

2. Miyoshi Y, Kurosumi M, Kurebayashi J, Matsuura N, Takahashi M, Tokunaga E, Egawa C, Masuda N, Kono S, Morimoto K, Kim SJ, Okishiro M, Yanagisawa T, Ueda S, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S.: Predictive factors for anthracycline-based chemotherapy for human breast cancer. *Breast Cancer*, 17: 103-109, 2010.
 3. 黒井克昌, 柏喜代美, 戸井雅和, 中村清吾, 岩田広治, 大野真司, 増田慎三, 青儀健二郎, 佐藤伸昭, 笹野公信: Japan Breast Cancer Research Group(JBCRG). *腫瘍内科* 6(4):360-368, 2010.
 4. Horiguchi K, Toi M, Horiguchi S, Sugimoto M, Naito Y, Hayashi Y, Ueno T, Ohno S, Funata N, Kuroi K, Tomita M, Eishi Y.: Predictive value of CD24 and CD44 for neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in primary breast cancer patients. *J Med Dent Sci*. 2010 Jun;57(2):165-75.
 5. Kitagawa D, Saji S, Horiguchi S, Satoh Y, Horiguchi K, Toi M, Funata N, Kuroi K.: Alternation of estrogen receptor and progesterone receptor expression in primary breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast J*. 2010 Jul-Aug;16(4):435-6. Epub 2010 Jun 10. No abstract available. (Letter)
 6. Shigematsu H, Nakamura Y, Tanaka K, Shiotani S, Koga C, Kawaguchi H, Nishimura S, Taguchi K, Nishiyama K, Ohno S. A case of HER-2 positive advanced inflammatory breast cancer with invasive micropapillary Component showing a clinically complete response to concurrent trastuzumab and paclitaxel treatment. *Int J Oncol e-publish* May 15, 2010
2. 学会発表
- (1) N. Masuda, M. Toi, T. Ueno, K. Aogi, H. Iwata, S. Ohno, K. Kuroi, N. Sato, S. Nakamura A multicenter, randomized phase II study of neoadjuvant chemotherapy including trastuzumab with cyclophosphamide with docetaxel in patients with operable HER2-positive breast cancer (JBCRG-10 study). 2010 ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, 2010年6月
 - (2) Mukai H, Watanabe T, Mitsumori M, Tsuda H, Nakamura S, Masuda N, Yamamoto N, Shibata T, Sato A, Aogi K Final analysis of a safety and efficacy trial of preoperative sequential chemoradiation therapy for the nonsurgical treatment (NST) in early breast cancer (EBC): Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG0306). 2010 ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, 2010年6月
 - (3) Saeki T, Aogi K, Nakamura S, Kashiwaba M, Sato N, Masuda N, Rai Y, Ohno S, Miyakoda K, Ikeda T: A multicenter phase II study of primary systemic therapy epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel plus concurrent trastuzumab for HER2-positive advanced breast cancer.

2010 ASCO Annual Meeting,
Chicago,USA, 2010年 6月

(4) Masuda N, Tokuda Y, Kodama
Y, Yamamura J, Mizutani M, Special
Consensus Session: Evaluation of
endocrine therapy before
surgery: Assessment of the effect of
preoperative endocrine therapy for
breast cancer patients Kyoto Breast
Cancer Consensus Conference, 小
樽, 2010年 6月

(5) Saji S, Toi M, Masuda N, Kuroi K,
Sato N, Takei H, Yamamoto Y, Ohno S,
Yamashita H, Hisamatsu K, Aogi K,
Iwata H, Ueno T, Saji S, Chanplakon N,
Suzuki T, Sasano H Phase II study of
neoadjuvant exemestane for 24 weeks
in postmenopausal women with
hormone receptor positive breast
cancer(JFMC34-0601) The 20th HCS
International Symposium, 広島, 2010
年 10月

(6) Sagara Y, Masuda N, Kinoshita T,
Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y,
Nishimura R, Iwase H, Kamigaki S,
Takei H, Noguchi S The STAGE
Study: A Phase III Comparison of
Anastrozole Plus Goserelin with
Tamoxifen Plus Goserelin as
Pre-Operative Treatments in
Premenopausal Breast Cancer Patients
33rd Annual San Antonio Breast Cancer
Symposium, San Antonio, USA, 2010年
12月

