

と思われた。このため、今後は、未承認の薬剤を用いた臨床試験を行う場合には（特に大規模比較試験）、高度医療評価制度での実施を積極的に検討する必要があると考えられる。

医師主導治験は薬事法を遵守して実施されるため、研究へ参加する施設の臨床研究の実施体制の状況より、現時点ではモニタリング、監査、およびデータマネジメント業務を外部委託せざるを得ない。今後は、治験調整業務を担当する施設におけるモニタリング、および監査部門の設置を行い、さらに試験参加施設における臨床研究のインフラ整備を行う必要があると考えられる。これらの体制整備を行うことにより、今まで外部委託していた業務を参加施設内でを行い、医師主導治験の経費の削減をはかることが可能と考えられる。

医師主導治験における今後の課題は、

- ・委託先が多い→調整業務を担う施設の基盤整備
  - ・低コストで信頼性の高いデータを確保する必要性（中央モニタリングで品質を担保可能か）
  - ・治験継続に必要な安定した研究費の捻出
  - ・医療機関における実施体制整備（治験事務局、IRB、CRC への負担大きい）
  - ・各施設における必要な人員を雇用するための費用を捻出することが困難。
  - ・治験に関わる人々のモチベーション維持（責任・分担医師、CRC の負担大きい）
  - ・高度医療評価制度との棲み分け
- が挙げられる。

## E. 結論

今回、臨床病期 II～IIIA の HER2 過剰発

現のない乳癌に対する術前化学療法における標準的レジメンである Paclitaxel 週 1 回→CEF 療法と Paclitaxel 週 1 回 / Carboplatin→CEF 療法をランダム化し、それぞれの治療群における pCR 率を比較し、Carboplatin による pCR 率向上を検証することを目的とした臨床試験を医師主導治験として実施した。参加施設は 10 施設で、平成 22 年 3 月より試験への症例登録を開始し、月約 10 例程度の症例集積を継続したが、当該研究費の給付期間が 3 年であること、および試験のデータ集積、および解析に要する期間を考慮して、平成 23 年 9 月 30 日の時点で 181 例を集積し、症例登録を終了した。試験の実施に伴い、治験調整に関わる業務（モニタリング担当者との連絡・調整業務、データ・マネジメント部門との連絡・調整業務、安全性情報の取り扱い業務、治験薬提供者との連絡・調整業務、治験薬の取扱い業務、治験実施施設との連絡・調整業務など）が膨大となった。さらに、治験実施に関わる業務（モニタリング、データマネジメント、および監査）を外部委託した際の費用が研究費全体の約 70% 近くを占めた。これらの外部委託費用が高額なことに対して、当該研究費の審査において大変厳しい批判を受けた。今後、医師主導治験を実施するためには、治験調整業務を担う施設が、モニタリング、データマネジメント、および監査などの業務を実施可能な体制整備を行うことが必須であると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 安藤正志 : がん外来化学療法マニュアル (国立がんセンター中央病院通院治療センター編) II 外来化学療法の実際 1 外来での化学療法に適さない患者.p38-41,南江堂, 2009
- 2) Kuroi K, Shimozuma K, Ohashi Y, Hisamatsu K, Masuda N, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Ohsumi S, Hausheer FH.: Prospective assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy due to weekly paclitaxel in patients with advanced or metastatic breast cancer (CSP-HOR 02 study). Support Care Cancer. 17:1071-1080, 2009
- 3) 黒井克昌 : 術前化学療法;治療効果の評価. みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床 (戸井雅和 編) 医薬ジャーナル社, 大阪, p654-662, 2009
- 4) 黒井克昌 : Part II §1 各がん腫における診療 8.乳がん. がん診療パーフェクト 基礎知識から診断・治療の実際まで 佐々木常雄 編 羊土社 東京, p231-24, 2010
- 5) Masuda N, Nakayama T, Yamamura J, Kamigaki S, Taguchi T, Hatta M, Sakamoto J.: Phase I study of combination therapy with weekly paclitaxel and cyclophosphamide for advanced or recurrent breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 [Epub ahead of print]
- 6) 増田慎三, 他 : 乳癌の術後補助療法決定のストラテジー. 外科治療. 106(6) 674-680, 2009
- 7) 増田慎三, 他 : 乳頭異常分泌症例に対する ICG 蛍光法を用いた乳管腺葉部分切除. 外科. 71(9), 922-928, 2009
- 8) Kenichi Inoue, Kazuhiko Nakagami, Mitsuhiro Mizutani, Yasuo Hozumi, Yasuhiro Fujiwara, Norikazu Masuda, Fumine Tsukamoto, Mitsue Saito, Shigeto Miura, Kenji Eguchi, Tetsu Shinkai, Masashi Ando, Toru Watanabe, Noriyuki Masuda, Yasuo Ohashi, Muneaki Sano, Shinzaburo Noguchi.: Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. Breast Cancer Res Treat, 119: 127-136, 2010
- 9) 千葉明彦, 吉田 明, 稲葉將陽, 井野裕代, 菅沼伸康, 稲荷 均, 山中隆司, 黒田香菜子, 林 宏行 : 乳癌術前化学療法後の ER, PgR, HER2 の変化についての検討 : 日本臨床外科学会雑誌, Vol. 70 (5) 1255-1261, 2009
- 10) Nakamura S, Yagata H, Ohno S, Yamaguchi H, Iwata H, Tsunoda N, Ito Y, Tokudome N, Toi M, Kuroi K, Susuki E: Multi-center study evaluating circulating tumor cells as a surrogate for response to treatment and overall survival in metastatic breast cancer. Breast Cancer 17: 199-204, 2010
- 11) 中村清吾 : 乳癌検診. 乳癌の臨床 24 : 7-12, 2009.
- 12) 中村清吾 : 外科療法の現況と展望 a)

