

象の消失日を1コース目に記載いただくことになります。

・子宮筋腫ですでに子宮摘出されている症例（48歳）の場合の月経状況の記載の仕方について

→月経状況は「不明」にチェックし、余白に子宮摘出後である旨、コメントください。妊娠検査の欄は「未実施」にチェックしてください。

・CEF療法終了後のTrastuzumab併用療法の開始日について

プロトコルには、「CEF療法4コース目投与日より数えて22～37日目の間に開始する」旨記載されているが、CEF療法終了後、+1～16日以内に開始するという理解で良いか？

→結構です。この場合、中止規準”有害事象により化学療法の次コース開始が16日以上遅延した場合”に該当します。

CEF療法 有害事象 Extra Form について

→期間（発現日／回復日）の欄に「前コースから継続」がございました。

「CEF療法 有害事象（追加頁）」Extra Formを使用の際、前コースより継続の場合は、発現日を記載するのではなく、発現日の下の欄に「前コースより継続」とご記載頂きたく存じます。

併用薬記載欄について

→PTX/DTX併用期の併用薬記載欄は、ページの右下に「追加ページあり」のチェック欄がございますが、CEF期の2ページ以降には、このチェック欄がございませんでした。

こちらは必須でご記載いただく必要はございません。

【3. その他】

他の主治医が存在する場合に使用する同主治医へのレター見本は、治験調整事務局でお持ちでしょうか？

→治験調整事務局では作成しておりません。

平成 19 年 10 月 18 日までの問い合わせ

1. 治験実施計画書
2. 症例報告書
3. 術後臨床試験について

【1. 治験実施計画書】

・プロトコルの 48 ページには、手術療法時における評価について、安全性評価項目（採血）は手術予定前 14 日以内に行うようになっており、有効性評価項目（マンモグラフィー、乳腺エコー、触診は手術予定前 28 日以内に行うことになっております。

一方、Appendix6 のスケジュール表にはこの区別なく、手術予定日 28 日前に実施となっております、いまさらなんです、不整合がございました。これはプロトコルにあわせてよろしいでしょうか。

→プロトコルにあわせて下さい。安全性評価項目は手術前 14 日以内、有効性評価項目は手術前 28 日以内にご実施いただいたデータが採用されます。次回 Appendix6 の改訂時に修正します。

・手術は PTX/T 群の場合は最終投与から 2 週後以降、DTX の場合は最終投与から 3 週後以降手術が可能となりますが（プロトコル p52）、手術療法時の評価はコース終了後かつ、術前 28 日以内に有効性評価項目を実施するという解釈でよろしいでしょうか。

→上記解釈で結構です。

・本治験では、治験薬提供者から提供いただいているハーセプチン以外にも、プロトコル治療で抗がん剤を併用いただいております、薬剤管理表では、併用抗がん剤の使用状況につきましても記録を残していただくことをお願いしております。

なお、常識的な事項ではありますが、抗がん剤バイアルの過量充填分は使用せず、バイアルに規定された最大量を使用して下さい（例えばタキソテールの 80mg バイアルからは、80mg のみを使用し、80mg を超える場合は、新しいバイアルを追加する。）。

モニタリング報告会から

投与開始後、触診による評価が困難になった場合の判定方法については、詳細な規定を設けていない。本治験のプライマリー・エンドポイントが Pathological CR であることから、触診による評価については、主治医の判断を CRF に記載いただく。

投与開始前に Grade 2 の臨床検査値異常を示す被験者において、コース中に当該臨床検査値が悪化した場合の次コース開始規準については、Grade 2 に回復した場合（投与開始前と同グレード）、あるいは投与開始前値に回復した場合などが考えられるが、いずれにしても、主治医による治験継続の判断根拠を原資料及び CRF（欄外）に記載いただく。

有害事象の評価について、神経学的検査等の実施によっても、限局性筋脱力と神経障害運動性の判断が困難な場合には、専門医へ相談し、意見を伺っていただくよう要請する。

【2. 症例報告書について】

モニタリング報告会から

臨床的効果判定について、腫瘍の触診が投与開始直前に実施されている場合は、投与開始直前のデータを採用することとしたが、すでに登録時のデータを採用している症例については、変更する必要はない。

腋窩リンパ節が評価病変として症例報告書に記載されている場合は、該当ページから病変 No 及び計測値を削除する。

【3. 術後臨床試験について】

・ 医師主導治験として、術後のHの適応外使用を推奨するのか？それとも、承認までは無治療（Hに関して）で経過見て、承認後 q3w できちんと1年間投与することを推奨するのか？術後の1年投与で何をみたいかで変わってくるかと思えます。

→ Herceptin 術後投与について、基本的に投与を推奨します。しかし、現時点で、Herceptin 術後投与の承認が得られていない状況では、参加各御施設の適応外使用に関する対応に従っていただくしかありません。承認後、臨床試験を開始しましたら、3週1回投与で1年間投与を基本とします。今回の術前化学療法の治療では、Overall survival や Disease free survival は primary endpoint としておりません。術後 Herceptin 投与に関して、医師主導の臨床研究で行う目的は、決められた安全性の評価(心機能など)を施行することによりどれくらい安全に投与できるかを検討することを目的としております。

・ 他の施設の状況はどうか？これに関しては他の施設も交えて対策を情報交換する必要は？
→ 他の施設の状況は、既にルーチンで術後に投与している施設やこれから適応外使用を検討するという回答を頂いております。

・ 治験および手術後の患者さんは、ハーセプチンの承認前のさしあたり、施設の判断でハーセプチンの術後投与をするか検討いただくことになっておりますが、もし、ハーセプチンが承認されて、術後臨床試験ができるようになったら、すでに術後投与されている患者さん（3週間1回投与だろうと1週間1回投与だろうと）は、術後臨床試験には移行せず、術後臨床試験にエントリーされる方は、術後初回投与の患者さんのみという理解でよろしいでしょうか。