(7) 田中麻紀子、増田慎三、山村順、児玉良
典、小川昌美、真能正幸、荻田真子、中森

正二、辻仲利政 : 術前薬物療法からみ
たHER2陽性・ホルモン受容体陽性乳癌
の特徴。第18回日本乳癌学会学術総会、
札幌、2010年 6月

(8) 堀口和美、戸井雅和、堀口慎一郎、杉本
昌弘、林幸子、上野貴之、大野真司、関根
進、北川大、有賀智之、鈴木栄治、山下年
成、船田信頭、黒井克昌. 術前化学療法の
治療効果と予後に関するCD44およびCD24
の発現意義の検討. 第18回日本乳癌学会学
術総会、札幌、2010年6月24日(24-25日)

(9) 井上賢一: ホルモン受容体陽性, HER2
蛋白過剰発現乳がんに対する内分泌,
trastuzumab と化学療法併用療法の効果
第18回日本乳癌学会学術総会 札幌
2010年 6月

(10) 重松英朗、中村吉昭、田中仁寛、塩谷
聡子、古閑知奈美、森恵美子、西村純子、
川口英俊、田口健一、西山憲一、大野真司.
乳癌術前化学療法における血清坑p53抗体
測定の有用性と臨床的意義. 第110回日本
外科学会定期学術集会(2010年4月8-10日、
名古屋)

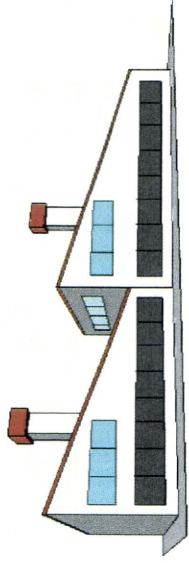
(11) 西村純子、川口英俊、田中仁寛、塩谷
聡子、古閑知奈美、重松英朗、森恵美子、
中村吉昭、大野真司. 術前化学療法におけ
る治療抵抗症例の検討. 第48回日本癌治療
学会学術集会(2010年10月28-30日、京
都)

(12) Hidetoshi Kawaguchi¹⁾, Kenichi
Taguchi²⁾, Ichiko Kishimoto¹⁾, Kimihiro
Tanaka¹⁾, Chinami Kogai¹⁾, Hiroshi
Yamaguchi¹⁾, Tomoyuki Yoshiyama¹⁾,
Sumiko Nishimura¹⁾, Yoshiaki
Nakamura¹⁾, Kenichi Nishiyama²⁾ and
Shinji Ohno. High levels of the

CD44+/CD24- stem cell phenotype detected using quantum dot-conjugated antibodies may predict chemosensitivity for hormone receptor-negative breast cancer. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breast Cancer Meeting, 2010

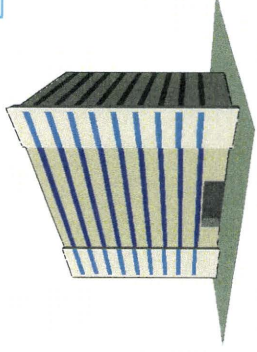
F. 知的財産の出願・登録状況
該当なし。

研究実施体制



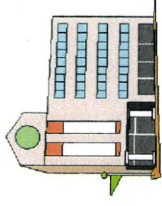
治験薬提供者
(ブリストル・マイヤーズ
株式会社)

- ・ 治験薬・安全性情報の提供

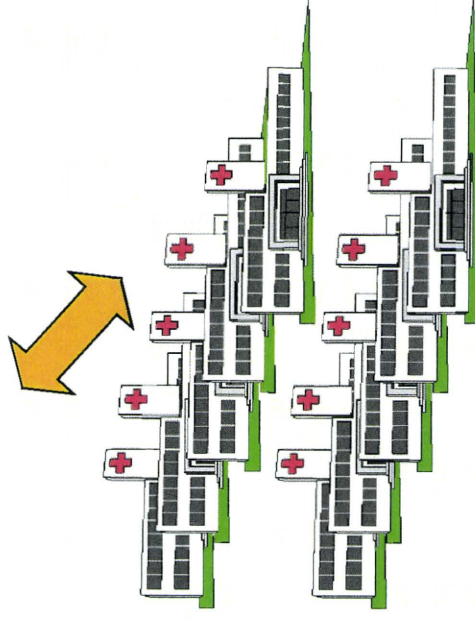
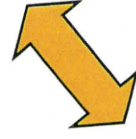