- 乳房温存療法. 外科 63:1427-1430,2009.
- 13) 中村清吾: 非浸潤性乳管癌 (DCIS) の治療. 外科治療 101: 707-711, 2009
- 14) 安藤正志: CBDCA trial (HER2 過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけるカルボプラチン/Weekly パクリタキセル→CEF 療法と Weekly パクリタキセル→CEF 療法のランダム化第 II 相比較試験). Cancer Board 乳癌 3:100, 2011
- 15) 黒井克昌, 柏喜代美, 戸井雅和, 中村清吾, 岩田広治, 大野真司, 増田慎三, 青儀健二郎, 佐藤伸昭, 笹野公信: Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG). 腫瘍内科 6(4):360-368, 2010.
- 16) Ohno S. A case of HER-2 positive advanced inflammatory breast cancer with invasive micropapillary Component showing a clinically complete response to concurrent trastuzumab and paclitaxel treatment. Int J Oncol e-publish May 15, 2010
- 17) Aogi K, Masuda N, Ohno S, Oda T, Iwata H, Kashiwaba M, Fujiwara Y, Kamigaki S, Ito Y, Ueno T, Takashima S First-line bevacizumab in combination with weekly paclitaxel for metastatic breast cancer: efficacy and safety results from a large, open-label, single-arm Japanese study. Breast Cancer Res Treat 129: 829-838, 2011
- 18) Hiroji Iwata, Nobuaki Sato, Norikazu Masuda, Seigo Nakamura, Naohito Yamamoto, Katsumasa Kuroi, Masafumi Kurosumi, Hitoshi Tsuda, Futoshi Akiyama, Yasuo Ohashi, Masakazu Toi. Docetaxel followed by fluorouracil /epirubicin /cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer. Jpn J Clin Oncol 41: 867-875, 2011
- 19) Toi M, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H, Yamamoto Y, Ohno S, Yamashita H, Hisamatsu K, Aogi K, Iwata H, Takada M, Ueno T, Saji S, Chanplakorn N, Suzuki T, Sasano H. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. Cancer Sci 102: 858-65, 2011
- 20) 増田慎三. On going clinical study JBCRG-13 試験(トリプルネガティブまたは ER/PgR 低発現 HER2 陰性乳癌における Metronomic PCX 療法とそれに続く FEC 療法の術前化学療法第 II 相試験 UMIN000003570). Cancer Board 乳癌 4: 201-202, 2011
- 21) 増田慎三. 乳癌の治療・原発性乳癌 術前・術後薬物療法. クリニシアン 58: 847-859, 2011
- 22) 大野真司. 【外来診療に有用な腫瘍マーカーの知識】 各種疾患の腫瘍マーカー 乳がん. 臨床と研究 88: 990-994, 2011
- 24) 岩田広治. Synthetic lethality とその応用. 腫瘍内科 8:523-528, 2011
- 25) Nakamura S, Ando M, Masuda N, Aogi K, Ino H, Iwata H, Tokuda Y, Yamamoto N, Kasai H, Takeuchi M, Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, Fujiwara Y. Randomized Phase II study of primary systemic chemotherapy and trastuzumab for operable HER2 positive

breast cancer. Clin Breast Cancer 12: 49-56, 2012

26) Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, Nishimura R, Iwase H, Kamigaki S, Takei H, Noguchi S. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 345-352, 2012

