

## 東海

治験薬管理表等のIRBでの審査は当院で行っていませんが、そちらから頂いた資料には含まれております。IRBで審議資料に含めないとダメなのでしょうか。また、当院仕様を使用したいと考えております。

⇒治験薬管理表などのIRBでの審査についてのお問い合わせの件で、手順書上、医療機関で作成されたものも使用可としておりますので、ご施設の様式を使用いただくことはなんら問題ございません。しかし、管理表まで含めて、「治験薬の取り扱い手順書」として作成しており、手順書上「別紙」という言葉も記載されております。あえて、別紙をはずしたものをIRBに申請するかどうかは、ご施設でのご判断になるかと存じますので、ご検討くださいますようお願いいたします。

また、別紙3-1~3-4にあたります、Trastuzumabのみでなく、プロトコール併用抗がん剤についての管理表につきましても、ご施設で様式をご用意いただいておりますでしょうか。あわせてご確認いただけましたら、幸いです。

## 大阪

1. 治験薬提供契約書は中外製薬と各実施医療機関で契約いたします。

1点目は、「治験薬取り扱い手順書」についてです。

投薬管理表という文言が記載されており、別紙3-1として添付されておりますが、これは先日よりお話にあがっている「併用薬管理表」のことと捉えてよいのでしょうか？ハーセプチンの投与についても記載するようになっておりますので、これとは別に併用薬管理表を作成する必要があるのでしょうか？

2点目は、同じく「治験薬取り扱い手順書」のP6の3製造番号及び有効期限についてです。これは各施設のIRB開催の日程までには確定するのでしょうか？

<手順書の作成者について>

本治験に関わります手順書の作成者は、治験責任医師にさせていただきますよう、お願いいたします。大阪医療センターの場合は、増田先生ですね。調整医師の手順書には、「手順書の作成および改訂に関する調整業務」となっております。先日お送りしたCDには、案という形で雛形を配布いたしましたが、これをそのまま使用するかどうかは、「自らさん」のご判断になります。作成者名は、治験責任医師名でお願いいたします。

・モニタリングについて

治験準備中の現在は後澤さんと、私が担当しており、あくまでも現状は2人であること、4月1日からはナイフィックスとの契約予定で準備中であることをお話ししました。IRBの審査結果次第では、大阪医療センターの治験届けが遅れることになる。(全施設が遅れるのではないことに安心されていましたが、面倒なので、1回にしたい旨はお話ししました。)

⇒4月1日から契約予定で準備していることを、IRBに説明する。

文書でIRBにするか口頭説明されるかは、施設で検討する。

それで承認されなかった場合には、治験届けが遅れることも了解されました。

平成 19 年 5 月 15 日までの問い合わせ

【プロトコル v1.0 について】

・本治験では、施設バージョンのプロトコルを原則として作成しないことをお願いしております。(2007.1.27)

P5

当院では、適応外でハーセプチンとTX系を併用する際、どちらの副作用かをはっきりさせるため、1 コースの day1 のみ、2 剤を 1 日違いで投与しています。本治験においても、許容範囲内であれば、Ro45-2317 と TX 系を 1 日違いで投与ができますでしょうか？  
本治験では、ハーセプチンと Taxane 系抗がん剤を同日投与する規定となっております。これ以外の投与方法は許容できません。

P29

・選択基準 2) に②に規定がございます「腋窩リンパ節転移陽性」に関してですが、エコー後、FNAにて転移陽性を確認しておりますが、この FNA に関してはプロトコル上の日にちの規定がないと判断してもよろしいでしょうか？  
腋窩リンパ節転移について、エコーでリンパ節腫大が確認できれば結構です。必ずしも、FNAにて確定診断を付ける必要はありません。

P32

・登録から投与開始までは 2 週間の規定がございますが、同意取得から症例登録までの期間については規定の許容期間はあるのでしょうか？  
特にございません。

P33

・CEF 療法に続く併用療法の項において、「CEF 療法 4 コース目投与日より数えて 22~37 日目の間」とありますが、CEF 療法 4 コース目投与日を 1 日目とした上で、ということよろしいでしょうか？  
結構です。

・各投与日の説明において「規定された日」と表現されている日にちについては、CEF 療法開始 day1 を基点とし、すべて固定するのでしょうか？それとも、各コース開始日を基点とし、許容範囲内でコース開始日がずれた場合は、その後のスケジュールもずらして考えるのでしょうか？

各コースの day1 を基準としてください。

P34

・2 コース目以降の投与日の許容範囲 規定された日の+2 日以内→3 日以内に変更になるのか。  
2007 年 1 月 27 日の班会議では、メモランダムを作成し、3 日ずれてしまっても許容といたしますとさせていただいておりましたが、プロトコル第 2 版で、許容範囲を 3 日と改訂いたします。

・weekly PTX 群の場合、各コース day1 の予定は前コース day1+21 (許容範囲+2) でしょうか？前コース day15+7 (許容範囲+2) でしょうか？

weekly PTX 群の次コースの開始日は、前コースの day1 を基準と考えて day1+21（許容範囲 + 2）です。

- ・ Infusion reaction の定義をプロトコル第 2 版 35 ページに入れました。
- ・ ちょうど、先日、この副作用を経験しまして、ステロイドの再投与で治まりました。最初の症状が、動悸でした。また咳、呼吸困難が発生し、酸素飽和度の低下（S a O 2）もみられました。症状の中に、「動悸」「S a O 2 低下」は見当たらなかったのですが、これらの症状はいかがでしょうか？

Infusion Reaction の定義については、酸素飽和度の低下、および動悸は呼吸困難が認められれば出現するため、今回の定義には加える必要はないと判断しております。

### P35

- ・ ハーセプチン 90 分投与の場合も 30 分投与と同様に、90 分を超えた場合は逸脱として取り扱わないが、90 分で投与されなかった場合は逸脱として取り扱うのか。プロトコル p34 に、±10 分は許容と記載されております。理由なくこれを超える場合は、逸脱となります。