国立がんセンター

- ・ 治験調整事務局
- ・ 治験薬発送
- ・ 治験届の手続き
- ・ 副作用情報取り扱い



北里研究所
・ テータマネージ
メント



治験実施施設
(10施設)



治験支援サイト

モニタリング担当者
(日揮ファーマサービス)

病理診断
パネル (3名)

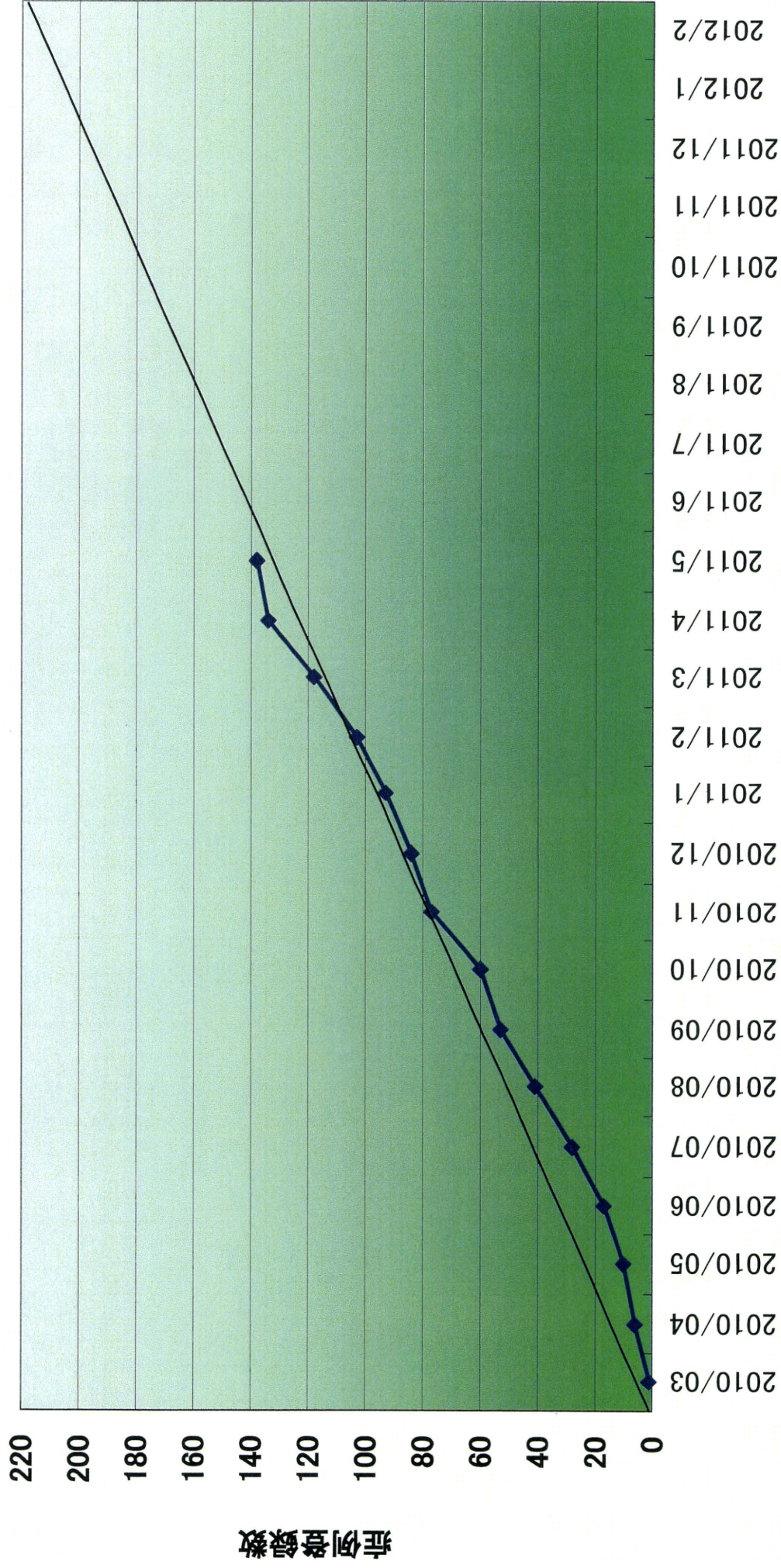
効果・安全性
評価委員会 (3名)

