

15. 1. 3. 倫理審査委員会（または受託研究審査委員会）の承認

本治験実施計画書および患者への説明文書は各治験実施施設の倫理審査委員会（Institutional Review Board：IRB、または受託研究審査委員会）で承認されなければならない。

15. 1. 4. 治験実施計画書の改正および改訂

治験実施計画書の改正の際には、変更内容の実施に先だって「プロトコルの改正申請」を効果・安全性評価委員会および各治験実施施設の倫理審査委員会（または受託研究審査委員会）に提出し承認を得なければならない。

また、治験実施計画書の改訂に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

治験に参加する患者のリスクを増大させる可能性のある、もしくは治験の主要評価項目に関連するプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各治験実施施設の倫理審査委員会（または受託研究審査委員会）の承認を要する。

2) 改訂 (Revision)

治験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ治験の主要評価項目にも関連しないプロトコルの変更。

効果・安全性評価委員会への申請は必要としない。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の変更や特に注意を喚起する等の目的で、治験責任医師/Herceptin 治験事務局から治験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

効果・安全性評価委員会への申請は必要としない。

15. 1. 5. 治験実施計画書改正・改訂時の各治験実施施設の倫理審査委員会承認

治験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て治験実施計画書もしくは患者への説明文書の改正・改訂がなされた場合は、改正・改訂された治験実施計画書および説明文書が各治験実施施設の倫理審査委員会（または受託研究審査委員会）にて承認されなければならない。

15. 1. 6. 治験継続の可否に関する各治験実施施設倫理審査委員会承認

本治験実施計画書および患者への同意説明文書について、治験継続の可否について、年に 1 回以上各治験実施施設の倫理審査委員会（または受託研究審査委員会）の承認を受けなければならない。

15.2. 治験の中止規準と手順

15.2.1. 治験の中止または中断

治験責任医師は、以下に示す規準に従い治験を中止または中断せざるを得なくなった場合、治験実施施設の長および総合機構に連絡する。治験実施施設の長は、該当する施設の倫理審査委員会（または受託研究審査委員会）に速やかにその旨を文書で通知し、詳細に説明する。

治験責任医師は、被験者に速やかにその旨を説明し、適格な事後処理を行う。

15.2.2. 中止または中断の規準

- (1) 国内および海外において、治験薬投与の安全性または有効性に関する重要な情報が得られ、治験継続を不可能と判断した場合
- (2) 効果安全性評価委員会より治験の中止または中断の提言があり、本治験の継続を不可能と判断した場合
- (3) その他、治験の途中で治験全体を中止または中断せざるを得ない理由が生じた場合

15.3. GCP (Good Clinical Practice) の遵守

本治験は、

「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律」(平成 14 年法律第 96 号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成 16 年 12 月 21 日厚生労働省令 172 号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」(平成 16 年 12 月 21 日薬食発第 1221001 号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用についての改正について」(平成 17 年 10 月 25 日薬食審査発第 1025009 号)、自ら実施する薬物に係る治験の計画の計画の届出等に関する取扱いについて」(平成 15 年 6 月 12 日医薬発第 612001 号)、「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについての一部改正について」(平成 17 年 10 月 25 日薬食審査発第 1025001 号)、「薬物に係る治験の届出等に関する取扱いについての一部改正について」(平成 15 年 6 月 12 日医薬審発第 612004 号)、「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(平成 15 年 6 月 12 日医薬審発 0612001 号)、「治験薬に係わる副作用・感染症症例等の報告について」(平成 15 年 9 月 19 日薬食審査発第 0919004 号)、「治験薬に係わる副作用・感染症症例等の報告要領について」(平成 15 年 9 月 19 日薬食審査発第 0919007 号)、およびその他の関連通知を遵守し、実施する。

15.4. 補償について

本治験の補償については、治験に起因して被験者に未知で重篤な健康被害健康被害 (Trastuzumab 治験薬概要書に記載されていない事象を指し、死亡を含む：以下同じ) があった場合には、各治験実施施設は、該当施設に法的責任が無くとも「被験者の補償に関する手順書」に従って補償を行う。

補償原則は、被験者の損害賠償請求権を妨げるものではない。健康被害が、治験薬および治験目的のために治験実施計画書で使用することが定められた薬剤投与に因るもの、または治験実施計画書に定められた臨床上の介入、または手順に因るものであり、被験者が治験に参加していなければ起きなかったものであれば、その蓋然性も考慮の上補償する。補償内容は医療の提供とする。

