

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/mm³ 以上
 - ・血小板 100,000/mm³ 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を含めない。
- 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、以下のものを参考に、これと同等のキットとする。

抗体	種類	製造/販売会社
CB11	モノクローナル	ロシュ・ダイアグノスティックス、 ノボカストラ 等
ヒストファイン HER2 キット (MONO)	モノクローナル	ニチレイ
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

Hercep Test	ポリクローナル	ダコ
ペンタナーVIEW/パスウェーHER2 (4B5) 抗体	モノクローナル	ロシュ・ダイアグノスティックス

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
6F11、および 1A6	ロシュ・ダイアグノスティックス
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
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)に必要な事項を記入の上、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 : 03-5791-6398 (ダイヤルイン)

FAX : 03-5791-6399 または 0120-579-181(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

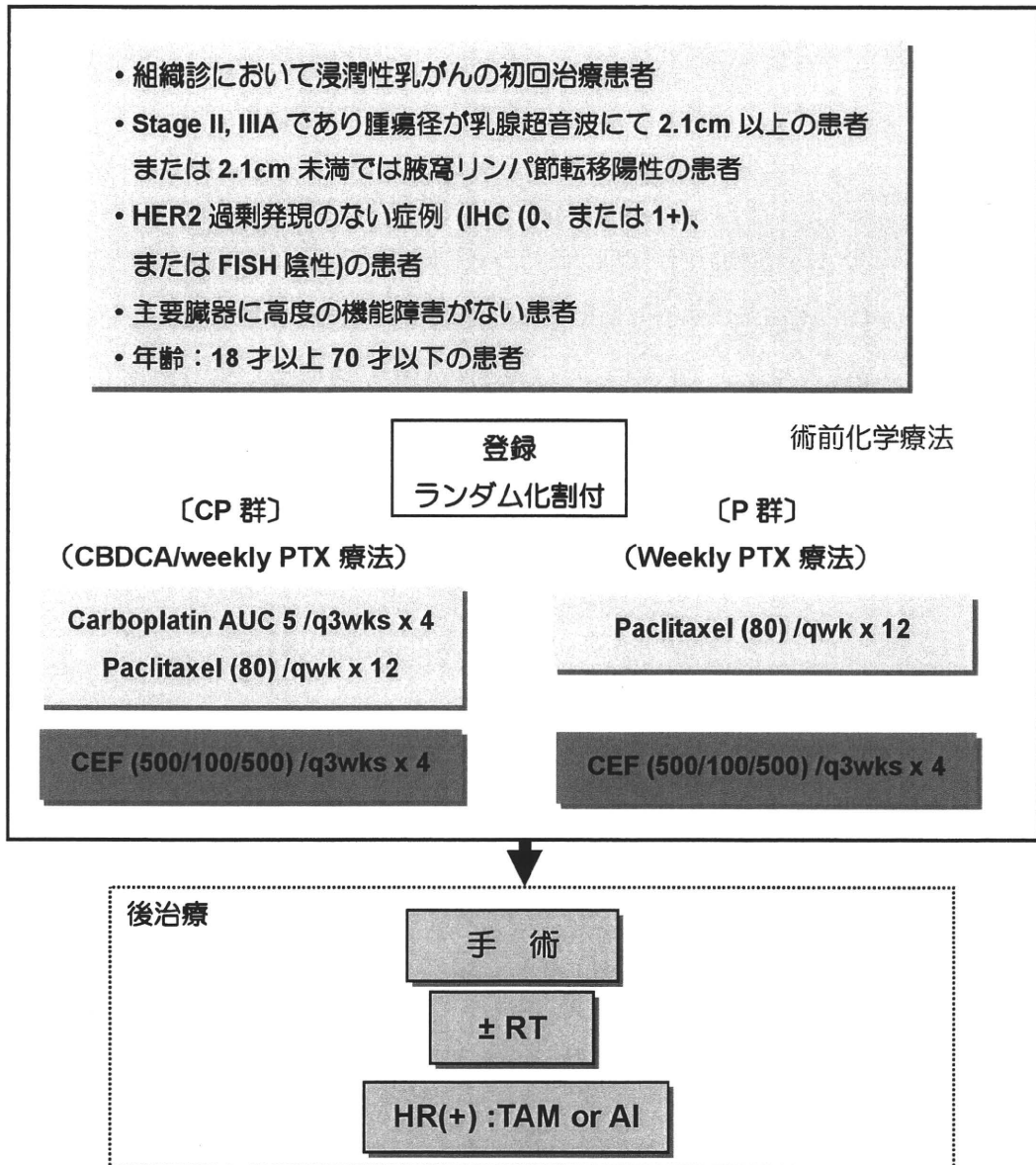
- 症例登録センターでは、施設より送付された「症例登録用紙」より、適格性を確認する。
 - 症例登録センターで適格性が確認された場合には、4.2 に示すランダム割付けを実施し、割付け内容および症例登録番号を「症例登録確認書」に記載し、症例登録センターから施設に FAX にて送付される。尚、不適格だった場合には「症例登録確認書」に不適格理由を記載の上、FAX 送信する。
 - 「症例登録確認書」は診療録内に保管する。
- 注 1) 症例登録用紙の記載が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受け付けられない。
注 2) 術前化学療法開始後の登録は例外なく許容されない。

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、抗がん剤の投与量は処方例の通りとし、CBDCA/weekly PTX 療法の投与順序および CBDCA の投与時間は、処方例の記載に従うこと。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。また、CBDCA/weekly PTX 療法、および Weekly PTX 療法中、各コース期間内では、投与量の変更は行わないこと。

