

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⁵¹⁻⁵⁵⁾。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示されている⁵⁶⁾。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⁵⁷⁾。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 mg/m² 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⁵⁶⁾。

本治験では、anthracycline 系薬剤として EPI を選択し、EPI 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⁵⁶⁾。なお、sequential に taxane 系薬剤を投与することにより最も高い pCR 率が得られる anthracycline 系薬剤の投与コース数は 4 コースであるため^{17,19,20)}、CEF 療法の治療コース数は 4 コースに設定した。

2.4.4. 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表 3 に示す通りであった⁵⁸⁾。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。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、PTX 1 回投与量の減量は行わないことと規定されていた。

表 3) 術前化学療法 CEF x 4→PTX 週 1 回 x 12 における有害事象の頻度

Grade	NCI-CTC Grade (ver 2.0) により評価							
	0		1		2		3	
	CEF	PTX*+/-T**	CEF	PTX+/-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、3 名の発熱の原因は不明であった。

2) Carboplatin (AUC5) day 1/ Paclitaxel 80 mg/m² day1, 8, 15 / q3weeks の有害事象

国内で実施された卵巣がん、卵管がん、および腹膜がんに対する初回化学療法として CBDCA AUC 6(day 1) / PTX 80 mg/m² day 1, 8, 15 / 3 週間隔投与を 6~9 コース施行した際の有害事象について、grade 3/ 4(NCI-CTC Grade (Ver 2.0))の頻度は、312 例中、好中球減少 92%、血小板減少 44%、貧血 69%、発熱性好中球減少 9%、および知覚性末梢神経障害 23%であった⁵⁰。60%が化学療法を 6 コース以上受け、76%が少なくとも 1 コース以上の治療スケジュールを延期、さらに 48%が少なくとも 1 コース以上の投与量減量を行った。なお、この試験では、day 1 の好中球数 1,500/mm³未滿、あるいは血小板数 7.5 万/mm³未滿、または、day 8、15 の好中球数 500/mm³未滿、あるいは血小板数 5 万/mm³未滿の場合、投与スケジュールを延期した。さらに、好中球減少、あるいは血小板減少が遷延した場合に投与量を減量した。本試験で用いる CBDCA AUC 5 (day 1) / PTX 80 mg/m² day 1, 8, 15 / 3 週間隔投与で認められる主な有害事象は、好中球減少、血小板減少、および貧血と予想される。国内で実施された JGOG3016 では、CBDCA 投与量は AUC 6 であるが、本試験では、AUC 5 と投与量が少ないこと、さらに化学療法の投与コースについて、JGOG3016 では 6~9 コースが施行されており、本試験では 4 コースが投与されるため、貧血、および血小板減少遷延は JGOG3016 よりも軽度であることが予想される。さらに、JGOG3016 で

用いられた好中球数、および血小板数に応じた投与スケジュール延期、投与量減量の規準を用いれば、本試験で用いる CBDCA/weekly PTX 併用レジメンは安全に投与可能と考えられる。

2.4.5. 乳がん術前化学療法における anthracycline 系と taxane 系薬剤の投与順序

乳がん術前化学療法における anthracycline 系と taxane 系薬剤の投与順序については、比較試験が行われておらず、いずれの薬剤を先に投与するレジメンの治療効果が優れているか不明である^{16,19)}。また、anthracycline→taxane、あるいは taxane→anthracycline の投与順序により有害事象の頻度や重篤度に明らかな相違は認められていない。本試験では、試験治療群に用いる CBDCA/weekly PTX 併用療法において、好中球減少や血小板減少などの骨髄抑制が増強される可能性があることより、anthracycline 系と taxane 系薬剤の投与順序は、標準治療群を weekly PTX→CEF、試験治療群を CBDCA/weekly PTX→CEF とし、taxane 系薬剤を先行投与するレジメンを採用した。

2.5. 予想される利益と不利益

2.5.1. 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¹⁰⁻¹⁴⁾。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^{10,24)}。この結果より、術前化学療法において pCR 率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³⁾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。