15.5. Trastuzumab の管理

- ① Trastuzumab は、中外製薬株式会社より国立がんセンター中央病院の治験薬管理者に供与され、「治験薬の取り扱い手順書」に従って管理される。
- ② 各施設への Trastuzumab の交付は、国立がんセンター中央病院の治験薬管理者より、各施設の治験薬管理者へ供与される。
- ③ 各施設の治験薬管理者は治験薬管理表を作成の上、Trastuzumab の使用状況および治験の進行状況を把握する。
- ④ 治験責任医師あるいは分担医師は、未使用の Trastuzumab がある場合には、その薬剤を施設の治験薬管理者に返却する。
- ⑤ 使用済みの Trastuzumab の空バイアルは各実施医療機関内で廃棄し、返却は不要とする。
- ⑥ 各施設の治験薬管理者は、治験薬回収手順に従い、未使用治験薬を返却する。

16. モニタリング・監査

治験の実施ならびにデータの作成、記録および報告が、治験実施計画書ならびに平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) および平成 15 年 7 月 30 日付厚生労働省令第 106 号、また、平成 16 年 12 月 21 日付厚生労働省令第 172 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(改正 GCP) を遵守して行われることをモニタリングおよび監査を通じて確認する。

治験責任医師、治験分担医師および治験実施施設は、モニタリングおよび監査、規制当局による調査の際に、原資料等の本治験に関するすべての治験関連記録の直接閲覧に应付しなければならない。

16.1. モニタリング

本治験責任医師は、治験が適正に行われることを確保するため、改正 GCP 及び治験実施計画書、手順書に従って実施、記録及び報告されていることを保証するために、本治験の実施施設外の第三者にモニタリング業務を委託する。委託された者（モニター）は、16.1.1「モニタリングの項目」に記述した事項等を別途定める標準業務手順書(SOP)に従って行う。

16.1.1. モニタリングの項目

- 1) GCP・治験実施計画書遵守状況の確認および対応
- 2) 有害事象発生時の対応状況の確認
- 3) 症例報告書の回収、予備的チェック、確認
- 4) 原資料との照合（同意取得状況、被験者適格性、症例報告書）
- 5) 原資料等の記録の作成・保管状況の確認
- 6) 治験責任医師等及び治験実施医療機関の要件維持確認
- 7) 治験薬の管理状況の確認

16.1.2. モニターの責務

モニターは、モニタリングの結果、治験実施施設における本治験が省令または治験実施計画書に従って行われていないことを確認した場合には、その旨を直ちに治験責任医師に告げなければならない。

モニターは、モニタリングを実施したときには、その都度、次に挙げる事項を記載したモニタリング報告書を治験責任医師および治験実施施設の長に提出しなければならない。

- (1) モニタリングの日時
- (2) モニターの氏名
- (3) モニタリングの際に説明等を聴取した治験責任医師等の氏名
- (4) モニタリング結果の概要
- (5) 治験責任医師に告げた事項
- (6) モニタリング結果により講じられるべき措置および当該措置に関するモニターの意見

16.2. 監査

本治験責任医師は、治験実施計画書に従って実施され、データが記録、解析されていることの証明を目的とし、本治験の実施施設外の第三者に施設訪問監査を委託する。外部監査を委託された者は本治験の実施施設を訪問し、IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を監査計画書とそれに従って業務担当者等が作成する標準業務手順書（SOP）に従って行う。

監査担当者は、監査を実施した場合には、監査で確認した事項を記録した監査報告書および監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、これを治験責任医師および各治験実施施設の長に提出する。

17. 術後標本の病理学的効果の中央判定

本治験においては、pCR 例の HER2 発現状況、および病理組織を病理診断パネルにて中央診断を行う。診断手順等については、別途、標準業務手順書 (SOP) に規定する。

18. 研究組織

本臨床試験は、多施設共同による医師主導型治験である。

本治験では、国立がんセンター中央病院 内科 藤原康弘および安藤正志より構成される Herceptin 治験調整事務局が治験調整業務を行う。

1) 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 7064、2264

E-mail：yfujiiwar@ncc.go.jp

2) Herceptin 治験調整事務局

安藤正志 (本治験では、国立がんセンター中央病院における治験責任医師)