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 (本治験では 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、四捨五入について

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

術前化学療法の休薬および減量規準を示す。規準に抵触しない有害事象による投与期間の延長については、被験者の安全性を考慮し、医学的に担当医が投与の延期が妥当と判断した場合は、投与を延期することができる。

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/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 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」

	<u>レベル 0 (全量)</u>	<u>レベル -1</u>	<u>レベル -2</u>
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

6.2. 治験中止の規準

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 CBDCA/ weekly PTX、あるいは weekly PTX 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。
 - ③ 有害事象により化学療法の次コース開始が 17 日以上遅延した場合。
ただし、CBDCA/weekly PTX 療法、および weekly PTX 療法においては、day 8、および 15 の PTX 投与開始が有害事象により 10 日以上遅延した場合も術前化学療法を中止する。
 - ④ 有害事象により 2 段階減量後も(レベル-2 まで、ただし CBDCA は 1 段階(レベル-1)まで減量後も)、減量規準に該当する有害事象が再度認められた場合 (神経障害を除く)
- 3) 患者が治験の中止を申し出た場合。
- 4) 術前化学療法中の死亡。
- 5) その他、重大なプロトコール違反等が判明、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. 治験の完了/中止日

本治験の完了の定義は、術前化学療法(①CBDCA/weekly PTX (day1, 8, 15) x 4 コース→CEF x 4 コース、あるいは②weekly PTX (day1, 8, 15) x 4 コース→CEF x 4 コース)、および手術療法をすべて完遂した場合とする。なお、術前化学療法の完了とは、プロトコールに規定する①CBDCA/weekly PTX (day1, 8, 15) x 4 コース→CEF x 4 コース、あるいは②weekly PTX (day1, 8, 15) x 4 コース→CEF x 4 コース)の投与を全て完了した時点を指す。術前化学療法完了日または中止日以降の後観察期間については、8.4 を参照する。

- 1) 本治験の完了日：術前化学療法完了後の手術日
- 2) 本治験の中止日：治験中止と判断した日
本治験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。

- ・ 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・嘔吐に対して、予防的あるいは症状に応じて 5-HT₃ アンタゴニスト製剤(granisetron、dexamethasone、metoclopramide など)やアプレピタントなどを併用する。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 は下表に示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"> ・ 好中球 1,000 /mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)が認められた場合。 ・ 好中球 500 /mm³ が観察された時点。 ・ 前コースで好中球 1,000 /mm³ 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 /mm³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1,000 /mm³ 未満が観察された時点。
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ フィルグラスチム : 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注 ・ ナルトグラスチム : 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注 ・ レノグラスチム : 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・ 好中球が最低値を示す時期を経過後 5,000 /mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・ 好中球が 2,000 /mm³ 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。

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℃以上の発熱が認められた場合には、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β-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 CBDCA/weekly PTX 療法中に、好中球減少(好中球数 $\leq 1,000 /\text{mm}^3$)を伴う 38℃以上の発熱(発熱性好中球減少)が認められた場合には、次回以降、Ciprofloxacin (シプロロキサン®) (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

PTX 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℃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. 次回の前投薬変更：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)。

7. 2. 許容されない併用療法・支持療法

- 1) 6.2.に規定した治験中止規準に該当しない限り、5.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)。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

評価項目に関する study calender は **Appendix 5** を参照。

なお、Ca 補正值は以下の算出式を用いること。

- ・血清アルブミン値が 4.0(g/dL)未満の場合

$$\text{血清 Ca 補正值(mg/dL)} = \text{血清 Ca 値(mg/dL)} + \{ 4 - \text{血清アルブミン値(g/dL)} \}$$

有害事象の評価は、CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) , 日本語訳 JCOG 版により実施する。

8. 1. 登録前(治療前)評価項目および観察項目

以下の検査については、**登録前 28 日以内**に行う。尚、症例登録用紙および症例報告書には登録直近のデータを採用する。

- 1) 被験者背景：生年月日、同意取得状況、既往歴・合併症、重複癌、月経状況
- 2) 乳癌病歴：乳房原発巣の病理組織学的検査（検査日・組織学的分類^{*1}）、臨床病期、原発部位（左/右）、ホルモン受容体状況、HER2 発現状況（免疫組織化学、あるいは FISH 検査）
- 3) 全身状態：PS (ECOG)、身長、体重
- 4) 妊娠検査（閉経前患者のみ実施。検査方法は問わない。）
- 5) 感染症検査^{*2}：HBs 抗原
- 6) 乳房原発巣の触診所見（2 つ以上の病変を有している症例は、それぞれの病変について評価を行う）
- 7) マンモグラフィー^{*3}
- 8) 乳腺エコー^{*3}
- 9) 胸部レントゲン（2 方向）
- 10) 安静時 12 誘導心電図

^{*1} 2) 組織学的分類 登録前に実施されていれば、その実施時期は問わない。
ただし、他院で病理組織検査が施行された症例については、治験実施医療機関において病理診断を行うこと。

^{*2} 5) 登録前 6 ヶ月以内に実施。

^{*3} 7)、8) 登録前 56 日以内に行っていれば、データを採用する。

以下の検査については、**登録前 7 日以内**に行う。

- 1) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 血液生化学：総ビリルビン、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、ALP、Na、K、Ca（アルブミン補正值）