監査担当
(MICメディカル)

オペレーション部門

別添2) p23 本試験への症例登録状況

CBDCA医師主導治験 症例登録進捗状況



期間

別添 3)

HER2 過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法における Carboplatin / Weekly Paclitaxel→CEF と Weekly Paclitaxel→CEF の ランダム化第Ⅱ相比較試験

2010年3月12日以降のQ&A一覧

2010.6.16

1. 文書・IRB 申請に関するお問い合わせ
2. プロトコールについてのお問い合わせ
3. 治験薬についてのお問い合わせ

1. 文書・IRB 申請に関するお問い合わせ

【セントラルモニタリング】

セントラルモニタリングの前に当院の院長への提出書類及びそれに対する通知書を調整事務局に送付するとのことですが、統一書式とその添付資料全て一式をお送りするのでしょうか。

→基本的に IRB に申請した文書、IRB や病院長からの文書はすべてご提供ください。ただし、調整事務局から提供している文書などの添付資料や、安全性情報などは、各書式になが添付されていたかを明記いただくことで、提出いただかなくて結構です。特別にいただきたい場合には、こちらからお願いするようにします。

【署名印影一覧】

病院名・診療科名に変更、分担医師の改姓、分担医師の変更があり署名印影一覧をこれから変更する予定です。そこで、現在の用紙に追加して下の空欄に治験責任医師のサインと日付を追記する、新たに用紙を起し分担医師を追加して治験責任医師のサインと日付を記載するなど考えたのですが、どのようにしたらよろしいでしょうか。

→改姓や分担医師の追加に伴う署名・印影一覧につきましては、とくにどちらでなくてはいけないという決まりはないものの、新たに用紙を起し分担医師を追加して、責任医師のサインと日付を記載するほうがすっきりするように思いました。

【投薬管理表】

「治験薬の取り扱い手順書」別紙3-1～3-3の投薬管理表について、3-1では被験者識別コード・患者ID・氏名を記入する欄がありますが、3-2、3-3では識別コード・イニシャル・IDとなっております。薬剤部から「氏名を書いてしまってよいのか」という問合せがありさらに他の治験ではコードのみでイニシャルやIDは記載しないことも多いと伺いました。本治験ではどのように記載すればよろしいでしょうか。

→前試験では、患者氏名は記載いただかなかったのですが、各医療機関で管理いただく投薬管

理表なので患者さんのイニシャルよりは、氏名で記録いただいたほうがいいのではないかと
いう意図で、本治験では、イニシャルをやめて「患者氏名」といたしました。3-2と3-3は、
それが変更されず、残ってしまっていたようです。前試験でも治験終了時に、全回収いたしま
したので、今回も最終的には回収することになるかと思えます。その際は、各ご施設でマス
キングの上、ご提供いただくことになります。治験中は、ご施設でのご都合のいいように、使用
いただけましたら、幸いです。

【投薬管理表】

CBDC A投与が6/8から開始しましたので、別紙2「Carboplatin 治験薬在庫管理表」、及
び別紙3-1「投薬管理表」への記載がすでに行われています。しかし、6/9のIRBにて治
験責任医師の変更があり、両表の責任医師名が変わることとなります。その場合、次回6/15
の投与の際には、新しい責任医師名を記載した新しいシートに記入すべきでしょうか。

→この文書の主目的は、被験者に対する薬剤管理の記録ですので、治験責任医師ごとに作成し
なくてはいけないかという、目的から考えますとそぐわないところかと思えます。被験者さ
んベースで、治験責任医師の交代がわかるような記録を残していただけましたら結構かと存じ
ます。