→ そのとおりです。

平成 19 年 12 月 25 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
許容期間について
抗腫瘍効果の評価について
2. 有害事象について
3. 症例報告書について
4. その他
5. 10 月 24 日 モニタリング報告会 議事録より
6. 11 月 21 日 モニタリング報告会 議事録より

【1. 治験実施計画書】

<エントリー基準について>

選択除外基準について、人種に関しての基準はありますか。日本語の問題はありません。プロトコル上、人種の問題はございません。ご主人が日本人ですでに日本に在住されて長いこと、コミュニケーション上問題ないこと、患者さんには、すでに簡単なお説明がされていて、患者さんも前向きでいらっしゃるということから、医師もできればエントリーしたいというお考えであり、不測の事態などにはご施設のほうで十分対応いただけるということで、エントリーは可能と確認させていただきました。

選択除外基準に関しまして、既往として以下をもつ患者様のエントリーは可能でしょうか？
類上皮悪性肉腫にてchemo歴あり。(内容は未確認)右腕切断術(1996年 46歳)。
ご相談の件ですが、13年前の肉腫の手術であり、治癒していると考えられるので、今回の治験には参加して頂くことは差し使えないと思います。

両側乳がんですが、左はDCISである患者のエントリーは可能でしょうか？

→以前のQ&A(2007.8.15)に以下のような内容がございました。

Q. 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。

A. 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。

今回は既往ではなく同時性ですが、エントリーは可能です。

片側乳房は明らかな悪性腫瘍があるも、対側の診断がついていない症例のエントリーの可否について

この症例はマンモグラフィーで検出されず、乳腺エコーでは、7.5×5×6.3mmのエコー領域を検出されています。担当医は、良性の可能性が高く、エコー領域が小さいことから生検の実施による診断が困難と判断しています。この症例のエントリーにあたり、対側の診断をつけてから、エントリーするべきでしょうか。

診断が困難であることと、良性の可能性が高いとお考えの旨コメントいただいたうえで、エントリーは可能とさせていただきます。また、生検はmustではありませんが、ご実施いただいた場合には、結果をご報告ください。結果が早期乳がんだったとしてもいたし方ないところで

あると考えております。

後縦靭帯骨化症を合併している患者さんがいます。PS2ですが、エントリーは可能でしょうか。
治験調整事務局でエントリーをだめとする理由はありません。

他院からの紹介で来院された患者様が、病理の検査結果を持参され、>HER2(3+)と診断されております。もちろん当院でもプレパラートを紹介もとの先生より分けていただき、再度病理検査に提出する予定にしておりますが、その結果を待つと投与が遅くなります。他院での病理結果(HER2(3+))をもって登録の準備を進めても問題ないでしょうか？
紹介元の病理は3+なのに、治験施設での病理結果が2+だったなんてことが何件かございます。やはりエントリー基準は治験実施基準できちんと確認いただきたいところです。

登録時のMMGに関して、登録前56日以内の他院での画像があり、当院医師が判読してある場合は、院内での再検査が必要でしょうか？この患者は当院では病側のみMMGを再度実施しております。

MMGは、登録56日前まで許容です。

お問い合わせの症例では、病側のMMGは直近の検査結果を治験のデータとして採用してください。症例報告書には、左右それぞれの日付がわかるように、記載くださいますよう、お願いいたします。

プロトコル8.3.2 術前有効性評価項目 マンモグラフィー検査について、両乳房実施かもしくは病側のみでよいのか既定はございますか？

マンモグラフィーのとり方については、プロトコルでは特に規定しておりません。本治験上、治験開始前に所見がなければ、医師のご判断で、病側だけとされても結構です。

<許容期間について>

登録から2週間以内にCEF1コース目を開始しなかった場合は、治験を中止するとありますが、登録後歯痛を訴えておりました、歯科治療を先に行うことになりました。この場合の対応を教えてください。

登録後2週間以内に開始できない場合は、歯科治療のために治療開始の延期をした旨の逸脱報告書を作成して下さい。その際に、プロトコル治療を開始する上で安全性を確保するために歯科治療が必要であり、そのための治療開始延期であったことを必ず記載してください。その上で、プロトコル治療を開始してください。

PTX-T終了時 最終コースday22というのは、day15実施日から7日目という解釈で問題ございませんか？
結構です。

PTX4コースday1 12/19 day8 12/26 day15 1/9(年末年始のため1週延長)と予定しています。この場合の終了時検査は、1/16-23に実施すればよいと解釈しております。また、コース中にAEによりday8、15PTX投薬を延期した被験者に関しても同じ考えで宜しいのでしょうか？

上記の解釈で結構です。

プロトコルの 36 ページに、“2 コース目以降の投与日については、・・・長期休日は+7 日の許容を可とする”と記載されております。術前化学療法終了時の評価実施日についても、+7 日が許容されますでしょうか。

術前化学療法終了時の評価実施日についても、+7 日を許容します。→p 47 に記載あり。
CRF には、年末年始のためと記載して下さい。

年末年始の日程に関して 12/31-1/3 日に規定日投与がある方は次週 1/7-1/10 へ 1 週延期を行いますが、この解釈で宜しいのでしょうか？(1/1 以降の規定日の被験者を+3 日で 1/4 に全員投薬を行うのは困難な状況です)

