

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

評価項目に関する study calendar は Appendix 6 を参照。

なお、Ca 補正值は以下の算出式を用いること。

- ・血清アルブミン値が 4.0 (g/dL) 未満の場合

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

8.1. 登録前（治療前）評価項目および観察項目

登録前 28 日以内に行う。尚、症例登録用紙および症例報告書には登録直近のデータを採用する。

- 1) 被験者背景：生年月日、同意取得状況、既往歴・合併症、重複癌、月経状況
- 2) 乳癌病歴*1：乳房原発巣の病理組織学的検査（検査日・組織学的分類）、臨床病期、原発部位（左/右）、ホルモン受容体状況、HER2 発現状況（免疫組織化学、あるいは FISH 検査）
- 3) 全身状態：PS (ECOG)、身長、体重
- 4) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 5) 血液生化学：総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、ALP、Na、K、Ca（アルブミン補正值）
- 6) 妊娠検査（閉経前患者のみ）
- 7) 感染症検査*2：HBs 抗原（薬物動態試験参加患者においては、加えて HCV 抗体、HIV 抗体）
- 8) 乳房原発巣の触診所見（2 つ以上の病変を有している症例は、それぞれの病変について評価を行う）
- 9) マンモグラフィー*3
- 10) 乳腺エコー*3
- 11) 胸部レントゲン（2 方向）
- 12) 安静時 12 誘導心電図
- 13) 心臓エコー（左室駆出率の測定）

*1 2) 組織学的分類 登録前に実施されていれば、その実施時期は問わない。

*2 7) 登録前 6 ヶ月以内に実施。

*3 9) 10) 登録 56 日前までに行っていれば、データを採用する。

8.2. 化学療法中の検査と評価

8.2.1. CEF 療法中、各コース投与前の評価項目

・安全性評価項目：各コースの投与当日、または前日に行う。ただし、CEF 療法 1 コース投与前においては、登録時の検査が 1 コース投与開始日-7 日以内の結果であれば、登録時

の値を用いることができる。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学：総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、ALP、Na、K、Ca (アルブミン補正值)
- 4) 自覚症状 (特に以下の有害事象については注意する)
全身症状：疲労、発熱、体重増加/減少
皮膚科/皮膚：脱毛、爪の変化
静脈炎
消化管系：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口内炎/咽頭炎、味覚異常
発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、好中球減少を伴わない感染
神経障害：知覚性、運動性

・有効性評価項目：2 コース以降の投与当日、または前日に行う。

- 1) 乳房原発巣の触診による効果判定

8. 2. 2. weekly PTX /Trastuzumab 併用、あるいは DTX / Trastuzumab 併用療法中、各コース投与前の評価項目

安全性評価項目：各コースの投与当日、または前日に行う。

(weekly PTX / Trastuzumab では体重、末梢血、および血液生化学検査は、各コースの day 1 のみ)

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学：総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、ALP、Na、K、Ca (アルブミン補正值)
- 4) 自覚症状 (特に以下の有害事象については注意する)
アレルギー反応 / 過敏症
全身症状：疲労、発熱、悪寒戦慄、体重増加 / 減少
皮膚科/皮膚：脱毛、爪の変化、皮疹
心悸亢進 / 低血圧
呼吸困難
静脈炎
末梢性浮腫
消化管系：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口内炎 / 咽頭炎、味覚異常
発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、好中球減少を伴わない感染
神経障害：知覚性、運動性
関節痛、筋肉痛、疼痛

5) Trastuzumab 投与時の有害事象観察について

Trastuzumab 投与時の有害事象については、投与毎に trastuzumab 投与開始より 2 時間後まで観察を行い、trastuzumab 投与に伴う infusion reaction 等の有害事象の観察を行う。

Infusion Reaction の定義

トラスツズマブ投与中又は投与開始後 24 時間以内に認められる以下の症状を Infusion Reaction と定義する。

発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、咳、呼吸困難、めまい、発疹、掻痒感、全身倦怠感、皮疹、血圧低下