【安全性情報に関する意見書の取扱】

調整医師の意見書について同意を確認後、意見書自体はIRBにかけず保管ということでのいい
でしょうか。

→意見書の取扱いは、基本的には、ご施設におまかせしています。当院では、GCP第26条の
6 第1項の、「自ら治験を実施するものは、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事
項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医
療機関の長に対し、これを提供しなければならない。」という文言から、検討結果につき
ましても、意見書として、IRBに提出しています。また、HCNの医師主導治験のときも、
そのような対応をされているご施設がほとんどでした。

セントラルモニタリングでも、IRBの添付資料として、各医療機関で作成いただいた意見書
を確認できるので、モニタリング上もありがたいです。

【安全性情報に関する意見書】

SOP では、海外報告の意見書の作成は規定されていませんが、意見書の作成は必要でしょ
うか。

→GCP上、安全性情報の収集、検討は義務付けられていますので、SOPに書いていないか
らといって、やっていけないことではないと思えますが、今後対応が変更になる場合には改
めてご連絡いたします。

2. プロトコールについてのお問い合わせ

【病理検査】

病理検査について紹介元の検査結果と実施医療機関での検査結果で差異があるとき、どちらの検査結果を採用しますか？

→プロトコール p43 で、実施医療機関で病理診断をお願いしています。したがって、実施医療機関の検査結果を採用してください。

【CEF 療法】

CEF療法の投与順ですが、プロトコール29ページには、「投与順序と投与量は、プロトコールの処方例どおり」となっておりますが、CPAと5-FUを同時に投与してもよろしいでしょうか？

→CPAと5-FUの同時投与は問題ないことを確認しました。

【モニタリング】

3月末に同意取得していた、当院第1症例目の患者さんで、登録前検査のため来院された症例がいらっしゃいました。検査の結果、炎症性も否定できず、治験のエントリーは取りやめになりましたが、この症例のSDVの実施の必要する必要はありますか？

→スクリーニング名簿への記載と同意文書の確認のみ、SDVで確認いただってください。

【中止症例の取扱】

前半のCPあるいはPをAE等の理由で中止する場合、後半のCEFへ移行してもいいのでしょうか？それとも手術までが試験のためChemo中止後は手術でしょうか？

→CEFに移行いただいてOKです。

【中止症例の取扱】

Chemo中止例の扱いはどのようになるのでしょうか？

→治験は中止となります。しかし、症例報告書記載の手引きにありますように、中止後手術施行例は、症例報告書の手術療法該当ページの作成をお願いします。また、プロトコールp50にありますように、本治験の術前化学療法を1コース以上受けた患者さんのうち、cPR、cCRの患者さんは、病理中央診断の対象となります。これは、治験の脱落症例が多くなることで、病理診断ができなくなってしまうと、解析対象症例数が少なくなってしまうために、検討された対応です。

【CT検査】

CTの条件と測定方法を念のため確認させて頂きたく存じます。

→治験のスケジュール上、CT検査は規定されていません。

【触診】

触診を実施する際の規定を教えてください。

→触診による腫瘍径の計測についての、規定は設けておりません。臨床的効果判定として、担当医におまかせしております。cCR、cPR 症例は、病理中央診断の対象となります。（登録時のデータが基準です）また、エントリー基準は、乳腺エコー上の計測値で判断ください。

【Ca のアルブミン補正】

Ca の値のアルブミン補正值について、治験実施計画書、CRF の注意書きより、血清アルブミン値が 4.0 (g/dL) 以上の場合、補正は行わないと理解しておりました。

→そのご理解でOKです。CTCAE v3.0 のカルシウム値の項目では、アルブミン値が 4.0 未満の場合、カルシウムをアルブミンで補正することの記載がございました。CTCAE v4.0 を使用することになったときに、この補正值について、どうするか安藤と相談しましたところ、v3.0 と同じ扱いにすることを確認しております。症例報告書では、各コース Day 1 臨床検査値ページの下欄にも注意書きがございました。アルブミン値が 4.0g/dl 未満の場合、補正をしてください。

