



財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業  
Comprehensive Support Project for Oncology Research (CSPOR)  
乳がん補助療法研究グループ  
National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (N-SAS BC)

## レトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した閉経後乳がん患者に対する 術後化学内分泌療法と内分泌単独療法のランダム化比較試験実施計画書

Randomized Phase III Study of Adjuvant Endocrine-Therapy with or without Chemotherapy for Postmenopausal  
Breast Cancer Patients who Responded to Neoadjuvant Letrozole

研究代表者: 岩田 広治  
愛知県がんセンター中央病院乳腺科  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
PHONE 052-762-6111  
FAX 052-764-2963  
E-mail hiwata@aichi-cc.jp

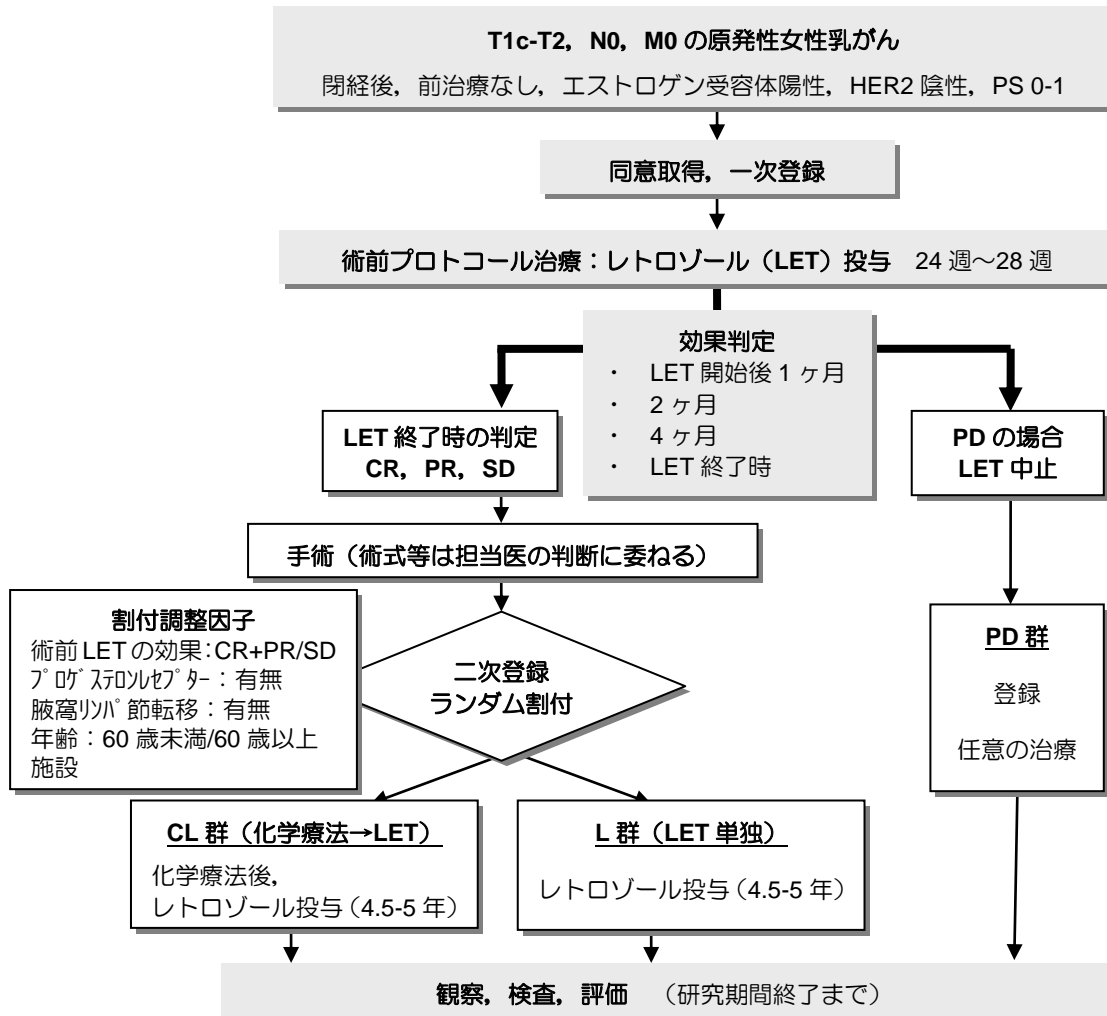
CSPOR データセンター: 大橋 靖雄  
東京大学大学院医学系研究科健康科学看護学専攻  
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-12  
ライオンズプラザお茶の水 204号  
PHONE 03-3254-8029  
FAX 03-5298-8536  
E-mail support@csp.or.jp

