

Trastuzumab の投与時間について、HER2 過剰発現の転移性乳がんを対象とした trastuzumab1 回投与量 2mg/kg (初回は 4mg/kg) を用いた海外の臨床試験では、1 コース目 90 分で投与し、infusion reaction などの有害事象が認められなければ、2 コース目以降は 30 分投与を行っていた<sup>46,48,49)</sup>。それらの臨床試験では、trastuzumab の投与時間を 30 分としても infusion reaction の頻度が増加する傾向は認められなかった。また、trastuzumab の 1 回投与量と infusion reaction の発現頻度には明らかな関連は認められていない。今まで、1 回投与量 6mg/kg を 30 分で投与した際の infusion reaction などの有害事象の頻度を検討した報告は存在しないが、今まで行われた海外の臨床試験では、trastuzumab の投与時間を 30 分に短縮したり、1 回投与量を増やしても infusion reaction の頻度が増加する傾向は認められていないこと、および trastuzumab 投与時間の短縮による利便性を考慮し、本治験では 1 コース目の trastuzumab 8mg/kg を 90 分で投与し、infusion reaction 等の trastuzumab 投与に関連する有害事象が認められなければ、2 コース目以降の trastuzumab 6mg/kg を 30 分で投与した際の安全性を検討することとした。

【表 6 転移性乳がんに対する trastuzumab 投与の臨床試験で認められた infusion reaction 等の trastuzumab 投与に関連する有害事象の頻度】

治療レジメン	Trastuzumab 投与方法	Trastuzumab 点滴時間	症例数	Infusion reaction 等の頻度
T 単独投与 <sup>46)</sup>	① 4→2 mg/kg 週 1 回 ② 8→4 mg/kg 週 1 回	初回は約 90 分で投与し、特に問題なければ、2 回目以降は 30 分にて投与。	① 59 ② 55	① 発熱：36% (≥G3：2%) 悪寒：22% (≥G3：0%) 頭痛：29% (≥G3：3%) 感染：36% (≥G3：0%) ② 発熱：45% (≥G3：0%) 悪寒：40% (≥G3：2%) 頭痛：38% (≥G3：2%) 感染：25% (≥G3：2%)
T / PTX 週 1 回併用 <sup>48)</sup>	4→2 mg/kg 週 1 回	初回は約 90 分で投与し、2 回目以降は約 30 分にて投与。	95	・ Infusion reaction：10% (≥G3：1%) ・ 感染：21% (≥G3：2%)
T / DTX3 週 1 回併用 <sup>49)</sup>	4→2 mg/kg 週 1 回	初回は約 90 分で投与し、60 分観察。2 回目以降は約 30 分にて投与。	42	Hypersensitivity reaction：27% (≥G3：2%)

DTX：Docetaxel, PTX：Paclitaxel, T：Trastuzumab

## 2.4. 予想される利益と不利益

### 2.4.1. 利益について

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、手術可能乳がん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<sup>10-13)</sup>。乳がんの術前化学療法において pCR が得られた症例は、無再発生存期間が良好であったことが示されている<sup>10,14)</sup>。この結果より、術前化学療法において pCR の向上は乳がん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<sup>3)</sup> ため、術前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。

これらのことより、HER2 過剰発現乳がんに対して中心的な役割を担っている anthracycline 系薬剤と trastuzumab/taxane 系薬剤を用いた術前化学療法における pCR 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、pCR 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である。また、術後に市販薬にて trastuzumab 投与を 1 年行うため、さらなる予後改善の可能性が期待できる。

### 2.4.2. 不利益について

本試験に参加することにより被る可能性のある不利益は、以下のとおりである。

- ・術前化学療法において CEF→PTX 投与群では、CEF 療法を 3 週 1 回 x 4 回投与、PTX を週 1 回 x 12 回投与、および PTX と併用下で trastuzumab を 3 週 1 回 x 4 回投与し、一方 CEF→DTX 投与群では、CEF 療法を 3 週 1 回 x 4 回投与、DTX を 3 週 1 回 x 4 回投与、および DTX と併用下で trastuzumab を 3 週 1 回 x 4 回投与を行う。このため、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。
- ・術前化学療法において CEF→PTX 投与群では、CEF 療法を 3 週 1 回 x 4 回投与、PTX を週 1 回 x 12 回投与、および PTX と併用下で trastuzumab を 3 週 1 回 x 4 回投与し、一方 CEF→DTX 投与群では、CEF 療法を 3 週 1 回 x 4 回投与、DTX を 3 週 1 回 x 4 回投与、および DTX と併用下で trastuzumab を 3 週 1 回 x 4 回投与する。このため、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、「6. 治療変更基準」が試験グループで慎重に検討された。
- ・PTX および DTX による過敏性反応や CEF 療法における好中球減少を伴う発熱をはじめとする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、「6.1. 術前化学療法の休薬および減量規準」が試験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「13. 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。

- ・本治験では trastuzumab 投与を行うが、trastuzumab 投与に伴う infusion reaction は転移性乳がん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治験の対象にならないこと、trastuzumab 投与に伴う心毒性については治療前から術後の trastuzumab 終了後まで心機能の評価を十分注意深く行うこと、HER2 過剰発現乳がんの術後に対する trastuzumab 投与の臨床試験である HERA study<sup>31)</sup>にて実際に施行された心機能評価のスケジュールと trastuzumab 投与の中止・休薬規準を参考にして本治験では「Appendix 8 術後治療に関する規定」にて術後 trastuzumab 投与の中止・休止規準が作成されていること、より本治験において 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、本治験で認められる有害事象については心毒性の発現に十分注意すれば、忍容性が確認されていると考えられるため、ベネフィットが大きいことが予想される。