有効性評価項目：投与当日、または前日に行う (weekly PTX / Trastuzumab では各コースの day 1 のみ)。

- 1) 乳房原発巣の触診による効果判定

8.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

呼吸困難、心悸亢進が認められた場合

- ・動脈血ガス：PaO₂
- ・心電図
- ・心臓エコー
- ・胸部レントゲン検査

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

安全性評価項目

術前化学療法終了時は、各群の最終コースの day 22+7 日以内、中止時は中止日-2 から+14 日以内に以下の項目を評価する。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
 - 2) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
 - 3) 血液生化学：総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、ALP、Na、K、Ca (アルブミン補正值)
 - 4) 自他覚症状 (特に以下の有害事象については注意する)
 - 全身症状：全身倦怠感、発熱、体重増加/減少
 - 皮膚科/皮膚：脱毛、爪の変化
 - 静脈炎
 - 消化管系：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口内炎/咽頭炎、味覚異常
 - 発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、好中球減少を伴わない感染
 - 神経障害：知覚性、運動性
-

有効性評価項目

術前化学療法終了時は、各群の最終コースの day 22+7 日以内、中止時は中止日-2 から+14 日以内に以下の項目を評価する。

- ・乳房原発巣の触診による効果判定

8.3. 手術療法時における化学療法の評価項目

化学療法における「安全性評価」は手術開始前に行い、その後の観察は 8.4. 術前化学療法完了または中止後の有害事象の評価について に従う。「有効性評価」は手術時の情報を元に行う。

8.3.1. 術前の安全性評価項目

手術予定日前 14 日以内に行う。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学：総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、ALP、Na、K、Ca (アルブミン補正值)
- 4) 自覚症状 (特に以下の有害事象については注意する)
 - 全身症状：体重増加/減少
 - 皮膚科/皮膚：爪の変化
 - 心悸亢進
 - 呼吸困難
 - 静脈炎
 - 末梢性浮腫
 - 神経障害：知覚性、運動性

8.3.2. 術前の有効性評価項目

手術予定日前 28 日以内に行う。

- 1) マンモグラフィー
- 2) 乳腺エコー
- 3) 乳房原発巣の触診による効果判定

8.3.3. 手術時の有効性評価項目

以下の項目を記録する。

- 1) 術式 (乳房温存術、乳房切除術)
- 2) 術前化学療法前のセンチネルリンパ節生検実施の有無、およびその結果
- 3) 腋窩リンパ節郭清の有無

病理所見として以下の項目を記録する。

- 4) 腫瘍浸潤径
- 5) 原発巣の組織型
- 6) 組織学的腋窩リンパ節転移個数
- 7) 病理学的治療効果 (11. 1. 2. 病理学的効果判定規準 を参照)

8.4. プロトコール治療完了または中止後の有害事象の評価について

プロトコール治療完了（手術前時点）または中止時点で因果関係を否定できない有害事象が継続している場合は、その後の経過を観察し、後観察期間（プロトコール治療完了日あるいは中止日より4週間±7日間の許容）終了時点で転帰の確認を行う。回復が見られない事象については、追跡調査（8.5 参照）を行う。ただし、以下に該当する場合など、治験責任医師または治験分担医師が追跡調査不要と判断した場合はこの限りではない。

- ・ 対象となる症状が、原疾患の悪化に伴うものと判断された場合
- ・ 後治療の開始などにより、症状の回復の確認が困難と判断された場合

8.5. 追跡調査

試験期間中、以下の項目について、全症例についてプロトコール治療完了日または中止日より約6ヶ月に1回、追跡調査を実施する。

- ・ 転移・再発の有無（手術施行症例のみ）
- ・ 生存の有無
- ・ 8.4 で追跡が必要とされた有害事象

また、特に下記に規定する所見については追跡調査時の状況を調査する。

観察項目：末梢性浮腫、神経障害（知覚性）、左室収縮機能障害

9. 薬物動態試験 (実施の同意が得られた施設のみ)

本術前化学療法を受ける症例で、術前 taxane/Trastuzumab 併用時の Trastuzumab の薬物動態試験のための採血に関する同意が得られた患者は薬物動態試験の対象とする。薬物動態試験へは、CEF→weekly PTX / Trastuzumab 群 10 例、および CEF→DTX / Trastuzumab 群 10 例の登録を行う。

*薬物動態試験のための採血を受ける症例は、採血前に、必ず HBs 抗原以外の感染症について確認を行ない、陰性であることを確認するため、HCV 抗体、HIV 抗体の検査を行う。