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、2421 / FAX：03-3547-5280

E-mail：Herceptin_trial_office@ml.res.ncc.go.jp

3) 治験実施施設、および治験責任医師

治験実施施設、および治験責任医師は、別紙に規定する。

4) 病理診断パネル

別紙に規定する。

5) 効果・安全性評価委員会

別紙に規定する。

6) 登録センター/データセンター

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

代表 竹内正弘

住所：〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6400

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

7) 統計解析

北里大学薬学部臨床医学 (臨床統計学・医薬開発学) 代表 竹内正弘

住所：〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6322

FAX：03-3444-2546

8) モニタリング業務受託機関

モニタリング担当者は、別紙に規定する。

9) 監査業務受託機関

監査担当者は、別紙に規定する。

10) 治験総括報告書作成業務受託機関

治験総括報告書作成業務担当者は、別紙に規定する。

11) Trastuzumab 治験薬中央管理者

国立がんセンター中央病院 薬剤部 治験主任薬剤師

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511

FAX：03-3248-0730

12) Trastuzumab 提供者

中外製薬株式会社

本社住所：〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

本社 TEL：03-3281-6611 (代表)

13) 薬物濃度測定

- ・薬物濃度測定用検体管理

株式会社 中外臨床研究センター

住所：〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

- ・検体の回収及び測定施設への輸送

株式会社ハブネット

責任者：小林 宰

住所：〒140-0002 東京都品川区東品川3-24-7

TEL：03-5462-7755

FAX：03-3471-8800

・薬物濃度測定施設

薬物濃度測定施設は「検体取り扱い手順書」に記載する。

19. 研究成果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

原則として、試験結果の主たる公表論文の著者は、各施設の治験責任医師、治験調整医師、治験協力者、データセンターの統計解析担当（公表のための解析を行った時点での担当者）を共著者とする。

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。内容に関して議論にても合意が得られない場合、治験調整医師は研究グループ内の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は各施設の治験責任医師の了承を得て行う。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について発表者自身が責任を持つ。

試験結果を公表する際には、事前に治験薬提供者（中外製薬株式会社）へ報告を行う。

20. 本治験の grant support

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 研究課題名：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（H18-がん臨床一般-007）により本治験は support される。

21. 参考文献

- 1) 財団法人がん研究振興財団編：がんの統計
'05 (<http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2005/index.html>)
 - 2) 日本乳癌学会編：乳癌取り扱い規約 第 15 版、金原出版株式会社、2004
 - 3) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Prognostic and predictive markers. p675-696, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
 - 4) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Adjuvant endocrine therapy. p865-891, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
 - 5) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Adjuvant systemic therapy treatment guidelines. p945-947, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
 - 6) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al.: Postmastectomy radiation therapy. p785-799, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
 - 7) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Techniques in radiation therapy after lumpectomy. P849-859, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
 - 8) Goldhirsch A, Glick RD, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 16:1569-1583, 2005
 - 9) Cocconi G, di Blasio B, Bisagni G, et al: Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. Am J Clin Oncol 13: 226-232, 1990
 - 10) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 16:2672-2685, 1996
 - 11) Hage JA, Velde CJH, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902, J Clin Oncol 19:4224-4237, 2001
 - 12) Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al: Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomized trial. Eur J Cancer 30: 645-652, 1994
 - 13) Mauriac L, Mac Grogan G, Avri A, et al: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3cm: A unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Ann Oncol 10: 47-52, 1999
 - 14) Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al: Prospective evaluation of paclitaxel
-

- versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17:3412-3417, 1999
- 15) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456-1466, 2002
- 16) Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al: Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 23: 2988-2995, 2005
- 17) Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al: Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 23: 5983-5992, 2005
- 18) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-7720, 2005
- 19) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165-4174, 2003
- 20) Carter P, Presta L, Gorman CM, et al: Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4258-4289, 1992
- 21) Baselga J, Norton L, Albanell J, et al: Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 58: 2825-2831, 1998
- 22) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of Her2/neu oncogene. *Science* 235: 177-182, 1987
- 23) Salmon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-792, 2001
- 24) Keefe DL: Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 95: 1592-15600, 2002
- 25) Perez EA, Rodeheffer R: Clinical Cardiac Tolerability of Trastuzumab. *J Clin Oncol* 22:
-

322-329, 2004

- 26) Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al: Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 23: 7820-7826, 2005
- 27) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 3676-3685, 2005
- 28) Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al: Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: A pilot study. *J Clin Oncol* 21: 46-53, 2003
- 29) Shimizu C, Ando M, Katsumata N, et al: Phase II study of neoadjuvant 5FU/epirubicin/cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel for primary breast cancer, with trastuzumab for HER 2 positive tumor. (unpublished data)
- 30) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005
- 31) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-1672, 2005
- 32) Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al: Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 23:7811-7819, 2005
- 33) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al: Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* #556, 2005 (abstr)
- 34) Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, et al: Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 51:556-567, 1991
- 35) Jain KK, Casper ES, Geller NL, et al: A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 3:818-826, 1985
- 36) The Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin: Phase III randomized study of
-

- fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian Multicentre Trial. *J Clin Oncol* 6: 976-982, 1988
- 37) Perez DJ, Harvey VJ, Robinson BA, et al: A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 9: 2148-2152, 1991
- 38) The French Epirubicin Study Group: A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 9: 305-312, 1991
- 39) Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, et al: Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. *B J Cancer* 77: 2257-2263, 1998
- 40) Piccart MJ, Leo AD, Beauduin M, et al: Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 15 : 3103-3110, 2001
- 41) Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al: Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: A randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 14:1146-1155, 1996
- 42) Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 4216-4223, 2001
- 43) Iwata H, Nakamura S, Toi M, et al: Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin, 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. *Breast Cancer* 12:99-103, 2005
- 44) Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al: Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 Immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 19: 2587-2595, 2001
- 45) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al: Randomized Phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 23:4265-4274, 2005
-

- 46) Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, et al: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 719-726, 2002
- 47) Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, et al: Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 23: 2162-2171, 2005
- 48) Siedman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al: Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *J Clin Oncol* 19: 2587-2595, 2001
- 49) Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, et al: A Phase II Study of Three-Weekly Docetaxel and Weekly Trastuzumab in HER2-Overexpressing Advanced Breast Cancer. *Oncology* 66: 38-45, 2004
- 50) トラスツズマブ病理部会編：HER2 アトラス改訂第 2 版、中外製薬、2004
- 51) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0), 2003 (日本語訳 JCOG/JCSP 版, 2004) . *Int J Clin Oncol* 9 : 1-82,2004 (suppl)

HER2 過剰発現乳がんに対するトラスツズマブ(ハーセプチン®) / 化学療法併用による術前治療の無作為化比較試験 (治験)

説明文書・同意書

患者さんへ

1) この説明文書について

この説明文書は、原発性乳がんに対する術前化学療法における治療法の有効性を調べる臨床試験について説明したものです。担当医師による説明をおぎない、患者さんの理解を助けるために用意されたものです。この説明文書だけでは医師の説明のかわりにはなりませんので、必ず担当医師の説明を受けてください。

2) 臨床試験および治験について

ある病気に対して新しいお薬が一般的な治療として使われるようになるためには、「臨床試験」が必要です。臨床試験は、患者さんの同意をいただいた上で、計画書にしたがって新しい薬の有効性（効果）と安全性（副作用の程度）を調べます。

臨床試験には3つの段階があります。最初の段階は第I相試験といい、薬の使用量の範囲と投与方法や副作用を見つけるために行います。2番目の段階は第II相試験といい、病気の種類や状態が比較的似ている患者さんを対象として、決められた投与方法で薬の有効性や安全性を調べます。3番目の段階は第III相試験といい、大勢の患者さんを対象に薬の長期にわたる有効性や安全性が調べられます。これらの臨床試験のうち「治験」とは、厚生労働省から承認を受けるために行うための臨床試験を言います。現在、さまざまな病気に使われている薬は、いずれも大勢の患者さんのご協力のもとでこのような臨床試験（治験）によって有効性と安全性が確認され、厚生労働省から承認を受けたものです。

今回あなたに紹介させていただく試験は、トラスツズマブという治験薬を使った第II相試験になります。トラスツズマブは、現在既に日本でハーセプチン®という名前で「HER2 陽性の転移性乳癌の薬」として発売されていますが、「原発性乳癌の術前療法薬」としてはまだ厚生労働省の承認が得られていません。そのため、今回、国立がんセンター中央病院内科の藤原康弘医師を始め数名の医師が厚生労働省へ「原発性乳癌の術前療法薬」として、承認を申請するために医師主導の「治験」を実施することになりました。「医師主導の治験」とは治験を行う医師が自ら計画を立て製薬企業が製造した薬を用いて行う臨床試験です。この治験は、従来、製薬企業が主体となっていた治験に加え、医師自らが治験を計画、実施することにより有効な薬をより早く臨床の現場で患者さんに使用することができるようにすることを目的としています。

3) この治験への参加について

今回、あなたの病状はこの治験へ参加する基準に合っていますので、この治験への参加を考えていただけないか、お伺いしています。この治験に参加するかどうかは、あなた自身の意思でお決めくだ

さい。この治験への参加を断ったとしても、気まづくなったり、診療が受けられなくなるなどの不利益を受けることは一切ありませんのでご安心ください。また、いったん治験を始めた後でも、いつでも自由に取りやめることができます。