【病理検査】

病理検査については診断日を記載され、HER2 発現状況の検査については実施日が記載されていることを確認することによろしいでしょうか。

→CRF には、病理診断日を記載して下さい。

【投与間隔】

CEF 療法の投与間隔について、「3 週間毎+3 日間」というのが規定ですが、21 日目に次コースへ移行するのは違反でしょうか。たとえば 5/7(金)に 2 コースの 1 日目を投与し、5/27(木)に 3 コース目の 1 日目を実施してよいでしょうか。

→実際にご提示のような症例が発生した場合には、逸脱として報告していただくこととなりますが、治療開始規準を満たしていれば、担当医の判断として許容することといたしました。

しかし、あくまでもご施設の責任下で行っていただきたいという取り扱いであり、安全性を損なう可能性もあるため、治験実施計画書の改訂はしないとのことです。逸脱報告書の作成義務がございませんが、避けるべき同様な逸脱が複数の施設で発生していないか、治験の適切な運営上、また最終的には総括報告書作成上、情報収集が必要となります。本治験では、その業務をモニターさんをお願いしておりますので、ご協力のほどよろしくお願いいたします。

【起算日】

2コース目以降の day1 の規定日はどのように起算するのでしょうか？

→プロトコル上の「規程日」とは、前投与日から起算した日として、ご理解くださいますよう、お願いいたします。どうしてもものときには、治療開始基準をクリアしているかなど、安全性に十分留意いただいて、担当医師の判断でご対応いただき、その際の、逸脱情報の収集には、ご協力くださいますよう、お願いいたします。

【投与開始基準】

CP群の患者さんですすでに14日延期中の症例ですが、治療開始基準を満たさなかったため、本日治験中止予定です。本日のPTX投与は可能でしょうか。

→本日のPTXは投与可能です。発現中の有害事象については、プロトコル47ページ(8.4に化療の終了・中止後の有害事象の観察)に、中止後4週間±7日間の評価予定があります。さらに、追跡調査の必要な有害事象は、医師の判断にお任せします。

【Carboplatinの投与時間】

プロトコルには「CBDCAのみ処方例に記載した投与時間に従う」とありますが、点滴中に気分が悪くなるなどの症状が出現したことで一旦中断し、その後回復したので点滴を再開する、というような場合、時間についてはどのように判断すればよろしいでしょうか。

→ 60 ± 10 分を超えて投与する場合、プロトコルで規定する 60 ± 10 分という時間の規程に対して逸脱と判断します。逸脱報告書の作成義務はございませんが、実際の投与時間とその理由について、診療録にしっかり記録に残していただくことをお願いいたします。

【投与時間】

パクリタキセルとカルボプラチンの投与間隔について、「〇〇分以上開ける」というような規定はありますか？

→本治験におきます投与時間に関する規定は、カルボプラチンの投与時間(60 ± 10 分)のみで、ほかにはございません。

【規定日外での臨床腫瘍評価について】

規定日以外に腫瘍評価をされた記録がある場合、CRFに記載していただくことはmustであると理解しておりますが、よろしいでしょうか。

→プロトコル規定外の臨床腫瘍評価について、CRFへの記載は原則不要です。ただし、PDと判断した場合は、CRF(5.03)に記載して下さい。

3. 治験薬についてのお問い合わせ

【治験薬の搬入】

治験薬は今回の搬入が最初で最後ということではよろしかったでしょうか。また、治験薬の使用期限は2011年10月ですが、2011年10月以降も投与する可能性があるかと思えます。そのような場合の対応はどうなりますでしょうか。

→治験薬の搬入は、今回が最後ではありません。使用期限が近付いてきましたら、新たに治験薬を搬入する予定です。

HER2 過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法における
Carboplatin / Weekly Paclitaxel→CEF と Weekly Paclitaxel→CEF の
ランダム化第Ⅱ相比較試験
2010年6月16日以降のQ&A一覧