上記のとおり延期して頂いて結構です。
ただし、CRF に延期の理由を記載して下さい。

<評価判定について>

標的病変の触診径の結果が PD (43mm→14mm→20mm) ですが、乳腺エコー検査では縮小しております (31mm→14mm)。プロトコルでは、効果判定 PD の場合、中止とありますが、本症例においても中止となってしまうのでしょうか。担当医からは、①おそらく CEF 3 コース時の計測が小さめだったのではないかと、②エコー下では明らかな縮小傾向が見られている、という 2 点より、病状の増悪ではないとの見解であります。

今回、ご相談頂いたケースは、エコー上では、腫瘍の縮小が認められているので、PD と判断しないのが妥当と思います。CRF にその旨を記載し、治療を継続して下さい。

CRF は、臨床効果は NE とし、PD 中止としない理由を「触診上は PD であるが、超音波による計測で開始前よりも縮小がみられたため、PD を判断しない」とコメントの記載をお願いします。

触診において、「測定不能、測れない。しこりはない、これは癒痕。」という場合、0 mm で CR となるのでしょうか。超音波などで確認は必要でしょうか。もしその後に出現した場合は新病変で即 PD 中止でしょうか。

触診が触れない場合は、0mm clinical CR です。

超音波での確認は、プロトコルでは規程しておりませんので、ご実施につきましては、治験担当医師の判断におまかせします。

新病変が出現した場合は残念ですが、PD 中止になります。

【2. 有害事象について】

「体重減少」の Grading について

CTCAE 上、体重減少に関しまして、下記の通り記載されております。”；” は”又は”と解釈しておりますが、ベースラインから 10%を超える体重の減少が認められたても、担当医が輸液等による栄養補給を必要としないと判断した場合、Grade1 と判定しても問題はありませんでしょうか。

【CTCAE (体重減少) の記載】

Grade1: ベースラインより 5<10%減少; 治療を要さない

Grade2: ベースラインより 10<20%減少; 栄養補給を要する

Grade3: ベースラインより ≥ 20 減少; 経管栄養あるいは TPN を要する

ベースラインから 10%を超える体重の減少が認められた場合、担当医が輸液等による栄養補給を必要としないと判断し、Grade1 と判断することは妥当と考えます。

”ちょっと力が入らない”という状況を示す、”限局性筋脱力”以外の適切な事象名が、あれば、どの事象名が一番近いのかを教えてくださいと助かります。
限局性筋脱力という有害事象名は、神経の専門医に確認し、神経障害によるものでないことを否定された場合のみ使用してください。そうでなければ倦怠感でいいと思います。神経性のものが否定できて限局性であれば、筋炎を疑います

Herceptin+DTXの3コース目で遅延性で見られるアレルギー過敏反応が生じている症例があります。顔面（両頬部から脛まで）と両手首に紅斑とそう痒感が出ています。
Grade的には呼吸苦や浮腫がないのでGrade2でよいと思われ、中止にはならないと把握しておりますが、次回最終の投与の際に前投薬をPTXと同じようにガスターやポララミンを混ぜてよいのでしょうか？
ご指摘のとおり、前投薬にガスターやポララミンを使用してください。CEFにその旨記載してください。

口唇ヘルペスは、CTCAEのどの事象名でGradingしたらいいのでしょうか。
「感染」のカテゴリーでお願いします。

CEFのときから嘔気が強かった患者さんで、Herceptin初回投与でも強い悪心・嘔吐がありました。あまりに症状が強くて、同日にDTXまたはPTXが投与できない場合、DTXを点滴という選択肢はないのですか？
→HCNの有害事象で同日にDTXの投与が不可能である場合は、本治験のレジメンが不可能という解釈となるので、治験中止としてください。

本日 CEF 2 コース目で来院された患者さんについて、CEF1 コース開始前のγGTP は 46、2 週間後は 50 であったが、本日の検査値は 100 で、Grade2 でした。プロトコール上、規定されていない検査項目なので、開始基準にある「脱毛以外の有害事象が Grade1 以下であること」の基準として取り扱わなくていいのでしょうか。

γGTPのみがこれにあたるのであれば、それでも本日の投与に問題ないとする旨、記録を残していただくことで、本日の投与は可能と答えさせていただいております。プロトコールに規定している検査項目は必要最低限としておりますので、これ以外に測定されました項目につきましては、個々に医師にご判断いただくことになります。

規定項目以外でも Grade2 以上の AE がみられている場合、医学的に判断して投与可能とされましても、その因果関係が否定できなければ逸脱となり、報告書が必要となります。（投与のご判断は医師におまかせしますが、書類上逸脱の報告書が必要になるというご解釈でお願いいたします。）

CEF 療法 1 コース目開始 10 日後から歯肉腫脹を訴える。その 2 日後から発熱、翌日病院で抗生剤投与、WBC : 500 NEW : 85 (17%) BT : 38.4℃ (最高体温)。CTCAE に従い、厳密に Grade しますと、発熱が 38.5 度に満たないが、抗生剤投与が施行されておりますことから、「発熱性好中球減少」には該当せず、「Grade3-4 の好中球減少を伴う感染」の Grade3 に該当すると思われます。

【質問 1】上記症例について、次コースを減量せずに投与することは、プロトコール上問題な

いでしょうか。

今回の場合は、感染巣の明らかな grade 3 の感染に該当するため、次コースより CEF 療法は減量して施行して下さい。

【質問 2】「Grade3-4 の好中球減少を伴う感染」の Grade3 は減量基準に該当しないと判断してよろしいでしょうか。

grade 3 以上の感染に該当するので減量基準に該当します。

【質問 3】・下記の通りプロトコールに記載されておりますが、発熱性好中球減少と判断する際の発熱は 38 度以上でしょうか、38.5 度以上でしょうか。

grade 3 以上の好中球減少を伴い、38 度以上の発熱を来した場合に臨床的には発熱性好中球減少として取扱い、抗生剤投与を開始します。NCI-CTCAE ver 3.0 では、38.5 度以上を grade 3 発熱性好中球減少とします。

