

- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・治療開始の後の体重変動については、一次登録時の体重に比べて5 kgを超える体重減少が見られた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。

⑤ DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法

- ・以下のレジメンを3週1コースとして4コース行う。
- ・4コースの day 1 から day 21 までの間に効果判定を行い、効果判定日の翌日を1日目として28日以内に二次登録を行う(二次登録は4コースの最終化学療法投与日以降に行う)。1~3コースまでに治療が延期された場合にも4コースの day 1 から day 21 までの間に効果判定を行う。
- ・一次登録前4週間(28日)以内の心エコー検査でEFが50%未満の場合には、Trastuzumab や Pertuzumab の投与は行わず、以下に定められた投与量、投与法にて Weekly PTX 療法(80 mg/m²、3週投与1週休薬)を行う。
- ・投与開始後の定期的な心エコー検査は必須とはしないが、心不全症状があった場合には心エコー検査を行い、EFが50%未満の場合には、Trastuzumab および Pertuzumab の投与を中止し、以下に定められた投与量、投与法にて DTX の投与(3週1回投与)を行う。この場合、心不全症状が回復しても Trastuzumab および Pertuzumab の投与は再開しない。

薬剤	投与量	投与法	投与日
DTX	75 mg/m ²	div	day 1
Trastuzumab	6 mg/kg	div	day 1
(1コース day 1 ^{*1} のみ 8mg/kg ^{*2})			
Pertuzumab	420mg/body	div	day 1
(1コース day 1 ^{*1} のみ 840 mg ^{*3})			

※1 初期薬物療法の1コース day 1を指す。

※2 投与予定日より1週間を超えた後に Trastuzumab を投与する際は、改めて初回投与量 8 mg/kg で投与する。その後は 6 mg/kg を3週間間隔で投与する。

※3 投与予定日より6週間を超えた後に Pertuzumab を投与する際は、改めて初回投与量 840 mg で投与する。なお、その後は 420 mg を3週間間隔で投与する。

- ・体表面積から計算された投与量は、DTXは1 mg/body(0.05 mL)単位で切り捨てて決定する。
- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・治療開始の後の体重変動については、一次登録時の体重に比べて5 kgを超える体重減少が見られた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。
- ・DTXの延期が行われた場合には Trastuzumab+Pertuzumab も延期することとし、DTX再開とともに、Trastuzumab+Pertuzumab を投与する。

6.1.4. 追加薬物療法(A群:薬物療法単独群)

- 1) 初期薬物療法が内分泌療法の場合、二次登録日まで TAM もしくはレトロゾールが継続されているため、二次登録後も同じ TAM もしくはレトロゾールの投与を継続する。二次登録時に TAM もしくはレトロゾールが休薬されていた場合は二次登録日から14日以内に「追加薬物療法」として投与を開始する。LH-RH agonist の投与については、前回の投与から数えて29日以降にゴセレリン(3.6 mg)の投与を再開する。なお、二次登録後はゴセレリン 3.6 mg(4週1回投与)からゴセレリン 10.8 mg(12週1回投与)またはリユープロレリン 11.25 mg(12週1回投与)に変更してもよい。
- 2) 二次登録日を含めて TAM もしくはレトロゾールが継続されている場合、二次登録日までの「初期薬物療法」と二次登録後の「追加薬物療法」は別々のコースとしてカウントして報告する。つまり、二次登録日の前日まで一旦コースを終了し、二次登録までの「初期薬物療法」の CRF に経過および有害事象等を記

入する。二次登録後は、二次登録日から新たなコースを開始したとみなして「追加薬物療法」の CRF に経過および有害事象を記入する。

- 3) 初期薬物療法が化学療法の場合、二次登録日から 14 日以内に、初期薬物療法と同じレジメンを「追加薬物療法」として開始する。
- 4) なんらかの理由で追加薬物療法の開始が二次登録後 15 日以降になった場合は、その理由を治療経過記録用紙に記載すること。また、追加薬物療法を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
- 5) 二次登録後、追加薬物療法開始までに臨床検査値などが悪化して二次登録適格規準を満たさなくなった場合、プロトコール治療を中止するかどうかは担当医が判断する。
- 6) 追加薬物療法 1 コース開始時には、6.3.2.、6.3.3.、6.3.4 のコース開始規準を適用しない。
- 7) 「6.2.プロトコール治療中止・完了規準」に該当するまで、追加薬物療法を継続する。

6.1.5. 原発巣切除術(B 群:原発巣切除群)

- 1) 初期薬物療法が内分泌療法であり、かつ、B 群に割り付けられた場合、二次登録後 42 日以内に原発巣切除を行う。内分泌療法は二次登録後も投与を継続し、手術予定日を day 0 として day -5 の投与をもって投与を一時休止する。
- 2) 二次登録日を含めて TAM もしくはレトロゾールが継続されている場合、二次登録日の前日までで一旦コースを終了し、二次登録までの「初期薬物療法」の CRF に経過および有害事象等を記入する。二次登録後は、二次登録日から「初期薬物療法」の新たなコースを開始したとみなして「経過記録(二次登録～手術まで)」の CRF に経過および有害事象を記入する。
- 3) 「二次登録後の初期薬物療法」を行わない場合
 - ・ 初期薬物療法が化学療法であり、かつ、B 群に割り付けられた際には、最終化学療法(PTX または DTX)投与日を day 0 として、PTX なら day 14 から day 28 の間に、DTX なら day21 から day35 の間、かつ、二次登録後 42 日以内に原発巣切除を行う。
 - ・ 最終の薬物療法が Trastuzumab 単独である場合には、最終 Trastuzumab 投与日を day 0 として day 7 から day 28 の間に手術が行われるように投与日を調整する。
- 4) 「二次登録後の初期薬物療法」を行う場合
 - ・ <weekly PTX 投与の場合>
二次登録後、手術までの期間に PTX(80 mg/m²)の週 1 回投与を 1~3 回行ってもよい。その場合、最終化学療法投与日を day 0 として day 14 から day 28 の間、かつ、二次登録後 42 日以内に手術が行われるように化学療法の日程を調整すること。この間の薬物療法は「二次登録後の初期薬物療法」として「経過記録(二次登録～手術まで)」の CRF に治療経過を記入する。
 - ・ <ver1.1 での追記事項:DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 投与の場合>
HER2 陽性の場合には、二次登録後、手術までの期間に DTX+Trastuzumab+Pertuzumab の投与を 1 回行ってもよい。最終化学療法日を day 0 として day 21 から day 35 の間、かつ、二次登録後 42 日以内に手術が行われるように化学療法の日程を調整すること。この間の薬物療法は「二次登録後の初期薬物療法」として「経過記録(二次登録～手術まで)」の CRF に治療経過を記入する。
 - ・ <ver1.1 での追記事項:ver1.1 に改訂する前に、PTX+Trastuzumab の投与を開始していた場合>
HER2 陽性の場合には、二次登録後、手術までの期間に Trastuzumab(2 mg/kg)の週 1 回投与を 1~4 回行ってもよい。PTX との併用投与に加えて Trastuzumab の単独投与も可とするが、最終 Trastuzumab 投与日を day 0 として day 7 から day 28 の間、かつ、二次登録後 42 日以内に手術が行われるように投与日を調整すること。PTX と同様にこの間の Trastuzumab 投与は「二次登録後の初期薬物療法」として「経過記録(二次登録～手術まで)」の CRF に治療経過を記入する。
- 5) 原発巣切除が所定の期間を過ぎて行われた場合(内分泌療法の場合二次登録後 43 日以降。化学療法の場合最終投与日より 29 日以降。HER2 陽性で化学療法の場合 36 日以降。または二次登録後 43 日以降)、その理由を治療経過記録用紙に記載すること。また、原発巣切除術ができないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
- 6) 二次登録後、原発巣切除術実施までに臨床検査値などが悪化して二次登録適格規準を満たさなくなった場合、プロトコール治療を中止するかどうかは担当医が判断する。
- 7) 術式の詳細:

- ① 麻酔法
 - ・ 局所麻酔か全身麻酔かは問わない
- ② 原発巣切除
 - ・ 原発巣切除は乳房の病変を肉眼的に完全切除することを目的として行う。乳房切除術か乳房部分切除術かは問わない。
- ③ 合併切除
 - ・ 周囲組織(長胸神経、鎖骨下動静脈、腋窩静脈、肋骨・胸壁)の合併切除や広範な皮膚切除は行わない
 - ・ 術中所見によりやむを得ず周囲組織の合併切除を行った場合は詳細を手術所見記録用紙に記載すること
- ④ リンパ節摘出
 - ・ 腋窩リンパ節の予防的郭清は行わない。明らかなリンパ節転移が腋窩に存在し、それによる症状を伴うまたは今後症状が出現する可能性があり、かつ、周囲組織の合併切除なしに切除可能と判断した場合、腋窩の局所コントロール目的で原発巣切除と同時に当該腋窩リンパ節を摘出することは許容する。腋窩リンパ節摘出を行った場合には、詳細を手術所見報告用紙に記載すること。腋窩以外のリンパ節摘出は許容しない。
- ⑤ 再建
 - ・ 広範囲の皮膚移植(25 cm²を目安とする)や胸壁、乳房の再建術は行わない。それらをやむを得ず行った場合には手術所見記録用紙に詳細を記載すること。
- ⑥ 術後管理
 - ・ 術後のドレーンの留置、漿液瘻に対する穿刺などの創部の管理は個々の患者に合わせて行い、方法は問わない。

6.1.6. 手術後の追加薬物療法(B群:原発巣切除群)

- 1) 初期薬物療法が内分泌療法である場合、術後 14 日以内に 6.3.2.に定めるコース開始規準を満たすことを確認の上、二次登録前と同一レジメンで追加薬物療法を開始する。追加薬物療法は一律新たなコースとして(追加薬物療法 1 コース day 1)投与を開始する。なお、原発巣切除後はゴセレリン 3.6 mg(4 週 1 回投与)をゴセレリン 10.8 mg(12 週 1 回投与)、またはリュープロレリン 11.25 mg(12 週 1 回投与)に変更してもよい。
- 2) 初期薬物療法が化学療法である場合、術後 28 日以内に 6.3.3.~6.3.5.に定めるコース開始規準を満たすことを確認の上、二次登録前と同一レジメンで追加薬物療法を開始する。
- 3) 追加薬物療法の開始時期が所定の期間を過ぎた場合(内分泌療法の場合、術後 15 日以降。化学療法の場合術後 29 日以降)、その理由を治療経過記録用紙に記載すること。また、追加薬物療法が開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
- 4) 「6.2.プロトコール治療中止・完了規準」に該当するまで、追加薬物療法を継続する。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

本試験ではプロトコール治療中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続されるため、プロトコール治療完了はない。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

- 1) プロトコール治療無効と判断
 - ① 初期薬物療法の効果判定により「PD」もしくは「NE」と判定された場合
 - ② ①に該当しないが、二次登録前に画像診断あるいは臨床診断にて原病の増悪が認められた場合
 - ③ 周囲組織への浸潤などにより二次登録前に原発巣切除が困難と判断された場合
 - ④ 二次登録後、術前・術中に原発巣切除が困難と判断された場合
 - ⑤ 二次登録後に画像診断あるいは臨床診断にて明らかな原病の増悪が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性: CTCAE v4.0における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4リンパ球減少」以外の有害事象)
 - ② 有害反応(プロトコール治療との因果関係が possible 以上の有害事象)により休薬期間が 28 日以上となった場合
 - ③ 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ④ A 群において、原病の増悪はないものの、新たに発現した出血・潰瘍などの症状を改善させるために原発巣切除を行った場合
 - ⑤ B 群において、術中合併症によりプロトコールで規定された原発巣切除が行われなかった場合
 - ⑥ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療の中止が必要と判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が治療の中止を申し出た場合
 - ・ 登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
 - ・ プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他(登録後治療開始前の急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった場合、プロトコール違反が判明した場合、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)

プロトコール治療中止日は、5)の場合は死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

治療変更基準については次の用語を用いる。

延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること

中止: 治療を再開しない途中終了

スキップ: 次のコース開始まで休薬し、次のコースに進む。

6.3.1. 薬物療法の用量レベル

- TAM、レトロゾール、LH-RH agonist、Trastuzumab、Pertuzumab は減量を行わず全量で投与する。
- PTX の用量レベルは以下のとおり。

薬剤	用量レベル	用量	投与法	投与日
PTX	レベル 0(全量)	80 mg/m ²	div	day 1, 8, 15(4週1コース)
	レベル -1	60 mg/m ²	div	day 1, 8, 15(4週1コース)

<ver1.1 での追記事項>

- DTX の用量レベルは以下のとおり。

薬剤	用量レベル	用量	投与法	投与日
DTX	レベル 0(全量)	75 mg/m ²	div	day 1(3週1コース)
	レベル -1	60 mg/m ²	div	day 1(3週1コース)