27) Takada M, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H, Yamamoto Y, Ohno S, Yamashita H, Hisamatsu K, Aogi K, Iwata H, Ueno T, Sasano H, Toi M. Relationship between body mass index and preoperative treatment response to aromatase inhibitor exemestane in postmenopausal patients with primary breast cancer. Breast 21:40-5, 2012

## 2. 学会発表

1) 安藤 正志、青儀 健二郎、井野 祐代、岩田 広治、徳田 裕、中村 清吾、増田 慎三、山本 尚人、笠井 宏委、竹内 正弘、藤原 康弘. 乳癌術前化学療法の医師主導治験における治験調整業務 (ポスター02-196) . 2010年2月 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会 (東京)

2) Kuroi, M, Toi.: Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of steroids and H2 blockers: A multi-institution survey. Poster Display/Discussion Session, Patient and Survivor Care (Brd 20, #9536) 31 May 2009, ASCO (Orlando)

3) Masuda N, et al.: Randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab for operable breast cancer with overexpression of HER2. 2009 ASCO Annual Meeting, USA, 2009

4) Masuda N, et al.: Coparison of Molecular characterization of ER+early-stage cancer by standardized quantitative RT-PCR analysis between Japanese and North American populations. ASCO Breast, USA, 2009.

5) 増田 慎三, 青儀 健二郎、岩田 広治、上野 貴之、大野 真司、柏葉 匡寛、黒井 克昌、佐藤 信昭、中村 清吾、中山 貴寛、戸井 雅和: シンポジウム16 新薬導入による乳癌治療の新たな展開—JBCRGにおける乳癌術前薬物療法の経験から得た新規治療法開発の展望。第47回癌治療学会、横浜、2009

6) 千葉 明彦、黒田 香菜子、山中 隆司、稲荷 均、菅沼 伸康、井野 裕代、稲葉 将陽、清水 哲、吉田 明: 乳癌 subtype 別の再発例の検討. 第17回日本乳癌学会総会、2009

7) 千葉 明彦、黒田 香菜子、山中 隆司、稲荷 均、菅沼 伸康、井野 裕代、稲葉 将陽、清水 哲、吉田 明: HER2陽性転移性乳がん患者における病勢進行後のハーセプチン継続投与の成績. 第71回日本臨床外科学会、2009

8) 中村 清吾: 乳がん術前化学療法の効果的な画像診断法. 第109回日本外科学会定期学術集会、福岡、2009

9) 中村 清吾: BRCA1/2 陽性乳癌に対する米国の現状と我が国における今後の課題. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会、東京、2009

10) 中村 清吾: 非浸潤性乳管癌の治療. 第

17 回日本乳癌学会学術総会、東京、2009

11) 中村清吾: Oncotype Dx—海外の現状と日本人における有用性—。第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009

12) 中村清吾: Current status of sentinel lymph node biopsy in Japan. 京都乳癌コンセンサス会議 2009 国際大会、京都、2009

13) 中村清吾: 家族性乳癌に対するスクリーニング—MRI を用いた検診の現状と今後の展望—。第 19 回日本乳癌検診学会総会、札幌、2009

14) 大野真司、重松英朗、古閑知奈美、森恵美子、川口英俊、西村純子、中村吉昭、西山憲一。シンポジウム 乳癌化学療法の治療効果予測因子。第 109 回日本外科学会定期学術集会 (2009 年 4 月 2-4 日、福岡)

15) 大野真司、古閑知奈美、重松英朗、森恵美子、川口英俊、西村純子、中村吉昭。シンポジウム 遺伝子プロファイルに基づく再発乳癌治療戦略の構築。第 17 回日本乳癌学会学術総会 (2009 年 7 月 3-4 日、東京)

16) Ohno S. Symposium Treatment strategy based on intrinsic subtypes for the patients with recurrent breast cancer. Global Breast Cancer Conference 2009 with the 7<sup>th</sup> Biennial Meeting of the Breast Cancer Society (Oct 8-10, 2009, Seoul)

17) 安藤正志 2010 年 9 月 厚生労働省医薬食品局 審査管理課、医政局 研究開発推進課 「治験のあり方に関する懇談会」 (東京)

医師主導治験における調整業務について

18) N. Masuda, M. Toi, T. Ueno, K. Aogi, H. Iwata, S. Ohno, K. Kuroi, N. Sato, S.