この説明文書の中や担当医師の説明の中でわからない言葉や表現、疑問な点がありましたら、いつでも何度でもお気軽に担当医師あるいは臨床試験コーディネーター（CRC）に質問してください。

4) 同意書について

あなたがこの治験に参加して下さるかどうかは、担当医師からこの治験の内容について説明を受けた後にうかがいます。この説明書をよく読んでご検討ください。ご家族やご友人に相談されるのもいいでしょう。この治験の内容を十分に理解いただいた上で参加していただけるようでしたら、最終ページの「同意書」に署名と日付を記入して担当医師または CRC、看護師にお渡しください。

HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前トラスツズマブ (ハーセプチン®) / 化学療法のランダム化第 II 相比較試験について

1) この治験の目的

この試験の目的は、HER2 (ハーツーツと読みます) という蛋白がたくさんある原発性乳がんの術前化学療法において、2種類の治療法を比較して、どちらの効果が優れているかを調べる試験です。まずは、CEF 療法と呼ばれる3種類の抗がん剤 5-FU/ エピルピシチン/ シクロフォスファミドによる化学療法を受けます。それに引き続いて、①パクリタキセル/ トラスツズマブを併用する治療法と②ドセタキセル/ トラスツズマブを併用する治療法の比較です。

この治験で集められた情報は厚生労働省へトラスツズマブを HER2 過剰発現が認められる乳がんの術前化学療法の治療薬として認めてもらうために申請する際には資料として提出されます。

2) この治験に参加する予定の患者数

この治験は全国の専門病院 8 施設により共同で実施され、あなたと同じ病状の患者さん 100 人に参加していただく予定です。

3) あなたの病気と治療について

あなたの病気は原発性乳がんです。乳房のしこりのある側のわきの下のリンパ腺が腫れているか、あるいは乳房のしこりが大きいか、または皮膚や乳房の下にある筋肉へがんの影響が及んでいる状態ですが、現在のところ、検査上分かっている範囲では乳房以外の臓器 (肺、肝臓や骨など) に転移は認められません。また、あなたの乳癌について検査したところ、HER2 という物質がたくさんある (HER2 陽性と呼んでいます) ということが分かりました。HER2 は、いくつかの癌細胞でたくさん作られる蛋白です。

今まで、あなたと同じような病状の患者さんに対しては、まず手術によってしこりを切除し、わきの下のリンパ節の転移の有無や乳房内での病気の広がりによって、手術後に放射線照射や抗がん剤またはホルモン剤による全身療法を行ってきました。そして、その中で乳房のしこりが大きい場合あるいはわきの下のリンパ節に転移がある場合はそれ以外の患者さんと比べて、再発する可能性が高いことが知られています。その為、これらの患者さんに対しては抗がん剤またはホルモン剤による全身治療を手術後に追加することによって再発をある程度抑えることができることが報告されています。

最近では、術後に行われていた全身療法は手術前にも行われています。アメリカで行われた臨床試験の結果では、手術前に抗がん剤を受けた患者さんと手術後に抗がん剤を受けた場合では、再発する頻度は両方で差はありませんでした。しかし、手術前に抗がん剤を受けた患者さんは、抗がん剤によってしこりが小さくなった場合、しこりをとるために乳房をとる範囲が小さくできた場合が多かったと報告されています。つまり、しこりが大きい場合に術前の抗がん剤治療によって治療効果が見られれば、乳房温存 (残す) が可能である可能性が高くなると予想されます。

