

0. 2. 目的

手術可能乳がんを対象とした術前化学療法において、Carboplatin 3 週 1 回/Paclitaxel 週 1 回併用→Cyclophosphamide/Epirubicin/5-Fluorouracil (CEF 療法)の病理学的完全奏効率 (pCR 率) を標準的治療である Paclitaxel 週 1 回→CEF 療法とランダム化比較し、Carboplatin の臨床的有用性を評価する。

0. 3. 対象症例

0.3.1. 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。ただし、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

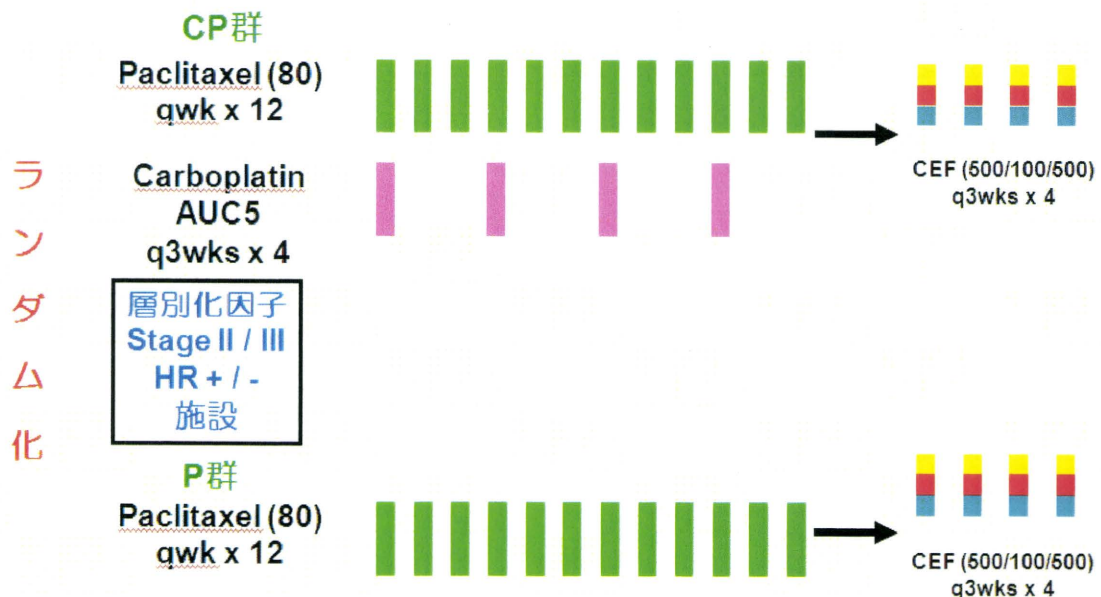
- 5) 本人より文書による同意 (Informed Consent) が得られた患者。ただし、患者が未成年 (20 歳未満) の場合は、患者の代諾者の同意を得ること。

0.3.2 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対応する病変は重複がんを含めない。
- 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：220 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：2010 年 2 月～ 2013 年 2 月

0. 6. 薬剤の供給

Carboplatin は Bristol-Myers Squibb 株式会社から治験薬として無償提供される。術前化学療法に用いる Epirubicin、Cyclophosphamide、5-Fluorouracil、および Paclitaxel は市販の薬剤を用いる。

0. 7. 評価規準

有害事象の評価：CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) , 日本語訳 JCOG 版⁶²⁾

0. 8. 治験調整医師、Carboplatin 治験調整事務局

治験調整医師 藤原康弘

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 7064、2264

FAX: 03-3542-2585 E-mail: yfujiwar@ncc.go.jp

Carboplatin 治験調整事務局 安藤正志／笠井宏委

独立行政法人国立がんセンター中央病院 乳腺科・腫瘍内科／臨床支援室

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 7081、2264

FAX: 03-3547-5280 E-mail: Carboplatin_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について	14
2.3. 乳がんに対する Carboplatin について.....	16
2.4. 本試験の治療レジメンの設定根拠について.....	17
2.5. 予想される利益と不利益	21
2.6. 薬剤情報	22
3. 症例選択規準	23
3.1. 適格規準	23
3.2. HER2 の発現状況の検査方法	25
4. 試験への登録	26
4.1. 登録の手順.....	26
4.2. ランダム割付と割付調整因子	28
5. 治療計画（術前化学療法）	29
5.1. Carboplatin/weekly PTX 群 (CBDCA/weekly PTX→CEF 療法).....	30
5.2. weekly PTX 群(weekly PTX→CEF 療法).....	32
5.3. 術前化学療法中の抗がん剤投与量の計算について.....	33
6. 治療変更（休薬・減量）規準・中止規準	34
6.1.術前化学療法の休薬および減量規準	34
6.2. 試験中止の規準.....	39
6.3. 試験の完了/中止日	39
7. 併用療法・支持療法.....	40
7.1. 許容される併用療法・支持療法.....	40
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	43
8.1. 登録前(治療前)評価項目および観察項目	43
8.2. 化学療法中の検査と評価	44
8.3. 手術療法施行例の評価項目.....	46
8.4. 術前化学療法完了または中止後の有害事象の評価について.....	47
8.5. 追跡調査	47
9. 後治療	48
9.1. 手術療法	48
9.2. 術後放射線療法.....	49