Nakamura A multicenter, randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy including trastuzumab with cyclophosphamide with docetaxel in patients with operable HER2-positive breast cancer (JBCRG-10 study). 2010 ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, 2010 年 6 月

19) Masuda N, Tokuda Y, Kodama Y, Yamamura J, Mizutani M, Special Consensus Session: Evaluation of endocrine therapy before surgery : Assessment of the effect of preoperative endocrine therapy for breast cancer patients Kyoto Breast Cancer Consensus Conference, 小樽, 2010 年 6 月

21) 安藤正志 第 2 回日本製薬医学会年次大会 Panel Discussion ① 「今、何を臨床研究すべきか? 資金をどう獲得するか?」 (東京) 2011 年 5 月

22) 増田慎三. 遺伝性乳がん卵巣がんの臨床 BRCA1/2 遺伝子検査と薬物療法 我が国における Triple negative 乳癌治療の現状と課題. 家族性腫瘍 11:A25, 2011

23) 岩田広治. 治験段階にある新規薬剤 注目すべき治験薬 [Perutuzumab (HER2 mab)]. 日本癌治療学会誌 46: 281, 2011

24) 藤田崇史, 澤木正孝, 服部正也, 近藤直人, 堀尾章代, 牛尾文, 権藤なおみ, 足立理恵, 岩田広治. 日本乳癌検診学会誌 20: 336, 2011

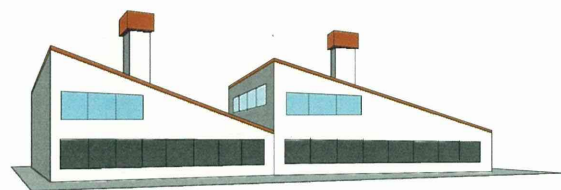
H. 知的財産の出願・登録状況

該当なし。

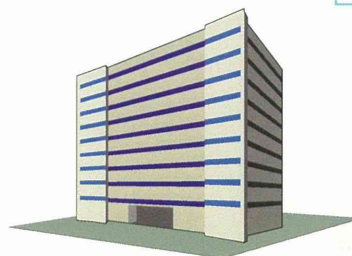
別添1)

# 研究実施体制

## オペレーション部門



治験薬提供者  
(ブリストル・マイヤーズ  
株式会社)  
・ 治験薬・安全性情報の提供



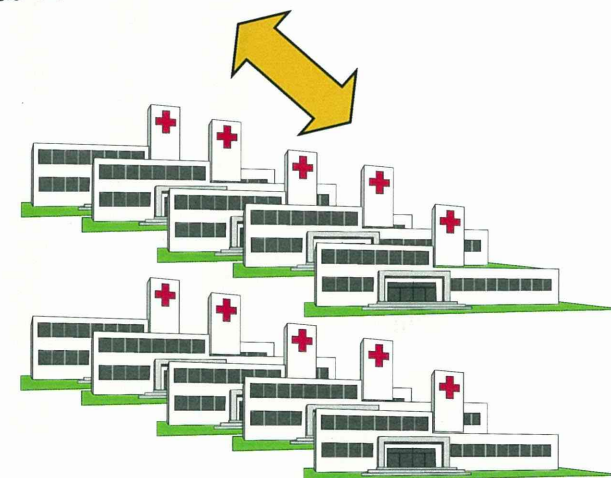
国立がんセンター  
・ 治験調整事務局  
・ 治験薬発送  
・ 治験届の手続き  
・ 副作用情報取り扱い



北里研究所  
・ データマネージ  
メント

## 治験支援サイト

モニタリング担当者 (日揮ファーマサービス)	病理診断 パネル (3名)
効果・安全性 評価委員会 (3名)	監査担当 (MICメディカル)