今回の症例では、感染巣が明らかで抗生剤投与を必要としたので、grade3 の感染と判断するのが妥当と思います。

ご指摘のとおり、プロトコール p42 の記載は混乱を招く記載です。

米国では 38 度以上を発熱性好中球減少症としており、CTCAE ではなぜ 38.5 度なのかかわからない。今回の事象は感染巣が明らかなので感染の Grade3。実施計画書の開始基準は好中球減少を伴わないまたは不明の場合の感染については記載されているが、好中球減少を伴う感染については記載されていない。次回、実施計画書改訂時に「好中球数に関わらず」と改訂予定。

【3. 症例報告書について】

同側（右）乳房内に 2 病変を有している症例について

病巣 1) ER +, PGR -, Her 3+, 異型度 Grade 1

病巣 2) ER -, PGR -, Her 2+ (FISH +), 異型度 Grade 2

病巣サイズは、2)の方が大きいとのこと。

【質問 1】この場合には、重複癌とはならず、プロトコール p28 に記載されている同側乳房内の多発性病変という認識で宜しいのでしょうか？

同側乳房内の多発性病変という理解で結構です。

【質問 2】ER, 異型度等の CRF への記載方法ですが、サイズの大きい病巣のデータを選択すれば宜しいでしょうか？

CRF には病変 1, および 2 のホルモン受容体情報をそれぞれ、記載して下さい。余白に記載して下さい。

【4. その他】

当院 SOP にて本年 2 月に実施可否審査をおこなった本治験は来年 1 月 IRB にて 1 年の継続審査となっております。各症例の実施状況報告（特に安全性に関してです）に関し、各施設共通の記載内容とする等、調整事務局のご見解はありますか。

当院の抗ガン剤の治験の場合は、AE に関しては治験薬との因果関係を否定できない事象のみ報告しておりますので、FEC における各症例の有害事象報告は記載を省略しても問題ございませんでしょうか。

各施設の判断で作成というご意向であれば、安全性の記載に関しては上記のように対応をしたいと考えております。

実施状況の報告につきましては、本治験の参加施設でそろえることは考えておりません。

ご施設での継続審査にあたり、その報告内容につきましては、各ご施設の規程でお願いしたく存じます。

【5. 10月24日 モニタリング報告会 議事録より】

確認事項

治験実施計画書について

ハーセプチンの Infusion Reaction によりタキサンとの同日投与が出来ない時は治験中止とする（2007年10月22日のメールにて確認済）。個々のケースについては治験調整事務局へ問い合わせを行うこととする。

CTCAE 上では、好中球数 1,000/mm³ 以下及び 38.5℃以上の発熱が認められた場合を発熱性好中球減少と定義されているが、本治験では、治験実施計画書 p.42 の記載のとおり、好中球数 1,000/mm³ 以下及び 38.0℃以上の発熱が認められた場合を発熱性好中球減少と定義して対応する。

治験実施計画書 p.37,p.39 の減量基準に関しては、次回治験実施計画書改訂時に「Grade3 の感染」を追加する。

臨床検査値の変動（血液学的パラメーター以外）に関わる術前化学療法開始基準については、次のとおりとする。

前コースで発現した Grade 2 以上の臨床検査値が医学的に異常変動（有害事象）と判断され、当該有害事象と治験薬との因果関係が否定できない場合には、投与開始前と同 Grade あるいは Grade 1 以下への回復を待つ。回復を確認せず治験薬の投与を開始した場合は、逸脱とする。術前化学療法中止又は終了時の安全性評価日と術前の安全性評価日が近い場合には、被験者の負担を考慮し、あわせて同日に評価することを可能とする。但し、同日に実施した理由及び安全性評価をスキップすることについて医学的に問題ないと判断した理由を CRF に記載していただく。なお、本事項に関しては逸脱としないこととする。

症例報告書について

中止例における併用治療の記載方法は、中止終了日までの併用治療を記載する。また、中止後継続する有害事象に対する治療は page.6.01 「治験実施計画書治療終了/中止後有害事象」のコメント欄に記載する。

中止時観察でみられた“中止日以降に発現した因果関係の否定できない有害事象”は、page.6.01 に記載する。

追跡調査以外のすべての CRF 回収を終了した時点で page 8.04（治験責任医師署名）を回収する。page 7.01（追跡調査）は、回収頁の確認（page 8.03）の署名欄に治験責任医師に署名いただき回収する。

その他

次回班会議の開催時期は未定である。

追跡調査の症例報告書は、当面ナイフィックス株式会社が回収する。

ハーセプチン術後投与の承認が遅れているため、術後 trastuzumab 療法の臨床試験を見合わせている。同意説明書の術後臨床試験に関する記載の改訂を治験調整事務局より連絡したが、改訂しない施設もある。改訂しない施設に対しては、同意説明をする際に術後臨床試験に関して実施できない場合があることを説明し、同意して頂いたことを記録に残すよう治験調整事務局より連絡した。

治験薬中央管理における治験薬の温度管理の逸脱に関しては、逸脱報告書の要否は施設ごとに判断する。治験調整事務局は、該当施設ごとに逸脱報告書を不要とした理由を記録する。

北里研究所から

クエリのフォームについて、クエリ数が少ないと予想され、CRF のデザインもシンプルであることから、クエリ上には具体的修正案を示さず、修正が必要と判断された場合には修正記録用紙を発行して頂く方法をとりたいとの要望があり、合意された。

【6. 11月21日 モニタリング報告会 議事録より】

1) 治験実施計画書について

CEF4 コース目に Trastuzumab 併用療法の減量基準に該当する有害事象が発現した場合、Trastuzumab 併用療法の開始基準を満たしていれば減量は必要とせず、レベル 0 で Trastuzumab 併用療法を開始する。