予想される利益は、pCR 率の向上による予後改善の可能性、腫瘍縮小による乳房温存率の向上の可能性である。

2.5.2. 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 weekly PTX→CEF 投与群を受ける場合は、現時点で HER2 過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法における標準的治療レジメンと考えられるため、特に不利益は被らないと考えられる。ただし、PTX は週 1 回投与のため、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。なお、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。

- ・ CBDCA/weekly PTX→CEF 投与群を受ける場合は、標準治療群である weekly PTX→CEF 投与と比較して、好中球減少、血小板減少や貧血などの骨髄抑制が増強される可能性があり、これらの有害事象のため、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、治療効果が標準治療群よりも劣る可能性がある。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、CBDCA による過敏性反応や CBDCA/PTX、および 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「12. 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。

全体で考えた場合、ベネフィット/リスクバランスは、本試験で認められる有害事象については骨髄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. 6. 薬剤情報

本試験で使用する薬剤（Carboplatin、Paclitaxel、Epirubicin、Cyclophosphamide、5-fluorouracil）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. 6. 1. 試験薬名 Carboplatin

1) 一般名 カルボプラチン (Carboplatin)

化学名：cis-Diammine(1, 1-cyclobutanedicarboxylato) – platinum (II)

2) 主な有害事象

- ・ 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、便秘、口渇
- ・ 腎臓：血尿、蛋白尿、乏尿
- ・ 過敏症：発疹、そう痒感
- ・ 精神神経系：末梢神経障害（しびれ等）、頭痛、耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安
- ・ 肝臓：ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇

- ・ 循環器：頻脈、心電図異常（期外収縮）、心悸亢進
- ・ 電解質：血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、抗利尿ホルモン分泌異常症候群
- ・ 皮膚：脱毛、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患
- ・ その他：全身倦怠感、発熱、浮腫、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆

3) 使用上の注意

- ・ 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等が現れることがあるので、末梢血球数の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。
- ・ ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・ 脳梗塞（0.1%未満）：脳梗塞が現れることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- ・ 急性腎不全（0.1%未満）：急性腎不全等が現れることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・ 麻痺性イレウス（0.1%未満）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺が現れた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- ・ 間質性肺炎（0.1%）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ・ 溶血性尿毒症症候群（頻度不明）：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群が現れることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・ 心筋梗塞、うっ血性心不全（頻度不明）：心筋梗塞、うっ血性心不全が現れることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2.6.2. 薬剤の供給

本治験で用いる薬剤について、Carboplatin は Bristol-Myers 株式会社から治験薬として無償提供される。なお、術前化学療法に用いる、Paclitaxel、Epirubicin、Cyclophosphamide、5-fluorouracil は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
- 2) 臨床病期(日本乳癌学会 乳癌取扱い規約 第 16 版 2008 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。
なお、対象となる病変以外に非浸潤がん(Ductal carcinoma in situ: DCIS)がある場合は、許容とする。
①乳腺超音波にて腫瘍径 2.1cm 以上の患者
②乳腺超音波にて腫瘍径 2.1cm 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 過剰発現のない乳がんであることが確認された患者 (IHC で 0、1+、あるいは FISH (蛍光 in situ ハイブリダイゼーション) 陰性)
- 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 70 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 7 日以内の直近検査)

・ 好中球数	1,500/mm ³ 以上
・ 血小板	100,000/mm ³ 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

 (ただし、心電図は登録前 28 日以内で可)
- 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) 妊娠、または授乳中、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(polyoxethylated castor oil)または polysorbate を溶媒とする薬剤に過敏性反応の既往のある患者
- 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
- 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めない。
- 9) その他、試験責任医師/試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

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
Hercep Test	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%未満のがん細胞の膜に部分的染色
2+	10%以上30%未満のがん細胞の膜に弱～中等度の全周染色
3+	30%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 2.2 未満を増幅陰性(FISH 陰性)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、米国臨床腫瘍学会の HER2 発現状況に関する検査のガイドライン(2007 年⁵⁹⁾)に従うこととする。

3.4. ホルモン受容体の発現状況の検査

3.4.1. 組織標本について

ホルモン受容体の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。24～48 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。ホルモン受容体の発現状況は浸潤部、および非浸潤部の両病巣を評価対象とするのが望ましい。