9.1. 薬物濃度測定のアッセイ系および測定機関

血清検体は、Genentech 社において酵素免疫測定 (ELISA) 法により、Trastuzumab 濃度を分析する。薬物動態パラメータは、WinNonlin Professional Version 3.1 (Pharsight Corp, Mountain View, California, USA) を用いてモデルに依らない方法により算出する。モデルに依らないパラメータの算出には十分な実測値を使用する。1 コース目における主要なパラメータは、 C_{min} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-T} 、CL である。

・ 薬物動態評価対象例の定義と取り扱い

薬物動態解析対象例は、以下の基準に従い決定する。

Trastuzumab の薬物動態解析は下記に示すような場合を除き、Trastuzumab が投与された被験者を対象とする。

- ・ 投与量、投与時間若しくは採血時刻が不明な場合
- ・ 濃度測定時に何らかの要因により測定値が得られなかった場合
- ・ サンプル数が少なく、解析に必要なポイントが得られなかった場合

・ 欠測値、はずれ値の取り扱い

被験者の早期中止や薬物動態パラメータの算出不能によって欠測となった場合は、欠測としてそのまま処理を行い、補完等の手法は用いない。また、外れ値についても棄却等の検討は実施しない。

9.2. 採血ポイント

静脈血検体は、1 ポイントにつき、添加剤が含まれていない真空採血管に 5mL 採取する。採血ポイントは以下の 14 ポイント、合計 70mL である。

1) Trastuzumab/ Paclitaxel or Docetaxel 投与 1 コース目

投与直前、点滴開始 1.5 時間後 (点滴終了時)、2、3、4、6、8、24 時間後 (第 2 日目)、96 時間後 (第 5 日目)、168 時間後 (第 8 日目) および 336 時間後 (第 15 日目) の 11 ポイント合計 55mL の採血を行う。加えて、2 コースの第 1 日目の投与直前にも採血する。

2) Trastuzumab/ Paclitaxel or Docetaxel 投与 3 コース目

3 コース目の第 1 日目 (1 コース目投与開始より 43 日目) 投与直前に採血を行う。

3) Trastuzumab/ Paclitaxel or Docetaxel 投与 4 コース目

4 コース目の第 1 日目 (1 コース目投与開始より 64 日目) 投与直前に採血を行う。

9.3. 採血検体の処理

検体は室温で 45 分間、垂直位で凝固させる。血清を分離するため、1,000g で 15 分間遠心分離する。遠心分離後、ポリプロピレン製の血清サンプルチューブに血清 (上清) を分注し、血清サンプルチューブ用ラベルを貼付し、直ちに -20℃、あるいはそれ以下に設定した冷凍庫で垂直位にて保存する。

9.4. 検体採血、および保管用チューブ

ガラス製採血管は実施医療機関にて準備する。検体保管用チューブは中外製薬株式会社より提供する。「検体取り扱い手順書」に従って作成される検体ラベルを中外製薬株式会社が提供する。

9.5. 検体の輸送方法

薬物濃度測定用検体の実施医療機関からの回収及び測定施設への輸送は株式会社 ハブネットが随時行う。

10. 後治療

5. 1. に規定した術前化学療法完了後、後治療として手術療法および適応の場合には放射線療法、内分泌療法を行い、その後に術後 trastuzumab 投与 (市販薬を使用) と続く。術後 trastuzumab 投与は、別添の規定 (Appendix 8 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 相比較試験に続く術後治療における trastuzumab 投与の安全性の検討試験) を参照する。

10.1. 手術療法

10.1.1. 手術の適応規準

手術療法の適応規準は特に規定しない。

10.1.2. 手術施行時

術前化学療法完了後に手術を施行する。

- 1) CEF→weekly PTX では 4 コース目の day 15 weekly PTX 投与日より 2~11 週目(14~77 日目) 以内
- 2) CEF→DTX では 4 コース目の day1 DTX/Trastuzumab 投与日より 3~13 週目 (21~91 日目) 以内

規定期間内に手術が実施できなかった場合には、その理由を症例報告書に記載する。

10.1.3. 術式の選択

術前の画像診断にて、乳房温存術により腫瘍の完全切除が可能と判断された場合、乳房温存術を行い、温存術が不可能と判断された場合は、乳房切除術を行う。

完全切除が可能かどうかの判断は、各施設の担当医が臨床的に判断する。なお、完全切除とは腫瘍病巣が切除組織内に含まれ、かつ切除断端における腫瘍細胞の浸潤が認められないことを指す。