9. 3. 術後内分泌療法.....	49
10. 効果判定、および手術療法後の病理標本作製.....	50
10. 1. 病理学的効果判定.....	50
10. 2. 臨床的效果判定.....	52
10. 3. 無再発生存期間の定義.....	53
11. データ収集.....	53
11. 1. 症例報告書.....	53
11. 2. 原資料の特定.....	54
12. 有害事象の報告.....	55
12. 1. 臨床検査値の異常.....	55
12. 2. 規制当局への報告義務のある有害事象.....	55
12. 2. 1. 重篤な有害事象.....	55
12. 3. 重篤な有害事象が発生した場合の報告手順.....	57
12. 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.....	58
13. 統計学的事項.....	58
13. 1. 解析の対象となる被験者の選択.....	58
13. 2. 統計解析手法.....	59
13. 3. 目標症例数および症例集積期間.....	60
13. 4. 欠落、不採用および異常データの取り扱い手順.....	61
13. 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.....	61
14. 倫理的事項と Good Clinical Practice (GCP).....	61
14. 1. 倫理的事項.....	61
14. 2. 治験の中止規準と手順.....	64
14. 3. 補償について.....	64
14. 4. Carboplatin の管理.....	64
15. モニタリングと監査.....	61
15. 1. モニタリング.....	65
15. 2. 監査.....	66
16. 研究組織.....	66
17. 研究成果の発表.....	68
18. 本治験の grant support.....	68
19. 参考文献.....	69

Appendix

Appendix 1 症例登録用紙

Appendix 2 体表面積表 (Du Bois 式)

Appendix 3 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 16 版)

Appendix 4 ECOG の Performance Status Grade の日本語訳版

Appendix 5 Study Calender

治験実施計画書別冊 (治験実施体制)

1. 試験の目的とエンドポイント

1.1. 目的

手術可能乳がんを対象とした術前化学療法において、Carboplatin 3 週 1 回/Paclitaxel 週 1 回併用→Cyclophosphamide/Epirubicin/5-Fluorouracil (CEF 療法)の病理学的完全奏効率 (pCR 率) を標準的治療である Paclitaxel 週 1 回→CEF 療法とランダム化比較し、Carboplatin の臨床的有用性を評価する。

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 10.3 参照)

2) 臨床的奏効率

全適格例を分母とし、10.2.3.の効果判定が CR+PR 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。

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16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⁾。乳がんとして診断された症例の約9割は遠隔転移のないI-III C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-IIIA期乳がんは外科的切除により約6割の症例で治療が得られるが、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療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 A乳がんの術後には、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 A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)においては、閉経前症例に対しては、術後に Tamoxifen を 5 年間投与、一方、閉経後症例に対しては、術後にアロマターゼ阻害剤を 5 年間投与するのが標準的治療である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 III B 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¹⁰⁻¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁴⁻²³⁾。

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、さらに腋窩リンパ節転移陰性の症例は、そうでない症例と比較して無再発生存期間が長かった^{10,24)}。なお、術前化学療法後の原発巣の病理学的評価について、腫瘍が完全に消失した症例と非浸潤がんが残存している症例では無再発生存期間に有意な差は認められなかった²⁵⁾。これらの検討より、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²⁶⁾。

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と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。また、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の検討では、リンパ節の同定率は 88%、および偽陰性率は 12%と報告されている²⁷⁾。このため、現時点では術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検をルーチンに施行することは勧められない。しかし、治療開始前に臨床的にリンパ節転移が認められない症例に対する術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検での偽陰性率は 5%未満と報告されている^{28,29)}。一方、同様の検討では、偽陰性率は 10.7%であり、偽陰性率は治療前の臨床的特徴(リンパ節転移状況、腫瘍径など)と相関しなかったと報告されている³⁰⁾。今までの検討より、治療開始前に臨床的にリンパ節転移が認められない症例に対しては、術前化学療法後、手術療法施行時にセンチネルリンパ節生検を施行することは許容されることが考えられている。