3.4.2. 免疫組織化学(IHC)染色検査について

IHC を実施する際には、陽性コントロール(予め陽性であることが確認されている標本)と陰性コントロール(一次抗体の代わりに一次抗体陰性コントロールを使用)スライドを検体と同時に染色すること。

市販されている抗 ER、および PgR 抗体の種類は以下の通りである。

抗体	製造/販売会社
1D5、および PgR636	ダコ・ジャパン
6F11、および 1A6	ベントナ・ジャパン
ER88、および PR88	バイオジェネックス/協和メテックス
自動免疫染色装置	製造/販売会社
Autostainer	ダコ・ジャパン
Benchmark	ロシュ・ダイアグノスティックス
i6000	バイオジェネックス/協和メテックス

染色状況の確認は、以下の手順にならない実施する。

- 1) 陽性、および陰性コントロールスライドの染色態度を観察し、手技、および試薬の性能を確認
- 2) 癌細胞の陽性所見のみを検索対象とし、正常あるいは良性病変は除外すること
- 3) 顕微鏡 4 倍対物レンズを用いて、癌細胞の陽性染色像、染色強度、陽性細胞率を観察
- 4) 次に 10 倍対物レンズに切り替え、陽性所見が核に局在しているかを確認し、細胞質のみに陽性を呈しているものは陰性と判定。

ホルモン受容体の発現状況について、IHC 検査の判定基準は、日本乳癌学会「適切なホルモンレセプター検索に関する研究」班による J-Score を用いる。

J-Score による判定基準

スコア	陽性細胞数
0	陰性
1	陽性細胞占有率 1%未満
2	陽性細胞占有率 1%以上 10%未満
3	陽性細胞占有率 10%以上

本試験では、J-Score 0、1、および 2 を「陰性」、J-Score 3 を「陽性」と判定する。

4. 治験への症例登録

4.1. 症例登録の手順

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 1)に必要事項を記入の上、症例登録センターに FAX にて登録を行う。

症例登録の連絡先と受付時間

症例登録センター

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

〒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 : CPP-dc@insti.kitasato-u.ac.jp

- ・ 症例登録センターでは、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。
- ・ 症例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、症例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。