また、しこりが皮膚や筋肉に及んでいる場合は、手術前に抗がん剤治療をすることによってしこり

を小さくできれば、手術にて乳房の下にある筋肉の切除や、皮膚を大きく切除するのを避けることが可能であると考えられます。

乳がんの術前化学療法の流れ

乳がんの診断 → 術前化学療法 → 手術 → 放射線治療*、内分泌療法*、トラスツズマブ療法*

*治療前の乳がんの性質(しこりの大きさなど)に応じて、術後に治療を追加。

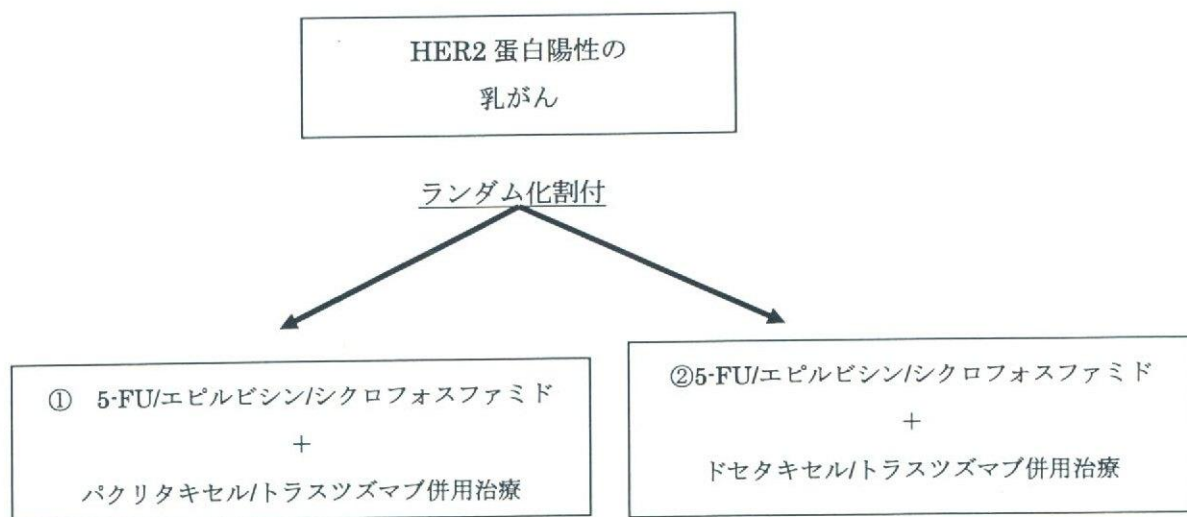
以上説明しましたように、手術前に抗がん剤による全身治療を行うことによって治療効果が得られれば、手術の範囲を小さくすることが十分に可能であると予想されます。

4) この治験で用いる抗がん剤について

(1)治療法の決め方について

この試験に参加することを同意していただいた場合は、CEF療法(5-FU/エピルビシン/シクロフォスファミド)に引き続いて、さらに①パクリタキセル/トラスツズマブを併用する治療法、または②ドセタキセル/トラスツズマブを併用する治療法のどちらかを受けていただくことになります。

あなたがどちらのグループになるかは、患者さんご自身や担当医師が決めるのではなく、「ランダムに決める方法」で決めます。検査結果などをもとに、2つのグループの患者さんが均等になるように五分五分の確率で決めることになります(下の図)。



結果的にこの試験に参加していただいた患者さん 100 人のうち 50 人が①の治療方法、50 人が②の治療方法になります。

患者さんご自身や医師が治療法を選べないことに対して、疑問を感じるかもしれませんが、それぞれに一長一短があってどちらが良いかわかっていない治療法を比べるためには最もよいと考えられており、世界中の臨床試験で採用されています。

どちらが優れた治療法であるかどうかは、それを調べるのがこの臨床試験の目的ですから、現時点

ではわかりません。最終的な結果が出るのは 2009 年頃の予定ですが、もしこの試験の途中で、どちらかの治療が明らかに良いといったことがわかったときには、その結果は担当医師を通じてお知らせします。

(2) CEF 療法 (5-FU/エピルビシン/シクロフォスファミド)

CEF 療法は乳がんに対して広く用いられている抗がん剤であり、またエピルビシンの 1 回投与量を増やすことにより、乳がんの腫瘍を縮小させる効果が高くなることが示されています。このため、今回は、エピルビシンの投与量を通常用いられる投与量(1 回あたり 75 mg/m²)よりも増量して(1 回あたり 100 mg/m²)投与します。点滴時間は 1 時間 30 分で 3 週に 1 回の間隔で合計 4 回行います。エピルビシンの増量に伴い、特に副作用が強くなるという報告は今のところありませんが、白血球減少や口内炎が強くなる可能性があるため、白血球減少時の発熱等に十分な注意を払い治療を行います。

(3) トラスツズマブについて

トラスツズマブは HER2 と呼ばれる蛋白をたくさん作るタイプの癌細胞と戦うように作られました。トラスツズマブは抗体の一種で、ウイルスなどの感染から身体を守るために、自然に体内で産生される抗体と似ています。トラスツズマブは HER2 を認識し結合して、癌細胞の増殖を抑えたり、癌細胞を死滅させたりすることにより、効果を発揮すると考えられています。この HER2 蛋白がたくさんある (HER2 陽性) がんはトラスツズマブの治療に反応しますが、HER2 が少ない癌では反応しないと考えられています。

トラスツズマブは、「乳房以外の臓器に転移のある HER2 陽性乳がん」の患者さんへの適応で既に承認されている注射剤です。これらの患者さんでは、一定の割合で明らかな抗腫瘍効果が認められ、癌が小さくなることが確認されています。また、パクリタキセルやドセタキセルなどの化学療法剤と併用すると、腫瘍を小さくする効果を高めることが分かっています。