2010.7.12

1. 2010年6月30日モニタリング報告会議事録抜粋
2. 文書・IRB申請に関するお問い合わせ
3. プロトコールについてのお問い合わせ

1. 2010年6月30日モニタリング報告会議事録抜粋

6月30日に開催されたモニタリング報告会の議事録を抜粋します。ご確認くださいませよう、お願いいたします。

★【症例報告書の記載について】

- ① 臨床検査値の端数処理は、各施設での運用に基づくこと。
日常診療との乖離による混乱防止のため。
- ② 腫瘍評価の結果について、評価し難い場合は「□ NE」を使用する。
この場合は、判定できなかった理由をコメント欄に記載すること。（『触診では腫瘍に触れないが乳腺エコーにて腫瘍の残存が確認されたため』等。）「Omm」かつ「PR」はデータとして不可。
- ③ 規定外のタイミングで腫瘍評価が行われ、これまでに測定された最小の腫瘍径であった場合でもデータを採用することは必須ではない。
このような評価によりデータにバイアスがかかることを懸念している。規定外腫瘍評価で報告必須なのはPDデータだけであり、それは中止時のCRFで報告される。Extra Form 9.02は原則的に使用しないとの理解でよい。
- ④ 副作用予防目的と治療目的で同一薬剤が使用された場合、「薬剤名」は1つで報告し、「併用理由」欄のあてはまるすべてにチェックすることでよい。
- ⑤ 延期の取り扱いについて
有害事象により治験薬投与が延期された場合、アローアンス内に投与された場合であっても、「延期」として取り扱うこと。CRFにも「延期」として記載すること。

★【有害事象について】

- ① CTCAEv4.0 クレアチニン増加について
「× (かける) baseline」と「× (かける) ULN」の2つの規定があるが、本試験では「× (かける) ULN」を用いること。
- ② 終了・中止後の有害事象の追跡について

追跡不要の理由が「後治療」であった場合、最終観察日は後治療開始日より前の日付でないとクエリが発行される。後治療開始後の日付が記載されてしまう理由として、手術前の有害事象評価が行われていないケースが考えられる。手術前に継続中の有害事象評価を実施いただくことを、全施設にリマインドすることとした。

★【使用済治験薬の廃棄について】

- ① 調整済み Carboplatin の取り残しは、前試験（ハーセプチンの術前化学療法の治験を指す。以下、同じ）に準じてアンプルごと廃棄することにより。

2. 文書・IRB 申請に関するお問い合わせ

【スクリーニング名簿】

スクリーニング名簿は、同意頂いた方からの記載でいいでしょうか。（スクリーニング名簿に同意のみしかなかったので）

→スクリーニング名簿については、同意をいただいた方について、リストを作成してください。登録していれば、登録番号や割り付け群がわかるとしても、同意日しかありませんね。おそらく大きな不都合はないだろうなあとと思うので、このスクリーニング名簿でいきます。

3 プロトコールについてのお問い合わせ

【他の臨床試験へのエントリーについて】

現在乳癌外科で行われている臨床試験で、PETで抗がん剤の効果を評価するものがあります。カルボ治験に登録されている被験者さんがこの臨床試験にも参加することは可能かどうかの問い合わせです。臨床試験のほうでは投薬は一切行われず、介入としてはPET撮影を2回するだけです。

→本治験における、効果および安全性の評価上は、問題がないと考えます。被験者の負担や、倫理面など、最終的なご判断は、ご施設でご検討ください。

【病理診断について】

他院にて乳房原発癌の病理組織学検査は実施されてきています。（ホルモン受容体とHER2も）当施設でもDrの判断でCNBを実施しまして、組織学的分類は結果がでました。

ホルモン受容体とHER2も検査は行なっていますが、結果がでるまでに時間がかかるようです。登録する際に他院でのホルモン受容体とHER2の結果を採用することはできますか。

→プロトコール43ページに、「他院で病理組織検査が施行された症例については、治験実施医療機関において病理診断を行うこと」とあります。組織学的分類だけでなく、ホルモン受容体、HER2についての診断も、実施医療機関でお願いいたします。他院で実施されたCNBの病理標本を提供いただき、ご施設で病理診断いただくことは可能でしょうか。

病理診断は、本治験のエントリーで大事な要素となりますので、病理診断は、各ご施設でお願いしています。

【症例報告書の記載】

症例報告書の記載について質問です。プロトコルの「10.2.1」で（リンパ節は除く）とあるので、乳房内のみで、リンパ節については記載しなくていいですね。

→そのとおりです。症例報告書の記載の手引き 0.07 にも、「触診にて評価できる最大径（長径）を有する病変すべてを標的病変としてください（リンパ節は除く）。」とあります。