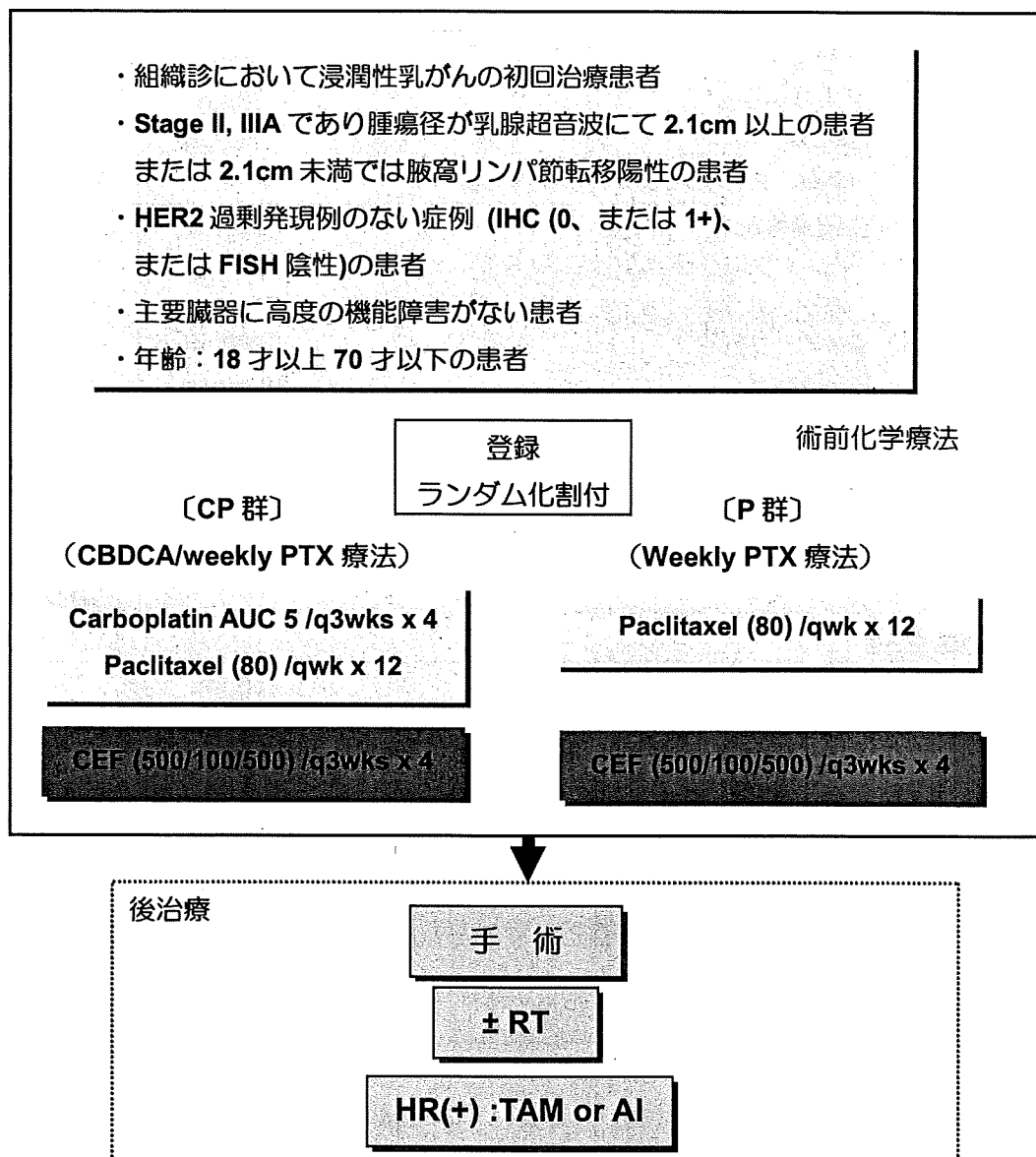
注 2) 術前化学療法開始後の登録は例外なく許容されない。

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、症例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 vs IIIA、③ホルモン受容体状況：ホルモン受容体陽性 (ER+および PgR+、ER+および PgR-、ER-および PgR+) vs ホルモン受容体陰性 (ER-および PgR-) 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)

シエーマ



登録後、割り付けられた治療群に従って、CBDCA/weekly PTX→CEF 療法、あるいは weekly PTX→CEF 療法のいずれかの投与を登録後 2 週間以内に開始する。

5.1、5.2 に示す各治療群の処方例を参考に、術前治療を行う。ただし、抗がん剤については、投与順序、投与量は処方例の通りとし、抗がん剤の投与時間は、CBDCA のみ処方例に記載した投与時間に従うこと。支持療法については、処方例を参考に併用を可とする。また、各コースの開始許容期間より遅れて投与を行う場合は、投与延期例としてとり扱う。

5. 1. CP 群 (CBDCA/weekly PTX→CEF) 療法

1) CBDCA/weekly PTX 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	生理食塩水 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)	50 mL 20mg 50 mg	15 分で点滴
②	生理食塩水 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)	50 mL 10 mg	15 分で点滴
③	5%ブドウ糖液 Paclitaxel	250 mL 80 mg/m²	60 分で点滴
④	塩酸グラニセトロン 生理食塩水	1mg 50 mL	15 分で点滴
⑤	生理食塩水 Carboplatin	250 mL AUC 5	60 分±10 分 で点滴

Day 8, 15

①	生理食塩水 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)	50 mL 8 mg 50 mg	15 分で点滴
②	生理食塩水 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)	50 mL 10 mg	15 分で点滴
③	5%ブドウ糖液 Paclitaxel	250 mL 80 mg/m²	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。ただし、各コースの day 1、8、15 いずれも年末年始(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。