10.1.4. 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

術前化学療法施行前にセンチネルリンパ節生検を行い、リンパ節の転移が陰性と判断された場合、腋窩リンパ節郭清を省略しても良い。センチネルリンパ節生検の方法（使用するトレーサー、注射部位・薬剤の投与量）は各施設で通常実施している方法を用い、本試験では規定しない。

*本治験では、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。

10.1.5. 術式の変更

病理組織標本（術中迅速標本、あるいは術後の永久標本）にて切除断端陰性を確認する。

一術中迅速標本にて切除断端が陽性と判断された場合は、担当医の判断で乳房の追加切除や断端陽性部位への boost 照射などを行う。

一術後永久標本で切除断端が陽性と判断された場合は、担当医の判断で乳房切除などの再手術などを実施する。

11. 病理学的、および臨床的効果判定

11.1. 病理学的効果判定

Clinical PR、Clinical CR と評価された症例については、病理中央診断標準業務手順書に従い、11.1.1.に示す病理中央診断に必要な資料を Herceptin 治験調整事務局へ速やかに送付し、病理診断パネルで病理学的効果判定を行う。なお、病理標本も病理中央診断標準業務手順書に従い作製する。

実施医療機関からの資料送付時期については、Herceptin 治験調整事務局から連絡するものとする。

11.1.1. 病理学的効果判定に必要な資料

1) 病理組織スライド

ルーチン診断用に用いた以下のヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色スライド。

- ① 術前全身療法施行前の、コア針生検標本組織の HE 染色スライド
- ② 手術療法施行後に得られた、乳房切除標本または温存手術標本の HE 染色スライド。
リンパ節標本（生検センチネルリンパ節の永久標本も含む）も含む。

2) 術前全身療法施行前の CNB 標本の HER2 染色スライド (FISH 検査を施行した場合は、標本の写真も送付)

ルーチン診断に用いた CNB 標本の HER2 染色スライド。ただし、FISH 検査により HER2 発現状況を判定した場合は、FISH 標本の代表的な顕微鏡写真も送付する。

3) 手術標本切り出し図

切除標本の切り出し図の複写。各施設で用いているもので、標本ブロック番号と採取部位が明記されたもの。

上記 1)、2) および 3) を送付する際の識別子としては本治験における症例登録番号を用い、個人情報（患者名・カルテ番号など）についてはマスクする。

11.1.2. 病理学的効果判定規準

1) 病理学的完全奏効 (Pathological CR)

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。

2) 浸潤がんが残存しているもの。

11.2. 臨床的効果判定

腫瘍縮小効果判定は以下の手順で行う。

11.2.1. 標的病変の選択とベースライン記録

触診にて評価できる最大径（以下、長径）を有する病変を標的病変とする。選択した

標的病変の長径、検査日を症例報告書に記録する。

本治験では、病変が複数ある場合はすべての病変を評価の対象とする。

11. 2. 2. 腫瘍縮小効果の判定

標的病変の評価を触診にて行い、標的病変の長径、新病変出現の有無を症例報告書に記録する。効果判定の評価のスケジュールは 8.2. 化学療法中の検査と評価に従うこと。

11. 2. 3. 標的病変の効果判定基準

CR : Complete Response : 完全奏効

全ての標的病変が触知しなくなり病巣が消失したと判断された場合。

PR : Partial Response : 部分奏効

標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し 30%以上小さくなった場合。

PD : Progressive Disease : 進行

標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して 20%以上大きくなった場合 (再発を含む)。

SD : Stable Disease : 安定

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。

NE : Not Evaluable : 評価不能

なんらかの理由で触診が行えない場合、もしくは CR,PR,PD,SD いずれとも判定できない場合

$$\text{長径の縮小率} = \frac{\text{治療前の長径和} - \text{評価時の長径和}}{\text{治療前の長径和}} \times 100\%$$

$$\text{長径の増大率} = \frac{\text{評価時の長径和} - \text{最小の長径和}}{\text{最小の長径和}} \times 100\%$$

* 腫瘍縮小効果は、手術療法施行の直前に評価された効果判定を最終効果とする。

11. 2. 4. 新病変出現の有無

同側乳房、他臓器 (対側乳房も含む) に、新病変が出現した場合に新病変有りと判断する。

11.3. 無再発生存期間の定義

登録日 (ランダム化割付が行われた日) 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とする。

- ・ 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、担当医が再発と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・ 再発と判断されていない生存例では、再発がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。
- ・ 毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例や何らかの理由により手術が行われなかった症例は打ち切りとして取り扱う。打ち切り日は化学療法中止例では化学療法中止日、手術未実施例では手術を実施しないと判断した日とする。
- ・ 追跡調査は手術例のみを対象とする。

