 コース (804 例) と AC x 4 コース→Docetaxel (DTX) 100 mg/m² (3 週 1 回) x 4 コース (805 例) の pCR はそれぞれ、12.9%と 26.1%であり、DTX 追加群の治療効果が有意に優れていた (p<0.01)¹⁹⁾。これらの臨床試験結果より、現時点で乳がんの術前化学療法において最も高い pCR が得られる可能性のあるレジメンは、anthracycline 系抗がん剤併用療法→PTX (週 1 回) x 12 コース、あるいは anthracycline 系抗がん剤併用療法→DTX (3 週 1 回) x 4 コースのいずれかと考えられる。また、これら 2 つのレジメンについて、比較試験が行われておらず、現時点でいずれが優れているのか不明である。

2. 2. 2. HER2 過剰発現乳がんに対する trastuzumab

Trastuzumab は遺伝子組み換え型ヒト化抗 p-185^{HER-2} モノクローナル抗体であり、HER2 蛋白を過剰発現しているヒト腫瘍細胞の増殖抑制作用を示す²⁰⁾。また、in vivo の実験系において、trastuzumab と抗がん剤併用による抗腫瘍効果の増強が認められた²¹⁾。

乳がんの 20~30%に認められる²²⁾ 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[®]) と化学療法の併用が化学療法単独と比較して腫瘍縮小効果の増強、および無増悪生存期間を延長することが報告されており²³⁾、現時点では、HER2 過剰発現の転移性乳がんに対して、trastuzumab 単独、あるいは化学療法との併用が標準治療として用いられている。trastuzumab の有害事象として、発熱、悪寒、全身倦怠感、infusion reaction、心機能障害などが認められる。転移性乳がんに対する trastuzumab 投与による重篤な心機能障害 (NYHA III/IV) の頻度は、単剤 3~7%、anthracycline 系薬剤併用 27%、および taxane 系薬剤などの抗がん剤併用 4~13%と報告されている²⁴⁾。Herceptin 投与中は、心エコーなどによる心機能のモニターを行うことが推奨されている。心機能低下時には trastuzumab の休薬、あるいは中止、利尿剤やアンギオテンシン変換酵素阻害剤などの心不全に対する治療が行われ、心機能不全は可逆性の場合が多い^{25,26)}。今のところ、trastuzumab 投与による心不全発症のリスクファクターは、anthracycline 系抗がん剤との併用以外は知られていない。

2. 2. 3. HER2 過剰発現乳がんの術前化学療法における trastuzumab

最近では、HER2 過剰発現の乳がんに対する術前化学療法において trastuzumab と化学療法の併用が用いられ pCR の向上をはかる試みが行われている。HER2 過剰発現乳がん (stage II-III A 期) に対して、PTX 1 回 225 mg/m² (3 週 1 回) x 4 コース→5-FU 500 mg/m²/Epirubicin (EPI) 75 mg/m²/CPA 500 mg/m² (1 日目投与、3 週 1 回) x 4 コースと PTX x 4→FEC x 4 コースに trastuzumab (4→2mg/kg、週 1 回) x 24 コースを同時に併用するランダム化比較試験が行われた²⁷⁾。この試験の主要評価項目は pCR であり、trastuzumab 併用により pCR

が20%向上するとして予定症例数は164例と設定されていた。42例が登録され、両治療群のpCRは、化学療法単独群(19例)26.3%とtrastuzumab併用群の(23例)65.2%であり、trastuzumab併用群の治療効果が有意に優れていた($p=0.016$)。また、ホルモン受容体状況によるpCRは、それぞれ、陽性27.2% vs 61.5%、および陰性25% vs 70%であり、ホルモン受容体状況による治療効果の相違は認められなかった。このため、効果・安全性評価委員会の勧告により試験の登録を終了した。有害事象について、化学療法単独群とtrastuzumab併用群では、それぞれ、好中球減少(grade 4)58% vs 91% ($p=0.03$)、好中球減少性発熱16% vs 30%、好中球減少を伴わない感染21% vs 30%、アレルギー反応21% vs 17%であり、trastuzumab併用群の方が好中球減少の頻度が高かった。心不全については、化学療法単独群とtrastuzumab併用群では、それぞれ、心駆出率が10%を越えて減少(PTX投与中/FEC投与中)26% (0/5例) vs 30% (4/3例)、心駆出率が化学療法後に改善した症例2 vs 3例であり、臨床的に明らかな心不全を来した症例は認められなかった。また、trastuzumab併用群の1例で心電図上、異常T波を認めた。この試験結果より、HER2過剰発現乳がんの術前化学療法において、化学療法/trastuzumab併用は腫瘍縮小効果を増強し、pCRを向上させることが示唆されている。また、臨床病期II/IIIの乳がんに対するtrastuzumab(2mg/kg/週1回) x 12コース/PTX 175mg/m²/3週1回 x 4コース併用の第II相試験では、40例中のpCRは18%と報告されている²⁸⁾。国立がんセンター中央病院にて、臨床病期II-IIIの乳がんに対するCEF(CPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²/3週1回) x 4コースに引き続いて、PTX 80 mg/m²/trastuzumab 2mg/kg/週1回) x 12コースの第II相試験では、12例中のpCRは36%であった²⁹⁾。Trastuzumab投与に伴う心不全のリスクの検討が必要であるが、今後、HER2過剰発現乳がんに対する術前化学療法においてtrastuzumabが導入されることが予想される。