6.3.2. 内分泌療法を含むレジメンの治療変更規準

以下のレジメンを行う場合には本項の治療変更規準に従う。

- TAM+LH-RH agonist
- レトロゾール

コース開始/延期規準

- 初期薬物療法の第1コース開始時には、コース開始前 14 日以内に以下の「内分泌療法コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上、各薬剤の投与を行う。
- 第2コース以降、コース開始当日または開始前 3 日以内に以下の「内分泌療法コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上、各薬剤の投与を行う。「内分泌療法コース開始規準」をすべて満たさなければ、すべての薬剤の投与を 1 日単位で延期する。
- 延期後 28 日以内にコース開始規準を満たせば投与を行う。28 日を越えてもコース開始規準を満たさなければ、プロトコール治療を中止する。
- A 群: 標準治療群(薬物療法単独群)の場合、追加薬物療法 1 コース開始時には、以下の内分泌療法コース開始規準を適用しない。一方、B 群: 試験治療群(原発巣切除群)の場合、追加薬物療法 1 コース開始時にも、以下の内分泌療法コース開始規準を適用する。
- コース開始時以外のコース内での検査は必須とはしない。

内分泌療法コース開始規準

- ① 好中球数(桿状核球数+分節核球数) $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 75,000 / \text{mm}^3$
- ③ AST $\leq 99 \text{ IU/L}$
- ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑤ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

6.3.3. Trastuzumab および Pertuzumab の治療変更規準

- Trastuzumab および Pertuzumab については、「6.2.1.プロトコール治療中止規準」および以下の「Trastuzumab および Pertuzumab 投与中止規準」以外の延期・減量規準は設けない。
- 初期薬物療法における Trastuzumab および Pertuzumab 投与開始にあたっては、一次登録前 28 日以内に行われた心エコー検査にて EF が 50%以上であることを確認すること。

- 投与開始後の定期的な心エコー検査は必須とはしないが、心不全症状があった場合には心エコー検査を行い、EF が 50%未満の場合には、Trastuzumab および Pertuzumab の投与を中止し、DTX の投与（3 週 1 回投与）*を行う。この場合、心不全症状が回復しても Trastuzumab および Pertuzumab の投与は再開しない。

* ver1.1 改訂前に PTX+Trastuzumab の投与を開始していた場合でも、投与開始後の定期的な心エコー検査は必須とはしないが、心不全症状があった場合には心エコー検査を行い、EF が 50%未満の場合には、Trastuzumab の投与を中止し、Weekly PTX 療法（3 週投与 1 週休薬）を行う。この場合、心不全症状が回復しても Trastuzumab の投与は再開しない。

- コース開始時以外のコース内での検査は必須とはしない。

Trastuzumab および Pertuzumab 投与中止規準

- ① 心不全症状を認め、心エコー検査にて EF が 50%未満の場合

6.3.4. Weekly PTX 療法の治療変更規準

1) Weekly PTX 療法のコース開始/延期規準

- 初期薬物療法の第1コース開始時には、コース開始前 14 日以内に以下の「Weekly PTX 療法コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上、各薬剤の投与を行う。
- 第 2 コース以降、Weekly PTX 療法（4 週 1 コース）のコース開始の投与当日または開始前 3 日以内に以下の「Weekly PTX 療法コース開始規準」をすべて満たさなければ投与を延期する。コース開始時以外のコース内での検査は必須とはしないが、PTX の投与当日または開始前 3 日以内に検査を行ってこの規準に該当した場合も、投与を 1 日単位で延期する。
- 延期後、28 日以内に「Weekly PTX 療法コース開始規準」を満たせば PTX の投与を行う。28 日を越えても「Weekly PTX 療法コース開始規準」を満たさなければ、プロトコール治療を中止する。
- A 群：標準治療群（薬物療法単独群）の場合、追加薬物療法 1 コース開始時には、以下の Weekly PTX 療法コース開始規準を適用しない。一方、B 群：試験治療群（原発巣切除群）の場合、追加薬物療法 1 コース開始時にも、以下の Weekly PTX 療法コース開始規準を適用する。
- なお、HER2 陽性で Weekly PTX+Trastuzumab 療法が行われ、PTX の延期が行われた場合にも、PTX の 3 回投与と 1 週休薬をもって 1 コースとカウントする。PTX が延期された場合には Trastuzumab の単独投与が行われるため、その場合にはコース中の Trastuzumab 投与回数が 5 回以上となることもあり得る。
- コース開始時以外のコース内での検査は必須とはしない。

Weekly PTX 療法コース開始規準

- ① 好中球数（桿状核球数＋分節核球数） $\geq 1,000 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 75,000 / \text{mm}^3$
- ③ AST $\leq 99 \text{ IU/L}$
- ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑤ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑥ 下記の非血液毒性がすべて Grade 2 以下に回復している。

末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫、関節痛、筋肉痛

2) Weekly PTX 療法の減量規準

Weekly PTX 療法中に、「Weekly PTX 療法減量規準」のいずれかに該当する有害事象が観察された場合、次の投与から PTX 投与量を 1 レベル下げる。-1 レベルで投与を行っても「Weekly PTX 療法減量規準」のいずれかに該当する有害事象が発生した場合には、プロトコール治療を中止する。一度減量された場合、再増量は行わない。

Weekly PTX 療法減量規準

- ① 好中球数（桿状核球数＋分節核球数） $\leq 500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\leq 25,000 / \text{mm}^3$
- ③ 末梢性運動ニューロパチー Grade 3
- ④ 末梢性感覚ニューロパチー Grade 3

- ⑤ 関節痛 Grade 3
- ⑥ 筋肉痛 Grade 3
- ⑦ 疲労 Grade 3

6.3.5. DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法の治療変更規準

1) DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法のコース開始/延期規準

- 初期薬物療法の第 1 コース開始時には、コース開始前 14 日以内に以下の「DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上、各薬剤の投与を行う。
- 第 2 コース以降、DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法(3 週 1 コース)のコース開始の投与当日または開始前 3 日以内に以下の「DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上、各薬剤の投与を行う。DTX の投与当日または開始前 3 日以内に検査を行って、開始規準のひとつにでも満たさない場合は、投与を 1 日単位で延期する。
- コース開始時以外のコース内での検査は必須とはしない。
- 延期後、28 日以内に「DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法コース開始規準」を満たせば DTX+Trastuzumab+Pertuzumab の投与を行う。28 日を越えても「DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法コース開始規準」を満たさなければ、プロトコル治療を中止する。
- A 群: 標準治療群(薬物療法単独群)の場合、追加薬物療法 1 コース開始時には、以下の「DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法コース開始規準」を適用しない。一方、B 群: 試験治療群(原発巣切除群)の場合、追加薬物療法 1 コース開始時にも、以下の Weekly PTX 療法コース開始規準を適用する。
- コース開始を延期する場合には、DTX に加えて Trastuzumab+Pertuzumab も延期することとし、DTX 再開とともに、Trastuzumab+Pertuzumab を投与する。
- コース開始時以外のコース内での検査は必須とはしない。

DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法コース開始規準*

- ① 好中球数(桿状核球数+分節核球数) $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 75,000 / \text{mm}^3$
- ③ AST $\leq 99 \text{ IU/L}$
- ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑤ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑥ 下記の非血液毒性がすべて Grade 2 以下に回復している。

末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫、関節痛、筋肉痛、ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹

- ※ 初期薬物療法から数えて DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法 7 コース以降では、「DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法コース開始規準」を満たしていても、「DTX 中止規準(DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法 7 コース以降)」に該当する場合には、DTX を中止し、Trastuzumab と Pertuzumab の投与のみを継続する。

2) DTX 減量規準(DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法 6 コースまで)

DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法中に、「DTX 減量規準」のいずれかに該当する有害事象が観察された場合、次の投与から DTX 投与量を 1 レベル下げる。-1 レベルで投与を行っても「DTX 減量規準」のいずれかに該当する有害事象が発生した場合には、プロトコル治療を中止する。一度減量された場合、再増量は行わない。

- 初期薬物療法から数えて DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法 6 コースまでに、「DTX 減量規準」のいずれかに該当する有害事象が観察された場合、次コースの投与から DTX 投与量を 1 レベル下げる。
- -1 レベルで投与を行っても「DTX 減量規準」のいずれかに該当する有害事象が発生した場合には、プロトコル治療を中止する。
- 一度減量された場合、再増量は行わない。

DTX 減量規準(DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法 6 コースまで)

- ① 好中球数(桿状核球数+分節核球数) $\leq 500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\leq 25,000 / \text{mm}^3$

- ③ 末梢性運動ニューロパチー Grade 3
- ④ 末梢性感覚ニューロパチー Grade 3
- ⑤ 関節痛 Grade 3
- ⑥ 筋肉痛 Grade 3
- ⑦ 疲労 Grade 3
- ⑧ 四肢浮腫 Grade 3
- ⑨ ざ瘡様皮疹 Grade 3
- ⑩ 斑状丘疹状皮疹 Grade 3

3) DTX 中止規準(DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法 7 コース以降)

- 初期薬物療法から数えて DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法 7 コース以降には、DTX 減量規準は設けない。
- 7 コース以降の DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法の実施に際しては、以下の DTX 療法中止規準のいずれかに該当した場合、DTX 投与を中止し、Trastuzumab と Pertuzumab の投与のみを継続する。

DTX 中止規準(DTX+Trastuzumab+Pertuzumab 療法 7 コース以降)

有害事象	DTX 中止規準 (いずれか該当)	
好中球数 (桿状核球数+ 分節核球数)	≤500 /mm ³ が認められた場合	
血小板数	≤25,000 /mm ³ が認められた場合	
末梢性運動 ニューロパチー	前コースで Grade 3 の有害 事象が 1 回でも認められた 場合	前々コース、前コースで、同 一の Grade 2 の有害事象が 連続して認められた場合
末梢性感覚 ニューロパチー		
顔面浮腫		
関節痛		
筋肉痛		
疲労		
四肢浮腫		
ざ瘡様皮疹		
斑状丘疹状皮疹		

例:5 コースの投与当日と、6 コースの投与開始前 3 日の評価でいずれも末梢性感覚ニューロパチー Grade 2 が認められたため、7 コースからは DTX 療法を中止して Trastuzumab と Pertuzumab の投与のみを継続する。

例:5 コースの投与当日に末梢性感覚ニューロパチー Grade 2 を認め(関節痛は Grade 1)、6 コース投与開始前 3 日の評価で関節痛 Grade 2 を認めた(末梢性感覚ニューロパチーは Grade 1)場合には、7 コース以降も DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法は中止せず投与を継続する。

※ HER2 陽性乳癌に対する化学療法として、第 1 回プロトコール改訂(ver1.1)発効日の時点で既に Weekly PTX 療法+Trastuzumab を開始している場合には、そのまま Weekly PTX 療法+Trastuzumab を継続し、DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法への変更は行わない。

6.3.6. 有害事象に対する手術(両群共通)

新たに発現した出血・潰瘍などの症状を改善させるため、臨床的に原発巣または局所再発巣の切除を行うことが望ましいと判断された場合には、いずれの群においても原発巣または局所再発巣の切除を行ってもよい。その場合には、切除時点でプロトコール治療中止とする。この場合の切除は後治療と見なすが、追跡調査用紙に詳細を記入すること。

ただし、二次・三次内分泌療法や二次・三次化学療法が奏効して腫瘍が縮小した際の、腫瘍量減少目的や根治目的の原発巣切除は行わない(「2.3.4. 後治療」参照)。

6.3.7. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

外科手術/薬物療法研究事務局 枝園 忠彦
 岡山大学病院 乳腺内分泌外科
 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
 TEL: 086-235-7265
 E-mail: tshien@md.okayama-u.ac.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陽性例では、ステロイドの投与や化学療法により、B 型肝炎ウイルス(HBV)の急激な増殖(再活性化: reactivation)が起こり、致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。このため、「B 型肝炎治療ガイドライン第 2 版(日本肝臓学会)」に基づき、以下の検査および支持療法を行う。核酸アナログ(エンテカビル)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

①検査: HBV-DNA 定量

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

HBV-DNA 定量は、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。

なお、HBe 抗原および HBe 抗体も、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 2 版(日本肝臓学会)」に従い、必ず測定する。

②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

・ 使用薬剤

- エンテカビル(ブリストル・マイヤーズ: パラクルード錠 0.5 mg)
- テノホビル(グラクソ・スミスクライン: テノゼット錠 300 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前から核酸アナログの投与を開始し、化学療法終了後も 12 か月間以上継続する。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。化学療法終了 12 か月後以降、核酸アナログ投与中止の条件※1、2 を満たす場合は、エンテカビルの投与を中止してもよい。ただし、核酸アナログ投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。なお、核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「③モニタリング」に定めた間隔で HBV-DNA 定量を継続する。また、核酸アナログ投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちに核酸アナログの投与を再開する。