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、治療開始前、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、または手術療法施行時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。

2.2. 乳がん術前化学療法の治療レジメンについて

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¹⁹⁾。腫瘍径 1cm 以上の stage I-III A 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 率はそれぞれ、12.8%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)²⁰⁾。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 率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。また、anthracycline 系と taxane 系薬剤の併用レジメンも用いられているが^{18,22,23)}、anthracycline 系と taxane 系薬剤を sequential に投与するレジメンとの比較試験は行われておらず、現時点ではいずれの治療効果が高いのか不明である。今まで行われた anthracycline 系薬剤、および taxane 系薬剤を含む化学療法レジメンによる乳がん術前化学療法の pCR 率は 15~20%程度である (表 1)。

表 1) 今までに施行された anthracycline、および taxane 系薬剤を含む乳癌術前化学療法レジメンの第 II 相比較試験 (HER2 過剰発現の有無は問わない)

報告者	臨床病期	治療レジメン	症例数	pCR 率
Buzdar AU, et al ¹⁶⁾	cT1-3N0-1	PTX (250/q3wks) x 4	174	14%
		FAC (1000/50/500/q3wks) x 4		23%
Smith IC, et al ¹⁷⁾	T \geq 3cm or T4 or N2	CVAP x 4→DTX(100/q3wks)*	104	31%
		CVAP x 8*		15%
Diéras V, et al ²²⁾	T2-3N0-1	ADM/PTX (60/200/q3wks) x 4	200	16%
		ADM/CPA (60/600/q3wks) x 4		10.9%
Evans TR, et al ¹⁸⁾	T \geq 3cm or T4	ADM/DTX (50/75/q3wks) x 6	363	21%
		ADM/CPA (60/600/q3wks) x 6		24%
Green MC, et al ¹⁹⁾	T1-3N0-1	PTX (80/qwks)** x 12→FAC x 4	253	Node(+)
		PTX (225/q3wks) x 4→FAC x 4		29 vs 17% ⁺
				Node(-) 28 vs 15% ⁺
Bear HD, et al ²⁰⁾	T1c-3N0-1	AC (60/600/q3wks) x 4→Surgery	2210	12.8%
		ACx 4→DTX(100/q3wks x 4→Surgery		26.1% ⁺
		AC x 4→Surgery→DTX x 4		14.3%
von Minckwitz G, et al ²¹⁾	Stage II~IIc (T > 2cm)	DTX/ADM/CPA (75/50/500/q3wks) x 6***	1390	23.7%
		DTX/ADM/CPA x 8***		25.4%
Steger GG, et al ²³⁾	T1-4N0-2	EPI/DTX (75/75/q3wks) x 3	288	7.7%
		EPI / DTX 6		18.6% ⁺

* CAVP 療法 x 4 コース後の原発巣の腫瘍縮小効果が CR/PR の症例に対して

** Node positive に対しては、PTX 150/3 回投与/4 週間隔 x 4

*** DTX/ADM/CPA x 2 コース後の原発巣の腫瘍縮小効果が CR/PR の症例に対して

+p<0.05. 薬剤の投与量は mg/m²

ADM: doxorubicin, CPA: cyclophosphamide, DTX: docetaxel, F: 5-fluorouracil, P: predonine, PTX: paclitaxel, V: vincristine

2. 2. 2. 乳がん術前化学療法における治療効果向上の試み

最近では、乳がんの術前化学療法において、従来用いられてきた anthracycline 系、および taxane 系薬剤を含む化学療法レジメンよりも治療効果の向上が試みられている。まず、HER2 過剰発現乳がんに対しては、HER2 蛋白に対するモノクローナル抗体である trastuzumab と化学療法の併用により、pCR 率の向上が認められた³¹⁾。臨床病期 II から IIIc 期の乳がん(30%は HER2 過剰発現)に対する術前化学療法において DTX/ADM/CPA 併用 3 週間隔投与

(TAC 療法) x 2 コース施行し、超音波による診断で腫瘍縮小効果が no change の 622 例に対して、TAC 療法 x 4 コースと Vinorelbine/Capecitabine 併用 3 週間隔投与 x 4 コースのランダム化比較では、pCR 率はそれぞれ、5.3%、および 6.0%であり、anthracycline 系、および taxane 系薬剤による腫瘍縮小効果が不良であった症例に、引き続き Vinorelbine/Capecitabine 併用療法を追加した際の治療効果増強は認められなかった³²⁾。現在、HER2 過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法において、より pCR 率の高い化学療法レジメンの検索が行われているが、anthracycline 系、および taxane 系薬剤を組み合わせたレジメンを凌駕する化学療法は存在しない。