## 2.5. 薬剤情報

本治験で使用する薬剤(trastuzumab, epirubicin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, paclitaxel, および docetaxel) 添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」にて参照できるので、常に最新情報を把握するよう努めること。

### 2.5.1. 治験薬名 Trastuzumab (Ro45-2317)

#### 1) 一般名

Trastuzumab (遺伝子組換え)(ハーセプチン®)

#### 2) 使用上の注意

- ・心機能障害：心不全等の重篤な心機能障害が認められることがある、Anthracycline 系抗がん剤との併用やその前治療歴のある症例、胸部への放射線治療を施行中の症例は trastuzumab による心機能障害が出現しやすいとされている。
- ・Infusion reaction：trastuzumab 投与中、あるいは投与開始後 24 時間以内に多く認められる。40%程度の症例で認められ、症状は、発熱、悪寒、嘔気、疼痛、咳、めまい、発疹、全身倦怠感等。これらの症状は、通常、軽度～中等度で初回投与時に認められやすい。重度の場合は、呼吸不全などの肺障害、アナフィラキシー様症状が認められることがある。Infusion reaction が認められた場合は、解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤の投与を

行う。なお、infusion reaction の予防を目的とした前投薬（副腎皮質ステロイドや抗ヒスタミン剤など）に関する有用性は知られていない。

- ・ Trastuzumab は製造工程においてウシ脾臓含有培地成分を使用しているが、今まで trastuzumab 投与により伝達性海綿状脳症（TSE）の発症報告はない。

### 3) 注意すべき有害事象

- ・ 下痢
- ・ 骨髄抑制：白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血などの骨髄抑制が認められることがある。
- ・ 肝障害
- ・ 糸球体腎炎
- ・ Trastuzumab に対する抗体：Trastuzumab 投与により 921 例中 1 例に抗体が認められたが、当該症例において抗体出現によると考えられる有害事象は認められなかった。

### 4) Trastuzumab の調剤について

本治験で中外製薬株式会社より提供される Trastuzumab は 1 vial あたり 150 mg の注射剤である。薬剤の調剤方法については、**Appendix 7** を参照すること。

#### 2.5.2. 薬剤の供給

本治験で用いる薬剤について、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。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。尚、この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の薬剤を用いる。

## 3. 症例選択規準

### 3.1. 適格規準

#### Disease Characteristics

- 1) 組織診（core needle biopsy）で浸潤性乳がん（浸潤性乳管がん、小葉がん、特殊型）と診断された初回治療患者（**Appendix 4**）
- 2) 臨床病期（日本乳癌学会 乳癌取扱い規約 第 15 版 2004 年）II 期または IIIA 期で次の①ないし②のいずれかに該当する患者  
尚、同側乳房内の多発性病変を有する患者は、一つの病変がいずれかを満たしていれば適格とし、同時両側乳がんあるいは異時性の乳がんを有する患者は不適格とする。  
①乳腺超音波にて腫瘍径 2cm 以上の患者



②乳腺超音波にて腫瘍径 2cm 未満では乳腺超音波にて腋窩リンパ節転移陽性と診断できる患者

- 3) 組織診 (core needle biopsy) で HER2 過剰発現を認める乳がんであることが確認された患者 (IHC で 3+, あるいは FISH (蛍光 in situ ハイブリダイゼーション) 陽性)
- 4) 原発巣のホルモン受容体の状況は問わない。

#### Patient's Characteristics

- 1) 同意取得時年齢が 18 才以上 65 才以下の患者
- 2) PS (ECOG) が 0-2 の患者
- 3) 以下にあげる諸臓器機能を有する患者 (登録前 28 日以内の直近検査)
  - ・ 好中球数 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
  - ・ 血小板 100,000/mm<sup>3</sup> 以上
  - ・ AST (GOT) および ALT (GPT) 60IU/L 以下
  - ・ 総ビリルビン 1.5mg/dl 以下
  - ・ 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下
  - ・ 心電図 正常又は治療を必要としない程度の変化
  - ・ 心駆出率 (EF) 60%以上
- 4) 虚血性心疾患 (狭心症、あるいは心筋梗塞)、および心筋症の合併、あるいは既往のない患者
- 5) 本人より文書による同意 (Informed Consent) が得られた患者。ただし、患者が未成年 (20 歳未満) の場合は、患者の代諾者の同意を得ること。

### 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/治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

### 3.3. HER2 の発現状況の検査方法

#### 3.3.1. 組織標本について

HER2 発現状況の検索を行うための標本は、病理診断用に作成される原発巣の切開生検、あるいは針生検 (Core needle biopsy) のホルマリン包埋組織を用いる。48 時間以内の 10%ホルマリン固定が望ましい。針生検の場合は、少なくとも全体の 3 分の 1 以上に原発巣の浸潤部分が含まれていることとする。HER2 発現状況は浸潤部で判定し、非浸潤部の成分では判定しない。

#### 3.3.2. 免疫組織化学 (IHC) 染色検査について

各施設での IHC 検査に使用可能な抗体/検査キットは以下のものとする。

抗体	種類	製造/販売会社
CB11	モノクローナル	ベンタナ、バイオザック、 バイオジェネックス、ノボカストラ
ヒストファイン HER2 キット (MONO)	モノクローナル	ニチレイ
協和ステイン HER2/neu (M)	モノクローナル	バイオジェネックス/協和メデックス
PAb1	ポリクローナル	ザイメッド
ヒストファイン HER2 キット (POLY)	ポリクローナル	ニチレイ
A0485	ポリクローナル	ダコ・ジャパン
TAB 250	ポリクローナル	ザイメッド
HercepTest	ポリクローナル	ダコ・ジャパン