※1 核酸アナログ(エンテカビル・テノホビル)中止の必要条件: 以下をすべて満たす

1. 核酸アナログ投与開始後 2 年以上経過している
2. HBV-DNA 定量で検出感度以下
3. HBe 抗原が陰性

※2 患者背景の必要条件: 以下のすべてを満たす

1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度に見られ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

(B 型肝炎治療ガイドライン 第 2 版(日本肝臓学会)より改変して転載)

エンテカビル

- ・ 用法: 空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に服用する。
- ・ 用量:

クレアチンクリアランス (mL/min)	用量
50 以上	0.5 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に 1 回

10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に 1 回
10 未満	0.5 mg を 7 日に 1 回

・ **副作用(全グレードの発現割合)**:ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査:AST(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アマラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

テノホビル

- ・ **用法**:1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。

- ・ **用量**:

クレアチンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	300 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	300 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	300 mg を 3~4 日に 1 回
血液透析	300 mg を 7 日に 1 回 ^{注)} または累積約 12 時間の透析終了後に 300 mg を投与 注)血液透析実施後。なお、クレアチンクリアランスが 10 mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

- ・ **投与上の注意**:

テノホビルの長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。

- ・ **副作用(全グレードの発現割合)**:

肝機能検査値異常(AST、ALT 及び γ -GTP 増加等)7 例(4.9%)、クレアチニン増加 4 例(2.8%)、アマラーゼ増加、リパーゼ増加および悪心各 3 例(2.1%)、腹痛 2 例(1.4%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、肺炎、

③モニタリング:HBV-DNA 定量 (核酸アナログ投与中および投与終了後)

核酸アナログ投与中:

4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。

核酸アナログ投与中止後:

核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、核酸アナログ投与中止後 1 年間は 4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。核酸アナログ投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちに核酸アナログの投与を再開する。

2)HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

i)化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化がおこり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル)の予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第 2 版(日本肝臓学

会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

①化学療法開始前に行う検査

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。

②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

「1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」における核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル)の用法・用量に従う。核酸アナログ投与中止の条件も同じ。

③モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)

核酸アナログ投与中、投与中止後のモニタリングの間隔は「1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」の規定に従う。

ii)化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行い、2.1log copies/mL 以上になった時点で核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル)の投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン 第 2 版」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後の HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。

①モニタリング:HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも 12 か月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」に従い、直ちに核酸アナログの投与を開始する。核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2)の i)化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合」の支持療法に準じて核酸アナログの投与を行う。いったん核酸アナログの投与を開始した後に、核酸アナログの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

6.4.2. 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

1) 骨転移を有する患者に対するビスフォスフォネート製剤および RANKL 阻害剤

溶骨性骨転移を有する患者に対しては、ビスフォスフォネート製剤(ゾメタ[®] 4 mg/body またはアレディア[®] 90 mg/body)の 3~4 週 1 回投与または RANKL 阻害剤デノスマブ(ランマーク[®]皮下注 120 mg)の 4 週 1 回皮下投与)の併用が推奨される。またビスフォスフォネート製剤および RANKL 阻害剤の投与前には必要に応じて歯科治療を行い、投与中も口腔内の感染および顎骨壊死の有無についてモニタリングを要する。なお、RANKL 阻害剤による「重篤な低カルシウム血症」の報告があることから、RANKL 阻害剤の使用に際しては低カルシウム血症に留意し、定期的に血液検査による観察を行い、必要に応じてカルシウム、ビタミン D の経口補充を行う。また、腎機能障害を来した場合の投与は特に慎重に行う。骨転移に対して薬物療法前に放射線治療を行う場合、放射線治療と併用することも可能とする。

2) 化学療法による悪心・嘔吐

悪心・嘔吐の発現時には、プロトコル治療以外の原因検索にも努めるとともに、必要に応じて 5HT3 阻害剤、メクロプロバミド、ドンペリドン、ロラゼパム、アプレピタントなどを投与する。

3) 下痢

下痢発現時には必要に応じて止痢剤を投与し、適宜水分、電解質の補充を行う。

4) 発熱性好中球減少

好中球減少時(好中球数 1,000/mm³ 以下)に 38°C 以上の発熱がある場合には、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ともに、抗生剤治療を開始する。必要に応じて G-CSF などのサイトカイン製剤を用いる。(G-CSF の投与方法については 6)を参照のこと)

5) 化学療法時の貧血・血小板減少

Grade 3以上の貧血(Hb<8.0 g/dL)をきたした場合、担当医の判断により濃厚赤血球輸血を行い、出血源の有無の検索を行う。また、血小板数が $2.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下または高度な出血傾向がある場合、血小板輸血を推奨する。

6) G-CSF

血液増殖因子(G-CSF)は下表に示す保険適応に従って投与し、予防的投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数 1,000 /mm^3未満で発熱(原則として 38°C以上)が観察された時点 ・好中球数 500 /mm^3未満が観察された時点 ・前コースで好中球数 1,000 /mm^3未満で発熱(原則として 38°C以上)が観察された場合や、好中球数 500 /mm^3未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球数 1,000 /mm^3未満が観察された時点
使用量 使用法	フィルグラスチム: 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下注 ナルトグラスチム: 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下注 レノグラスチム: 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下注
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000 /mm^3以上に達した場合は投与を中止する ・好中球数が 2,000 /mm^3以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する

※ 本試験ではG-CSFのバイオ後続品(バイオシミラー)の使用を許容する。

6.4.3. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- 1) 悪心・嘔吐発現後の予防的制吐剤の併用
- 2) 下痢発現後の予防的止痢剤の併用

6.4.4. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は、プロトコール治療以外の化学療法、内分泌療法、免疫療法、未承認薬、放射線治療、腫瘍に対する手術療法など、抗腫瘍効果を期待した治療は行わない。

6.5. 後治療

- ・原発巣切除後に病理検査で切除断端陽性など腫瘍の残存が疑われた場合でも、追加切除術は行わない。
- ・二次・三次内分泌療法や二次・三次化学療法が奏効して腫瘍が縮小した時に、原発巣切除を行うことについては、原発巣切除により延命効果が得られる科学的根拠は存在しないため、こうした原発巣切除は許容しない。主たる解析や中間解析で、いずれかの治療群が良いと結論された場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。
- ・プロトコール治療中止後の治療は規定しない。
- ・プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメンバーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