(4) CEF 療法に引き続いて行われる化学療法について

乳がんの術前化学療法において、CEF 療法に引き続いて、パクリタキセルやドセタキセルなどの化学療法を行うことにより、乳がんを縮小させる効果が高まったと報告されています。ただし、現時点では、パクリタキセルやドセタキセルのどちらが乳がんを縮小させる効果が高いのか解っていません。さらに、「HER2 蛋白陽性の乳がん」に対する術前化学療法において、これらのパクリタキセルやドセタキセルに(3)で説明いたしましたトラスツズマブを併用することにより乳がんを縮小させる効果がより高まったとの報告があります。このため、今回の治験では、トラスツズマブとそれぞれ、パクリタキセル、ドセタキセルの併用治療を用います。

①パクリタキセル/トラスツズマブを併用する治療法について

パクリタキセルは点滴時間 1 時間 30 分、週 1 回点滴を合計 12 回、トラスツズマブは点滴時間 1 時間 30 分、3 週 1 回点滴を合計 4 回行います。パクリタキセルとトラスツズマブを同時に行う際には点滴時間は 3 時間となります。

②ドセタキセル / トラスツズマブを併用する治療法について

ドセタキセルは点滴時間 1 時間 30 分、3 週 1 回点滴を合計 4 回、トラスツズマブは点滴時間 1 時間 30 分、3 週 1 回点滴を合計 4 回行います。このため、1 回の点滴時間は 3 時間です。

5) 治験中の診察・検査スケジュールについて

(1) CEF療法 (C) +パクリタキセル/トラスツズマブ併用療法 (PT)

コース	前	C1			C2			C3			C4			PT1			PT2			PT3			PT4			手術前		
		週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		23	24
治療	CEF療法		↓			↓			↓			↓																
	パクリタキセル														↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
	トラスツズマブ														↓			↓			↓				↓			
検査	採血	●	●			●			●			●			●			●			●			●				
	乳房X線	●																										●
	心電図	●													…… 必要に応じて実施……													
	心臓超音波	●													…… 必要に応じて実施……													
診察	●	●			●			●			●			●	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●

(2) CEF療法 (C) +ドセタキセル/トラスツズマブ併用療法 (DT)

コース	前	C1			C2			C3			C4			DT1			DT2			DT3			DT4			手術前		
		週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		23	24
治療	CEF療法		↓			↓			↓			↓																
	ドセタキセル														↓			↓			↓				↓			
	トラスツズマブ														↓			↓			↓				↓			
検査	採血	●	●			●			●			●			●			●			●			●				
	乳房X線	●																										●
	心電図	●													…… 必要に応じて実施……													
	心臓超音波	●													…… 必要に応じて実施……													
診察	●	●			●			●			●			●	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●

●：予定日に行います。▲：患者さんの体調など、必要に応じて行います。

治験中は、貧血や白血球などを調べる末梢血球数検査、肝臓や腎臓の働きを調べる生化学検査などを定期的に受けていただきますが、これらの検査は他の治療法を受けている時でも行うものです。この治験に参加することによって新たな検査が増えることはありません。

6) 予測される副作用

1) 副作用の内容

今回の治験で用いられる乳がんの術前化学療法の頻度を以下に示します。

(1) CEF療法 x 4 コースに引き続いてパクリタキセル週1回±トラスツズマブ x 12 コースにおいて認められた副作用

国立がんセンター中央病院で実施された乳がん 53 例の患者さんにおいて認められた副作用は以下の通りです。このうち、11 例は HER2 蛋白陽性の乳がんパクリタキセル週1回/トラスツズマブ併用療法を受けました。全ての患者さんに脱毛は認められましたが、重症の副作用は認められませんでした。トラスツズマブ併用による副作用の増強は見られず、また心不全などの心臓の副作用もありませんでした。

【副作用の頻度(%)】

	軽度		中等度	
	CEF	PTX+/-T	CEF	PXT+/-T
好中球減少	34	36	19	38
貧血	51	53	13	21
肝機能障害	55	25	9	8
発熱	32	0	4	0
悪心	68	17	38	0
嘔吐	26	8	22	0
食欲不振	26	2	2	0
粘膜炎	68	17	2	0
味覚障害	21	23	0	0
だるさ	57	26	0	0
血管炎	23	11	8	0
発疹	9	28	0	0
浮腫	0	15	0	2
手足のしびれ	0	62	0	25
関節痛	8	42	0	6
爪の変化	38	17	0	8