IHC 法では以下のように HER2 発現の程度をスコア 0、1+、2+、3+ の 4 段階に分ける。まず、低倍で組織標本全体をスクリーニングし、細胞膜の反応性が全体の浸潤部がん細胞の 10%未満であればスコア 0 とする。細胞質の反応性は考慮しない。細胞膜の反応性が 10%以上の浸潤部がん細胞に認められる場合は高倍で詳しく検鏡する。

スコア	免疫染色パターン
0	細胞膜染色なし、または 10%未満のがん細胞の膜に染色
1+	10%以上のがん細胞の膜に部分的染色
2+	10%以上のがん細胞の膜に弱～中等度の全周染色
3+	10%以上のがん細胞の膜に強度の全周染色

#### 3.3.3. 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 検査について

IHC 検査にて染色スコアが 2+ の場合に FISH 検査を実施し、HER2 発現状況を検索する。検査キットは、パスビジョンキット (アボット社) を用いる。遺伝子増幅とは、HER2 の位置する染色体 17q21.1 領域 (正常ヒト細胞当たり 2 コピー) が数コピー～数十コピーに増加していることを指す。20 個の浸潤がん細胞について、同一染色体セントロメア領域 (CEP17) のシグナル数に対する HER2 シグナル数の比率 (HER2/CEP17 比) の平均を算



出し、この比が 2.0 以上を増幅陽性 (FISH 陽性) と判断する。

\*HER2 発現状況について、IHC、および FISH 検査の判定基準は、トラスツズマブ病理部  
会作成の HER2 アトラス改訂第 2 版 (中外製薬 2004 年)<sup>50)</sup> に従うこととする。

## 4. 治験への登録

### 4.1. 登録の手順

各施設の治験責任医師あるいは分担医師は、本治験実施計画書に定められた規準に適合  
した患者を確認した場合、文書にて治験への参加の同意を取得する。その後、「症例登録用  
紙」(Appendix 2) に必要事項を記入の上、登録センターに FAX にて登録を行う。

#### 症例登録の連絡先と受付時間

##### 登録センター

連絡先：北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

〒108-8642 東京都港区白金 5 丁目 9 番 1 号

TEL：03-5791-6400 (ダイヤルイン)

FAX：03-5791-6407 または 0120-579-183 (フリーダイヤル)

平日 9～17 時 (土曜、日曜、祝祭日、年末年始を除く)

E-mail：ctcc@kitasato-ctcc.jp

- ・登録センターでは、施設より送付された「症例登録用紙」より、適格性を確認する。
- ・登録センターで適格性が確認された場合には、4.2 に示すランダム割付けを実施し、割付  
け内容および症例登録番号を「症例登録確認書」に記載し、登録センターから施設に FAX  
にて送付される。尚、不適格だった場合には「症例登録確認書」に不適格理由を記載の  
上、FAX 送信する。
- ・「症例登録確認書」は診療録内に保管する。