病巣が明らかな感染が発現し、Grade3-4 の好中球減少を伴っている場合の有害事象名は、感染症（部位記載）、好中球減少を記載する。

発熱性好中球減少が発現し、有害事象名を「発熱性好中球減少」とした場合には、事象名に好中球減少を追加する必要はない。

一過性の感冒は、除外基準「活動性の感染」には該当しないものと判断される。

2) 症例報告書について

薬剤性アレルギーについては、症例報告書の合併症欄に記載する。花粉症については、症状が発現した場合にのみ、合併症に記載する。すでに CRF が回収されている場合には、修正記録用紙を用いて合併症として追加する。

腫瘍縮小効果判定が NE の場合には、初回に NE と判断した理由を記載し、それ以降のコメント欄への記載は「前コースと同様」でよい。NE のチェックは必要。

CEF4 コース目に減量基準に該当する有害事象が発現した場合、症例報告書 Page1.19 のプロトコール治療への対処には、「減量」ではなく「変更なし」を選択する。

症例報告書 Page2.20 に記載する有害事象に関しては、Trastuzumab 併用療法 4 コース目の Day22 までに発現したもののみを記載し、Day23～手術前に発現した有害事象は症例報告書 Page4.05 に記載する。併用薬に関しては Trastuzumab 併用療法 1 コース目～手術前までを症例報告書 Page2.21 に記載する。

Trastuzumab 併用療法 1 コース目の開始日に”延期”の扱いはなく、CEF 療法 4 コース目投与日より数えて 22～37 日目の間に開始できれば予定通り延期なく行われたことになる（この日数以内に開始できなければ治験中止。Page.2.04 「延期/有無」記載欄の””延期あり”は使用されない）。

3) その他

修正記録用紙を調整事務局から各施設へ追加納入（郵送）する。

DCF により有害事象を追加・修正する場合には、症例報告書の写しに追記し、別紙参照として追記した症例報告書の写しを添付することも可能。

看護記録内に有害事象の Grade が記載されている場合、診療録に当該事象の Grade の記載がある時は、診療録の記載を優先する。看護記録に記載があり、診療録に記載がない事象に関しては、医師に確認する。

「治験薬受領書」及び「治験薬返却書」のオリジナルは、治験調整事務局で保管されているが、

「治験薬の取り扱い手順書」に従い、それらの写しを各施設で保管する。

治験薬保管庫の故障など、治験薬の温度管理に支障をきたした場合において、治験責任医師に

より、品質への影響が無視でき、逸脱とは考えられないと判断された場合には、調整事務局として逸脱報告書の作成を必須とするものではないが、必要があれば施設で対応いただく。施設で不要と判断されるようであれば、その旨をモニタリング報告書に記載する。

全体班会議の開催時期は、現在のところ未定。

術後臨床試験について、国立がんセンター中央病院では予備調査中。近々に調査委員のコメントを入手する予定。

薬物動態試験は、血中濃度測定機関が決まり、技術移管が終了とのこと。契約書は中外製薬内において、現在準備中。近々に開始できる予定。

大阪医療センターで発現した SAE「心機能低下」について、効果安全性評価委員により、プロトコールの変更が必要か否かについて、現在検討中。同事象の Follow Up が必要である。

平成 20 年 1 月 27 日までの問い合わせ

プロトコールについて

誤字につきましては、次回プロトコールの改訂を行う際に、修正、検討させていただきます。(千葉)

プロトコール治療の定義につきましては、1 月 27 日の第 3 回班会議のときに、お話をさせていただき予定とさせていただきます。(千葉)

施設バージョンのプロトコルを作成することについて本治験では、施設バージョンのプロトコルを作成しないことをお願いしました。(大阪)

薬物動態試験の実施施設について

薬物動態試験は、実施の同意が得られた施設のみとなっていますが、実施施設に入っているかどうか、教えてください。(千葉、大阪、他)

⇒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。

効果・安全性評価委員会、病理診断パネルの委嘱について

1 月 22 日に委嘱終了。治験実施計画書別冊改訂。(大阪)

SOP について

IRB 提出資料一覧に△ (IRB 必須ではない) の SOP がありましたが、必須である、必須ではないのご判断は GCP 上どの条文に基づいて決定しているのでしょうか？(聖路加)

⇒審査の必要の有無は、GCP15 条の 7 に基づいています。

病理 SOP について

IRB 資料の中で作成中、今後作成予定となっている病理中央診断の SOP はいつごろ配布されるのでしょうか。(神奈川)

⇒病理診断 SOP は、術後実際に病理診断が行われるまでには、整う予定であります。

自らさんの SOP

GCP 第 15 条の 7 9),12),13)にあたる書類は「自ら治験を実施する者 SOP」となり、IRB の審議が必須となるのではないのでしょうか？(聖路加)

⇒「自ら治験を実施するもの」の SOP についてご施設によっては、プロトコールごとに作成しているのではなく、施設として作成されている場合もございます。ですから、本治験で作成した共通 SOP を IRB で審査いただく施設もごさいますが、施設版がすでに作成されていて、IRB で承認されているご施設もあるかと、ご施設でのご判断をお願いしております。

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お送りいただきました資料に加えて、申請書や協力者リスト、共通の資料についてもお送りください。(聖路加)

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保証がないため、紙ベースで郵送いただくことをお願いしています。(聖路加、愛知、東海、大阪他)

こちらで文書のセントラルモニタリングを実施する際に、すべての文書を確認したかどうかを

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、ご施設から紙ベースで文書をご提示いただきたく、御手数をおかけいたしますが、ご理解いただけましたら幸いです。(聖路加、愛知、東海、大阪他)