治験実施施設  
(10施設)

別添 2)

**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  
Carboplatin / Weekly Paclitaxel→CEF と  
Weekly Paclitaxel→CEF の  
ランダム化第 II 相比較試験  
治験実施計画書  
(Protocol No. NCC – IDC - 007)**

治験実施計画書第 4.0 版

(2011 年 9 月 26 日作成)

**試験実施計画書改訂履歴**

試験実施計画書第 0 版作成 (施設間調整版) \*  
試験実施計画書第 0.1 版作成 (第 1 回班会議：施設間調整版) \*  
試験実施計画書第 0.2 版作成 (国立がんセンター IRB 申請版)  
試験実施計画書第 1.0 版作成 (初回試験届提出)  
試験実施計画書第 2.0 版作成  
試験実施計画書第 3.0 版作成  
試験実施計画書第 4.0 版作成

\*多施設共同試験における各施設間での意見調整のために暫定版として作成した、医療機関の長へは提出していない。

医療機関の長および試験責任医師は、本試験実施計画書を遵守することに合意する。

20 年 月 日

医療機関長名： 印

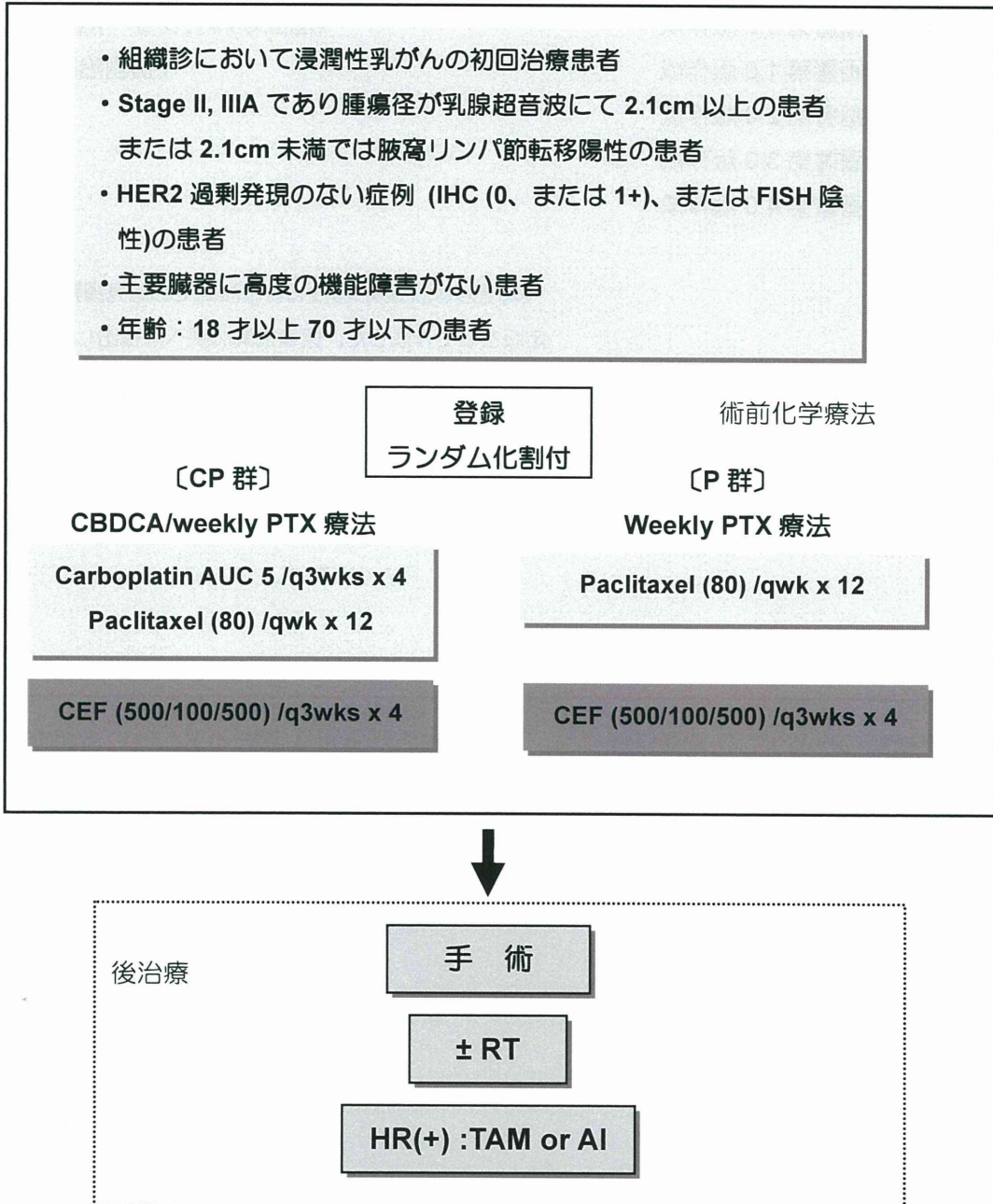
20 年 月 日

試験責任医師名： 印