2. 2. 4. HER2 過剰発現の乳がん術後における trastuzumab

最近では、HER2過剰発現乳がんの術後にtrastuzumab投与による再発抑制効果を検証する比較試験結果が報告されている。対象は、HER2過剰発現(免疫組織染色(IHC)3+ or FISH+)の乳がん術後例で、腋窩リンパ節転移陽性のみ(NSABP B-31)、および腋窩リンパ節転移陽性/腋窩リンパ節転移陰性再発高リスク(NCCTG N9831、およびHERA)であった。術後化学療法レジメンは、B-31は、AC x 4コース→PTX(3週1回) x 4コース vs AC x 4コース→PTX(3週1回) x 4コース/trastuzumab(週1回) x 12コース→trastuzumab(週1回) x 39コース、N9831は、AC x 4コース→PTX(週1回) x 12コース vs AC x 4コース→PTX(週1回) x 12コース→trastuzumab(4→2mg/kg 週1回) x 51コース vs AC x 4コース→PTX(週1回) x 12コース/trastuzumab(4→2mg/kg 週1回) x 12コース→trastuzumab(4→2mg/kg 週1回) x 39コース、HERAは、術前あるいは、術後化学療法として、anthracycline系薬剤±taxane系薬剤投与を終了後に、経過観察群 vs trastuzumab(8→6mg/kg 3週1回) x 1年間 vs trastuzumab(8→6mg/kg 3週1回) x 2年間をランダ

ム化割付により、それぞれの治療群の無再発生存期間を比較した。今回、これら 3 つの試験における中間解析の結果が公表された³⁰⁾。HERA では、trastuzumab 無投与群と 1 年投与群の中間解析結果が提示された³¹⁾。観察期間中央値について B-31 は 2.4 年、N9831 は 1.5 年、および HERA は 1 年であった。

登録症例の腋窩リンパ節転移個数の割合 (%) は、negative/1-3 個/4-9 個/10 個以上で、それぞれ、B-31 : 0/57/29/14、N9831 : 12/49/25/14、および HERA : 32.9/28.9/4 個以上 27.9 であった。ホルモン受容体状況の割合 negative/positive (%) は、B-31 (ER のみ) : 53/47、N9831 (ER のみ) : 51/48、HERA : 50/49 であった。年齢の割合 (%) は、<50/50-59/60 以上で、それぞれ、B-31 : 52/34/15、N9831 : 51/34/15、および HERA : 51/32.7/16.2 であった。

治療成績について、B-31 は、AC→PTX 群 (872 例)、および AC→PTX/trastuzumab→trastuzumab 群 (864 例) の 3 年無再発生存率は、それぞれ、74%、および 87%で、trastuzumab 併用群が有意に優れていた ($p=1 \times 10^{-9}$)。N9831 では、AC→PTX 群 (979 例) と AC→PTX→trastuzumab 群 (985 例) の無再発生存期間の Hazard ratio は 0.87 (0.67-1.13、 $p=0.2936$)、であり、一方、AC→PTX→trastuzumab 群と AC→PTX/trastuzumab→

trastuzumab 群 (840 例) では、0.64 (0.46-0.91、 $p=0.0114$) であった。さらに、B-31 と N9831 の joint analysis が行われ (N9831 の AC→PTX→trastuzumab 群は除外)、AC→PTX 群 (1679 例)、および AC→PTX/trastuzumab→trastuzumab 群 (1672 例) の 3 年無再発生存率は、それぞれ、75%、および 87%で、trastuzumab 併用群が有意に優れていた ($p=3 \times 10^{-12}$)。HERA では、経過観察群 (1,693 例)、および trastuzumab 1 年投与群 (1,694 例) の 2 年無再発生存率は、それぞれ、77.4%、および 85.8%で、trastuzumab 1 年投与群が有意に優れていた ($p<0.0001$)。