2) CEF 療法

CBDCA/weekly PTX 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**。**CBDCA/weekly PTX 療法 4 コース目における最終の weekly PTX 投与日 (day 15)より数えて 7~23 日目**の間に CEF 療法を開始する。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	24 mg 1mg 50 mL	15 分で点滴
②	Epirubicin 生理食塩水	100 mg/m² 50 mL	15 分で点滴
③	Cyclophosphamide 生理食塩水	500 mg/m² 100 mL	30 分で点滴
④	5-Fluorouracil 生理食塩水	500 mg/m² 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。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. P 群 (weekly PTX→CEF 療法)**1) weekly PTX 療法**

以下のレジメンを3回投与を1コースとして4コース繰り返す。

以下に処方例を示す。

Day 1, 8, 15

① 生理食塩水 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)	50 mL 8 mg 50 mg	15 分で点滴
② 生理食塩水 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)	50 mL 10 mg	15 分で点滴
③ 5%ブドウ糖液 Paclitaxel	250 mL 80 mg/m²	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。ただし、各コースの day 1、8、15 いずれも年末年始(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。

2) CEF 療法

weekly PTX 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。Weekly PTX 療法 4 コース目における最終の weekly PTX 投与日(day 15)より数えて 7~23 日目の間に CEF 療法を開始する。 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	24 mg 1 mg 50 mL	15 分で点滴
② Epirubicin 生理食塩水	100 mg/m² 50 mL	15 分で点滴
③ Cyclophosphamide 生理食塩水	500 mg/m² 100 mL	30 分で点滴
④ 5-Fluorouracil 生理食塩水	500 mg/m² 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。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. 3. 術前化学療法中の抗がん剤投与量の計算について

1) 抗がん剤の投与量算出に用いる体表面積

Paclitaxel、Epirubicin、Cyclophosphamide、および 5-Fluorouracil の投与量算出に用いる体表面積は Du Bois の式とする。(Appendix 2)

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

2) 抗がん剤の投与量算出に用いる体重

- ・ 初回投与量は以下の体重を用いて計算する。

CBDCA/weekly PTX 療法、および Weekly PTX 療法：「登録時」の体重

CEF 療法：「CEF 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。

3) CBDCA 投与量の算出

CBDCA の投与量は、Calvert の計算式を用いて算出する⁶⁰⁾。

CBDCA 投与量(mg/body)= 目標 AUC (本試験では 5) x (糸球体濾過率(GFR) + 25)

GFR は、血清クレアチニン値を用いた Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニン・クリアランスで代用する⁶¹⁾。

女性のクレアチニン・クリアランス (ml/min)

$$= 0.85 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)} / (72 \times \text{血清クレアチニン(mg/dL)})$$

血清クレアチニンについては酵素法により測定し、術前化学療法開始前 1 週間以内に測定された登録時の値を用いることとする。年齢および体重は登録時のものを使用する。原則として、術前化学療法開始後には、クレアチニン値の変動による補正は行わない。

なお、Carboplatinの投与量をAUC4へ減量する際には、登録時のクレアチニン値を用いて投与量の算出を行う。(☞減量規準6. 1. 2 2)の(a))

算出されたCBDCA投与量は**1000mg/body** を上限量とし、それ以上の投与量が算出された場合はすべて1000mg/body とする。

(例：算出投与量 1100 mg/body→実投与量 1000 mg/body)

4) 実投与量を計算する際の、切り捨てについて

算出された抗がん剤の投与量は、**10 mg 単位(1 の位を四捨五入)**で決定する。

(例：算出投与量 212 mg/body→実投与量 210 mg/body)

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

CBDCA/weekly PTX 療法、weekly PTX 療法、および CEF 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、-2 とする。なお、各治療群において減量は 2 段階（ただし、CBDCA の減量は 1 段階）とし、2 段階減量後も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)の④）

また、一度、減量を行った場合、再増量は行わない。

6. 1. 2. CBDCA/weekly PTX 療法の治療変更規準

1) CBDCA/weekly PTX 療法のコース開始規準

(a) コース開始日(day 1)の開始規準

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「コース開始日(day 1)の CBDCA/weekly PTX 療法開始規準」を全て満たすことを確認の上、CBDCA、PTX の投与を行う。「CBDCA/weekly PTX 療法開始規準」を全て満たさなければ、CBDCA、PTX 共に投与を延期する。なお、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、術前化学療法を中止する。