注 1) 症例登録用紙の記載が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受け付けられない。

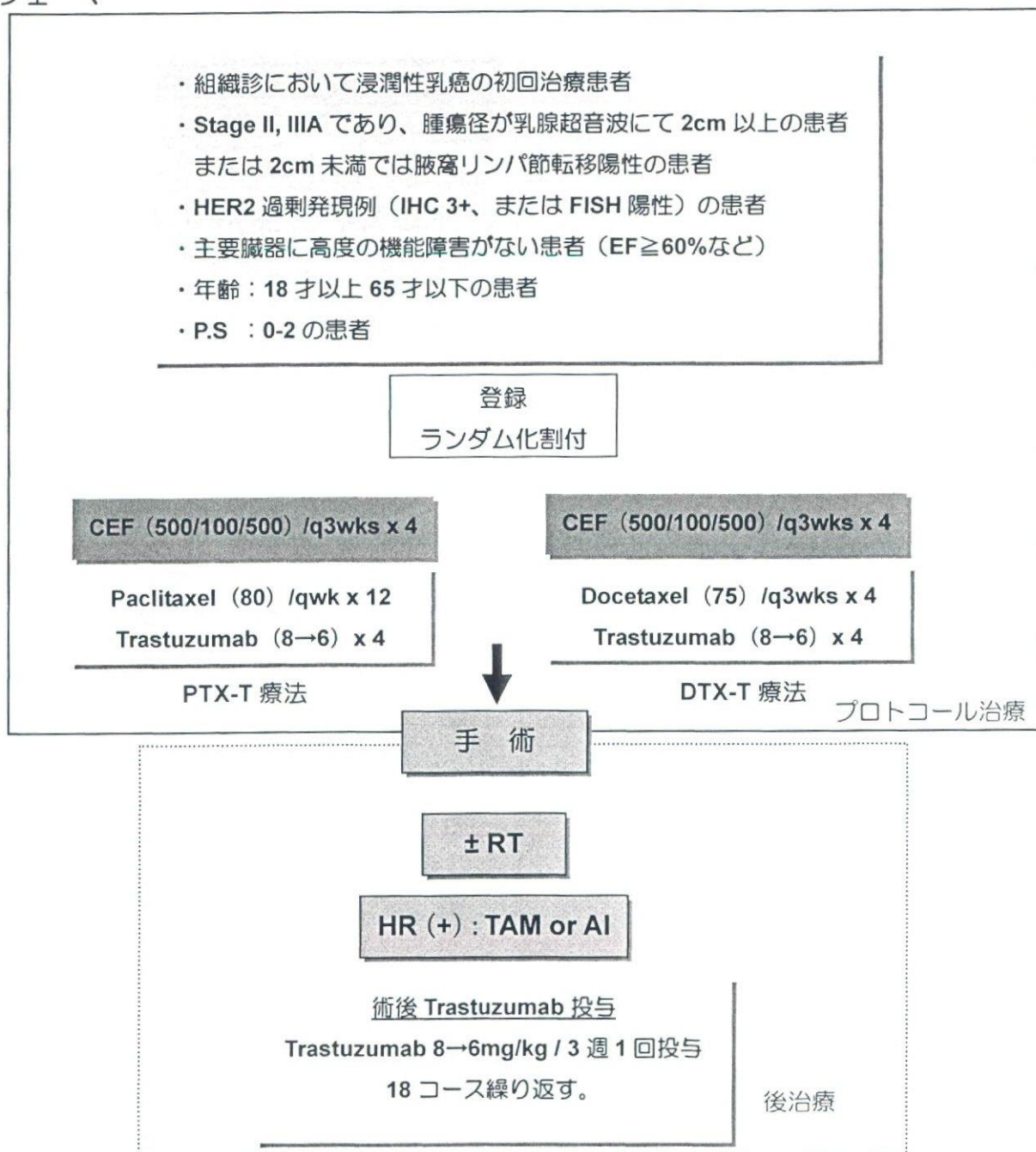
注 2) 術前化学療法開始後の登録は例外なく許容されない。

### 4.2. ランダム割付と割付調整因子

- ・適格性が確認できた症例は、登録センターでランダムに治療群が割付けられる。
- ・ランダム割付に際しては、①施設、②臨床病期 (II / IIIA) で大きな偏りが生じないよう  
にこれらを調整因子とする最小化法を用いる。

## 5. 治療計画（術前化学療法と後治療）

シエーマ



登録後、割り付けられた治療群に従って、CEF 療法→weekly PTX/Trastuzumab 療法、あるいは CEF 療法→DTX/Trastuzumab 療法のいずれかの術前治療を登録後 2 週間以内に開始する。尚、いかなる理由においても、登録後 2 週間以内に投与が開始できなかった場合にはプロトコール治療中止となる。(中止規準 6.2.6)



## 5.1. 術前化学療法

### 5.1.1. CEF 療法

以下のレジメンを 3 週間隔のスケジュールで 4 コース繰り返す。以下に処方例を示す。

#### Day 1

①	デキサメタゾン 塩酸グラニセトロン 生理食塩水	8 mg 3 mg 50 mL	15 分で点滴
②	Epirubicin 生理食塩水	100 mg/m <sup>2</sup> 50 mL	15 分で点滴
③	Cyclophosphamide 生理食塩水	500 mg/m <sup>2</sup> 100 mL	30 分で点滴
④	5-FU 生理食塩水	500 mg/m <sup>2</sup> 50 mL	15 分で点滴

\*2 コース目以降の投与日については、規定された日の+3 日以内を許容する。

### 5.1.2. CEF 療法に引き続く taxane / Trastuzumab 併用療法

#### (a) weekly Paclitaxel / Trastuzumab 併用療法

CEF 療法に引き続いて、以下のレジメンを 3 週間隔のスケジュールで 4 コース繰り返す。

CEF 療法 4 コース目投与日より数えて 22~37 日目の間に Weekly PTX / Trastuzumab 併用を開始する。以下に処方例を示す。

#### Day 1

①	Trastuzumab 生理食塩水	1 コース 2 コース以降	8 mg/kg 6 mg/kg 250 mL	1 コース目 90 分で点滴 2 コース目 以降 30 分で 点滴 <sup>注1)</sup>
②	デキサメタゾン ラニチジン (あるいはファモチジンとして 20 mg) 生理食塩水		8 mg 50 mg 50 mL	15 分で点滴
③	マレイン酸クロルフェニラミン (あるいは塩酸ジフェンヒドラミンとして 50mg) 生理食塩水		10 mg 50 mL	15 分で点滴
④	Paclitaxel 5%ブドウ糖液		80 mg/m <sup>2</sup> 250 mL	60 分で点滴

**Day 8, 15**

①	デキサメタゾン ラニチジン (あるいはファモチジンとして 20 mg) 生理食塩水	8 mg 50 mg 50 mL	15 分で点滴
②	マレイン酸クロルフェニラミン (あるいは塩酸ジフェンヒドラミンとして 50mg) 生理食塩水	10 mg 50 mL	15 分で点滴
③	<b>Paclitaxel</b> 5%ブドウ糖液	<b>80 mg/m<sup>2</sup></b> 250 mL	60 分で点滴

\*2 コース目以降の投与日 (day 1) については、規定された日の+3 日以内を許容し、各コースの day 8、15 の投与日は規定された日の±2 日以内を許容する。

**5. 1. 3. Docetaxel / Trastuzumab 併用療法**

CEF 療法に引き続いて、以下のレジメンを 3 週間隔のスケジュールで 4 コース繰り返す。  
CEF 療法 4 コース目投与日より数えて 22~37 日目の間に DTX / Trastuzumab 併用を開始  
する。以下に処方例を示す。

**Day 1**

①	<b>Trastuzumab</b>  生理食塩水	<b>1 コース 8 mg/kg</b> <b>2 コース以降 6 mg/kg</b> 250 mL	<b>1 コース目</b> <b>90 分で点滴</b> <b>2 コース目</b> <b>以降 30 分で</b> <b>点滴<sup>注1)</sup></b>
②	デキサメタゾン 生理食塩水	8 mg 50 mL	15 分で点滴
③	<b>Docetaxel</b> 5%ブドウ糖液	<b>75 mg/m<sup>2</sup></b> 250 mL	60 分で点滴