治療中の心機能の評価について、B-31、および N9831 では、術後抗がん剤投与前、治療開始 3、6、9、および 18 ヶ月目に心エコー、あるいは MUGA scan が行われた。HERA では、trastuzumab 投与前、投与開始 3、6、12、18、および 24 ヶ月目に心機能の評価が行われた。心不全の発症頻度について、B-31 では、AC→PTX 群 (811 例) 0.6% (心不全 3 例、心臓に起因する死亡 1 例)、および AC→PTX/trastuzumab→trastuzumab 群 (846 例) 4.0% (心不全 30 例) であった³²⁾。N9831 では、AC→PTX 群 (544 例) 0%、AC→PTX→trastuzumab 群 (582 例) 2.2% (心不全 12 例、心臓に起因する死亡 1 例)、および AC→PTX+trastuzumab→trastuzumab 群 (602 例) 3.3% (心不全 19 例、心臓に起因する死亡 1 例) であった。さらに HERA では、心駆出率が治療前より 10%以上低下し、かつ 50%未満であった割合、および重篤な心不全 (NYHA III/IV) を来した割合は、それぞれ、経過観察群 (1736 例) 2.2%、および 0%、trastuzumab 1 年投与群 (1,677 例) 7.1%、および 0.5%であった。なお、経過観察群の 0.1%で心臓に起因する死亡を認めた。

B-31、N9831、および HERA のランダム化比較試験の中間解析結果では、HER2 過剰発現の乳がん術後に trastuzumab を投与することにより、無投与と比較して無再発生存期間の延長をはかることが可能であることが示された。また、術後 trastuzumab 投与により無

投与と比較して心不全の発症頻度が高くなることも示された。

しかし、以下の事項について今後検討が必要である。

- ① 術後化学療法と trastuzumab を sequential 投与か concurrent 投与のいずれが優れているのか？ (trastuzumab 無投与と sequential 投与の比較では無再発生存期間の改善は認めず、一方、sequential 投与と concurrent 投与の比較では concurrent 投与が有意に優れていた (N9831)。一方、trastuzumab 無投与と sequential 投与の比較では、sequential 投与が有意に優れていた (HERA))。
- ② 術後 trastuzumab の至適投与期間は？ (今回の中間解析では、B-31、N9831、および HERA において、術後に trastuzumab を 1 年間投与することの有効性が示されたが、HERA における trastuzumab 2 年投与群の治療成績はまだ得られていない。)
- ③ 術後 trastuzumab の至適投与方法は？ (trastuzumab の投与法は B-31、N9831 では 1 回 4→2mg/kg を週 1 回投与、HERA では 1 回 8→6mg/kg を 3 週 1 回投与)
- ④ 術後 trastuzumab 投与の長期フォローアップ成績は存在せず、長期フォローにより trastuzumab 投与群における心不全の発症頻度が増加するか否か不明。

2.3. 本治験の治療レジメンの設定根拠について

2.3.1. HER2 過剰発現乳がんに対する trastuzumab/化学療法併用による術前化学療法と trastuzumab の術後投与を行う意義

HER2 過剰発現乳がんは過剰発現していない乳がんと比べて無病生存期間、および生存期間が短いことが示されており、腋窩リンパ節転移状況などの因子とは独立した予後不良因子である^{22,34)}。本治験では、予後不良因子をもつ HER2 過剰発現乳がんに対する治療成績の向上を目指し、術前化学療法において、現時点で最も治療効果の高いレジメンと考えられる anthracycline 系薬剤併用に引き続く taxane 系薬剤を選択し、taxane 系薬剤に trastuzumab の併用を行う治療レジメンを用い、taxane 系薬剤のうち術前化学療法で主に用いられている PTX 週 1 回投与と DTX3 週 1 回投与を比較することとした。また、術後にも trastuzumab の 1 年間投与を行うこととした。なお、原発巣の腫瘍径 2cm 未満は微小転移のない症例が含まれている可能性が高く、今回の治療が過剰投与になり得る。このため、腫瘍径 2cm 未満の症例は、超音波検査で腋窩リンパ節転移陽性と診断できる症例を対象とした。