原案作成:	2007年	3月28日
独立データモニタリング委員会承認:	2008年	1月25日
第1.0版作成:	2008年	2月1日
第1.1版作成:	2010年	9月1日
第1.2版作成:	2011年	3月25日
独立データモニタリング委員会承認:	2012年	5月31日
第2.1版作成:	2012年	6月1日

## 0 概要

### 0.1 試験計画

手術前後の2段階の登録と介入を行う多施設共同臨床試験であり、術前内分泌療法が奏効した患者に対するオープンラベル、ランダム化並行群間比較試験を含む。



### 0.2 目的

- 1) ランダム割付けした2群間の無病生存期間を比較することで、レトロゾールによる術前内分泌療法が奏効した患者に対し術後化学療法が必要か否かを評価する。
- 2) 術前内分泌療法の長期的予後への意義を検討するため、試験全体を一つのスキームとして捉え、一次登録患者の術前内分泌療法の臨床的治療効果 (CR / PR / SD / PD) 別の無病生存期間, 全生存期間を評価する。
- 3) 術前内分泌療法の臨床的および組織学的治療効果と、化学療法の追加効果の関係について探索的に検討する。
- 4) Health related quality of life (HRQOL) と費用対効果 (効用) を評価する。
- 5) 乳がん一般臨床関与医師の臨床試験参加を通じた情報流通網の整備と拡充を図る。

Primary endpoint：無病生存期間（Disease-Free Survival, DFS）

Secondary endpoints：全生存期間（Overall Survival, OS），術前 LET 療法の臨床的奏効率，組織学的治療効果，乳房温存手術率，術前 LET 治療による CR / PR / SD / PD 患者別の DFS / OS，安全性，HRQOL，費用対効果（効用）

### 0.3 一次登録の適格規準

#### (1) 選択規準；以下のすべてを満たすもの

- 1) 浸潤性乳がんと組織学的に診断された閉経後の原発性女性乳がん

なお、閉経の条件は以下の少なくとも1つを満たすこと

- ① 60歳以上
- ② 60歳未満で無月経が1年以上（ただし、子宮摘出を受けていないこと）
- ③ 両側卵巢摘出を受けている

被験者の閉経の有無が定かでない場合は、FSH および血漿エストラジオール濃度が各施設基準で閉経後の範囲にあることを確認する。

（例；FSH は 30 mIU/mL 以上、エストラジオールは 10 pg/mL 未満）

- 2) TNM 分類：T1c-T2, N0, M0（3.1 臨床病期分類）
- 3) 治療開始前の針生検組織にてエストロゲン受容体陽性（免疫組織学的方法 [IHC] にて陽性細胞 10%以上と定義する）
- 4) 治療開始前の針生検組織にて HER2 が免疫組織化学法(IHC)にて 2+以下、または FISH 陰性（FISH 検査の結果が判明している場合は FISH 陰性であること）
- 5) 一次登録時の年齢が 75 歳以下
- 6) PS（ECOG）：0 または 1（3.3 Performance Status の評価）
- 7) 一次登録時まで乳がんに対する治療を受けていない
- 8) 以下の臓器機能を有すること（臨床検査値は一次登録前 4 週間以内の結果を用いる）
  - ① 白血球数 3,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ② 血小板数 100,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ③ GOT, GPT 施設基準値上限の 2.5 倍以下
  - ④ クレアチニン 1.5 mg/dL 以下
  - ⑤ 登録時に脳梗塞症の治療を受けていない
  - ⑥ 心筋梗塞、うっ血性心不全の既往がなく、治療を要する虚血性心疾患、弁膜疾患を伴わない
- 9) 説明文書（Appendix A）により、患者本人から試験参加への同意が得られている