## 0. 概要

### 0.1 シェーマ



## 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 乳癌取り扱い規約 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 <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

(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
-

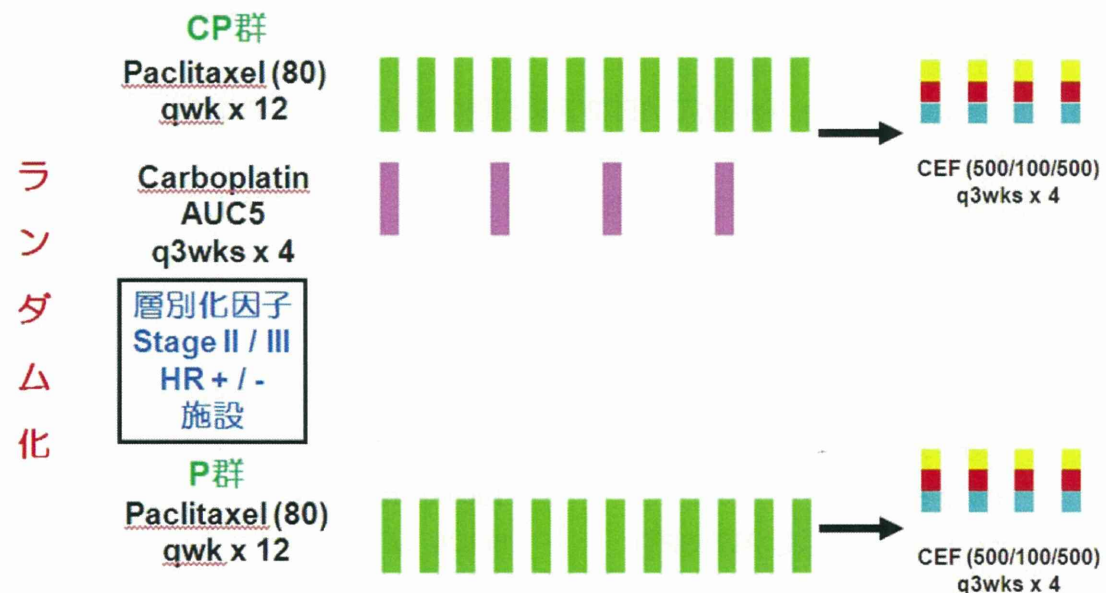
- 5) 本人より文書による同意 (Informed Consent) が得られた患者。ただし、患者が未成年 (20 歳未満) の場合は、患者の代諾者の同意を得ること。

### 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に含まない。
- 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

### 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：180 例

登録期間：1 年 6 か月、追跡期間：最終症例登録終了後 1 年、総研究期間：2 年 6 か月

試験期間：2010 年 2 月～ 2012 年 8 月

## 0. 6. 薬剤の供給

Carboplatin はブリストル・マイヤーズ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<sup>62)</sup>