本試験のプライマリー・エンドポイントは pCR とし、CEF→trastuzumab/PTX 併用と CEF→trastuzumab/DTX 併用の pCR を無作為化比較し、HER2 過剰発現乳がんに対する術前化学療法の治療効果の高いレジメンを検索することとした。

本試験のプライマリー・エンドポイントを pCR と設定する理由は、無再発生存期間の surrogate endpoint として乳がん術前化学療法の臨床試験における有効性の評価指標として欧米で広く用いられているためである。

本治験の意義は、手術可能な HER2 過剰発現乳がんの術前化学療法においてより有効性の高いレジメンを検索することで治療成績の向上をはかることである。現時点で、手術可能な HER2 過剰発現乳がんにおいて、術前に抗がん剤/trastuzumab 併用により pCR の向上が認められていること、および術後薬物療法として、化学療法に引き続いて、あるいは化学療法と併用で trastuzumab 投与により無再発生存期間の延長が認められている。今回の治験でより治療効果の高いレジメンが検索されれば、手術可能な HER2 過剰発現乳がんにおいて、腫瘍縮小効果の高い trastuzumab/化学療法併用の術前化学療法を受け、pCR が得られた症例に対して、術後に trastuzumab 投与を追加することでさらに無再発生存期間の延長をはかることが可能かどうかという、術前～術後の薬物療法における trastuzumab の至適投与方法の検証を今後行う予定である。

2.3.2. 術前化学療法における CEF 療法

乳がんの術前化学療法において現時点で最も高い pCR が得られる可能性のあるレジメンである anthracycline 系薬剤に引き続く taxane 系薬剤投与のレジメンにおいて、anthracycline 系薬剤である ADM 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^{15,17,19)}。転移性乳がんに対する化学療法において、anthracycline 系薬剤である EPI は ADM と同様に中心的役割を占める薬剤である³⁵⁻³⁹⁾。また、乳がん術後の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⁴⁰⁾。さらに、転移性乳がんに対して、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⁴¹⁾。また、腋窩リンパ節陽性の乳がんの術後化学療法における CEF 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⁴⁰⁾。

本治験では、anthracline 系薬剤として 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 CEF 療法を用い、さらに CEF 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 CPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²/3 週 1 回投与とした⁴⁰⁾。なお、sequential に taxane 系薬剤を投与することにより最も高い pCR が得られる anthracycline 系薬剤の投与コース数は 4 コースであるため^{15,17,19)}、CEF 療法の治療コース数は 4 コースに設定した。Anthracycline と trastuzumab 併用は心毒性の増強が懸念されるため、併用しないこととした。

2.3.3. 術前化学療法における trastuzumab と PTX、あるいは DTX 併用療法

乳がん術前化学療法において PTX 週 1 回 x 12 コース投与は、3 週 1 回 x 4 コース投与と比較して、pCR が優れていたことが示されており¹⁷⁾、本治験における paclitaxel の用法は、週 1 回投与を選択した。PTX の 1 回投与量は、転移性乳がんに対して汎用されており、骨髄、および神経毒性が許容できる 80 mg/m² を選択した⁴²⁾。また、乳がん術前化学療法において anthracycline 系薬剤に引き続いて投与される DTX は 3 週 1 回投与 x 4 コースが主に用いられており¹⁹⁾、1 回投与量は、骨髄抑制や末梢性の浮腫などの毒性が許容できる 75

mg/m²を選択した⁴³⁾。Trastuzumab と taxane 系薬剤併用については、転移性乳がんにおいて、PTX 週 1 回、および DTX3 週 1 回投与共に trastuzumab 併用での治療増強効果が認められており^{44,45)}、trastuzumab 併用による HER2 過剰発現乳がんの術前化学療法における治療効果増強を目指すことは妥当と判断できる。