#### (2) 除外規準；以下のいずれかを満たすもの

- 1) 一次登録前にセンチネルリンパ節生検が施行された場合に、リンパ節転移陽性の診断
- 2) 同時および異時両側性乳がん
- 3) 複数の領域にまたがる多発乳がん
- 4) 未治療または治療終了から 5 年未満の重複浸潤がん

- 5) 乳がんの既往
- 6) ステロイド剤の継続的な全身投与、エストロゲン含有製剤、選択的エストロゲン受容体調節薬 (selective estrogen receptor modulator, SERM) により治療中
- 7) 乳がんに対する他の臨床試験に参加中
- 8) その他、本臨床試験の参加を不適切と担当医師が判断した場合

#### 0.4 二次登録の適格規準

##### (1) 選択規準；以下のすべてを満たすもの

- 1) 術前プロトコール治療 (LET 投与) の臨床的治療効果判定が CR, PR, SD (3.4.1 臨床的治療効果判定基準)
  - 2) 乳がんの外科手術を規定通り実施 (5.6)
  - 3) 腋窩郭清後のリンパ節転移検索にて下記の規準を満たす
    - ① CR, PR 例の場合：リンパ節転移なし、または、転移陽性 1-3 個まで
    - ② SD 例の場合：リンパ節転移なし、または、転移陽性 1-3 個までで、以下のすべてを満たす
      - ・核グレード分類 Grade 2 以下
      - ・腫瘍周囲の広域な脈管浸潤なし
- ただし、センチネルリンパ節生検にて「リンパ節転移なし」と判断され郭清省略となった患者は「リンパ節転移なし」とする。

##### (2) 除外規準；以下を満たすもの

- 1) 針生検組織の HER2 が FISH により陽性 (一次登録後に判明した場合)
- 2) 術後の試験参加を拒否した患者

#### 0.5 治療

##### 0.5.1 術前プロトコール治療

一次登録日から 4 週以内に開始する。

**レトロゾール投与 (1 日 1 回, 2.5 mg/日, 経口投与) 24 週~28 週**

##### 0.5.2 術後プロトコール治療

二次登録時に CL 群と L 群にランダム割付けし、二次登録日から 4 週以内に開始する。

**CL 群 (chemotherapy→letrozole 群)：化学療法⇒レトロゾール投与\* (4.5-5 年間)**

**L 群 (letrozole 群)：レトロゾール投与\* (4.5-5 年間)**

**\*レトロゾール投与：1 日 1 回, 2.5 mg/日, 経口投与**

## 0.6 予定被験者数と研究期間

予定被験者数：各群 425 名，合計 850 名

登録期間：最初の被験者登録から 5 年

追跡期間：最終の被験者登録から 10 年

研究期間：最長 15 年

## 1 N-SAS BC 06 実行委員会

### 委員長（研究代表者）

岩田 広治（愛知県がんセンター中央病院 乳腺科：研究代表者）

### 試験統計家（生物統計解析責任者）

山口 拓洋（東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野）

### 実行委員（50 音順）

大谷 彰一郎（広島市立広島市民病院 乳腺外科）

柏葉 匡寛（岩手医科大学付属病院 外科）

平 成人（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍・胸部外科）

遠山 竜也（名古屋市立大学病院 乳腺・内分泌外科）

藤澤 知巳（群馬県立がんセンター 乳腺科）

増田 慎三（国立病院機構大阪医療センター 外科）

山本 豊（熊本大学医学部付属病院 乳腺・内分泌外科）