- ・ 当院でハーセプチンの投与を実施している患者さまでは投与後 1 時間前後に infusion reaction が出現する場合が高頻度にあるそうです。その際は、投与速度を下げたり、投与を一時中断しているとのこと。プロトコル上も許容される療法(p41-44)として投与速度を下げる事が示されています。90+10 分を超えた場合も、30+5 分を超えた場合と同様、逸脱としては取り扱わず、理由の記載を実施すればよろしいのでしょうか。許容される療法ですので、逸脱にはなりません。

- ・ 30 分投与となった後、Trastuzumab の infusion reaction が投与 60 分後に出現した場合、タキサンを投与中となりますが、医師が Trastuzumab 由来と判断すれば、次回より 90 分投与とし、タキサン由来と判断すれば、次回も 30 分投与となる、ということよろしいでしょうか。

ご判断は医師にお任せしてください。

- ・ ハーセプチンの初回投与量の計算は、各施設で実施するのみで、登録センターでの計算は実施されないのか。（登録確認書には記載の欄はない）

ハーセプチンの初回投与量は、Trastuzumab 併用 1 コース目開始前の体重で計算いただきます。このとき、登録センターへの登録業務はございませんので、ハーセプチンの投与量はご施設で計算いただきます。

- ・ 体表面積 Du Bois の式について：P35 の計算式に当てはめて計算しても Appendix3 の値にならないのですが……

プロトコルの標記が間違っておりました。Appendix 3 の右上の数式をご覧ください。プロトコル第 2 版で、 $BSA = W0.425 \times H0.725 \times 0.007184$  と修正いたしました。

### P36

- ・ 術後トラスツズマブ投与が始まる頃には、承認されている予定ということで試験が計画されていると存じますが、万が一、承認が間に合わなかった場合にはどうなりますでしょうか。ハーセプチンの術後投与の承認状況について大幅に遅れるようであれば、治験薬提供者である

中外製薬と協議の上、対応いたします。

・延期のアローアンス計算ですが、例えば月曜日投与予定の患者様が外来の都合で水曜日に来た。ANCが1500以下だったので、延期になった。この場合、この水曜日から16日以内か、それとも本来の月曜日から16日以内でしょうか？また、該当する16日目にはそこからのアローアンス+2日ではないですよね。

月曜日から16日以内に投与となります。また、16日目から+2日のアローアンスはございません。投与規定日から16日経っても、投与できない場合には、中止基準に抵触します。(p40)

p38

・「weekly PTX / trastuzumab 併用療法開始規準」の③④ともに「前コースで」と書かれていますが、これはDay1の時だけ見ればよいのでしょうか。Day8、Day15は③④についても観察するのでしょうか。

(Day8、Day15はコース内で認められた事象も含む)とプロトコル第2版で、改訂しました。

P41

・中止症例に関しては、中止後、保険適応外にてハーセプチン投与をしてもよろしいでしょうか？

本治験では、プロトコル治療中止後の後治療は規定しておりません(primary endpointであるpathological CRに影響を与えないため)。このため、各施設のご判断で後治療の内容を決定して頂いて結構です。

P45

・登録前評価項目および観察項目：妊娠検査は尿検査でよいか？

検査方法は指定していません。尿検査でOKです。

・「閉経前」の定義は特に規定しておりません。担当医のご判断にお任せいたします。

・病理組織学的検査も投与予定日前28日以内に施行するという理解でよいか？また、マンモグラフィ、乳腺エコーは同意取得後に実施したものでないと有効でないと考えてよいか？(同意取得前の検査は代用できる？)

プロトコル第2版で改訂になっています。病理組織学的検査は、登録前実施時期を問いません。マンモグラフィと乳腺エコーは登録前56日以内、感染症検査は登録前6ヶ月以内を実施していれば、データを採用します。同意取得前であっても、投与開始予定前28日以内であればプロトコル的には有効です。

・病理組織診の施行日

検体採取日ではなく、病理検査の診断日をお願いします。

P47

・CEF1コース投与日の触診については必要ですか。プロトコル47ページには乳房原発巣の触診による効果判定はCEFの2コース以降行うことになっていますが、Appendix 6のスケジュール表にはCEFの1コース目にも実施することになっています。

プロトコル上では、規定しません。Appendix6 の CEF1 コース目の触診は不要ですので、5月10日付けの改訂で修正しました。

#### P47 8.2.4

・プロトコル治療終了時の有効性評価項目実施時期について  
プロトコルでは「各群の最終コースの day22+7 以内、中止時は中止日-2 から 14 日以内」とあるが、スケジュールには「最終コースの day28+7 以内、中止時は中止日+14 日以内」と記載がある。  
プロトコルの方が合っています。Appendix6 第2版で修正いたしました。

#### P50

・薬物動態試験は、四国がんセンターと国立がんセンター中央病院で行います。(2007.1.27)  
測定施設は、2007年4月現在、まだ決まっておられません。検体取扱手順書は現在作成中です。

#### P51

・後治療 指定報告書については別途いただけるという理解でよいか。  
プロトコル、症例報告書ともに、作成中です。

#### P52

・手術の施行が規定の範囲内に実施できない場合は逸脱扱いとなるのか。  
逸脱となります。規定範囲については、プロトコル第2版で変更になっています。

・センチネルリンパ節生検については、必須ではないという認識でよろしかったでしょうか。ただし、仮にセンチネルリンパ節生検が必要とご判断される患者さまの場合、本治験においては術前化学療法施行前のみ実施となり、術前化学療法施行後のセンチネルリンパ節生検は行わない(=実施した場合は「逸脱」との認識でよろしいでしょうか。  
センチネルリンパ節生検は、必須ではございませんし、特に規定しておりませんので、術前化学療法施行後のセンチネルリンパ節生検を行っても逸脱ではございません。ただし、プロトコル 13 ページにも記載がありますように、術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果の解釈については確定したものではありませんので、実施の要否については責任(担当)医師の判断になると思います。  
プロトコル上では、「本試験では、術前化学療法後のセンチネルリンパ生検の結果が転移陰性の場合、その結果をもって、腋窩リンパ節郭清を省略することは許容しない」となっております。