郵送には、着払いをお願いします。

治験薬管理

温度記録計について

本治験期間を網羅できれば、本治験用に別途記録する必要はないと存知ますが、もし、期間を網羅することが確実でないようでしたら、購入させていただき方向で考えておりますが、いかがでしょうか。(愛知に回答)

温度記録計ですが、日時の記録は必要ですので、購入いただきたく存じます。手続きなどは、決まり次第ご連絡させていただきます。(東海に回答)

温度記録計を購入された場合、治験終了後に返却いただく必要はございません。(大阪に回答)

Herceptin の大きさ

Herceptin は直径 42.7mm×高さ 77mm のバイアル、2×5 本入った箱が搬入されます。(神奈川に回答)

管理表

治験薬管理表等は、当院仕様を使用したいと考えております。(東海)

⇒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。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。

ご提供いたします治験薬管理手順書は、薬剤部で記載することを想定して作成しておりますので、投薬管理表を誰が記載するかなど、ご施設の運用を勘案いただき、手順書につきましても、ご検討いただきたく、よろしく願いいたします。(大阪に回答)

■併用薬管理について (2006年11月17日：全施設にメール)

Trastuzumab の医師主導型治験における併用薬管理について

Trastuzumab 治験を実施するにあたり、医薬品医療機器総合機構に相談いたしました。その結果、乳がんに対する術前化学療法において、CEF 療法に用いる薬剤(Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-FU)、および治験薬と併用されるタキサン系抗がん剤(Paclitaxel, Docetaxel)に関して、それらの薬剤の使用状況を管理する必要があるとの指導を受けました。

治験薬以外の併用薬を薬局で厳密に管理することは非常な困難を伴うと思われまふ。そこで、治験薬以外の薬剤の管理のために、今回提示させて頂いた形式で薬剤、および使用バイアル数の記録を管理表にて残す方法を考えました。どこまで厳密に行うか、実現可能性を考慮すると今回提示させていただいた形式が妥当と考えております。以上、お手をかけますがご理解頂き、よろしくご協力いただきますようお願い申し上げます。

<プロトコル併用薬の管理について>(大阪に回答)

企業治験での併用薬管理については、依頼者にとって治験薬以外を管理する責務はないことから、他社の併用薬は管理されません。

しかし、本来治験のプロトコルとして規程されていますので、そのプロトコルがきちんと遵守されたかという科学的な担保という意味では、管理することが不要とは言えません。

今回は、企業依頼治験ではなく、医師主導治験であることからプロトコル遵守の科学的担保のために併用薬についても管理するという意味もございます。

(先ほど名畑さんがおっしゃっていた、端数分もきっちり投与されたかという担保ですね。)

さらに、当局からの指導もあったことから、使いまわしをしていないということを担保することを目的に、使用薬剤、投与量、バイアル数について管理表を作成するといった対応をご提案した次第です。

名畑さんがおっしゃるように、ご提案した管理表で本当に使いまわしていないということが担保されるかという点、そうではないかもしれませんが、ご施設に過度の負担をかけないよう、実現可能性を考慮してのご提案となりました。

先ほど名畑さんにお聞きしました、処方箋に投与量とバイアル数が記載されているということで、そのコピーをファイリングもしくは貼付していくという運用でも、こちらからご提案した管理表と同様の内容が、記録として残されると存じます。

そこで、投与量とバイアル数の明記されている処方箋のコピーとその実施記録を残していただく運用をされるのであれば、その旨、治験薬取扱手順書をご施設用に改訂していただき、改訂されました SOP を拝見させていただきたく、存じます。

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。

(四国・千葉)

1. 支払い方法

支払いは、治験調整事務局のほうから直接支払わせていただきます。ですので、請求書をお送りいただければ、こちらで処理をさせていただきます。振込みでの支払いとなりますので、現金払いが必要な場合には、ご相談ください。(大阪)

2. 伝票の宛名、日付について

支払いは、治験調整事務局のほうから行いますので、もし、記載いただくのであれば、当院安藤正志宛てでお願いしたく存じます。ですが、御手数をおかけいたしますので、こちらで記入しても結構です。また、当院の事務手続き上、伝票の日付から1ヶ月以内に支払うことが決められているそうです。決議書などの事務手続きにも、どのくらい時間がかかるか場合にもよりますので、日付は空欄でいただけるほうが、こちらの事務の処理がしやすいという理由から空欄でお願いしている次第です。(大阪)

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。(千葉)

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。(愛知)

実施症例数について

IRB に申請した実施予定症例数以上に実施することはできません。年度毎に実施予定症例数を申請する場合、その承認内で実施いただくこととなります。(聖路加)

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。

プロトコル製本について

施設用の同意説明文書を印刷するための印刷製本費で請求はできますか(神奈川)

⇒同意説明文書の印刷製本費用につきましては、ご請求ください。

プロトコル・症例報告書は CD ではいただいておりますが製本したものを何冊がいただけるのでしょうか?(神奈川)

⇒プロトコルはご施設に 10 冊ずつ配布する予定です。製本症例報告書は実施予定症例数＋予備数冊になります。こちらは、ご施設の経費ではなく、別途印刷代を確保しております。

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?(千葉)

⇒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。

聖路加

①医師主導治験関連の頂いたファイルに以下のものがありませんでした。国立がんセンターでは、治験審査用資料に含まれているようですがご作成の予定はあるのでしょうか?(聖路加)