2.3.4. 術前化学療法レジメンの安全性

今回、本治験で用いる術前化学療法レジメンの有害事象について以下に示す。

1) CEF x 4 コース→PTX 週 1 回 x 12 コース

国立がんセンター中央病院にて、臨床病期 II-III B 乳がん 53 例 (年齢中央値 48 歳 : 25-63) に対して CEF (CPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²/3 週 1 回) x 4 コースに引き続いて PTX (80 mg/m²/週 1 回) x 12 コースの術前化学療法の第 II 相試験における有害事象の内容は以下の通りであった²⁹⁾。なお、HER2 過剰発現例 (53 例中 11 例) は PTX に trastuzumab 2mg/kg/週 1 回 x 12 コースを併用した。Trastuzumab 併用 11 例中 3 例に trastuzumab 投与 1 回目に悪寒を認めた。心機能低下を来した症例は認められなかった。52 例全てが CEF 療法 4 コースを受けたが、うち 12 例で投与量の減量やスケジュールの延期を行い、それらの主な理由は好中球減少、および好中球減少性発熱であった。53 例中 40 例 (70%) は PTX 週 1 回 12 コースを受けた。PTX を中止した理由は末梢性神経障害、肝機能異常、および関節痛であった。なお、この試験では、PTX1 回投与量の減量は行わないことと規定されていた。

【表 1 : 術前化学療法 CEF x 4→PTX 週 1 回 x 12 : 有害事象を来した症例数】

NCI-CTC Grade (ver 2.0) により評価

	0		1		2		3	
	CEF	PTX*+/-T**	CEF	PXT+/-T	CEF	PXT+/-T	CEF	PXT+/-T
好中球減少 (day1)	28	17	18	19	10	18	0	2
貧血	22	17	27	28	7	11	0	0
血小板減少	56	56	0	0	0	0	0	0
AST/ALT	22	39	29	13	2	3	3	1
発熱***	37	56	17	0	2	0	0	0
悪心	2	47	36	9	18	0	2	0
嘔吐	30	52	14	4	12	0	0	0
食欲不振	41	54	14	1	1	0	0	0
粘膜炎	19	47	36	9	1	0	0	0
味覚障害	45	44	11	12	0	0	0	0
全身倦怠感	22	39	30	14	0	0	0	0
血管炎	40	50	12	6	4	0	0	0
発疹	51	41	5	15	0	0	0	0
浮腫	56	47	0	8	0	1	0	0
感覚性神経障害	56	20	0	33	0	12	0	1
関節痛	52	31	4	22	0	2	0	1
爪の変化	36	43	20	9	0	4	0	0

*PTX: paclitaxel, **T: trastuzumab

*** 発熱を来した症例のうち、3 例は好中球減少に伴うものであることが確認されている。13 例は発熱性好中球減少が疑われるが末梢血数の測定が実施されていなかった。その他、2 名の発熱の原因は不明であった。

2) CEF x 4 コース→DTX3 週 1 回 x 4 コース

国内の Japan Breast Cancer Research Group による多施設共同により実施された臨床病期 T1c-T3N0-1M0 乳がん 79 例(年齢中央値 46 歳:28-60)に対して CEF(CPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/ 5-FU 500 mg/m²/3 週 1 回) x 4 コースに引き続いて DTX (75 mg/m²/3 週 1 回) x 4 コースの術前化学療法の第 II 相試験における有害事象の内容は以下の通りであった⁴³⁾。79 例中 77 例は CEF 療法 4 コースを受けた。2 例(1 例:有害事象、1 例:理由不明)は CEF 療法を途中で中止し、うち 1 例は引き続き DTX 療法も受けなかった。21 例(26.6%)は有害事象により CEF の 1 回投与量の減量を行った。78 例中 72 例は DTX 療法 4 コースを受け、7 例(1 例:有害事象、2 例:原病の悪化、2 例:治療効果良好のため治療途中で手術希望、2 例:理由不明)は DTX 療法を途中で中止した。11 例(14.1%)は有害事象により DTX の 1 回投与量の減量を行った。grade 3/4 の血液毒性の頻度は、CEF 療法(79 例)では、好中球減少 50.6%、発熱性好中球減少 19%、DTX 療法(78 例)では、好中球減少 30.8%、発熱性好中球減少 3.8%であり、grade 3/4 の貧血、および血小板減少は認められなかった。