## 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: yfujiiwar@ncc.go.jp

**Carboplatin** 治験調整事務局 安藤正志

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 7081、2264

FAX: 03-3547-5280 E-mail: Carboplatin\_trial\_office@umin.ac.jp

## 目 次

0. 概要	3
1. 試験の目的とエンドポイント	12
1.1. 目的	12
1.2. エンドポイント	12
1.2.1. プライマリー・エンドポイント	12
1.2.2. セカンダリー・エンドポイント	12
2. 背景	13
2.1. 対象疾患とその治療	13
2.1.1. 乳がんについて	13
2.1.2. 乳がんの術後再発、および予後・予測因子	13
2.1.3. 手術可能乳がんに対する標準的治療	13
2.1.4. 手術可能乳がんに対する術前化学療法	14
2.1.5. センチネルリンパ節生検	15
2.2. 乳がん術前化学療法の治療レジメンについて	16
2.2.1. 乳がん術前化学療法の治療レジメン	16
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	17
2.3. 乳がんに対する Carboplatin について	18
2.3.1. Carboplatin について	18
2.3.2. 乳がんに対する carboplatin について	18
2.4. 本試験の治療レジメンの設定根拠について	19
2.4.1. 術前化学療法における paclitaxel 週 1 回療法	19
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	20
2.4.3. 術前化学療法における CEF 療法	20
2.4.4. 術前化学療法レジメンの安全性	21
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	23
2.5. 予想される利益と不利益	23
2.5.1. 利益について	23
2.5.2. 不利益について	23
2.6. 薬剤情報	24
2.6.1. 試験薬名 Carboplatin	24
2.6.2. 薬剤の供給	25
3. 症例選択規準	26
3.1. 適格規準	26
3.2. 除外規準	27
3.3. HER2 の発現状況の検査方法	27

3. 3. 1. 組織標本について .....	27
3. 3. 2. 免疫組織化学(IHC)染色検査について .....	27
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 .....	28
3. 4. ホルモン受容体の発現状況の検査 .....	28
3. 4. 1. 組織標本について .....	28
3. 4. 2. 免疫組織化学(IHC)染色検査について .....	28
<b>4. 治験への症例登録 .....</b>	<b>30</b>
4. 1. 症例登録の手順 .....	30
4. 2. ランダム割付と割付調整因子 .....	30
<b>5. 治療計画（術前化学療法） .....</b>	<b>31</b>
5. 1. CP 群（CBDCA/weekly PTX→CEF）療法 .....	32
5. 2. P 群（weekly PTX→CEF 療法） .....	34
5. 3. 術前化学療法中の抗がん剤投与量の計算について .....	35
<b>6. 治療変更（休薬・減量）規準・中止規準 .....</b>	<b>36</b>
6. 1. 術前化学療法の休薬および減量規準 .....	36
6. 1. 1. 用量レベル .....	36
6. 1. 2. CBDCA/weekly PTX 療法の治療変更規準 .....	36
6. 1. 3. weekly PTX 療法の治療変更規準 .....	38
6. 1. 4. CEF 療法の治療変更規準 .....	39
6. 2. 治験中止の規準 .....	41
6. 3. 治験の完了/中止日 .....	41
<b>7. 併用療法・支持療法 .....</b>	<b>42</b>
7. 1. 許容される併用療法・支持療法 .....	42
7. 2. 許容されない併用療法・支持療法 .....	44
<b>8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール .....</b>	<b>45</b>
8. 1. 登録前(治療前)評価項目および観察項目 .....	45
8. 2. 化学療法中の検査と評価 .....	46
8. 2. 1. CBDCA/weekly PTX 併用療法中、および各コース投与前の評価項目 .....	46
8. 2. 2. weekly PTX 療法中、および各コース投与前の評価項目 .....	46
8. 2. 3. CEF 療法中、各コース投与前の評価項目 .....	47
8. 2. 4. 術前化学療法終了時 / 術前化学療法中止時に実施する評価項目 .....	48
8. 3. 手術療法施行例の評価項目 .....	48
8. 3. 1. 術前の原発巣の評価検査 .....	48
8. 3. 2. 手術時の有効性評価項目 .....	48
8. 4. 術前化学療法の終了または中止後の有害事象の評価について .....	49
8. 4. 1. 後観察期間より手術日が先行する場合 .....	49
8. 5. 追跡調査 .....	49