センチネルリンパ節の病理診断は、結果が出る前に CEF 療法を開始してもよいでしょうか。結構です。

#### P53

・病理組織の郵送方法と提出後の検体について  
病理中央診断実施手順書が作成されました。

#### P55

・治験協力者の記載できる範囲については特に規定はございますか？原データとして取り扱う項目以外は記載可能と考えてよろしいでしょうか。

特にこの治験で特別な規定はございません。

#### Appendix6

・Appendix6の●の「予定日」というのは、CEF療法開始day1ということによろしいでしょうか？

登録予定日です。

その他

・被験者識別コードは各施設で作成してよいか、それとも指定のコードを使用するのか。  
登録センターにご提出いただいている治験実施医療機関連絡表に指定されているコードをご使用ください。(施設番号—01、02・・・)

#### 【治験薬取扱手順書】

・症例登録について確認させて頂きたいのですが、治験薬の取り扱い手順書には、担当医師による症例登録までに治験薬の送付を行う旨の記載がございます。当院でも候補の患者さまを検討しているのですが、当院への治験薬の送付はいつ頃になりますでしょうか？

治験薬取扱手順書では、確かに症例登録前に搬入となっておりますが、手続き上の問題から、ご施設への治験薬の搬入は7月ごろになります。治験薬取扱手順書第3版で、「登録症例の投与前までに」と修正いたしました。

セントラルモニタリングについて

・セントラルモニタリングの対象資料について、IRBへの申請文書、IRBからの通知文書などすべての文書になります。添付資料欄には、文書名および版番号、作成年月日を明記してください。(2007.1.27)

・CD-ROMやHPからのダウンロードなどでは、PCの不具合や、すべての文書を確認したという担保できないということと、治験実施医療機関7施設ございますので、すべての医療機関に対して、当方ですべての文書を揃えるということは出来かねるという点で、紙ベースで郵送いただくことをお願いしています。(2007.1.27)

被験者負担軽減費・今回の治験における研究費について

今回の医師主導治験におきましては、被験者負担軽減費もご施設の研究費としての分配もございません。

(2007.1.27)

補償・賠償について

治験に関する保険につきましては、医師会の関与する医師主導治験の場合、医師会で治験保険に入ることができますが、本治験では医師会は関与しておりませんので、補償をカバーする保険はございません。

しかし、どちらにしましても、通常がんの領域では、医師会保険も含めて、抗悪性腫瘍薬は除外扱いとなっております。ご提供させていただきました、患者様への補償の説明書や補償の手順書の案でも、補償＝医療の提供としております。(2007.1.27)

先程の、プロトコルの不備に関する賠償対応に関するお問い合わせについてですが、ご施設のIRBでの審議、病院長の承認を経て、治験をご実施いただきますので、賠償対応もご施設での対応となります。

よって、医師主導治験の場合、IRBの責任がより大きくなります。(2007.1.27)

実施期間について

治験実施期間でないと、モニタリングや監査に入れないなど施設によって決まりがあるかと存じます。実施期間につきましては、ご施設で調整いただきますよう、お願いいたします。  
(2007.1.27)

合意書について

プロトコルの裏にあった治験の合意書の処理はどのようにすればよろしいでしょうか？  
(2007.1.27)

⇒貴施設での IRB 承認後、治験調整事務局より規制当局への治験届を行います。その後に貴施設へ印刷された治験実施計画書を配布いたします。その後、治験開始となりますが、貴施設の治験責任医師保管用の治験実施計画書に日付の記載、治験責任医師、および貴施設のセンター長の署名をして下さい。

## 平成 19 年 6 月 16 日までの問い合わせ

### 【CRF の記載について】

・体重の欄は、100 の位までの記載欄が設けられていますが、体重が 57kg の場合、「057.0kg」と記載するのでしょうか。

CRF 記載は「057.0kg」と"0"をつけて書いていただいても問題ないですが、データベース上では「数値」として扱われるので、頭のゼロは消えて「57.0」として格納されます。

・ CEF1 コース目の体重や臨検値として登録時のデータを使用する場合

登録時の体重や検査値を 1 コース目の検査値としても兼ねる場合、登録のページと 1 コース目の臨床検査値のページ両方に、同じデータを記載してください。

・ スケジュール外の検査値の報告について

①プロトコルに規定されている項目は、治験期間中（CEF 開始 2 日前以降）のデータをすべて報告してください。報告には、臨床検査値のエクストラフォームを使用してください。

②上記以外の項目を有害事象とするかどうかは、プロトコルの「13.1 臨床検査値の異常」に関する有害事象の取扱い（①重篤な有害事象の定義に該当、②治験薬の変更、併用治療の変更に関連した場合、③臨床症状を伴う場合、④その他、臨床的に問題があると判断された場合）に準ずる

③②の項目が有害事象としてあがった場合、日々の検査値データを報告いただくことを必須とはせず、必要なデータはクエリーで対応するという手順でお願いいたします。

### 【術前化学療法について】

・登録時の体重について

CEF 療法の投与量を決めるために必要ですので、スクリーニング検査を実施する際に体重も測定してください。また、治験中、±5kg 以上の体重変動があった場合の投与量変更や、有害事象などの判断で基準となる値となります。

（注意：Trastuzumab/Taxane の投与量は、Trastuzumab/Taxane 1 コース開始前の体重で算出します。）

・術前化学療法 抗がん剤の投与量について

バイアル単位ではなく、計算された投与量全量投与してください。また、術前化学療法として使用する抗がん剤は、治験薬取り扱い手順書の別紙 3 を使用し、投薬管理表を作成してください。

### < Trastuzumab の投与時間について >

プロトコルには、30 分投与の場合のみ、逸脱の扱いが記載されています。

「2 コース目以降、30 分投与を行い投与時間が 30 分（+5 分を許容）を超えた場合には、プロトコル治療の逸脱として取り扱わないが、30 分（+5 分を許容）で投与されなかった理由を症例報告書に記載すること。なお、同様の症例で 30 分未満で投与された場合には逸脱として取り扱う。」