【表 2：術前化学療法 CEF x 4→DTX3 週 1 回 x 4：有害事象を来した頻度 (%)】

	NCI-CTC Grade (ver 2.0) により評価			
	0	1	2	3
悪心	15.2	63.3	19.0	2.5
嘔吐	43.0	39.2	15.2	2.5
口内炎	62.8	25.6	11.5	0
浮腫	68.4	21.5	10.3	0
神経障害	62.0	31.6	3.8	2.6
関節痛・筋肉痛	67.1	30.4	2.5	0
爪の変化	81.0	17.7	1.3	0

3) HER2 過剰発現の転移性乳がんに対する各化学療法と trastuzumab (週 1 回投与) /化学療法
 表 3 に HER2 過剰発現の転移性乳がんに対する化学療法と trastuzumab (週 1 回投与) /化学療法併用の第 III 相試験において認められた有害事象を示す²³⁾。

【表 3：各化学療法と化学療法+trastuzumab 併用の有害事象の頻度 (%)】

10%以上の頻度で認められた有害事象の頻度% (WHO の副作用基準、() は重篤な事象の割合)

	CPA/Anth* /Trastuzumab 併用群 N=143	CPA/Anth*群 N=135	PTX**/Trastuzumab 併用群 N=91	PTX**群 N=95	
腹痛	23 (2)	18 (2)	34 (3)	22 (4)	
全身倦怠感	54 (7)	55 (7)	62 (8)	57 (8)	
背部痛	27 (2)	16 (2)	36 (8)	30 (5)	
胸痛	20 (3)	21 (2)	30 (3)	27 (5)	
悪寒	35 (<1)	11 (2)	42 (1)	4 (0)	
発熱	56 (11)	33 (7)	47 (2)	23 (1)	
頭痛	44 (3)	31 (5)	36 (7)	28 (2)	
感染症	47 (2)	30 (2)	46 (1)	27 (2)	
疼痛	57 (4)	42 (8)	60 (10)	61 (6)	
心不全	27 (16)	8 (3)	13 (2)	1 (1)	
消化器系	食欲不振	31 (0)	26 (2)	24 (1)	16 (2)
	便秘	36 (2)	28 (3)	25 (0)	27 (2)
	下痢	45 (1)	25 (3)	45 (1)	30 (3)
	悪心	76 (6)	79 (10)	50 (3)	48 (3)
	粘膜炎	30 (1)	31 (3)	10 (0)	7 (0)
	嘔吐	53 (3)	49 (8)	37 (9)	28 (5)
血液系	貧血	35 (3)	25 (2)	14 (1)	10 (1)
	白血球減少	52 (15)	33 (11)	24 (6)	17 (5)
関節痛	8 (<1)	10 (<1)	37 (9)	21 (4)	
筋肉痛	13 (<1)	13 (<1)	38 (7)	36 (6)	
知覚異常	17 (0)	11 (0)	47 (2)	39 (1)	
咳の増悪	43 (<1)	28 (0)	42 (0)	22 (1)	
呼吸困難心不全 と関連しない	42 (4)	24 (4)	28 (1)	26 (1)	
咽頭炎	30 (0)	18 (0)	22 (0)	14 (2)	
脱毛	58 (25)	59 (42)	56 (26)	56 (26)	
発疹	27 (0)	17 (<1)	38 (1)	18 (1)	

*Anth : CPA 600mg/m² と ADM 60mg/m²、あるいは EPI 75mg/m² 併用で 3 週 1 回 x 6 コース

**PTX 175mg/m² 3 週 1 回 x 6 コース

さらに、表 4 に HER2 過剰発現の転移性乳がんに対する DTX と DTX/trastuzumab (週 1 回投与) 併用ランダム化第 II 相試験において認められた有害事象を示す⁴⁵⁾。

【表 4 : DTX と DTX/trastuzumab (週 1 回投与) 併用の有害事象の頻度 (%)】

20%以上の頻度で認められた有害事象の頻度% (NCI-CTC v 2.0、() は grade 3/4 の有害事象)

	Trastuzumab / DTX*群 N=92	DTX*群 N=94
貧血 (grade3/4 のみ)	1	1
血小板減少 (grade3/4 のみ)	0	0
白血球減少 (grade3/4 のみ)	32	22
発熱性好中球減少	23	17
脱毛	67 (10)	54 (6)
全身倦怠感	45 (10)	41 (6)
悪心	45 (0)	41 (1)
下痢	43 (5)	36 (2)
末梢性浮腫	40 (1)	35 (2)
知覚異常	32 (0)	21 (2)
嘔吐	29 (3)	22 (2)
発熱	30 (1)	15 (1)
便秘	27 (2)	23 (0)
筋肉痛	27 (3)	26 (3)
関節痛	27 (4)	20 (0)
発疹	24 (1)	12 (0)
粘膜炎	23 (2)	22 (4)
皮膚紅斑	23 (1)	11 (0)
食欲不振	22 (2)	13 (0)
頭痛	21 (5)	18 (1)
流涙	21 (1)	10 (0)
鼻出血	20 (0)	5 (0)