12. データ収集

12.1. 症例報告書

(1) 症例報告書の作成（変更または修正含む）

治験責任医師または治験分担医師は、原資料に基づき症例報告書を作成する。ただし、治験実施施設の施設長が指名した「治験分担医師および治験協力者リスト」に記載されている治験協力者は、原資料に記載され、かつ医師の判断を要さない項目のみ転記することができる。治験責任医師は、治験分担医師が作成した症例報告書および治験協力者が転記した症例報告書の内容を点検し、問題がないことを確認した上で症例報告書に署名をする。

治験責任医師、治験分担医師または治験協力者は、「症例報告書の記入、変更または修正の手引き書」に従って症例報告書を記入、変更または修正する。

(2) 記入上の注意

- ・ 記入・変更・修正には黒または青のインクまたはボールペンを使用する。
- ・ 変更または修正は、誤りの個所を二重線等で抹消とし、修正の内容をその付近に記入する。記入スペースがない場合には、矢印等で修正個所を明確にする。
- ・ 変更または修正時の二重線等の抹消は、変更または修正前の記載が判るようにする。修正液や修正シール等は使用しない。
- ・ 変更または修正が行われた場合は、その日付の記入と変更または修正者の訂正サインまたは捺印を得る。署名および訂正サイン、捺印は、署名・印影一覧表に登録したものを使用する。

- ・ 評価に影響を及ぼす等の重大な変更または修正が行われた場合は、その理由を明記する。

12.2. 原資料の特定

本治験における原資料は以下のとおりとする。

- ・ 診療記録
- ・ 画像診断フィルム
- ・ スクリーニング名簿
- ・ 同意文書
- ・ 治験薬管理表
- ・ 一般臨床検査結果の出力用紙
- ・ 症例報告書

下記の項目については症例報告書に直接記入し、これを原データとして取扱うことができる。

- 1) 症例登録用紙に記載された被験者の状況
- 2) 登録において適格性が確認されたが、治験薬の投与が実施できないと判断した日およびその理由
- 3) 各種検査に関する異常所見の有無及びコメント
- 4) 術前化学療法スケジュールの変更、投与量の変更の理由
- 5) プロトコール投与終了・中止と判断した日およびその理由
- 6) 有害事象に関する記載（重篤度、程度、発現時期、術前化学療法との因果関係および因果関係に関するコメント）
- 7) 併用治療の実施理由
- 8) 術前化学療法の効果（病理学的治療効果、臨床的治療効果）
- 9) 追跡不要と判断した理由
- 10) 被験者が死亡した場合、術前化学療法との関連性
- 11) 症例報告書中のコメント、欄外記載

13. 有害事象の報告

有害事象の定義

有害事象とは術前化学療法開始後に起こったあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との関連性は問わない。試験期間中に既存の疾患が憎悪した場合も含む。

本試験では、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。また、病勢の進行又は新病変の出現は有害事象としては取り扱わない。但し、明確に判断できない場合は有害事象として取り扱うこと。

13.1. 臨床検査値の異常

以下に該当する臨床検査値異常は有害事象として取り扱う。

- 1) 重篤な有害事象の定義に該当する場合
- 2) 治験薬の変更に関連した場合（用量の変更、中断又は中止など）併用治療の変更に関連した場合（併用治療の追加、変更、中止など）
- 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

13.2. 規制当局への報告義務のある有害事象

本治験では、薬事法による規定（薬事法 第 80 条の 2 および薬事法施行規則 第 273 条）に基づき、治験施行中に規制当局へ報告対象に該当する有害事象が発生した場合には所定の手順で規制当局へ報告を行う。

13.2.1. 重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は重篤と判断する。

①死亡

①-1 術前化学療法期間中の死亡

術前化学療法との因果関係の有無は問わない。

①-2 術前化学療法終了後の死亡で術前化学療法との因果関係が否定できないもの。術前化学療法による治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