CEF: 5-FU/エピルビシン/シクロフォスファミド x 4 コース

PXT+/-T: パクリタキセル週 1 回±トラスツズマブ x 12 コース

(2) CEF 療法 x 4 コースに引き続いてドセタキセル 3 週 1 回 x 4 コースにおいて認められた副作用

国内の多施設共同により実施された乳がん 79 例の患者さんにおいて認められた血液毒性以外の副作用は以下の通りです。中等度以上の血液毒性の頻度は、CEF 療法では、好中球減少 50.6%、発熱性好中球減少 19%、ドセタキセル療法では、好中球減少 30.8%、発熱性好中球減少 3.8%でした。全ての患者さんに脱毛は認められましたが、重症の副作用は認められませんでした。

【副作用の頻度(%)】

	軽度	中等度
悪心	63	22
嘔吐	39	18
口内炎	26	12
浮腫	22	10
手足のしびれ	32	6
関節痛・筋肉痛	30	3
爪の変化	18	1

今回の治験と同様に乳がんの術前化学療法においてドセタキセルとトラスツズマブを併用した際の副作用を検討した報告は今までにありません。HER2 蛋白陽性の再発した乳がんに対するドセタキセル単

独とドセタキセル/トラスツズマブ併用の比較試験では、トラスツズマブ併用による副作用の増強は特に認められませんでした。また、トラスツズマブによる心不全などの心臓に対する副作用の増強は認められませんでした。

(3)トラスツズマブによる副作用

①初回点滴時に起こりやすい副作用

トラスツズマブの副作用は初回点滴時に最も起こりやすく、発熱と寒気の他、頻度は低いのですが、疼痛、脱力、嘔気が起こることがあります。非常にまれですが、息切れ、血圧低下、喘鳴（呼吸をする時にゼーゼーいう）、気道の狭窄、動悸、呼吸困難といった症状が起こることがあります。まれに、じん麻疹や気管浮腫などのアレルギー反応が起こることがあります。これらの副作用は、点滴を開始してから2時間30分以内に起こることが多いのですが、トラスツズマブ点滴が終了した後しばらくしてから起こる場合もあります。何らかの異常を感じた時は、担当医師にお知らせ下さい。これらのほとんどは、トラスツズマブの初回投与の際に起きています。2回目以降のトラスツズマブ投与では、少数の患者さんに同様の症状が起こりましたが、ほとんどが軽い症状でした。これらの副作用により死に至ることがまれにありましたが（10,000人に4人の割合）、全員が進行した乳がんのために呼吸器系に合併症のある患者さんでした。担当医師はあなたの状態をよく観察し、このような副作用が見られた場合も適切な治療をします。

②心臓に関する副作用

HER2 蛋白陽性の乳がん再発の患者さんに対してトラスツズマブを投与したところ、投与中に心不全を起こし、投与を中止した患者さんもいました。心不全を起こした患者さんの多くは、トラスツズマブと化学療法剤（ドキソルビシン（アドリアシン®）あるいはエピルビシン（ファルモルビシン®））が同時に投与（併用）されていました。これらの化学療法剤はいずれも心臓に障害を与えることが知られており、トラスツズマブとこれらの化学療法剤を同時に投与したことにより、心臓障害を引き起こす可能性が増したと考えられます。今回の治験ではパクリタキセル、あるいはドセタキセルとトラスツズマブを併用しますので心機能障害の可能性は低いと予想されます。ただし、心臓障害が知られているエピルビシンの投与終了後にトラスツズマブを投与するため、心臓障害を引き起こす可能性が増すことも考えられますので、本治験では定期的に心臓の検査を行い、もし心臓に障害の徴候が認められた場合には、あなたの担当医師が検討した上でトラスツズマブの投与を中止します。また、もし心臓にこのような徴候が現れた時は、必要な治療を行います。

トラスツズマブの投与により、あなたにもこれらの副作用が起こるかも知れません。また、軽い副作用もあれば重い副作用もあるかもしれません。これらの副作用の多くは一時的なもので、投与を中止または延期することにより消失・回復します。また、極めてまれな副作用や今までに知られていない副作用が生じる可能性もあります。あなたが点滴中または点滴後に何らかの異常を感じた場合は、適切な治療を開始しますので、担当医師に報告して下さい。必要に応じて副作用の苦痛を和らげるよう対処します。

③伝達性海綿状脳症（TSE*）に関して

トラスツズマブは、ウシの脾臓から採られた一部の成分を含む「生産培地」を用いて製造されたも