90 分投与の取り扱いについては、平成 19 年 5 月 15 日の Q and A で以下のようにまとめました。

P35

・ハーセプチン 90 分投与の場合も 30 分投与と同様に、90 分を超えた場合は逸脱として取り

扱わないが、90分で投与されなかった場合は逸脱として取り扱うのか。

プロトコール p34 に、±10分は許容と記載されております。理由なくこれを超える場合は、逸脱となります。

・ハーセプチンの投与を実施している患者さまでは投与後1時間前後に infusion reaction が出現する場合が高頻度にあるそうです。その際は、投与速度を下げたり、投与を一時中断しているとのこと。プロトコール上も許容される療法(p41-44)として投与速度を下げる事が示されています。90+10分を超えた場合も、30+5分を超えた場合と同様、逸脱としては取り扱わず、理由の記載を実施すればよろしいのでしょうか。

許容される療法ですので、逸脱にはなりません。

このことについて、再度お知らせします。

投与時間が90分投与の場合は(90-10)分、30分投与の場合は30分より短い時間で点滴した場合には、逸脱となる。

理由なく、投与時間が90分投与の場合は(90+10)分より長い時間で点滴した場合には、逸脱となる。(例：ポンプの設定ミスなど)

Infusion Reactionなどの理由により、投与時間が90分投与の場合は(90+10)分、30分投与の場合は(30+5)分より長い時間で点滴した場合には、逸脱とならない。

#### < 予防投与について >

治験実施計画書 p41

7.併用療法・支持療法 / 7.1. 許容される併用療法・支持療法 / 1)制吐剤

「悪心・嘔吐出現時は、症状に応じてHT3アンタゴニストを併用する。一度でも悪心・嘔吐が認められた場合は、以後予防的にこれらの薬剤を投与する。」と記載されています。

化学療法施行時は、初回の点滴当日以降に貴施設で予防目的でルーチンに用いられている制吐剤(デカドロンやカイトリルなどの内服薬)を投与していただくことは本治験では許容されません。このため、特に CEF 療法では、初回投与時より、予防的に制吐剤投与をしていただくよう、よろしくごお願い申し上げます。

このことについて、治験実施計画書 v2.0 では、以下のように文言を明確にしました。

「悪心・嘔吐について、CEF 療法では、HT3 アンタゴニスト製剤(granisetron、dexamethasone、metoclopramide など)を予防的に併用する。また、docetaxel、および paclitaxel 投与時には、一度でも悪心・嘔吐が認められた場合は、これらの薬剤を予防的に投与することも許容する。」

HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab(Herceptin®)/

化学療法のランダム化第Ⅱ相比較試験

Q & A

2007.5.15

#### 【プロトコール v1.0 について】

・本治験では、施設バージョンのプロトコールを原則として作成しないことをお願いしております。(2007.1.27)

P5

当院では、適応外でハーセプチンとTX系を併用する際、どちらの副作用かをはっきりさせるため、1コースの day1 のみ、2剤を1日違いで投与しています。本治験においても、許容範囲内であれば、Ro45-2317 とTX系を1日違いで投与ができますでしょうか？

本治験では、ハーセプチンと Taxane 系抗がん剤を同日投与する規定となっております。これ

以外の投与方法は許容できません。

**P29**

・選択基準2)に②に規定のございます「腋窩リンパ節転移陽性」に関してですが、エコー後、FNAにて転移陽性を確認しておりますが、このFNAに関してはプロトコール上の日にちの規定がないと判断してもよろしいでしょうか？

腋窩リンパ節転移について、エコーでリンパ節腫大が確認できれば結構です。必ずしも、FNAにて確定診断を付ける必要はありません。

**P32**

・登録から投与開始までは2週間の規定がございますが、同意取得から症例登録までの期間については規定の許容期間はあるのでしょうか？

特にございません。

**P33**

・CEF療法に続く併用療法の項において、「CEF療法4コース目投与日より数えて22~37日目の間」とありますが、CEF療法4コース目投与日を1日目とした上で、ということでしょうか？

結構です。

・各投与日の説明において「規定された日」と表現されている日にちについては、CEF療法開始day1を基点とし、すべて固定するのでしょうか？それとも、各コース開始日を基点とし、許容範囲内でコース開始日はずれた場合は、その後のスケジュールもずらして考えるのでしょうか？

各コースのday1を基準としてください。

**P34**

・2コース目以降の投与日の許容範囲 規定された日の+2日以内→3日以内に変更になるのか。

2007年1月27日の班会議では、メモランダムを作成し、3日ずれてしまっても許容といたしますとさせていただいておりましたが、プロトコール第2版で、許容範囲を3日と改訂いたします。

・weekly PTX群の場合、各コースday1の予定は前コースday1+21（許容範囲+2）でしょうか？前コースday15+7（許容範囲+2）でしょうか？

weekly PTX群の次コースの開始日は、前コースのday1を基準と考えてday1+21（許容範囲+2）です。

・Infusion reactionの定義をプロトコール第2版35ページに入れました。

・ちょうど、先日、この副作用を経験しまして、ステロイドの再投与で治まりました。最初の症状が、動悸でした。また咳、呼吸困難が発生し、酸素飽和度の低下(SaO<sub>2</sub>)もみられました。症状の中に、「動悸」「SaO<sub>2</sub>低下」は見当たらなかったのですが、これらの症状はいかがでしょうか？

Infusion Reactionの定義については、酸素飽和度の低下、および動悸は呼吸困難が認められれば出現するため、今回の定義には加える必要はないと判断しております。

### P35

・ハーセプチン 90 分投与の場合も 30 分投与と同様に、90 分を超えた場合は逸脱として取り扱わないが、90 分で投与されなかった場合は逸脱として取り扱うのか。

プロトコール p34 に、±10 分は許容と記載されております。理由なくこれを超える場合は、逸脱となります。

・当院でハーセプチンの投与を実施している患者さまでは投与後 1 時間前後に infusion reaction が出現する場合が高頻度にあるそうです。その際は、投与速度を下げたり、投与を一時中断しているとのこと。プロトコール上も許容される療法(p41-44)として投与速度を下げる事が示されています。90+10 分を超えた場合も、30+5 分を超えた場合と同様、逸脱としては取り扱わず、理由の記載を実施すればよろしいのでしょうか。許容される療法ですので、逸脱にはなりません。

・30 分投与となった後、Trastuzumab の infusion reaction が投与 60 分後に出現した場合、タキサンを投与中となりますが、医師が Trastuzumab 由来と判断すれば、次回より 90 分投与とし、タキサン由来と判断すれば、次回も 30 分投与となる、ということよろしいでしょうか。