②生命を脅かすもの

Grade 4 の非血液毒性（CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象）

③治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる事象

ただし、以下の目的で入院した場合は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。

- ・ 治験開始前に予定された入院
- ・ 遠隔地からの受診のため、被験者の負担を軽減する目的等で事前に計画された入院

④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

⑤後世代における先天性の疾病または異常

⑥その他の医学的に重要な状態

上記、②から⑤に該当しないが、医学的に重要と考えられる状態を指す。

13. 2. 2. 術前化学療法との因果関係

術前化学療法との因果関係を以下の2分類で判定する。

0. 関連が疑われない (not suspected) : 当該有害事象と術前化学療法との時間的關係から因果關係は考えにくい、もしくは他の薬剤/治療の介入、または術前化学療法との因果關係がない理由が十分説明できる。

1. 関連が疑われる (suspected) : 当該有害事象と術前化学療法との時間的關係から因果關係は考えられ、かつ他の薬剤/治療の介入、または術前化学療法との因果關係がない理由が十分説明できない。

* 関連性が疑われないと判断した場合にはその判断理由を症例報告書に記載する。

13. 2. 3. 有害事象の重症度 (grade) の判定

有害事象の重症度 (grade) の判定には、CTCAE v3.0 を用い、それぞれの事象の定義内容に最も近いものに grading する。

なお、オリジナルのCTCAE v3.0では、治療関連死亡の場合、原因となった有害事象を grade 5 とすることと規定しているが、本治験では grade 5 とせず、grade 4 とする。

13. 2. 4. 有害事象に対する処置に関する分類

有害事象に対して行われた処置を以下の6つから選択し分類する(0以外は複数選択可能)

0 : いずれの処置も行われず

1 : 治験薬の減量または休薬

2 : 治験中止

3 : 何らかの薬物による治療

4 : 薬物以外による治療

5 : 入院または入院期間の延長

6 : その他

13.3. 重篤な有害事象が発生した場合の報告手順

13.3.1. 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

治験分担医師

重篤な有害事象が発生した場合、治験分担医師はただちに治験責任医師に伝える。また治験分担医師は治験責任医師の求めに応じて、有害事象に関する経過等の追加の報告を行う。

治験責任医師

(1) 初回報告

治験責任医師は重篤な有害事象発生を知った際には、24 時間以内に

- ・ 治験実施施設の長および治験調整医師（または Herceptin 治験事務局）へ重篤な有害事象発生とその内容を口頭または文書で報告
- ・ 重篤な有害事象に関する報告書に所定事項を記入し、治験調整医師（または Herceptin 治験事務局）へ送付する。

(2) 追加報告

さらに治験責任医師は、追加情報を入手した場合、必要に応じて重篤な有害事象に関する報告書（追加報告）を記載し、速やかに治験調整医師（または Herceptin 治験事務局）へ送付する。

Herceptin 治験調整事務局（土日、休日、夜間も含む）

国立がんセンター中央病院

臨床検査部 部長 藤原康弘

第一領域外来部 第二通院治療センター医長 安藤正志

連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511（安藤：内線 7081 または 2421 藤原：7064 または 2264）

090-4812-2118（安藤携帯） 090-2721-9907（藤原携帯）

FAX：03-3547-5280

E-mail：Herceptin_trial_office@ml.res.ncc.go.jp

13.3.2. 治験調整医師の報告義務と報告手順

治験調整医師（または Herceptin 治験調整事務局）は、施設の治験責任医師から報告された有害事象について重篤性の判定、因果関係の有無および予測性を判定し、規制当局への報告対象の必要性を判断し、他の全責任医師または治験薬提供者に速やかに報告する。

また、治験調整医師（または Herceptin 治験調整事務局）が必要と判断した場合には効果・安全性評価委員会に諮問することができる。

13.3.3. Herceptin 治験調整事務局の義務

Herceptin 治験事務局は、各施設の責任医師、治験調整医師、治験薬提供者およびモニタ

一へ各安全性情報が滞りなく伝達されるように支援する。また、各種報告書の作成の支援および治験責任医師の代行として規制当局へ提出、安全性情報の集積、管理を行う。

13.4. 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

13.4.1. 登録停止の必要性の判断

治験責任医師より報告を受けた治験調整医師は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止や治験担当医への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。

13.4.2. 効果・安全性評価委員会への報告

治験調整医師は、治験中に発生した重篤な有害事象のうち諮問が必要と判断されれば、速やかに効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する治験責任医師の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての意見を求める。また、治験調整医師は、効果・安全性委員会に対して発生した事象と術前化学療法との関連性の有無や既知あるいは未知の事象の判断の妥当性についても意見を求めることが可能である。