（☞中止規準 6. 2. 2)の①、および②）

延期後、**16 日**以内にコース開始規準を満たせば、CBDCA、PTX の投与を開始する。その際の CBDCA、および PTX の投与量については、6. 1. 2. 2) CBDCA/weekly PTX 療法の減量規準に従い減量する。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）

「コース開始日(day 1)の CBDCA/weekly PTX 療法開始規準」

- ① 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 100,000 /\text{mm}^3$
- ③ 前コースで認められた因果関係が否定できない有害事象のうち脱毛症、神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)、および静脈炎以外の全ての非血液毒性が grade 1 以下に回復
- ④ 前コースで認められた因果関係が否定できない神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)が grade 2 以下に回復

(b) 各コース中(day 8, 15)の weekly PTX の開始規準

1 コース目以降、各コース中の PTX 投与日に以下の「各コース中(day 8, 15)の weekly PTX の開始規準」を全て満たすことを確認の上、PTX の投与を行う。「各コース中(day 8, 15)

の weekly PTX の開始規準」を全て満たさなければ、PTX 投与を延期する。

延期後、9 日以内にコース開始規準を満たせば、PTX の投与を開始する。その際の PTX の投与量については、6. 1. 2. 2) CBDCA/weekly PTX 療法の減量規準に従い減量する。延期 9 日を超えても各コース中(day 8, 15)の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)

「各コース中(day 8, 15)の weekly PTX の開始規準」

- ① 好中球数 $\geq 500 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
- ③ 神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)が grade 2 以下

2) CBDCA/weekly PTX 療法の減量規準

(a) 神経障害以外の減量規準

CBDCA/weekly PTX 療法中に、以下の「CBDCA/weekly PTX 療法減量規準 (神経障害以外)」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、以降の投与より「CBDCA/weekly PTX 療法減量レベル(神経障害以外)」に従い、CBDCA の投与量を 1 レベル減量する。レベル-1 (AUC4) へ減量後、以下の「CBDCA/weekly PTX 療法減量規準 (神経障害以外)」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を認めた場合、術前化学療法を中止する。(☞中止規準 6. 2. 2)の④)

「CBDCA/weekly PTX 療法減量規準 (神経障害以外)」

- ① 発熱性好中球減少症 (好中球数 $< 1,000 /\text{mm}^3$ 、かつ発熱 38°C 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 CBDCA 投与予定日、または前日の好中球数 $< 1,000 /\text{mm}^3$
- ⑤ CBDCA 投与予定日、または前日の血小板数 $< 75,000 /\text{mm}^3$
- ⑥ 以下のいずれかの非血液毒性が grade 3 を認めた場合。
 - ・ 感染
 - ・ 発熱 (grade 3 以上の好中球減少なし)
 - ・ 体重減少/増加
 - ・ 下痢
 - ・ 悪心
 - ・ 嘔吐

「CBDCA/weekly PTX 療法減量レベル (神経障害以外)」の CBDCA 減量レベル

	レベル 0 (全量)	レベル -1
CBDCA	AUC 5	AUC 4

(b) 神経障害による CBDCA/weekly PTX 療法における PTX の減量規準

CBDCA/weekly PTX 療法の投与開始当日、およびコース中(day 8, 15)に **grade 2 以上の神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)**を認めた場合は、以下の「神経障害による CBDCA/weekly PTX 療法における PTX 減量レベル」に従い、以降の投与より、PTX 投与量の減量を行う。PTX の投与量を 70 mg/m^2 (レベル-1) へ減量後に、再度 grade 2 以上の神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)を認めた場合は、 60 mg/m^2 (レベル-2) への減量を行う。なお、PTX は 60 mg/m^2 (レベル-2) を超えて減量を行わず、「コース開始日(day 1)の CBDCA/weekly PTX 療法開始規準」、および「各コース中(day 8, 15)の weekly PTX の開始規準」を満たしていれば、PTX 投与を継続する。

「神経障害による CBDCA/weekly PTX 療法における PTX 減量レベル」

	レベル 0 (全量)	レベル -1	レベル -2
PTX	80 mg/m^2	70 mg/m^2	60 mg/m^2

6. 1. 3. weekly PTX 療法の治療変更規準**1) weekly PTX 療法のコース開始規準****(a) コース開始日(day 1)の開始規準**