7. 予期される有害反応

7.1. 外科的切除により予期される有害事象・手術合併症

下線部は重篤な有害事象となり得る。

1) 術中合併症

術中出血、上室性頻脈、心室性不整脈、発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)、低体温、術中神経系損傷、血栓塞栓症、心筋梗塞/心臓障害、脳血管虚血

全身麻酔による アレルギー反応、術中頸部損傷(声帯)

2) 術後早期(初回退院まで)に予期される合併症

① 術後の出血により予期される有害事象

低血圧、高カリウム血症、脱水、貧血

② 術後早期に一般的に予期される有害事象

発熱、悪寒、低体温、悪心、嘔吐、疼痛、創合併症、創し開、錯乱、上室性頻脈、心室性不整脈、脳血管虚血、血栓塞栓症、心筋梗塞/心臓障害

3) 術後晩期(初回退院以降 6 か月まで)に予期される合併症

① 手術創に関連して予期される合併症

創合併症、創し開、漿液腫/リンパ瘻、リンパ浮腫

7.2. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 一次登録前評価項目

8.1.1. 登録までに評価する項目

1) HBs 抗原

※ HBs 抗原陽性の場合は HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA 定量を測定する。

HBs 抗原陰性で、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の場合は、HBV-DNA 定量を測定する。

8.1.2. 一次登録前 6 週間(42 日)以内に実施する項目

1) 原発巣の組織検査

- 病理組織型
- Estrogen Receptor(ER)発現の有無(IHC法):陽性の場合 Allred score か陽性細胞割合の少なくともひとつを記入
- Progesterone Receptor(PgR)発現の有無(IHC法):陽性の場合 Allred score か陽性細胞割合の少なくともひとつを記入
- HER2 の陰陽性(IHC法または FISH 法。HER2 蛋白発現が 2+の場合は FISH 法により陰陽性を確認する)。

2) 頸部 CT あるいは頸部 MRI(造影の有無は問わない。CT か MRI のいずれかが行われていればよい)

3) 胸部 CT(造影の有無は問わない。)

4) 腹部 CT あるいは腹部 MRI(造影の有無は問わない。CT か MRI のいずれかが行われていればよい)

5) 骨シンチまたは PET

6) (骨シンチまたは PET で骨転移が見つかった場合のみ)骨 CT または骨 MRI

7) (皮膚転移が存在する場合のみ)皮膚転移の写真。定規を添付して撮影する。

8) 安静時 12 誘導心電図

9) 閉経状況:「最終月経より 1 年経過している」または「E2 が測定感度未満、FSH が 20 mIU/mL 以上」の少なくとも一つ以上を満たした場合に閉経とみなす

10) 非浸潤性乳癌の既往の有無:前治療の詳細

11) 骨転移に対する登録前放射線治療の有無(ありの場合、治療の詳細、内分泌療法併用の有無)

8.1.3. 一次登録前 4 週間(28 日)以内に実施する項目

1) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重

2) 末梢血算:白血球数、好中球数(桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板

3) 血液生化学:AST、ALT、総ビリルビン、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルブミン

4) 腫瘍マーカー:CEA、CA15-3

5) 局所潰瘍形成の程度:原発巣における潰瘍形成の有無を、CTCAE v4.0 における「皮膚潰瘍形成」に従って grading する

6) 局所出血の程度:原発巣からの出血の有無を、CTCAE v4.0-JCOG における「皮膚および皮下組織障害、その他(出血)」に従って grading する。以下の規準もあわせて判定の目安とする。

Grade 1 軽症;治療を要さない

Grade 2 中等度の症状がある;内科的治療を要する(例:血管収縮薬、止血ガーゼ圧迫、焼灼術)

Grade 3 輸血、外科的処置を要する(例:出血部位の止血術)

Grade 4 生命を脅かす;緊急処置を要する

7) 心エコー検査:「Estrogen Receptor(ER)陰性」、「生命を脅かす転移を認める」のいずれか、あるいは両方を満たし、かつ「HER2 陽性」の場合、すなわち Trastuzumab および Pertuzumab の投与が予定されている場合のみ。

8.2. 初期薬物療法中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価のバイアスが生じる可能性が高い

ことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

8.2.1. 初期薬物療法中の検査と安全性評価

第1コースはコース開始前14日以内に、第2コース以降はコース開始日当日もしくは開始前3日以内に以下の検査を行う。

- 1) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 2) 血液生化学:AST、ALT、総ビリルビン、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルブミン
- 3) 自他覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - ・ 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少
 - ・ 心臓障害:左室収縮機能障害
 - ・ 全身障害および投与局所様態:注入に伴う反応、疲労、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫
 - ・ 免疫系障害:アレルギー反応、アナフィラキシー
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症:骨折
 - ・ 臨床検査:白血球減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、駆出率減少
 - ・ 筋骨格系および結合組織障害:関節痛、筋肉痛
 - ・ 神経系障害:末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - ・ 皮膚および皮下組織障害:脱毛症、ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹
 - ・ 血管障害:ほてり

8.2.2. 初期薬物療法の有効性評価

1) 評価時期

- ・ 初期薬物療法がゴセレリン、レトロゾール、Weekly PTX のいずれかの場合、3コースの day 1 から day 28 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行い、初期薬物療法がDTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法の場合、4コースの day 1 から day 21 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行う。

2) 検査項目

- ・ 頸部 CT あるいは頸部 MRI(造影の有無は問わない。CT か MRI のいずれかが行われていればよいがベースラインと同じ検査法とすること):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
- ・ 胸部 CT (造影の有無は問わない。):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
- ・ 腹部 CT あるいは腹部 MRI(造影の有無は問わない。CT か MRI のいずれかが行われていればよいがベースラインと同じ検査法とすること):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
- ・ (骨シンチまたは PET で骨転移が見つかった場合のみ)骨 CT または骨 MRI:スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
- ・ (皮膚転移が存在する場合のみ)皮膚転移の写真。定規を添付して撮影する。
- ・ 腫瘍マーカー:CEA、CA15-3(ただし腫瘍マーカーは効果判定には用いない)

8.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) HBs 抗原陽性の場合、または HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例で登録時の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合(核酸アナログ投与中)
4週毎に以下の検査を行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつHBV-DNA 定量で2.1 log copies/mL 未満の場合は、4-12週毎の検査とすることを許容する。
 - ・ HBV-DNA 定量
 - ・ AST、ALT
- 2) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例で、登録時の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 未満の場合
4-12週毎に以下の検査を行う。
 - ・ HBV-DNA 定量