ご判断は医師にお任せしてください。

・ハーセプチンの初回投与量の計算は、各施設で実施するのみで、登録センターでの計算は実施されないのか。(登録確認書には記載の欄はない)

ハーセプチンの初回投与量は、Trastuzumab 併用 1 コース目開始前の体重で計算いただきます。このとき、登録センターへの登録業務はございませんので、ハーセプチンの投与量はご施設で計算いただきます。

・体表面積 Du Bois の式について：P35 の計算式に当てはめて計算しても Appendix3 の値にならないのですが……

プロトコールの標記が間違っておりました。Appendix 3 の右上の数式をご覧ください。プロトコール第 2 版で、 $BSA = W0.425 \times H0.725 \times 0.007184$  と修正いたしました。

### P36

・術後トラスツズマブ投与が始まる頃には、承認されている予定ということで試験が計画されていると存じますが、万が一、承認が間に合わなかった場合にはどうなりますでしょうか。

ハーセプチンの術後投与の承認状況について大幅に遅れるようであれば、治験薬提供者である中外製薬と協議の上、対応いたします。

・延期のアローアンス計算ですが、例えば月曜日投与予定の患者様が外来の都合で水曜日に来た。ANC が 1500 以下だったので、延期になった。この場合、この水曜日から 16 日以内か、それとも本来の月曜日から 16 日以内でしょうか？また、該当する 16 日目にはそこからのアローアンス+2 日ではないですね。

月曜日から 16 日以内に投与となります。また、16 日目から+2 日のアローアンスはございません。投与規定日から 16 日経っても、投与できない場合には、中止基準に抵触します。(p40)

### p38

・「weekly PTX / trastuzumab 併用療法開始規準」の③④ともに「前コースで」と書かれてい

ますが、これは Day1 の時だけ見ればよいのでしょうか。Day8、Day15 はも③④についても観察するのでしょうか。

(Day8、Day15 はコース内で認められた事象も含む) とプロトコル第2版で、改訂しました。

#### P41

・中止症例に関しては、中止後、保険適応外にてハーセプチン投与をしてもよろしいでしょうか？

本治験では、プロトコル治療中止後の後治療は規定しておりません (primary endpoint である pathological CR に影響を与えないため)。このため、各施設のご判断で後治療の内容を決定して頂いて結構です。

#### P45

・登録前評価項目および観察項目：妊娠検査は尿検査でよいか？

検査方法は指定していません。尿検査で OK です。

・「閉経前」の定義は特に規定しておりません。担当医のご判断にお任せいたします。

・病理組織学的検査も投与予定日前 28 日以内に施行するという理解でよいか？また、マンモグラフィー、乳腺エコーは同意取得後に実施したものでないと有効でないと考えてよいか？(同意取得前の検査は代用できる？)

プロトコル第2版で改訂になっています。病理組織学的検査は、登録前実施時期を問い合わせません。マンモグラフィーと乳腺エコーは登録前 56 日以内、感染症検査は登録前 6 ヶ月以内実施していれば、データを採用します。同意取得前であっても、投与開始予定前 28 日以内であればプロトコル的には有効です。

・病理組織診の施行日

検体採取日ではなく、病理検査の診断日をお願いします。

#### P47

・CEF1 コース投与日の触診については必要ですか。プロトコル 47 ページには乳房原発巣の触診による効果判定は CEF の 2 コース以降行うことになっていますが、Appendix 6 のスケジュール表には CEF の 1 コース目にも実施することになっています。

プロトコル上では、規定しません。Appendix 6 の CEF1 コース目の触診は不要ですので、5 月 10 日付けの改訂で修正しました。

#### P47 8.2.4

・プロトコル治療終了時の有効性評価項目実施時期について

プロトコルでは「各群の最終コースの day22+7 以内、中止時は中止日-2 から 14 日以内」とあるが、スケジュールには「最終コースの day28+7 以内、中止時は中止日+14 日以内」と記載がある。

プロトコルの方が合っています。Appendix 6 第2版で修正いたしました。

#### P50

・薬物動態試験は、四国がんセンターと国立がんセンター中央病院で行います。(2007.1.27)

測定施設は、2007年4月現在、まだ決まっておりません。検体取扱手順書は現在作成中です。

#### P51

・後治療 指定報告書については別途いただけるという理解でよいか。  
プロトコール、症例報告書ともに、作成中です。

#### P52

・手術の施行が規定の範囲内に実施できない場合は逸脱扱いとなるのか。  
逸脱となります。規定範囲については、プロトコール第2版で変更になっています。

・センチネルリンパ節生検については、必須ではないという認識でよろしかったでしょうか。  
ただし、仮にセンチネルリンパ節生検が必要とご判断される患者さまの場合、本治験においては術前化学療法施行前にのみ実施となり、術前化学療法施行後のセンチネルリンパ節生検は行わない（＝実施した場合は「逸脱」）との認識でよろしいでしょうか。

センチネルリンパ節生検は、必須ではございませんし、特に規定しておりませんので、術前化学療法施行後のセンチネルリンパ節生検を行っても逸脱ではございません。ただし、プロトコール 13 ページにも記載がありますように、術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果の解釈については確定したものではありませんので、実施の可否については責任（担当）医師の判断になると思います。

プロトコール上では、「本試験では、術前化学療法後のセンチネルリンパ生検の結果が転移陰性の場合、その結果をもって、腋窩リンパ節郭清を省略することは許容しない」となっております。

センチネルリンパ節の病理診断は、結果が出る前に CEF 療法を開始してもよいでしょうか。  
結構です。

#### P53

・病理組織の郵送方法と提出後の検体について  
病理中央診断実施手順書が作成されました。

#### P55

・治験協力者の記載できる範囲については特に規定はございますか？原データとして取り扱う項目以外は記載可能と考えてよろしいでしょうか。  
特にこの治験で特別な規定はございません。

#### Appendix6

・Appendix6 の●の「予定日」というのは、CEF 療法開始 day1 ということでよろしいでしょうか？  
登録予定日です。

#### その他

・被験者識別コードは各施設で作成してよいか、それとも指定のコードを使用するのか。  
登録センターにご提出いただいている治験実施医療機関連絡表に指定されているコードをご使用ください。（施設番号—01、02・・・）