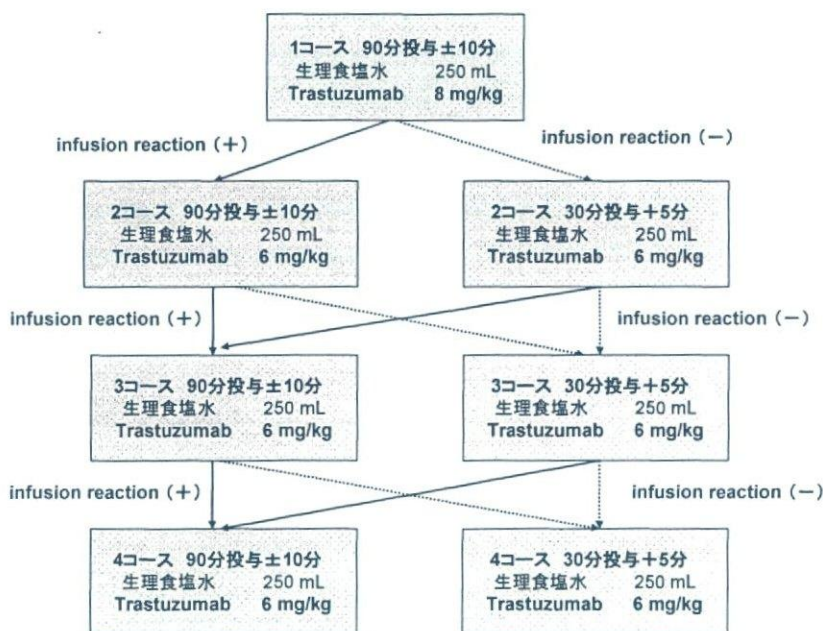
\*2 コース以降の投与日については、規定された日の+3 日以内を許容する。

**5. 1. 4. Trastuzumab の投与時間について <sup>注1)</sup>**

初回の trastuzumab の投与時間について、90 分 (±10 分を許容) 投与とし、2 コース以降は 30 分 (+5 分を許容) 投与と短縮する。

尚、初回投与時に、trastuzumab 投与に関連する infusion reaction を認めた場合は、2 コース目の投与時間は 90 分投与を続行する。この場合でも、3・4 コースの投与時間については、前コースに Trastuzumab 投与に関連する infusion reaction を認めなかった場合は、次コース以降の投与時間を 30 分投与と短縮する。ただし、30 分投与に短縮した後に、infusion reaction が出た場合には、90 分投与に戻す。





2 コース目以降 30 分投与を行い投与時間が 30 分 (+5 分を許容) を超えた場合は、術前化学療法の逸脱として取り扱わないが、30 分 (+5 分を許容) で投与されなかった理由を症例報告書に記載すること。なお、同様の症例で投与時間が 30 分未満で投与された場合には逸脱として取り扱う。

#### Infusion Reaction の定義

トラスツズマブ投与中又は投与開始後 24 時間以内に認められる以下の症状を Infusion Reaction と定義する。

発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、咳、呼吸困難、めまい、発疹、掻痒感、全身倦怠感、皮疹、血圧低下

#### 5. 1. 5. 術前化学療法中の抗がん剤、および Trastuzumab 投与量の計算について

- ・ 体表面積は Du Bois の式とする。(Appendix 3)

$$BSA = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 0.007184$$

- ・ 実投与量を計算する際の、切り捨てについて

計算された投与量は、10 mg 単位 (1 の位を切り捨て) で決定する。

- ・ 初回投与量は以下の体重を用いて計算する。

CEF 療法: 「登録時」の体重

taxane / Trastuzumab 併用療法: 「併用療法 1 コース開始前」の体重

- ・ 治療開始後の体重変動による投与量補正について

治療開始後の体重変動については、初回投与量算出時の体重に比して ±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、投与

量を再計算して投与量を再度決定する。

\*2 コース以降の投与日については、規定された日の+3日以内を許容する。ただし、年末年始（12月28日～1月3日）およびGW等の長期休日は+7日の許容を可とする。

## 5.2. 後治療

術前化学療法完了後、後治療として手術療法および適応の場合には放射線療法、内分泌療法を行い、その後に術後 trastuzumab 投与と続く。

詳細は 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を参照のこと。

## 6. 治療変更（休薬・減量）規準・中止規準

### 6.1. 術前化学療法の休薬および減量規準

#### 6.1.1. 用量レベル

CEF 療法および weekly PTX 療法、DTX 療法の用量レベルは、全量投与をレベル 0 とし、減量した場合にレベル 1 とする。なお、それぞれにおいて減量は 1 度のみとし、再度減量規準のいずれかに該当する有害事象が認められた場合には、術前化学療法を中止する。（中止規準 6.2.2）④ また、一度、減量を行った場合、再増量は行わない。尚、Trastuzumab の減量は行わない。

#### 6.1.2. CEF 療法の治療変更規準

##### 1) CEF 療法のコース開始規準

2 コース目以降、コース開始当日またはその前日に以下の「CEF 療法開始規準」を全て満たすことを確認の上、CPA、EPI、5-FU の投与を行う。「CEF 療法開始規準」を全て満たさなければ、CPA、EPI、5-FU 共に投与を延期する。

延期後、16 日以内にコース開始規準を満たせば、CPA、EPI、5-FU の投与を行う。延期 16 日を超えてもコース開始規準を満たさなければ、術前化学療法を中止する。

（中止規準 6.2.2）の③）

##### 「CEF 療法開始規準」

- ① 好中球数  $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数  $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
- ③ 前コースで認められた因果関係を否定できない有害事象のうち脱毛以外の全ての非