* DTX 100mg/m² 3 週 1 回 x 6 コース

今までに行われた試験結果より、trastuzumab と化学療法を併用した際に、心毒性と trastuzumab 投与による infusion reaction (発熱、悪寒など) 以外の有害事象は化学療法単独と比較して特に増強されないとと思われる。このため、本治験で用いる乳がんに対する術前化学療法レジメンの安全性は認容できると思われる。ただし、CEF 療法に引き続いて taxane 系薬剤に trastuzumab を併用した際の心毒性の出現については十分に注意を払う必要があると考えられる。

2.3.5. 術後の trastuzumab 投与

HER2 過剰発現乳がんの術後に化学療法を施行し、その後 trastuzumab を 1 年間投与することにより無再発生存期間を延長することが示されている^{30,31)}。このため、本治験でも術後に trastuzumab 投与を行うこととした。Trastuzumab の投与スケジュールは、利便性を考慮し、HERA study で用いられている 3 週 1 回スケジュールを用いた³¹⁾。NSABP B-31、N9831、および HERA study では術後 Trastuzumab の投与期間は 1 年間であった。本治験では、術前に Taxane 系抗がん剤と併用下で 12 週間の trastuzumab 投与を行う。さらに、HERA study の結果に基づき、術後 trastuzumab の投与期間は、54 週間 (1 年間) となるように設定した。さらに、心不全が増強されることを懸念して、術後 trastuzumab 投与は放射線治療終了後に開始する設定とした。

表 5 に本治験治療終了後に行われる術後 trastuzumab の投与状況が類似している HERA study において認められた trastuzumab1 年投与群 (3 週 1 回) と無投与群における有害事象の頻度を示す³¹⁾。

【表 5 : trastuzumab1 年投与群 (3 週 1 回) と無投与群における有害事象の頻度 (%)】

		Trastuzumab1 年投与群 (N=1,677)	無投与群 (N=1,710)
少なくとも 1 つの Grade 3 / 4 の有害事象を認めた症例 ¹⁾		132 (7.9%)	75 (4.4%)
少なくとも 1 つの重篤な有害事象を認めた症例 ²⁾		117 (7.0%)	81 (4.7%)
致命的な有害事象		6 (0.4%) ⁺	3 (0.2%) ⁺⁺
治療中止例 ³⁾		143 (8.5%)	-
心 合 併 症	心臓疾患による死亡 ⁴⁾	0	1 (0.06%)
	重篤な心不全 ⁵⁾	9 (0.54%)	0
	症状を有する心不全 (重篤な心不全を含む) ⁶⁾	29 (1.73%)	1 (0.06%)
	心駆出率の減少 ⁷⁾	113/1,595 (7.08%)	34/1,540 (2.21%)

¹⁾ いずれかの治療群で 1%以上の頻度で認められた事象の内容は、trastuzumab 群 vs 無投与群それぞれ、感染症 22 vs 7 例、血管系の異常 20 vs 9 例。

²⁾ いずれかの治療群で 1%以上の頻度で認められた事象の内容は、trastuzumab 群 vs 無投与群それぞれ、感染症 29 vs 10 例、心臓の異常 17 vs 4 例。

³⁾ 治療中止の理由は、有害事象 5.5%、治療継続の拒否 2.5%、その他 5%。

⁴⁾ 心不全、心筋梗塞、不明脈、および心合併症が確認あるいは疑われた 24 時間以内の死亡を示す。

⁵⁾ NYHA class III、あるいは IV の心不全症状を有し、baseline の心駆出率から 10%以上低下し、50%未満を常に示したものの。

⁶⁾ 心不全症状を有し、baseline の心駆出率から 10%以上低下し、50%未満を常に示したもので、Trastuzumab 投与群で発症した症例の年齢中央値は 51 歳 (30-69)。