13.4.3. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、有害事象の報告内容を検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について治験調整医師に文書で勧告する。

14. 統計学的事項

14.1. 解析の対象となる被験者の選択

本治験では、最大の解析対象集団 (Full Analysis Set; FAS) および治験実施計画書に適合した対象集団 (Per-Protocol Set; PPS) の 2 種類の解析集団を以下のとおり定義する。有効性および安全性に関する主たる解析対象集団は FAS とする。FAS における結果の頑健性を考察するために、PPS においても同様の集計解析を実施する。

14.1.1. FAS

FAS は、データセンターにおいて治験実施計画書に規定された選択基準を満たしていることが確認された被験者のうち、プロトコールに規定された治療が少なくとも 1 回投与された被験者とする。

14.1.2. PPS

FAS のうち、プロトコールに規定された手術を受け、選択基準に重大な違反のない被験

者を集団とする。なお、FAS から除外された被験者一覧表を治験総括報告書に記載する。

14.2. 統計解析手法

14.2.1. 有効性に関する主要評価項目と判断基準

本治験の主要評価項目は、「11.1.2. 病理学的効果判定規準」で定められた病理学的完全奏効率である。FAS を対象に、治療群ごとに病理学的完全奏効例数、奏効割合とその両側 95%信頼区間（正確）を算出する。各治療群の病理学的完全奏効率を算出し、2 治療群間の割合の差を比較する。病理学的完全奏効率が一方の治療群よりも 10%以上優れていた場合に、その治療群をより有効な治療と判断する。参考のために 2 治療群間の病理学的完全奏効率の差の両側 95%信頼区間（正規近似）を構成する。また、PPS を対象に同様の集計解析を実施する。

14.2.2. 有効性に関する副次的評価項目

1) 無再発生存期間

Kaplan-Meier 法を用いて、無再発生存関数および 50%無再発生存期間を推定する。年次生存率の信頼区間を構成する際には、Greenwood の方法を用いる。参考のために、両群間の無再発生存期間の違いを logrank 検定で比較する。

2) 臨床的完全奏効率

治療群ごとに、「11.2.3. 標的病変の効果判定基準」に従い CR と判定された臨床完全奏効例数、奏効率とその両側 95%信頼区間を算出する。さらに、それらの差の両側 95%信頼区間（正規近似）を算出する。

3) 乳房温存率

治療群ごとに乳房温存術が施行された症例の割合とその両側 95%信頼区間（正確）を算出する。

4) 遺伝子発現解析

国立がんセンター中央病院にて、遺伝子発現解析を実施し、探索的に腫瘍縮小効果、および術前化学療法による有害事象との関連性を検討する。

14.2.3. 安全性に関する集計

治療群ごと重篤な有害事象をリストイングし、その発現率とその両側 95%信頼区間を算出する。両群の重篤な有害事象発現のオッズ比とその両側 95%信頼区間を算出する。発現したすべての有害事象の発現率を算出する。CTCAE v3.0 に従い各 grade の発現例数を示し、Grade3 以上の有害事象発現率とその両側 95%信頼区間を算出する。薬剤との関連性が疑われた有害事象を副作用とし、これについても同様の集計解析を行う。

14.3. 目標症例数および症例集積期間

目標：100 例 (CEF→weekly PTX / Trastuzumab 50 例、CEF→DTX / Trastuzumab 50 例)

症例集積期間：2 年

[設定根拠]

今までに行われた HER2 過剰発現乳がんに対する trastuzumab / 化学療法併用の術前化学療法の報告によれば、pCR 率は 20~30%であることより²⁷⁻²⁹⁾、本治験におけるベースラインの pCR の期待奏効率を 30%と設定した。ベースラインの期待奏効率よりも 10%上回れば、臨床的に有用と考えられる。このため、CEF→weekly PTX / Trastuzumab 群と CEF→DTX / Trastuzumab 群の pCR 率差を 10%とし、ベースラインの期待奏効率を 30~40%と設定したときに、pCR 率が高い治療群を正しく選択する確率が 80~90%以上になるために必要な一群あたりの症例数を計算すると以下に示すようになる。