血液毒性が grade 1 以下に回復している。

## 2) CEF 療法の減量規準

CEF 療法中に、以下の「CEF 療法減量規準」のいずれかに該当する因果関係を否定できない有害事象が認められた場合、次コースから投与量を 1 レベル減量する。

### 「CEF 療法減量規準」

- ① 発熱性好中球減少 grade 3 以上
- ② 血小板数  $\leq 50,000 /\text{mm}^3$ 、かつ皮下出血が認められた場合。
- ③ 血小板数  $\leq 25,000 /\text{mm}^3$
- ④ 投与予定日、または投与予定前日の血小板数  $< 100,000 /\text{mm}^3$
- ⑤ 以下のいずれかの非血液毒性が Grade 3 を認めた場合。
  - ・好中球数不明の感染
  - ・好中球減少を伴わない感染（感染-その他）
  - ・発熱（G3 以上の好中球減少なし）
  - ・体重減少/増加
  - ・下痢
  - ・悪心
  - ・嘔吐

### 「CEF 療法の減量レベル」

	レベル 0 (全量)	レベル-1
CPA	500 mg/m <sup>2</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>
EPI	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
5-FU	500 mg/m <sup>2</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>

## 6. 1. 3. weekly PTX / Trastuzumab 併用療法の治療変更規準

### 1) weekly PTX / Trastuzumab 併用療法のコース開始規準

Weekly PTX / Trastuzumab 併用療法 1 コース目より、コース開始当日またはその前日に以下の「weekly PTX / Trastuzumab 併用療法開始規準」を全て満たすことを確認の上、PTX および Trastuzumab の投与を行う。「weekly PTX / Trastuzumab 併用療法開始規準」を全て満たさなければ、各コース day1 の場合は、**PTX、Trastuzumab** 共に投与を延期する。各コース day8、15 の場合は、**PTX** の投与を延期する。各コース day8、15 の weekly PTX 投与時の採血検査は必須としないが、day8、15 の weekly PTX 投与前日、または投与当日に採血検査を行ってこの規準に該当した場合も投与を延期する。

延期後、**16 日**以内に開始規準を満たせば、PTX および Trastuzumab、あるいは PTX の投与を行う。延期 **16 日**を超えても開始規準を満たさなければ、術前化学療法を中止する。また、各コース内において、延期した日数の合計が **16 日**を超えた場合も、術前化学

療法を中止する。(中止規準 6.2.2) の③)

「weekly PTX / Trastuzumab 併用療法開始規準」

- ① 好中球数  $\geq 1,000 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数  $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
- ③ 前コースで認められた因果関係が否定できない以下の有害事象が全て **grade 2 以下** に回復している。(day8,15 はコース内に認められた事象も含む)
  - ・神経障害—運動性/感覚性
  - ・浮腫
  - ・疼痛—関節痛/筋肉痛
- ④ 前コースで認められた上記③以外の因果関係が否定できない有害事象のうち脱毛以外の全ての非血液毒性が全て grade 1 以下に回復している。(day8,15 はコース内に認められた事象も含む)

2) weekly PTX / Trastuzumab 併用療法の減量規準

Weekly PTX / Trastuzumab 併用療法中に、以下の「weekly PTX / Trastuzumab 併用療法減量規準」のいずれかに該当する有害事象が認められた場合、次コースから PTX の投与量を 1 レベル減量する。減量を行う際は、同一コース内での減量を行わない。尚、grade 3 以上のアレルギー反応/過敏症が出現した場合、または grade 4 の非血液毒性の有害事象が認められた場合には、術前化学療法中止となる。(中止規準 6.2.2) ①②)

「weekly PTX / Trastuzumab 併用療法減量規準」

- ① 神経障害—運動性/感覚性 grade 3
- ② 疼痛—関節痛/筋肉痛 grade3
- ③ 疲労 grade 3

「PTX 療法の減量レベル」

	レベル 0 (全量)	レベル-1
PTX	80 mg/m <sup>2</sup>	60 mg/m <sup>2</sup>

6.1.4. DTX / Trastuzumab 併用療法の治療変更規準

1) DTX / Trastuzumab 併用療法のコース開始規準

DTX / Trastuzumab 併用療法 1 コース目より、コース開始当日、またはその前日に以下の「DTX / Trastuzumab 併用療法開始規準」を全て満たすことを確認の上、DTX、Trastuzumab の投与を行う。「DTX / Trastuzumab 併用療法開始規準」を全て満たさなければ、DTX、Trastuzumab 共に投与を延期する。

延期後、16 日以内にコース開始規準を満たせば、DTX、Trastuzumab の投与を行う。延期 16 日を超えてもコース開始規準を満たさなければ、術前化学療法を中止する。

(中止規準 6.2.2) の③)



「DTX / Trastuzumab 併用療法開始規準」

- ① 好中球数  $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数  $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
- ③ 前コースで認められた因果関係が否定できない以下の有害事象が全て **grade 2 以下**に回復している。
  - ・ 神経障害—運動性 / 感覚性
  - ・ 浮腫
  - ・ 疼痛—関節痛 / 筋肉痛
- ④ 前コースで認められた上記③以外の因果関係が否定できない有害事象のうち脱毛以外の非血液毒性が全て grade 1 以下に回復している。

2) DTX / Trastuzumab 併用療法の減量規準

DTX / Trastuzumab 併用療法中に、以下の「DTX / Trastuzumab 併用療法減量規準」のいずれかに該当する因果関係を否定できない有害事象が認められた場合、次コースから DTX の投与量を 1 レベル減量する。尚、grade 3 以上のアレルギー反応/過敏症が出現した場合、または grade 4 の非血液毒性の有害事象が認められた場合には、術前化学療法中止となる。(中止規準 6.2.2) ①②)