- AST、ALT

8.3. 二次登録前評価項目

8.3.1. 二次登録前 42 日以内に実施する項目

- 1) 局所潰瘍形成の程度:原発巣における潰瘍形成の有無を、CTCAE v4.0-JCOG における「皮膚潰瘍形成」に従って grading する
- 2) 局所出血の程度:原発巣からの出血の有無を、CTCAE v4.0-JCOG における「皮膚および皮下組織障害、その他(出血)」に従って grading する。以下の規準もあわせて判定の目安とする。
 - Grade 1 軽症;治療を要さない
 - Grade 2 中等度の症状がある;内科的治療を要する(例:血管収縮薬、止血ガーゼ圧迫、焼灼術)
 - Grade 3 輸血、外科的処置を要する(例 出血部位の止血術)
 - Grade 4 生命を脅かす;緊急処置を要する

8.3.2. 二次登録前 14 日以内に実施する項目

- 1) 末梢血算:白血球数、好中球数(桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 2) 血液生化学:AST、ALT、総ビリルビン、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルブミン

8.4. 原発巣切除に関する評価項目(B 群の二次登録例のみ)

8.4.1. 手術前 42 日以内に行う検査

- 1) 胸部 X-P:肺野条件。正面
- 2) 安静時 12 誘導心電図
- 3) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC

8.4.2. 手術所見に関する項目

- 1) 手術日
 - 2) 手術時間
 - 3) 出血量
 - 4) 輸血の有無(手術開始から手術終了まで)および輸血量
 - 5) 病変の左右
 - 6) 術式:腫瘍摘出術、乳房円状切除術、乳房扇状切除術、全乳房切除術
 - 7) 所属リンパ節切除の詳細
 - 8) 大胸筋・小胸筋合併切除の有無
 - 9) 再建や皮膚移植の詳細
 - 10) 術中合併症
- 血管障害:血栓塞栓症
 - 心臓障害:心筋梗塞、上室性頻脈、心室性不整脈
 - 神経系障害:脳血管虚血
 - 傷害、中毒および処置合併症:術中神経系損傷

8.4.3. 病理所見

- 1) 病理学的 TNM 分類
- 2) 病理学的 Stage 分類
- 3) 病変の浸潤径
- 4) 組織学的治療効果(乳癌取扱い規約)
- 5) 切除断端への腫瘍細胞露出の有無:切除断端は腫瘍の水平方向断端(側方断端)に加えて垂直方向(皮膚側および大胸筋側)も評価に加える。間質へ浸潤する腫瘍細胞または脈管侵襲が切除断端に明らかに露出している場合を陽性とする。それ以外は陰性とし、切除断端への乳管内成分の露出の有無をあわせて記載する。
- 6) 病理組織型(主たるものをひとつ記載)
- 7) Estrogen Receptor(ER)発現の有無(IHC 法):陽性の場合 Allred score か陽性細胞割合の少なくともひとつを記入

- 8) Progesterone Receptor(PgR)発現の有無(IHC法):陽性的場合 Allred scoreか陽性細胞割合の少なくともひとつを記入
- 9) HER2 の陰陽性
- 10) Histological Grade (Scarff-Bloom-Richardson 分類):Grade 1、2、3
- 11) 腫瘍周囲の広範な脈管浸潤の有無

8.4.4. 術後初回退院までの安全性評価項目(術後早期合併症)

- 1) 輸血の有無および輸血量:手術終了から初回退院まで
- 2) 再手術の有無(年月日、内容)
- 3) 術後の初回退院:退院日
- 4) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG)
 - ・ 全身障害および投与局所様態:発熱、疼痛、四肢浮腫(上肢)、
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症:創合併症、創し開
 - ・ 神経系障害:脳血管虚血
 - ・ 血管障害:血栓塞栓症
 - ・ 心臓障害:心筋梗塞
 - ・ 筋骨格系および結合組織障害:関節可動域低下

8.5. 追加薬物療法の観察期間中の検査と評価

8.5.1. 追加薬物療法期間中の観察期間と患者追跡期間

本試験では、原病の増悪までプロトコール治療を継続するため、原病の増悪もしくは他の理由による治療中止までがプロトコール治療期間となる。プロトコール治療期間が長期にわたることが予想されるため、プロトコール治療期間および中止後の全期間を以下の2つに分類し、それぞれの評価項目および評価方法を規定する。

- 1) 観察期間: 二次登録後の追加薬物療法がゴセレリン、レトロゾール、Weekly PTX のいずれかの場合、3コース終了までを観察期間とする。また、追加薬物療法がDTX + Pertuzumab + Trastuzumab療法の場合、4コース終了までを観察期間とする。それ以前にプロトコール治療が中止された場合はプロトコール治療中止日までを観察期間とする。
- 2) 患者追跡期間: 観察期間終了から死亡もしくは本試験の最終追跡までの期間。
患者追跡期間は以下の2つの期間を含む(通常の「追跡期間」と区別するため「患者追跡期間」という表現を用いる)。
 - ① 観察期間終了後からプロトコール治療中止まで
 - ② プロトコール治療中止後から死亡日もしくは本試験の最終追跡まで

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性の過大評価のバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

8.5.2. 観察期間中の追加薬物療法の安全性評価

コース開始日当日もしくは開始前3日以内に以下の検査を行う。

- 1) 末梢血算:白血球数、好中球数(桿状核球数+分節核球数)、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG):追加薬物療法の観察期間中(二次登録後)の有害事象についてはGrade 1以上のものをすべて報告する。
 - ・ 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少
 - ・ 心臓障害:左室収縮機能障害
 - ・ 全身障害および投与局所様態:注入に伴う反応、疲労、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫
 - ・ 免疫系障害:アレルギー反応、アナフィラキシー
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症:骨折
 - ・ 臨床検査:白血球減少、アルブミン(Alb)、総ビリルビン(T-Bil)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、乳酸脱水素酵

素(LDH)、ナトリウム、カリウム、カルシウム*、尿素窒素(BUN)、クレアチニン増加、駆出率減少
 *補正カルシウム値(mg/dL)=[4-アルブミン値(g/dL)]+実測総カルシウム値(mg/dL)

- 筋骨格系および結合組織障害:関節痛、筋肉痛
- 神経系障害:末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
- 皮膚および皮下組織障害:脱毛症、ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹
- 血管障害:ほてり

8.5.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) HBs 抗原陽性の場合、または HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例で登録時の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合(エンテカビル投与中)
 4 週毎に以下の検査を行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。
 - HBV-DNA 定量
 - AST、ALT
- 2) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例で、登録時の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 未満の場合
 4-12 週毎に以下の検査を行う。
 - HBV-DNA 定量
 - AST、ALT