登録業務手順書

⇒登録業務手順書は必須資料ではございません。本治験では、登録業務を委託します北里研究所が作成しておりますが、治験責任医師側の手順書は作成いたしません。

③施設医師主導 SOP、医師主導 IRB-SOP は施設版のものを作成し、自ら治験を実施する者 SOP については国立がんセンターが作成した共通 SOP を利用しようと考えていますが、頂いた共通用の自ら治験を実施する者 SOP 内には、「総長」「国立がんセンター SOP に従い～」 「国立がんセンター用の様式」など国立がんセンターに特化した表現が多々含まれています。施設医師主導 SOP、医師主導 IRB-SOP は施設版のものを作成する場合は、自ら治験を実施する者 SOP

についても施設版を作成しなくてはならないのでしょうか？(聖路加)

⇒ご提供させていただきました SOP を使用いただきます際には、御手数ですが、施設版に修正してご使用くださいますよう、お願いいたします。

④施設医師主導 SOP、医師主導 IRB-SOP は施設版のものを作成し、直近の 1 月の IRB にて審議・決定を使用と考えています。

この場合、治験依頼書等の様式も IRB に審議する必要があるため、今回の医師主導治験の治験依頼書が作成できず同じ月の IRB では審議できないとなるのでしょうか？それとも、少し強引ですが、SOP の制定日を IRB 開催日にし、治験依頼も IRB 開催日とし、治験依頼書の作成日を IRB 開催日にしても良いのでしょうか？なお、当院は各月開催のため、1 月の IRB を逃すと 3 月の IRB にて新規申請治験を審議することとなります。

⇒ご施設の運用手順に従って、ご対応ください。ご参考までに他施設で、手順書および様式と、本治験審査資料を同時に IRB でご審議される施設もございますが、申請日は手順書も申請文書も同日とされているようです。

千葉

①今回の治験開始の準備において CD の中に SOP が入っていますが、当施設のものではなく頂いた SOP を使用の上で治験を準備するのでしょうか？

⇒今回、配布させて頂いた SOP を貴施設の治験実施様式に合致するように改訂していただき、貴施設の SOP としてご使用下さい。

②提出書類についても特に様式の指定が見当たらないので当施設の SOP にある様式(治験申請書など)を作成して可能でしょうか？

⇒貴施設で企業主導の治験で用いている書式を医師主導型治験の申請用に改訂し、ご使用下さい。

③治験申請書の原本がそちらにありましたら写しを PDF で ご送付頂けますでしょうか？それを頂ければ参考にしながら治験開始時の必須文書の作成をしたいと思います。

⇒貴施設で企業主導の治験で用いている書式を医師主導型治験の申請用に改訂し、ご使用下さい。

⇒いくつかの標準業務手順書につきましては、すでにご提供させていただいております資料一覧にもありますように、順次作成していく予定でございます。ご確認くださいませよう、お願いいたします。

⇒そのほかのお問い合わせの内容につきましては、治験責任医師とご相談いただきますよう、お願いいたします。

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だめなのでしょうか。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いきますので、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 20 年 2 月 8 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
許容期間について
2. 有害事象について
3. 症例報告書について
4. 12 月 26 日 モニタリング報告会 議事録より
5. 1 月 30 日 モニタリング報告会 議事録より

【1. 治験実施計画書】

<エントリー基準について>

HER2(3+)で術前化学療法を予定している患者さんがいるのですが、アルコールがほとんど飲めないとの事でした。治験の適格条件および、除外基準にアルコールに関する記載がありませんが、もし後半の Taxane が Taxol になると治療出来なくなる恐れもあります。

このようなケースの場合は、やはり登録しない方がよいでしょうか。

ご相談の件ですが、アルコールに過敏症がなければ、practice では、paclitaxel 投与を当院（国がん）では行っております。

経験上では、大半の症例で継続投与可能でした。初回投与時に頭痛や吐き気などが出現した場合は、paclitaxel の投与時間を延長、および paclitaxel 後に生食の点滴をすることで対応しております。

先生が懸念されることは最もと思いますので、今回は、登録を見送って頂くことで結構と思います。

<許容期間について>

HCN/DTX 4 コース終了日より 1 日早く手術時の有効性評価を実施することのこと。

プロトコールには手術前 28 日以内の実施についてしか規定しておりませんので、逸脱とはいたしません。検査によっては、予約曜日が限られることもあると思います。なるべくコース終了後に実施いただきたく存じますが、コース終了日よりあまりに早い実施のようでしたら、お知らせください。

【2. 有害事象について】

「浮腫 (Grade3)」はプロトコール上、減量基準に該当しませんが、減量して投与することは、可能でしょうか。

担当医がその必要があると判断された場合、理由を記載して頂ければ(CRF)、減量投与はできます。

【3. 症例報告書について】

・投与予定日が長期休日に該当し、投与を延期した場合、症例報告書の「投与状況」記載欄はどのように記載すればよろしいでしょうか。

投与の延期 なし

その他（投与予定日が長期休日に該当したため、7日間延期した）

・病理学的腫瘍径の記載について

病変が散在する場合、どのように記載すればよろしいでしょうか。

現在、CRF 上は、一つの病変のみを記載する（浸潤径、および非浸潤径）様式になっています。

病変が複数存在する場合は、以下のように記載してください。

■腫瘍径が"最大"のものを CRF の規定の欄に記載して頂く

■その他の病変については、コメント欄に記載して頂く（病変 1、2、・・・と、その他複数あることをここに明記して頂く（可能な限り測定値も））

・「浮腫」に伴う「体重増加」の取扱いについて

体重増加については、心不全、浮腫を含めず、個別の有害事象の項目として取り上げて頂くようお願いいたします。今回の治験では、浮腫と体重増加は個別の事象として取り上げ、評価して頂いております。