「DTX / Trastuzumab 併用療法減量規準」

- ① 発熱性好中球減少 grade 3 以上
- ② 血小板数  $\leq 50,000 /\text{mm}^3$ 、かつ皮下出血が認められた場合。
- ③ 血小板数  $\leq 25,000 /\text{mm}^3$
- ④ 投与予定日、または投与予定前日の血小板数  $< 100,000 /\text{mm}^3$
- ⑤ Grade 3 の以下のいずれかの非血液毒性が認められた場合。
  - ・ 好中球数が不明の感染  
(ただし、day1~2 にかけて認められた発熱、悪寒で Trastuzumab 投与による Infusion reaction と判断できる有害事象 (CTCAE V3.0 のアレルギー/過敏症 grade 1 あるいは 2 に該当) は除く。)
  - ・ 好中球減少を伴わない感染 (感染-その他)
  - ・ 発熱 (G3 以上の好中球減少なし)
  - ・ 体重減少 / 増加
  - ・ 下痢
  - ・ 悪心
  - ・ 嘔吐
  - ・ 神経障害—運動性 / 感覚性
  - ・ 疼痛 (関節痛 / 筋肉痛)
  - ・ 疲労

「DTX 療法の減量レベル」

	レベル 0 (全量)	レベル-1
DTX	75 mg/m <sup>2</sup>	60 mg/m <sup>2</sup>

## 6.2. 術前化学療法中止の規準

以下のいずれかの場合、術前化学療法を中止する。

- 1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合。  
原病の増悪とは、効果判定による PD と明らかな原病の臨床的増悪のいずれも含む。
- 2) 因果関係の否定できない有害事象により術前化学療法が継続できない場合。
  - ① weekly PTX / Trastuzumab、あるいは DTX / Trastuzumab 併用療法中に grade 3 以上のアレルギー反応/過敏症が出現した場合。
  - ② Grade 4 の非血液毒性の有害事象が認められた場合（非血液毒性とは CTCAE V3.0 「血液/骨髄」区分以外の有害事象を示す）。
  - ③ 有害事象により化学療法の次コース開始が **16 日以上** 遅延した場合（weekly PTX/trastuzumab 療法では延期した日数の合計が 16 日を越えた場合も含む）。
  - ④ 有害事象によりレベル1減量後も減量規準に該当する有害事象が再度認められた場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が術前化学療法中止を申し出た場合。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が術前化学療法中止を申し出た場合（本人や家族の転居等、有害事象との関連が否定できる場合のみ、この分類を用いる）。
- 5) 術前化学療法中の死亡。  
他の理由による術前化学療法中止と判断する以前の死亡。
- 6) その他、何らかの理由により登録後 2 週間以内に術前化学療法を開始しなかった場合、プロトコル違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など。

## 6.3. プロトコル治療完了/中止日

プロトコル治療完了の定義は、術前化学療法（①CEF x 4 コース→weekly PTX (day1, 8, 15) / Trastuzumab x 4 コースあるいは②CEF x 4 コース→DTX / Trastuzumab x 4 コース）+ 手術療法をすべて完遂した場合をプロトコル治療完了とする。

以下の 1) ~3) に従い規定する。

- 1) プロトコル治療完了日：術前化学療法完了後の手術日
- 2) プロトコル治療中止日：プロトコル治療中止と判断した日  
プロトコル治療中の死亡による中止の場合には死亡日



## 7. 併用療法・支持療法

「7.2. 許容されない併用療法・支持療法」の項で規定された以外の薬剤・療法については、治験責任医師または治験分担医師の判断により、併用することができる。

術前化学療法開始時から中止/完了時まで併用治療を行った場合には、その内容(薬剤名、使用期間、使用理由)を症例報告書に記載する。

- ・ プロトコール治療完了例においては、手術のための前投薬および手術中の投薬の記載は不要とする。
- ・ 造影剤、ビタミン剤、補液は症例報告書記載の対象外とする。ただし、有害事象治療目的で使用された際は記載する。

術前化学療法に対する前投薬については、前投薬に関する項に投与状況を記載する。

### 7.1. 許容される併用療法・支持療法

有害事象に対する処置として以下の併用・支持療法を推奨する。ただし、行われなくてもプロトコール逸脱とはしない。以下に、処方・処置例を示す。

#### 1) 制吐剤

悪心・嘔吐について、CEF 療法では、HT<sub>3</sub> アンタゴニスト製剤 (granisetron、dexamethasone、metoclopramide など) を予防的に併用する。また、docetaxel および paclitaxel 投与時には、一度でも悪心・嘔吐が認められた場合は、これらの薬剤を予防的に投与することも許容する。Metoclopramide 投与の際に手指振戦、筋硬直などの錐体外路症状の出現には注意し、症状出現時には、metoclopramide 投与を中止し、抗パーキンソン剤の投与などの適切な処置を行う。

#### 2) G-CSF

G-CSF は下表にしめす薬事法にて承認された効能・効果、用法・用量に従って投与する。予防投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満で発熱 (原則として 38℃以上) が認められた場合。</li> <li>・ 好中球 500 /mm<sup>3</sup> が観察された時点。</li> <li>・ 前コースで好中球 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満で発熱 (原則として 38℃以上) が認められた場合や、好中球 500 /mm<sup>3</sup> が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点。</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ フィルグラスチム : 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注</li> <li>・ ナルトグラスチム : 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注</li> <li>・ レノグラスチム : 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注</li> </ul>
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球が最低値を示す時期を経過後 5,000 /mm<sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・ 好中球が 2,000 /mm<sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、G-CSF に対する反応性から患者の安全性が確保できると判断した場合には、G-CSF の中止、減量を検討する。</li> </ul>