<b>9. 後治療</b> .....	<b>50</b>
9. 1. 手術療法.....	50
9.1. 1. 手術の適応規準.....	50
9. 1. 2. 手術施行時.....	50
9. 1. 3. 術式の選択.....	50
9. 1. 4. センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略.....	50
9. 1. 5. 術式の変更.....	50
9. 2. 術後放射線療法.....	51
9. 3. 術後内分泌療法.....	51
<b>10. 効果判定および病理中央診断</b> .....	<b>52</b>
10. 1. 病理学的効果中央判定.....	52
10. 1. 1. 病理学的効果判定に必要な資料.....	52
10. 1. 2. 病理学的効果判定規準.....	52
10. 2. 臨床的効果判定.....	53
10. 2. 1. 標的病変の選択とベースライン記録.....	53
10. 2. 2. 腫瘍縮小効果の判定.....	53
10. 2. 3. 標的病変の効果判定基準.....	53
10. 2. 4. 新病変出現の有無.....	53
10. 3. 無再発生存期間の定義.....	54
<b>11. データ収集</b> .....	<b>54</b>
11. 1. 症例報告書.....	54
11. 2. 原資料の特定.....	55
<b>12. 有害事象の報告</b> .....	<b>56</b>
12. 1. プロトコルで測定を規定していない臨床検査値の異常.....	56
12. 2. 規制当局への報告義務のある有害事象.....	56
12. 2. 1. 重篤な有害事象.....	56
12. 2. 2. 術前化学療法との因果関係.....	57
12. 2. 3. 有害事象の重症度(grade)の判定.....	57
12. 2. 4. 有害事象に対する処置に関する分類.....	57
12. 3. 重篤な有害事象が発生した場合の報告手順.....	58
12. 3. 1. 治験分担医師および治験責任医師の報告義務と報告手順.....	58
12. 3. 2. 治験調整医師の報告義務と報告手順.....	58
12. 3. 3. Carboplatin 治験調整事務局の義務.....	58
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.....	59
12. 4. 1. 登録停止の必要性の判断.....	59
12. 4. 2. 効果・安全性評価委員会への報告.....	59
12. 4. 3. 効果・安全性評価委員会での検討.....	59

---

<b>13. 統計学的事項</b> .....	<b>59</b>
13. 1. 解析の対象となる被験者の選択 .....	59
13. 1. 1. FAS .....	59
13. 1. 2. PPS .....	59
13. 1. 3. Safety .....	60
13. 2. 統計解析手法 .....	60
13. 2. 1. 有効性に関する主要評価項目と判断基準 .....	60
13. 2. 2. 有効性に関する副次的評価項目 .....	60
13. 2. 3. 安全性に関する集計 .....	60
13. 3. 目標症例数および症例集積期間 .....	61
13. 4. 欠落、不採用および異常データの取り扱い手順 .....	62
13. 5. 統計解析計画書の作成と当初の統計解析からの変更を報告する手順 .....	63
<b>14. 倫理的事項と Good Clinical Practice (GCP)</b> .....	<b>63</b>
14. 1. 倫理的事項 .....	63
14. 1. 1. 患者の保護 .....	63
14. 1. 2. インフォームドコンセント Informed Consent .....	63
14. 1. 3. 治験審査委員会(または受託研究審査委員会)の承認 .....	64
14. 1. 4. 治験実施計画書の改正および改訂 .....	65
14. 1. 5. 治験実施計画書改正・改訂時の各治験実施施設の治験審査委員会承認 .....	65
14. 1. 6. 治験継続の可否に関する各治験実施施設治験審査委員会承認 .....	65
14. 2. 治験の中止規準と手順 .....	66
14. 2. 1. 治験の中止または中断 .....	66
14. 2. 2. 中止または中断の規準 .....	66
14. 3. 補償について .....	66
14. 4. Carboplatin の管理 .....	66
<b>15. モニタリング・監査</b> .....	<b>67</b>
15. 1. モニタリング .....	67
15. 1. 1. モニタリングの項目 .....	67
15. 1. 2. モニターの責務 .....	67
15. 2. 監査 .....	68
<b>16. 研究組織</b> .....	<b>68</b>
<b>17. 研究成果の発表</b> .....	<b>69</b>
<b>18. 本治験の grant support</b> .....	<b>70</b>
<b>19. 参考文献</b> .....	<b>71</b>



## 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を。

#### 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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-IIIC 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 割の症例で治癒が得られるが、残りの 4 割の症例は術後に再発を来す<sup>3)</sup>。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癒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 - IIIA 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

#### 2. 1. 3. 手術可能乳がんに対する標準的治療

臨床病期 II - IIIA 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<sup>5)</sup>。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<sup>6,7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。

## 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 IIIB 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<sup>9)</sup>。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<sup>10-14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>14-23)</sup>。

### 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<sup>10,24)</sup>。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<sup>25)</sup>。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