8.5.4. 遠隔転移無増悪割合評価のための有効性評価

- 1) 評価時期
 全二次登録例において、二次登録日を day 1 として day 85(13 週目)から day 112(16 週目)までの間に以下の有効性評価を行う。
- 2) 検査項目
 - 頸部 CT あるいは頸部 MRI(造影の有無は問わない。CT か MRI のいずれかが行われていればよいがベースラインと同じ検査法とすること):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
 - 胸部 CT(造影の有無は問わない。):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
 - 腹部 CT あるいは腹部 MRI(造影の有無は問わない。CT か MRI のいずれかが行われていればよいがベースラインと同じ検査法とすること):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
 - (骨シンチまたは PET で骨転移が見つかった場合のみ)骨 CT または骨 MRI:スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
 - (皮膚転移が存在する場合のみ)皮膚転移の写真。定規を添付して撮影する。
 - 腫瘍マーカー:CEA、CA15-3(ただし腫瘍マーカーは効果判定には用いない)

8.6. 患者追跡期間中の検査と評価項目

8.6.1. 患者追跡期間中の安全性評価

全二次登録例について 6 か月ごとに評価を行う。なお、個々の患者の登録後 6 年以降も試験終了まで 6 か月毎に評価を継続する。

- 1) 局所潰瘍形成の程度
 CTCAE v4.0-JCOG における「皮膚潰瘍形成」に従って grading する
- 2) 局所出血の程度
 CTCAE v4.0-JCOG における「皮膚および皮下組織障害、その他(出血)」に従って grading する。以下の規準もあわせて判定の目安とする。
 - Grade 1 軽症;治療を要さない
 - Grade 2 中等度の症状がある;内科的治療を要する(例:血管収縮薬、止血ガーゼ圧迫、焼灼術)
 - Grade 3 輸血、外科的処置を要する(例:出血部位の止血術)
 - Grade 4 生命を脅かす;緊急処置を要する

- 3) 原発巣切除の有無(A群:薬物療法単独群のみ)
- 4) 追加化学療法の有害反応:観察期間終了後に発現したプロトコール治療との因果関係が否定できない Grade 3以上の有害反応を記入
 - 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少
 - 心臓障害:左室収縮機能障害
 - 全身障害および投与局所様態:注入に伴う反応
 - 免疫系障害:アレルギー反応、アナフィラキシー
 - 傷害、中毒および処置合併症:骨折
 - 筋骨格系および結合組織障害:関節痛
 - 皮膚および皮下組織障害:ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹
 - 血管障害:ほてり
 - 神経系障害:末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - 全身障害および投与局所様態:四肢浮腫(リンパ浮腫)
- 5) 術後晩期合併症:B群および、A群で原発巣切除を行った場合、6か月毎に行う。手術との因果関係が否定できないもののみを記入
 - 傷害、中毒および処置合併症:創合併症

8.6.2. 患者追跡期間中の有効性評価

- 1) 評価時期

全二次登録例において、二次登録日を起算日として6か月毎に以下の有効性評価を行う。
- 2) 検査項目
 - 頸部CTあるいは頸部MRI(造影の有無は問わない。CTかMRIのいずれかが行われていればよいがベースラインと同じ検査法とすること):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
 - 胸部CT(造影の有無は問わない。):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
 - 腹部CTあるいは腹部MRI(造影の有無は問わない。CTかMRIのいずれかが行われていればよいがベースラインと同じ検査法とすること):スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
 - (骨シンチまたはPETで骨転移が見つかった場合のみ)骨CTまたは骨MRI:スライス厚などの撮影条件はベースライン検査の条件と同じとすること。
 - (皮膚転移が存在する場合のみ)皮膚転移の写真。定規を添付して撮影する。
 - 腫瘍マーカー:CEA、CA15-3

8.7. スタディカレンダー

A群 標準治療群(薬物療法単独群)

	一次登録前	初期薬物療法中		二次登録前	追加薬物療法中			患者追跡期間中
		各コース開始日当日または開始前3日以内	3コース day 1~day 28の間 / 4コース day 1~day 21の間*		観察期間中	各コース開始日当日または開始前3日以内	二次登録後13週~16週の間	
全身状態								
理学所見	○28							
身長、体重、PS	○28							
臨床検査								
白血球、Hb、血小板	○28	○		○14	○			
分画(好中球)	○28	○		○14	○			
AST, ALT, T-Bil ALP, LDH, BUN, Cr, Na, K, Ca, Alb	○28	○		○14	○			
HBs 抗原*2 (HBs 抗体, HBe 抗原、HBe 抗体、 HBc 抗体、HBV-DNA)	○							
閉経状況	○42							
CEA, CA15-3	○28		○			○		■
心エコー	○28							
12誘導心電図	○42							
画像検査								
胸部 X-P	○42							
頸部 CT/MRI	○42		○			○	■	■
胸部 CT	○42		○			○	■	■
腹部 CT/MRI	○42		○			○	■	■
骨シンチ/PET	○42							
骨 CT/MRI	△		△			△	△	△
皮膚転移の写真	△		△			△	△	△
病理検査								
ER, PgR	○42							
安全性評価								
局所潰瘍形成の程度	○28			○42			■	■
局所出血の程度	○28			○42			■	■
自他覚症状チェック		○			○		■	■
記録用紙提出								
治療前報告		○						
治療経過記録 (初期薬物療法)			○					
腫瘍縮小効果報告 (初期薬物療法後)			○					
初期薬物療法 中止/終了報告			○					
追加治療前報告					○			
治療経過記録 (追加薬物療法)					○			
腫瘍縮小効果報告 (二次登録後)						○		
治療中止/観察期間 終了報告					△	△	△	
追跡調査用紙							□	□

○:実施、○42:登録前42日以内に実施、○28:登録前28日以内に実施、○14:登録前14日以内に実施、

△:必要に応じて実施、■:6か月に1回以上実施、□:年2回データセンターからの発送時期にあわせて

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後6年まで送付されるので、個々の患者の登録後6年以降も締め切り日に従って提出する。

※安全性評価は患者追跡期間中も6か月毎に評価する。なお、追跡調査用紙は本試験の登録終了後6年まで送付されるので、個々の患者の登録後6年以降も有効性、安全性の評価を継続し、追跡調査用紙を締め切り日に従って提出する。

*1 初期薬物療法がゴセリン、レトロゾール、Weekly PTXのいずれかの場合、3コースのday 1からday 28までの間