2. 3. 乳がんに対する Carboplatin について

2. 3. 1. Carboplatin について

Carboplatin(CBDCA)は、cisplatin(CDDP)のアナログ化合物で癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成およびそれに引き続く癌細胞分裂を阻害すると考えられている^{33,34)}。CBDCA は主に腎排泄性の薬剤であり、腎の糸球体濾過量と薬剤のクリアランスが比例するため、個々の症例の腎機能に基づいた投与量設定を用いられている³⁵⁾。さらに、taxane 系薬剤との併用により非小細胞肺癌や卵巣がんにおいて有用性が示され、白金製剤である CDDP に代わり汎用されている薬剤である³⁶⁾。

2. 3. 2. 乳がんに対する carboplatin について

乳がんに対する CBDCA は、進行・再発例に対して taxane 系薬剤との併用の臨床試験結果が報告されている(表 2)³⁷⁻⁴²⁾。進行・再発例に対する初回化学療法において、CBDCA/PTX 併用は anthracycline/PTX 併用と治療効果は遜色ないことが示されている⁴⁰⁾。また、HER2 過剰発現を有する進行・再発例に対しては、trastuzumab/PTX 併用における CBDCA の相乗効果が示されている⁴³⁾。

最近では、乳がんの 10~15%を占める triple negative 例(ホルモン受容体陰性(ER、および PgR)、HER2 過剰発現なし)⁴⁴⁾に対する白金製剤の有効性が示唆されている。化学療法歴のある進行・再発例に対する白金製剤 (CDDP、あるいは CBDCA)/vinblastine/mitomycin C 併用の retrospective な検討では、triple negative(34 例)、および非 triple negative(HER2 過剰発現なし、121 例)の奏効率は、41%、および 38%、無増悪生存期間中央値は、6、および 4 カ月(p=0.05)であった⁴⁵⁾。なお、triple negative 例は、HER2 過剰発現のない非 triple negative 例と比較して予後が不良であり⁴⁴⁾、trastuzumab や抗エストロゲン剤は無効であるため、治療効果を向上させる薬剤として白金化合物が期待されている。

HER2 過剰発現のない乳がん術前化学療法における白金製剤を含むレジメンの有効性を検討した報告は現時点で少ない。白金製剤 (CDDP、あるいは CBDCA) /epirubicin(EPI)

/5-fluorouracil(5-FU)による術前化学療法の retrospective な検討では、triple negative(17 例)、および非 triple negative(HER2 過剰発現なし、77 例)の臨床的 CR 率は、88%、および 51%($p<0.05$)であり、化学療法後に手術を受けた割合は、それぞれ、35%、および 70%、手術例中の pCR 率は、17%、および 9%であった⁴¹⁾。また、HER2 過剰発現なしの乳がん (T3/4)に対して、術前化学療法として CBDCA AUC6/DTX 75mg/m² x 4 コース施行した 25 例の pCR 率は 24%と報告されている⁴⁶⁾。

現時点で、乳がんに対する CBDCA の位置づけは、HER2 過剰発現例に対する taxane 系薬剤、trastuzumab との併用による相乗効果が認められる薬剤と見なされており、主に進行・再発例、および術前化学療法に用いられている^{43,47)}。

表 2) 今までに施行された進行・再発乳がんに対する carboplatin/taxane 系薬剤併用の臨床試験 (HER2 発現状況に関わらず)

報告者	対象	治療レジメン	症例数	奏効率	TTP (中央値)
Fountzilias G, et al ³⁷⁾	初回化学療法	PTX (175) / CBDCA (AUC6)/q3wks	66	54%	8.6M
Perez EA, et al ³⁸⁾	初回化学療法	PTX (200) / CBDCA (AUC6)/q3wks	53	62%	7.3M
Loesch D, et al ³⁹⁾	初回化学療法	PTX (135) / CBDCA (AUC2) day 1, 8, 15/4wks	95	62%	4.8M
Fountzilias G, et al ⁴⁰⁾	初回化学療法 (HER2+ 28%)	PTX (175) / CBDCA (AUC6)/q3wks x 6 PTX (175) / EPI (80) /q3wks x 6	327	41% 47%	TTF (10.8 vs 8.1M)* OS (22.4 vs 27.8M)
(第 III 相試験)					
Fountzilias G, et al ⁴¹⁾	初回化学療法 (HER2+ 30%)	PTX (175) / CBDCA (AUC6)/q3wks x 6 GEM (1000) day 1,8/DTX(75)/q3wks x 6 PTX(80)/qwks x ≥12	416	38% 46% 49%	TTP 11.5vs10.4vs11.4M OS 29.9vs26.9vs41.0M*
(第 III 相試験)					
Perez EA, Et al ⁴²⁾	初回化学療法	DTX (75) / CBDCA (AUC6)/q3wks	53	60%	9.6M