⁷⁾ baseline の心駆出率から 10%以上低下し、50%未満を常に示したものの。

術後の trastuzumab 投与により心毒性の発現頻度が増加することが予想されるため、術後の心機能のモニタリングも十分に実施する設定とした。

2.3.6. Trastuzumab の 3 週 1 回投与

Trastuzumab の投与方法は、現在までのところ初回 4mg/kg に引き続いて 2mg/kg を週 1 回投与が主に用いられてきた⁴⁶⁾。最近では、利便性の面より、初回 8mg/kg に引き続いて 6mg/kg を 3 週 1 回投与方法が検討されるようになった。転移性病変に対する未治療の HER2 過剰発現の転移性乳がん 105 例に対する trastuzumab の 3 週 1 回投与の第 II 相試験では、105 例中の奏効率は 19%であり、無増悪生存期間中央値は 3.4 ヶ月であった⁴⁷⁾。また、有害事象は、悪寒 18%、発熱 15%、頭痛、悪心、および全身倦怠感がそれぞれ 10%であり、心不全を来した症例は 1 例であった。さらに、trastuzumab 3 週 1 回投与の薬物動態の検討では、週 1 回投与と比較して、最高血中濃度が 50~70%高く、トラフ濃度が 22%低かった (Fig 1、2)。この試験結果は、同様の症例 111 例に対する trastuzumab 週 1 回投与の第 II 相試験での奏効率 26%、無増悪生存期間中央値 3.8 ヶ月と比べて有効性、および安全性共に特に劣っているとは判断できない。HER2 過剰発現乳がんの術後化学療法後における trastuzumab 投与の有効性を検討した臨床試験において、N9831 と B-31 では週 1 回投与³⁰⁾、HERA では 3 週 1 回投与³¹⁾を行っているが、それぞれの試験で術後の trastuzumab 投与により無再発生存期間の延長が認められており、trastuzumab 3 週 1 回投与の治療効果が劣っているとは考えられない。Trastuzumab の週 1 回と 3 週 1 回投与の直接比較は実施されていないが、現時点で、従来用いられてきた週 1 回投与と比較して 3 週 1 回投与は有効性、および安全性が特に劣っていることは示唆されず、本治験では、利便性の面より術前化学療法、および術後の単独投与には、trastuzumab の 3 週 1 回投与を選択した。ただし、taxane 系薬剤との併用を行う術前化学療法においては、trastuzumab の薬物動態の検討を行うこととした。

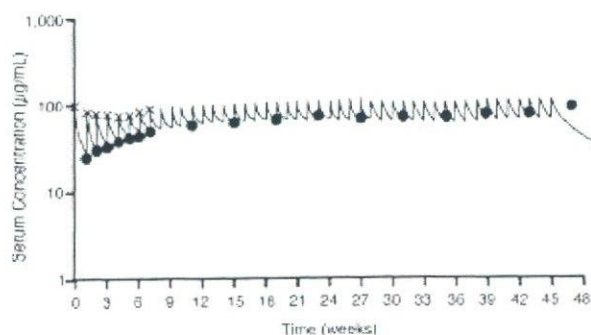


Fig 1) Trastuzumab 週 1 回 2mg/kg 投与
 における薬物濃度曲線のシミュレーション

- x : 実際に測定された peak 値
- : 実際に測定された trough 値

(Trastuzumab 週 1 回投与の検討の薬物動態
 のデータ J Clin Oncol 17 : 2639-2648, 1999)

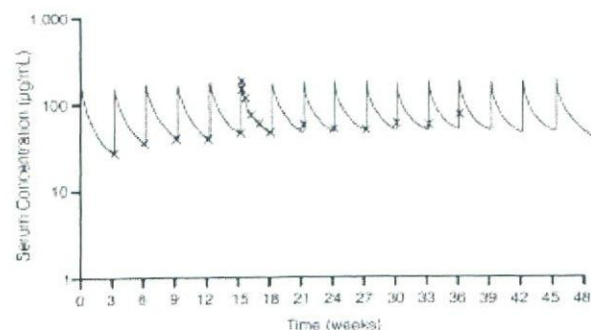


Fig 2) Trastuzumab 3 週 1 回 6mg/kg 投与
 における薬物濃度曲線のシミュレーション

- x : 実際に測定された値

(Fig 1、2 とともに J Clin Oncol 17 :
 2162-2171, 2005 より転載)