### 【治験薬取扱手順書】

・症例登録について確認させて頂きたいのですが、治験薬の取り扱い手順書には、担当医師による症例登録までに治験薬の送付を行う旨の記載がございます。当院でも候補の患者さまを検討しているのですが、当院への治験薬の送付はいつ頃になりますでしょうか？  
治験薬取扱手順書では、確かに症例登録前に搬入となっておりますが、手続き上の問題から、ご施設への治験薬の搬入は7月ごろになります。治験薬取扱手順書第3版で、「登録症例の投与前までに」と修正いたしました。

### セントラルモニタリングについて

・セントラルモニタリングの対象資料について、IRB への申請文書、IRB からの通知文書などすべての文書になります。添付資料欄には、文書名および版番号、作成年月日を明記してください。(2007.1.27)  
・CD-ROM や HP からのダウンロードなどでは、PC の不具合や、すべての文書を確認したという担保できないということ、治験実施医療機関 7 施設ございますので、すべての医療機関に対して、当方ですべての文書を揃えるということは出来かねるという点で、紙ベースで郵送いただくことをお願いしています。(2007.1.27)

### 被験者負担軽減費・今回の治験における研究費について

今回の医師主導治験におきましては、被験者負担軽減費もご施設の研究費としての分配もございません。(2007.1.27)

### 補償・賠償について

治験に関する保険につきましては、医師会の関与する医師主導治験の場合、医師会で治験保険に入ることができますが、本治験では医師会は関与しておりませんので、補償をカバーする保険はございません。

しかし、どちらにしましても、通常がんの領域では、医師会保険も含めて、抗悪性腫瘍薬は除外扱いとなっております。ご提供させていただきました、患者様への補償の説明書や補償の手順書の案でも、補償＝医療の提供としております。(2007.1.27)

先程の、プロトコルの不備に関する賠償対応に関するお問い合わせについてですが、ご施設の IRB での審議、病院長の承認を経て、治験をご実施いただきますので、賠償対応もご施設での対応となります。

よって、医師主導治験の場合、IRB の責任がより大きくなります。(2007.1.27)

### 実施期間について

治験実施期間でないと、モニタリングや監査に入れられないなど施設によって決まりがあるかと存じます。実施期間につきましては、ご施設で調整いただきますよう、お願いいたします。(2007.1.27)

### 合意書について

プロトコルの裏にあった治験の合意書の処理はどのようにすればよろしいでしょうか？(2007.1.27)

⇒貴施設での IRB 承認後、治験調整事務局より規制当局への治験届を行います。その後に貴施設へ印刷された治験実施計画書を配布いたします。その後、治験開始となりますが、貴施設の治験責任医師保管用の治験実施計画書に日付の記載、治験責任医師、および貴施設のセンター長の署名をして下さい。

平成 19 年 8 月 15 日までの問い合わせ

1. 治験実施計画書 エントリーについて  
投与について
2. 症例報告書
3. その他
4. 第 2 回モニタリング報告会 (7 月 18 日) から  
CRF (効果判定) の記入について  
有害事象の取扱いについて  
評価・観察項目について  
センチネルリンパ節生検について  
病理学的評価判定について

#### 【1. 治験実施計画書】

<エントリーについて>

・病変の境界が不明瞭なため、触診での計測が不能な候補症例のエントリーの可否について。エコーでは、2.7 cm と計測されているが、検査の度に領域が異なるなど、測定が難しい。適格規準には「乳腺超音波にて腫瘍径 2 cm 以上の患者」とあり、エントリー可能なように読めるが、その後の有効性評価項目の「乳房原発巣の触診による効果判定」ができない症例をエントリーしても構わないか？

本治験ではエンドポイントを病理学的完全奏効率としておりますので、触診ができない場合もエントリー可能です。病理学的に浸潤性乳がんと診断され、乳腺超音波で 2 cm 以上であることが確認されていればエントリー可です。この場合、触診による効果判定は「NE」ということとなります。(実施計画書第 2 版 28 ページ)

・針生検ではなく、切開によって組織を採取した場合でも、残存する腫瘍が 2 cm 以上あれば、エントリーは可です。

・体表面積の算出 (数字の丸め方) : DuBois の式により体表面積を算出する際の小数点以下の取扱で、登録センターでは、小数点第何位を切り捨て or 四捨五入しているか。

DuBois の式により算出した値の小数点第 3 位を四捨五入してします。

例えば、1.555m<sup>2</sup> の時の 5-FU の投与量は、1.56m<sup>2</sup> の時 (四捨五入した時) の 5-FU の投与量は、1.56\*500=780mg、投与量は 780mg

体重減少による投与量の再算出などのご対応よろしく申し上げます。(実施計画書第 2 版 35 ページ)

登録時 (A 医師) と CEF1 コース目 (B 医師) の触診径が異なることについて、

登録時 (A 医師) と CEF1 コース目 (B 医師) の触診径が異なることについて、増大していても、投与開始前の計測値ですし、PD という扱いにはいたしません。また、効果判定の Base-line は、B 医師の先生の計測値としてください。

・DCIS の既往を有する被験者の治療について

プロトコル上、”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” となっていますが、非浸潤がんの既往のある症例はこの基準に抵触しますか。

非浸潤がんの既往は上皮内癌と判断し、新たな浸潤がんはエントリー可能です。

また、以前の DCIS に対するタモキシフェンの使用については、特に規定しておりませんので、症例の適格性については問題ございません。

また、内分泌療法から登録までの期間について、特に規定を設けることは考えておりません。特殊なケースについては、ご面倒ですが、その都度お問合せください。(実施計画書第 2 版 29 ページ)

#### <投与について>

・ CEF 投与時に約束処方として、デカドロン、マーズレン、カイトリル、ラキソベロン (いずれも 4 日分)、が同日に処方されている場合、これらの処方は、プロトコル治療の一貫として許容されますか。CEF 治療時の制吐剤の予防投与についてはプロトコルに記載がございますが、マーズレン、ラキソベロン等の消化器系毒性に対する予防投与とも考えられることからお問合せ致しました。