検出力(%)	80	85	90
対象群の 奏効率 (%)	各群サンプル サイズ	各群サンプル サイズ	各群サンプル サイズ
30	33	49	75
35	35	52	79
40	36	54	82

各治療群の症例数の設定について、上記の検討より、実現可能性も考慮し、各群 50 例と設定した。予定症例数集積の実現可能性について、国立がんセンター中央病院では、本治験とほぼ同様の対象である臨床病期 II / III の HER2 過剰発現乳がんに対する trastuzumab 併用下での術前化学療法の第 II 相試験において、2002 年 10 月~2003 年 12 月までに 12 例の症例を集積した²⁹⁾。本治験の参加施設である千葉県がんセンター、聖路加国際病院、東海大学医学部、神奈川県立がんセンター、愛知県がんセンター、大阪医療センター、および四国がんセンターは、厚生労働省がん臨床研究助成金指定研究による日本臨床腫瘍研究グループの乳がん研究グループに属しており、乳がんに対する多施設共同研究を行っている。これら 7 施設における本治験と同一の対象の年間予想症例数は各施設 5、あるいは 6 例であった。これらの事項より、本治験の参加施設により年間 50 例の症例集積は可能と考えられる。

14.4. 欠落、不採用および異常データの取り扱い手順

治験開始前に予期されなかった異常データ、治験実施計画書に逸脱したデータについては、治験調整医師および統計解析担当者が協議し、その取扱いを決定する。その取扱い内容に関しては、治験総括報告書に記載する。

14.5. 統計解析計画書の作成と当初の統計解析からの逸脱を報告 する手順

統計解析担当者は、「統計解析の事項」に示す解析を含む最終的な統計解析計画書を、最初の症例が登録される前までに制定する。統計解析報告書制定後の解析計画の変更は、すべて治験総括報告書に記載する。

15. 倫理的事項と Good Clinical Practice (GCP)

15.1. 倫理的事項

15.1.1. 患者の保護

本治験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って治験を実施する。

15.1.2. インフォームドコンセント Informed Consent

1) 被験者への説明

登録に先立って、治験責任医師および治験分担医師は患者本人に各治験実施施設の倫理審査委員会の承認が得られた説明文書 (Appendix 1) を被験者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- ・ 病名、病期、推測される予後に関する説明
- ・ 本治験が厚生労働省へ医薬品の承認申請を行う目的を持った治験であること。
- ・ 臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い
- ・ 本治験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- ・ プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- ・ 術前化学療法により期待できる効果
再発予防効果、腫瘍縮小による乳房温存率の向上など
- ・ 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法について
- ・ 費用負担と補償
術前に抗がん剤と併用する Trastuzumab は中外製薬株式会社より無償で供給される。術後に投与される trastuzumab は trastuzumab の術後投与の効能・効果、用法・用量の承認後に市販の薬剤を用いる。治験期間中の検査や画像診断 (CT や MRI など)、その他の薬や診療にかかる費用は、患者の加入する健康保険で賄われる。また、健康被害が生じた場合の補償は医療の提供のみ行われ、一般診療での対処に準ずることを説明。

- ・ 代替治療法
現在の標準治療法の内容、効果、毒性等
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- ・ 治験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
治験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益
- ・ 病歴の直接閲覧について
精度管理のため監査担当者や任命された者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧することなど監査の受け入れに関する説明
- ・ 同意拒否と同意撤回
治験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- ・ 人権保護
被験者名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- ・ データの二次利用
各治験実施施設の倫理審査委員会（または受託研究審査委員会）が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること
- ・ 質問の自由
治験分担医師の連絡先のみでなく、治験責任医師（または Herceptin 治験調整事務局）の連絡先を文書で知らせ、治験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

2) 同意

治験についての説明を行い、被験者が治験の内容をよく理解したことを確認した上で、治験への参加について依頼する。被験者本人が治験参加に同意した場合、付表の同意書（Appendix 1）を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。ただし、患者が未成年（20歳未満）の場合は、患者の代諾者に治験の参加について同意を得ること。

同意文書は複写1部を患者本人に手渡し、原本はカルテに保管する。

3) プライバシーの保護と患者識別

登録被験者名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録被験者の同定や照会は、登録時に発行される症例番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行われる。患者名、カルテ番号などの被験者を容易に識別できる情報は、データセンターのデータベースに登録されることはない。

4) プロトコルの遵守

本治験に参加する者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて本治験実施計画書を遵守する。