AUC: area under the curve (mg・min/mL), CBDCA: carboplatin, DTX: docetaxel, EPI: epirubicin, GEM: gemcitabine, OS: overall survival, PTX: paclitaxel, TTF: time to treatment failure, TTP: time to progression,

* $p<0.05$, 薬剤の投与量は mg/m²

2. 4. 本治験の治療レジメンの設定根拠について

2. 4. 1. 術前化学療法における paclitaxel 週 1 回療法

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 率が優れていたことが示されており¹⁹⁾、本治験における PTX の用法は、週

1回投与 x 12コースを選択した。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⁴⁸⁾。

2. 4. 2. 術前化学療法における carboplatin 3週1回 / paclitaxel 週1回併用療法

①進行・再発乳がんに対してCBDCA/PTX併用はanthracycline/PTX併用と治療効果は遜色ないことが示されていることより⁴⁰⁾、乳がんの術前化学療法にCBDCA/PTX併用療法を用いた場合の有効性が期待できること、②乳がんに対する術前化学療法において、anthracycline系、およびtaxane系薬剤を含む治療レジメンにcapecitabine/vinorelbine併用などの薬剤の追加投与が試みられたが、追加投与による治療成績の向上は認められず³²⁾、現時点でanthracycline系、およびtaxane系薬剤を含むレジメンを凌駕するレジメンは存在しないこと、③HER2過剰発現のない乳がん術前化学療法において、白金製剤とtaxane系薬剤の併用療法の有用性を検討した試験は少なく、また、進行・再発乳がんに対する試験結果より、現時点でHER2過剰発現のない乳がん術前化学療法における標準的レジメンのうちのPTX週1回投与にCBDCAを併用することにより、治療効果が増強(pCR率の向上)されることが期待できること、④HER2過剰発現のない乳がんには、白金製剤の感受性が高いことが示唆されるtriple negative例が含まれており、CBDCA/PTX併用により治療効果の増強が期待できること⁴⁵⁾、より、今回の治験では、CBDCA/PTX併用をPTXとランダム化し、両群のpCR率を比較する方針とした。なお、対象症例については、白金製剤の感受性が高いことが示唆されるtriple negative例は乳がん全体の10~15%と症例数が少なく⁴⁴⁾、症例集積が困難なため、HER2過剰発現していない症例(ホルモン受容体状況は問わない)を試験の対象とした。

CBDCAとPTX併用療法における投与スケジュールは、乳がん術前化学療法におけるtaxane系薬剤の標準的レジメンの一つであるPTX 80 mg/m² 週1回 x 12回投与にCBDCA AUC5 (day 1) / PTX 80 mg/m² day 1, 8, 15 / 3週間隔を4コース投与するレジメンを採用した。CBDCAについては、非小細胞肺癌などで週1回の分割投与レジメンが用いられているが、切除不能非小細胞肺癌を対象としたPTX週1回/CBDCA一括投与(AUC 6/4週1回)とPTX週1回/CBDCA分割投与(AUC2/週1回)の比較試験では、分割投与の奏効率、および生存期間が、一括投与よりも劣っていた⁴⁹⁾。また、今までの進行・再発乳がんに対する臨床試験では、CBDCAの投与スケジュールは大半が1回投与量AUC6 3週1回投与であった^{37,38,40-42)}。なお、CBDCA AUC6 / PTX 80mg/m² 週1回/3週間隔投与のレジメンについては、国内でstage IIからIVの上皮性卵巣がん、卵管がん、および腹膜がんに対して行われた第III相比較試験で用いられた⁵⁰⁾。有害事象は、312例中、好中球減少92%、血小板減少44%、貧血69%に認められ骨髄抑制が強かった。このため、本試験では、CBDCAの投与量はAUC5とした。

2.4.3. 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 率が得られる可能性のあるレジメンである anthracycline 系薬剤、および taxane 系薬剤投与のレジメンにおいて、anthracycline 系薬剤である ADM を中心にした療法の検討は既にいくつか報告されている¹⁶⁻²³⁾。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（現 国立がん研究センター中央病院）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、PTX1 回投与量の減量が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 未満、あるいは血小板数 7.5 万/mm³ 未満、または、day 8, 15 の好中球数 500/mm³ 未満、あるいは血小板数 5 万/mm³ 未満の場合、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、本治験では、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、本治験では 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、本治験で用いる 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。本治験では、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。本治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。