【4. 12月26日 モニタリング報告会 議事録より】

治験実施計画書について

投与予定日が祭日であった場合も、プロトコール記載どおりの許容範囲で投与を実施すること（年末年始やGWの長期休日を除く）。規定期間を超えた場合は逸脱とする。

マンモグラフィー、乳腺エコー、CTで「浸潤癌」と診断され、ステレオガイド下マンモトームで「DCIS」と診断された場合、ステレオガイド下マンモトームの結果を基に「DCIS」診断することで問題ない。

投薬開始後のサプリメント服用の継続については、担当医が投与開始後も、服薬を継続することについて、臨床上問題はないと判断した場合は、服薬を継続しても良い。

有害事象（臨床検査値）に関しては、治験実施計画書に「初回治験薬投与開始前のCTCAE V3.0の基準に準じたGradeより、1段階以上悪化した場合を有害事象とする」と規定されている。投与開始前の血小板がGrade1の低下、CEF療法2コース目投与開始前にGrade0、その後Grade1に悪化したようなケースで、有害事象として報告されているものがある。治験実施計画書の規定とは異なるが、血小板数などは薬剤の影響を受けやすいことから、上記血小板数の減少を有害事象として報告することは問題ないとする。

体重増加（Grade2）について、治験実施計画書に、「±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」と規定されている。本規定は、体重減少の場合を想定したものであるため、体重増加を認めた場合、投与量を補正して投与を継続することで問題ないか、心機能低下など他の有害事象も考慮し判断する必要がある。今後、体重増加によって投与量を再計算する必要があるが生じた場合は、治験調整事務局へ確認するよう施設へ連絡する。

症例報告書について

症例報告書 Page0.04 のマンモグラフィーの検査日記載欄には対象病変の検査日を記載する。合併症としてDCISを有し、対側乳房のマンモグラフィー等を別途実施している場合は、DCISを確定診断した検査の検査日を合併症記載欄に記載する。

同側乳房内に2病変を有し、それぞれホルモン受容体検査結果が異なる症例について。CRFには2病変それぞれの情報を記載することとなったが、データベースには現状1症例1つの情報しか持てない構造となっている。データ化するのはサイズが大きい方の病変に対する検査結果のみで良い。

その他

データセンターから各医療機関へ郵送していた内容確認書（クエリー）は、今後、データセンターからモニタリング担当者経由で各施設に届ける。

治験薬の投与時間について、血管痛等により30分以内に投与することが困難であった症例が、NCCHで確認された。治験薬の投与時間に関する検討を行うため、N社が各施設の治験薬投与

時間について調査し、モニタリング報告会にて、調整事務局に報告する。

併用療法 2 コース以降の Trastuzumab 投与量の算出は、治験実施計画書 p35 に「併用療法 1 コース目開始前の体重」を用いることと規定されている。今後、各症例の投与量について、N 社が調査を行い、モニタリング報告会にて調整事務局に報告する。

Trastuzumab の術後 3 週 1 回投与に関し承認が遅延していることについての説明は、各施設の対応に任せることとし、被験者毎に適切な時期を考慮して実施することとする。再同意取得の調査は現時点では実施不要とのこと。

【5. 1月 30 日 モニタリング報告会 議事録より】

治験実施計画書について

浮腫 (Grade3) 及び体重増加 (Grade2) のほか、心機能低下が疑われる症例については、心機能検査 (心エコー) を実施し、心機能に異常がないことを確認する。なお、体重増加が Grade2 で投与を開始する場合は、逸脱報告書が必要となる。また、症例報告書に投与継続を問題なしと判断した旨を記載して戴く。

症例報告書について

Trastuzumab 併用療法 1 コース目の投与開始について、CEF 療法 4 コース目 Day22 から Day37 の間に投与が実施された場合など、投与の予定日から延期された場合も、治験実施計画書の規定上、投与の延期は「なし」であるため、症例報告書の「投与の延期」の記載欄には「なし」と記載する。有害事象による投与日の延長であっても、許容範囲内であれば、投与延期は「なし」とする。なお、原本回収が終了している症例に関しては修正記録用紙 (DCF) での対応とする。

併用療法 4 コース目の有害事象記載欄 (Page2.20) には、併用療法 4 コース目 Day1 から Day22 までの有害事象を記載することとなっているが、PTX-T 投与群 4 コース目の Day8 または Day15 の投与を延期した場合は、Day15+7 日までの有害事象を記載する。

既往歴記載欄 (Page0.03) の記載に関しては、手術名ではなく、その理由となった診断名を記載する。

症例報告書 Page6.01 に関しては、後観察期間終了時点での転帰の確認結果及び、未回復の事象の回復または後治療開始までの追跡調査の結果を記載し、追跡調査終了後に回収する。また、未回復の事象に対する追跡調査の要否は、医師の判断とする。

原資料に「感冒」の記載があった場合、有害事象記載欄には「感冒様症候群」ではなく、原則として個々の事象名を記載する。特に、発熱を伴っていた場合は、「発熱」を別事象として記載する。本件については、遑って対応する必要はなく、今後のモニタリングからの対応とする。有害事象の最悪時 Grade 記載欄に関して、有害事象がコースをまたいで継続していた場合、「最悪時 Grade」は、コース毎の最悪 Grade を記載する。また、回復のみ確認しているコースの有害事象は、前コース終了時点の Grade を記載する。

症例報告書 (原本) 回収後に、追加する有害事象や併用薬剤がある場合、症例報告書の Extra from に記載することで問題ない。

症例報告書の記載の必要がないページ (例: DTX 投与群での PTX 投与 Day8、Day15 の投与記載ページ、完了症例での Page5.01~5.03 等) に関しては、回収の必要はない。また、誤って記載してしまった場合も修正の必要はない。

有害事象「しびれ」及び「浮腫」については、術後放射線治療開始後も追跡調査を実施する。