消化器毒性に対する予防薬として許容可能です。CRF には処方内容を記載してください。(実施計画書第 2 版 41 ページ)

・ PTX/DTX 治療時もカイトリルが約束処方として処方されている場合、CEF 治療期の制吐剤の予防投与について明記されている一方、PTX/DTX 治療時の制吐剤投与について規定が無いため制吐剤同時処方の可否についてのお問合せです。

消化器毒性に対する予防薬として許容可能です。(実施計画書第 2 版 41 ページ)

・ 当センターでは、タキサンレジメンにカイトリル 3mg が入っています。タキサンは吐き気のリスクは高くないといわれていますが、吐き気に不安のある患者さんが多いために全例に入れています。そのため、入れずに投与することに少々抵抗があるのですが、この試験において、初回より予防投与としてカイトリルを追加することは可能でしょうか？ (7.1 併用療法・支持療法 の項では、悪心・嘔吐が認められた場合とありますが。)

他の施設からも同様の問合せがあり、再度本治験をとりまとめております当院治験責任医師の安藤と相談いたしましたところ、タキサン・ハーセプチン初回投与時のカイトリルの使用は、ご施設の運用もございますので、弾力的な取り扱いとすることにいたしました。(実施計画書第 2 版 41 ページ)

・ 2 回目以降の投与時間 30 分 (+5 分) の設定について、生食 250ML をこの範囲で間違いなく投与することは難しい。ポンプの設定を 500mL/h にしても正確ではない。とって過酷な外来業務中、投与途中で速度の調節をする余裕はないです。(外来治療室看護師) とのことでした。ポンプの種類によっても違うようですが、注射薬によって設定と滴下する速度はだいぶ違うようです。今回さらにトラツズマブの濃度が 3 倍濃くなりますので予測がたたないとの意見もありました。計画書では一は逸脱、超過であれば、5 分を超えても逸脱にはならないとありますが、その当りの事情と投与方法について何か良い方法がありましたら、お教えてください。

投与時間について、30 分という規定より早く点滴が終了してしまったら、安全性確保や安全性評価の面から逸脱とさせていただいております。しかし、例えば投与中の有害事象などで減速した場合など、30 分で終了できない場合も想定されますが、逸脱とはしないということを実施計画書上明記しております。この場合、30 分を超えた理由を症例報告書に記載いただくこととなります。(実施計画書第 2 版 34 ページ)

・Trastuzumab の溶解生食は 250mL でなければならないですか？  
250ml でお願いいたします。(実施計画書第 2 版 33 ページ)

・当センターでは、タキサンと Trastuzumab の併用時には便宜上タキサンを先に投与しています。この治験の場合にはハーセプチンを最初に投与するようになっていますが、ハーセプチンを先に投与しなければ逸脱になりますか？  
プロトコール治療に使用する抗がん剤の量や順番は、実施計画書とおりの投与をお願いいたします。それ以外は、ある程度ご施設の運用で変えていただいて結構です。(実施計画書第 2 版 33 ページ)

・パクリタキセルの前投薬のマレイン酸クロルフェニラミンについてですが、当センターでは dl 体を採用していないため、現レジメンでは d 体 (ポララミン注) 5mg を用いています。dl 体 10mg と効力は同じと考えられますが、この試験でポララミン注を代用することは可能ですか？  
可能です。(実施計画書第 2 版 34 ページ)

・Trastuzumab の投与量を医師は現在 mL 単位でオーダーしています。(自動計算機能にて) 医師はこの試験においても電子カルテで mL でのオーダー入力を希望していますが可能ですか？ただし登録が mg 表示となっているため、mg 単位のオーダーで行うことが妥当かと思えますが。オーダー上も mg 表記が必要ということであれば医師に説明し mg オーダーで入力 (近似の体重と規準量で自動計算) してもらいます。  
お手数ですが、mg でのオーダーをお願い申し上げます。

Trastuzumab 初回投与時 infusion reaction 予防目的の非ステロイド系消炎鎮痛剤の使用は可能でしょうか？

Trastuzumab 初回投与時の infusion reaction 予防目的の NSAID の投与は避けてください。

・CEF やタキサン系薬剤投与時間の許容時間は設定されていますか？  
CEF やタキサン系抗がん剤の投与時間の許容時間は設定されておりません。このため、実地臨床で貴施設で施行されている投与時間をお願い申し上げます。

デキサメサゾン 8mg は単純にデカドロン 8mg と考えてよろしいでしょうか？  
デキサメサゾン 8mg はデカドロン 8mg と見なして頂いて結構です。(実施計画書第 2 版 33、34 ページ)

腫瘍を毎コース開始時に理学所見で評価する事になっていますが、理学所見で NC ですが超音波検査で PD であった場合は理学所見を優先して治験を継続してよろしいでしょうか？  
本プロトコールでは、治療中に超音波検査を行うことは規定されていません。このため、術前化学療法の継続については理学所見を優先してください。ただし、超音波検査を術前化学療法中に実施する必要が生じた理由が臨床症状の増悪 (疼痛など) や新病変の出現が疑われる場合は、理学所見と超音波検査などの所見をあわせて PD かどうか判断してください。(Appendix6)

## 【2. CRF の記載について】

・カルシウムのアルブミン補正值について  
記載の手引きでは、血清アルブミン値が 4.0g/dl 未満の場合として計算式がありますが、4.0 以

上の場合はこの計算式に当てはめる必要はないのでしょうか？

カルシウムのアルブミン補正は、アルブミン値が4以下の場合、補正してください。

血清アルブミン値 4.0(g/dL)未満の場合

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

・好中球数について

好中球のカウントについて、例えば、100 の位で切り捨てなど、施設で有効数字を決めていただいで結構です。ただし、本治験期間を通して、決めていただいた有効数字で採用していただき、症例や場合によって、都合のいい方に変更することは避けてください。

・有害事象について

記載の手引きでは、各コースで発生したものを記載するようになっておりますが、次コースへ継続して認める事象は各コースの有害事象ページへの記載が必要でしょうか？

お手数ですが、記載をお願いします。コース内で消失していない有害事象は、期間の回復日に「コース終了後未回復」にチェックいただき、次コースの発現日は、「前コースより継続」にチェックしてください。