### 3) 好中球減少時の発熱に対する対処

- ・ 好中球減少時（好中球数 $\leq 1,000 /\text{mm}^3$ ）に  $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱が認められた場合（発熱性好中球減少）には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養などの細菌学的検索を行うと共に、抗生物質投与を開始する。
- ・ 比較的高度の好中球減少時（好中球数 $\leq 500 /\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000 /\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500 /\text{mm}^3$ になると予想される場合）に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質（第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど）の静脈内投与を原則とする。
- ・ 好中球数（特に好中球数 $\leq 100 /\text{mm}^3$ かどうか）・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生物質の選択（薬剤、多剤併用か単剤か）を行う。多剤併用は原則として $\beta$ -ラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
- ・ Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などにより、初めから投与するか決める。
- ・ 抗生物質投与開始後も、血液培養などの検査結果、患者の症状の推移、感染巣の検索などにより、治療開始 3~5 日以内に再評価を行う。抗生物質投与開始 3 日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定できた場合などは抗生物質の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を継続することは避ける。
- ・ G-CSF などのサイトカイン製剤は承認された範囲で使用可能であるが、感染症の治療に当たりその有効性を過信すべきではない。特に、G-CSF 製剤は早期・高度の好中球減少では、効果の発現が遅いことに留意する。

### 4) 抗生物質の予防投与

CEF 療法や DTX 療法中に、好中球減少（好中球数 $\leq 1,000 /\text{mm}^3$ ）を伴う  $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱（発熱性好中球減少）が認められた場合には、次コースの day 8 より Ciprofloxacin（シプロキササン®）（200mg）6錠/分3を7日間による抗生物質の予防投与が推奨される。

### 5) Paclitaxel によるアレルギー反応 / 過敏症に対する対応

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アレルギー反応 / 過敏症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：一過性の紅潮あるいは皮疹、 $38^\circ\text{C}$ 未満の薬剤熱
- b. 処置例：点滴速度を下げ、慎重に経過観察しながら PTX 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 時間前にデキサメタゾン (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：潮紅、蕁麻疹、軽度呼吸困難、38℃以上の薬剤熱

b. 処置例：

(1) PTX の投与を一時中止する。

(2) デキサメタゾン (デカドロン®) 8mg、マレイン酸クロルフェニラミン (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、PTX 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。

c. 次コースの前投薬変更：初回投与で中等度の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 時間前にデキサメタゾン (デカドロン®) 8mg の内服を追加する。

③ 重度症状 (grade 3)

a. 症状：蕁麻疹の有無に関わらず症状のある気管支痙攣、非経口的治療を要するアレルギーによる浮腫 / 血管性浮腫、血圧低下

b. 処置例：

(1) PTX 投与を中止する。

(2) デキサメタゾン (デカドロン®) 8mg、マレイン酸クロルフェニラミン (クロール・トリメトン®) 10mg の静脈内投与を追加する。

(3) 必要に応じて、epinephrine、dopamine 等のカテコールアミンを投与する。

(4) 術前化学療法を中止する (中止規準 6. 2. 2) の①)。

6) Docetaxel による水分貯留に対する対応

(1) Docetaxel 投与日は浮腫の予防のため、以下のスケジュールにてコルチコステロイドの投薬を行うことが推奨される。

デキサメタゾン (デカドロン®) (0.5mg) 8錠を① docetaxel 投与日 (day 1) の夕食後、

② day 2 の朝食後、③ day 2 の夕食後、④ day 3 の朝食後の合計 4 回経口投与を行う。

(2) DTX 投与に伴い認められた末梢性浮腫については、担当医が治療を必要と判断した際には、利尿剤 (furosemide (ラシックス®) や spironolactone (アルダクトンA®) など) の投与を行う。

7) Trastuzumab による infusion reaction に対する反応

Trastuzumab 投与中、または投与開始後 24 時間以内に infusion reaction が認められることがあるので infusion reaction の発現には十分に注意を払うこと。特に、投与中、投与直後は十分注意を払うこと。以下に infusion reaction の程度別に具体的対処方法を示す。Infusion reaction 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。なお、infusion reaction は初回投与時に認められることが多く、2 回目以降は頻度、および重篤度は軽減さ

れる傾向がある。

① 軽度～中等度の infusion reaction

- a. 症状：発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、めまい、発疹、脱力感、咳
- b. 処置：点滴速度を下げ、慎重に経過観察しながら Trastuzumab の投与を完遂する。発熱、および疼痛に対し、必要に応じて、アセトアミノフェン（カロナール<sup>®</sup>）（200mg）2錠の投与を行う。

② 重度の infusion reaction

- a. 症状：血圧低下、血管浮腫、呼吸困難、全身の蕁麻疹
- b. 処置例：
  - (1) Trastuzumab の投与を中止する。
  - (2) デキサメタゾン（デカドロン<sup>®</sup>）8mg、マレイン酸クロルフェニラミン（クロール・トリメトン<sup>®</sup>）10mg の静脈内投与を追加する。
  - (3) 必要に応じて、epinephrine、dopamine 等のカテコールアミンを投与する。
  - (4) Grade 4 の非血液毒性に相当すると判断された場合は、Trastuzumab 投与を中止する。（中止規準 6. 2. 2）の①）

## 7.2. 許容されない併用療法・支持療法

- 1) 6.2.に規定した術前化学療法中止規準に該当しない限り、5. 1.術前化学療法規定以外の乳がんに対する治療（抗がん剤、内分泌療法、抗体療法、手術療法、放射線治療）は行わない。
- 2) 術前化学療法投与前 24 時間以内～化学療法投与当日の G-CSF 製剤の使用は行わない（骨髄毒性を増強させる可能性があるため）。