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「コース開始日(day 1)の weekly PTX 療法開始規準」を全て満たすことを確認の上、PTX の投与を行う。「weekly PTX 療法開始規準」を全て満たさなければ、PTX の投与を延期する。なお、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、術前化学療法を中止とする。(☞中止規準 6. 2. 2)の①、および②)

延期後、16日以内にコース開始規準を満たせば、PTX の投与を開始する。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)

「コース開始日(day 1)の weekly PTX 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有害事象のうち脱毛症、神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)、および静脈炎以外の全ての非血液毒性が全て grade 1 以下に回復
- ④ 前コースで認められた因果関係が否定できない神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)が **grade 2 以下に回復**

(b) 各コース中(day 8, 15)の weekly PTX の開始規準

1コース目以降、各コース中の PTX 投与日に以下の「各コース中(day 8, 15)の weekly PTX の開始規準」を満たすことを確認の上、PTX の投与を行う。「各コース中(day 8, 15)

の weekly PTX の開始規準」を満たさなければ、PTX 投与を延期する。

延期後、9 日以内にコース開始規準を満たせば、PTX の投与を開始する。その際の PTX の投与量については、下記の「weekly PTX 療法における PTX の減量規準」に従い減量する。延期 9 日を超えても各コース中(day 8, 15)の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)

「各コース中(day 8, 15)の weekly PTX の開始規準」

神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)が grade 2 以下

2) weekly PTX 療法における PTX の減量規準

Weekly PTX 療法の投与開始当日、およびコース中(day 8, 15)に **grade 2 以上の神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)**を認めた場合は、以下の「weekly PTX 療法における PTX 減量レベル」に従い、以降の投与より PTX 投与量の減量を行う。PTX の投与量を 70 mg/m² (レベル-1) へ減量後に、再度 grade 2 以上の神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)を認めた場合は、60 mg/m² (レベル-2) への減量を行う。なお、PTX は 60 mg/m² (レベル-2) を超えて減量を行わず、「コース開始日(day 1)の weekly PTX 療法開始規準」、および「各コース中(day 8, 15)の weekly PTX の開始規準」を満たしていれば、PTX 投与を継続する。

「weekly PTX 療法における PTX 減量レベル」

	レベル 0 (全量)	レベル -1	レベル -2
PTX	80 mg/m ²	70 mg/m ²	60 mg/m ²

6. 1. 4. CEF 療法の治療変更規準

1) CEF 療法のコース開始規準

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、Cyclophosphamide、Epirubicin、5-Fluorouracil 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。

CBDCA/weeklyPTX 療法、あるいは weekly PTX 療法の 4 コース目における**最終の weekly PTX 投与日(day 15)より数えて 7～23 日目の間に「CEF 療法開始規準」**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 2 コース目以降については、次コース開始予定日より、16 日以内に「CEF 療法開始規準」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 $\geq 100,000 / \text{mm}^3$
- 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症、神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)、および静脈炎以外の全ての非血液毒性が grade 1 以下に回復
- ④ 神経障害(末梢性感覚、および運動性ニューロパチー)が grade 2 以下に回復

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、以降の投与より、投与量を 1 レベル減量する。レベル-1 に減量後、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を認めた場合、次コースから、投与量を 1 レベル減量(レベル-2)する。レベル-2 へ減量後、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を認めた場合、術前化学療法を中止する。(☞中止規準 6. 2. 2)の④)

「CEF 療法減量規準」

- ① 発熱性好中球減少症 (好中球数 $< 1,000 / \text{mm}^3$ 、かつ発熱 38°C 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 $< 75,000 / \text{mm}^3$
- ⑤ 以下のいずれかの非血液毒性が grade 3 を認めた場合
 - ・ 感染
 - ・ 発熱 (grade 3 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	レベル -2
CPA	500 mg/m ²	500 mg/m ²	500 mg/m ²
EPI	100 mg/m ²	75 mg/m ²	60 mg/m ²
5-FU	500 mg/m ²	500 mg/m ²	500 mg/m ²