・ホルモン受容体の(±)の記載について、どのようにしたらいいでしょうか。症例報告書では、疑陽性のチェック欄はなく、“陽性”または“陰性”を選択することとされております。陰性のチェックボックスにチェックいただき、余白に±の旨、記載してください。

### 【3. その他】

・初回投与時の入院について

初回投与は入院で行うべきと思いますが、予定された入院であればプロトコル逸脱にならないのでしょうか？プロトコルには初回投与は入院で行うとは書いてないようです。

Trasutuzumab の初回投与について、プロトコルで入院投与と規定するのではなく、必要に応じて各先生のご判断にお任せしております。先生のおっしゃるとおり、事前に予定されている入院であれば、逸脱にも重篤な有害事象にもなりません。

分担医師の追加について

追加になりました分担医師の先生の本治験への関与について、院内の IRB 承認、ご施設での手続き終了後で結構です。責任医師の変更は、早々に治験届けを提出することになりますが、分担医師は半年をめぐりに治験変更届で届け出ることになっています。他に治験変更届けを提出する事項がある場合には、分担医師として関与できるようになりましたら、登録センターに医療機関情報用紙を変更してください。

### 【4. 第2回モニタリング報告会（7月18日）から】

CRF（効果判定）の記入について

腫瘍径の計測値が原資料に記載されており、標的病変の効果判定が原資料に記載ない場合でも、原資料に記載された計測値から縮小率を算出すれば自ずと効果が決まるため、原資料に効果判定が記録されていない場合でも縮小率の算出の結果に基づき CRC が効果判定欄を記入する事は可能であるとの安藤先生の見解が示された。

有害事象の取扱いについて

原資料に記録された有害事象を CRF に記載する。

CRF の記載より CTCAEv3.0 の用語に読み替えが必要な場合は、データ収集後にまとめてデータセンターより安藤先生に読み替えの確認を行う。

疲労および全身倦怠感は疲労として評価、記録する。

発熱に関して、好中球数の減少が確認された事象のみ発熱性好中球減少とし、好中球数が未測定および減少を伴わない場合は、発熱として評価、記録する。有害事象として発熱性好中球減少症を取り上げた場合は、併発している発熱を有害事象として取り扱わない。

発熱に対し感染巣が特定されずに抗生剤が投与された場合は発熱として評価、記録する。

発熱の際、感染巣が特定された場合のみ感染として取り扱う。

関節痛と筋肉痛は別事象として取り扱う。

評価・観察項目について

治験実施計画書「8.1 登録前評価項目および観察項目」に記載されている評価・観察項目の中で、マンモグラフィーについては他施設にて実施されてもよいが、乳腺エコー、胸部X-p、心エコーは治験実施医療機関において実施を必須とします。

センチネルリンパ節生検について

腋窩リンパ節郭清の省略は、エンドポイントの評価に係わるためセンチネルリンパ節生検の実施を必須とします。(省略の場合は、実施計画書第2版13ページ参照)

病理学的評価判定について

生検は他施設にて実施されてもよいが、病理組織学的評価 (HER2 IHC 染色検査) は治験実施医療機関において実施し、院内の病理所見を確定してください。

平成 19 年 9 月 14 日までの問い合わせ

1. 治験実施計画書
2. 症例報告書
3. その他

#### 【1. 治験実施計画書】

・ CEF 1 コース目に触診径を計測された場合、触診径データの採用について。  
→プロトコール上は、CEF 1 コース目には触診径を計測することになっておりませんが、もし、計測されましたときには、CEF 開始前の直近のデータを採用してください（CEF では、登録時の触診径を訂正していただきますよう、お願いいたします）。

・ パクリタキセル投与前の抗ヒスタミン薬（レスタミンコーワ）の使用について内服で使用することは可能か。また、パクリタキセルの 30 分以上前に内服すると、Trastuzumab90 分投与の場合には、投与前、Trastuzumab30 分投与の場合には、Trastuzumab の前に内服することになるが、許容されるか。

→パクリタキセル投与前の抗ヒスタミン薬の使用について内服でも結構です。パクリタキセルの 30 分以上前に内服することとされているとのことですので、内服のタイミングが、Trastuzumab 初回投与時は投与前、30 分投与ですと投与前になることもあるとのことですが、これにつきましても、許容可能です。

ただし、Trastuzumab 点滴前にレスタミンを使用されることは、あくまでもパクリタキセルの Infusion Reaction 予防のための使用であることがわかるようにしてください。

・ 腫瘍縮小効果について、プロトコール p46 中段には、有効性評価項目として、乳房原発巣の触診による効果判定との記載があります。腋下リンパ節に転移巣があり計測可能な場合でも、乳房原発巣のみ触診による効果判定を行うという認識で宜しいでしょうか？また、この場合の治験中止か否かの PD 判定（プロトコール p40 の 6.2. の 1)）には、腋下リンパ節を含めて、長径和 20% 増大が認められた場合には、PD と判断し中止すべきでしょうか？あるいは触診による原発巣のみの長径和が 20% を超えた場合のみ、中止すれば宜しいでしょうか？

→臨床的効果は、原発巣のみを対象とします。

ただし、腋窩 LN の増大、あるいは新病変の出現時は、臨床的に PD と判断されます。このため、原発巣の長径和が 20% を超える、あるいは新病変の出現、腋窩リンパ節の明らかな増大があり、臨床的に PD と判断される場合に、PD と判断し、治験を中止いたします。

中止時の追跡調査（プロトコール p49 の 8.4.）について、脱毛などの回復の判断が短期間では困難な事象についても、中止日より 4 週間の追跡調査が必要であるという認識で宜しいでしょうか？

→医学的に重要でないとは判断される短期間で回復が困難な事象は追跡調査の必要はないと思います（脱毛など）。判断に迷う場合は、治験事務局にご相談ください。

#### 【2. CRF の記載について】

・ 次コースが延長になった有害事象の消失日の記載について

例えば、1 コース目に発現した有害事象で、2 コース目が延期になったが、有害事象が回復→2 コース目を開始という場合、1 コース目の有害事象の消失日はどこに記載するのか。

→2 コース目が始まるまでの情報は、その前のコースに記載ください。上記の場合は、有害事