【検査の許容期間について】

スクリーニングの検査はスケジュール表（Appendix 5）には予定日前 28 日 or 56 日とありますが、プロトコル内の検査の箇所では登録前（治療前）とあります。登録前の許容範囲として問題ないのでしょうか。

→そのとおりです。登録日を基準にして、28 日前または 56 日前の検査について、スクリーニング検査として有効です。（もしも、この期間からはずれる場合には、ご相談ください。）

【登録後の投与日の規定について】

登録後 2 日以内に投与しなければいけないとお聞きしましたが、プロトコルを見直すと登録後 2 週間以内と投与との記載が、あります。これは登録後 2 週間以内に投与するという理解でいいのでしょうか。

→ご施設での第 1 症例は、登録後 2 日後以降に、投与いただいております。登録後に SDV をしていただいているからの投与となるからです。運用上、登録センターでは、登録日の 2 日後以降、投与開始日としているものにつき、症例登録を受け付けています。もしも、登録翌日に投与が予定されている場合には、調整事務局にご相談ください。また、プロトコルでは、登録後 2 週間以内に投与を始めていただくこととなっています。登録時の情報が、治療前データとなりますので、登録から 2 週間を超えて治療を開始する場合も調整事務局にご一報くださいますよう、お願いいたします。

【指示療法について】

抗癌剤の量・順序・時間さえ守れば後は規定がないということでしたが、プロトコルでは CP 群は DAY1 DAY8 DAY15 のデキサの量が違いますが、これについても施設ごとで変更：DAY1 と DAY8 移行のデキサの量が同じでも OK ということでいいのでしょうか。

→OK です。

HER2 過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法における
Carboplatin / Weekly Paclitaxel→CEF と Weekly Paclitaxel→CEF の
ランダム化第Ⅱ相比較試験
2010年7月12日以降のQ&A一覧

2010.X.XX

1. 2010年7月28日モニタリング報告会議事録抜粋
2. プロトコールについてのお問い合わせ

1. 2010年7月28日モニタリング報告会議事録抜粋

7月28日に開催されたモニタリング報告会の議事録を抜粋します。ご確認くださいませう、お願いいたします。

★【症例報告書の記載について】

- ① 投与延期の有無のチェック欄について、「延期有」のチェックは有害事象にて投与基準に抵触した場合のみ使用する。
- ② 筋肉痛や皮膚障害等について、有害事象名で部位の特定を行うことは必須としない。CTCAEver.4.0で分類可能であれば詳細情報の報告は必須ではない。
- ③ 冷却グローブや冷却キャップ（ダンクールキャップ）などの使用は併用療法に当たる。併用期間については投与全期間を一連として記載することでよい。
- ④ 処置薬としてのヘパフラッシュの使用は併用療法としない。
例) ルート確保のため留置針使用時のヘパフラッシュ
- ⑤ 中止時のAEの記載方法について
中止決定日までのデータをCP/P又はCEF療法の有害事象ページ(1.40/2.17)を使用する。そのうち、因果関係ありの事象のみ、終了/中止後の有害事象ページ(6.01)に記載する。観察期間中に後治療を開始したため有害事象の追跡が不要となった場合は『未回復だが追跡不要』にチェックし、追跡不要の理由は『後治療』にチェックをする。
- ⑥ 有害事象が規定日内に回復することが見込めないため、中止規準の規定(Day1の17日以上遅延、もしくはday8 or day15の10日以上遅延)を待たずして医師の判断で中止となった場合、CRF page5.04は『□₂ 因果関係の否定できない有害事象』の『□₂₀ その他』の欄を使用するとともに「回復が見込めないため」等のコメントを記載する。

2 プロトコールについてのお問い合わせ

【症例のエントリーについて】

症例の適応に関しての質問です。腫瘍径が5cm大ほどの腫瘍に対して他院で2cmほど切開生検をされた症例は登録することが可能なのでしょうか？プロトコールでは針生検にてHER2

陰性を確認した乳がんとなっておりますが、病理組織検査法ではCNBまたは切開生検での固定の方法が記載されているかと思えます。また、エンドポイントはCRを目的としているようですので評価病変はあるので問題ないと思われそうですが、いかがでしょうか。

→エントリーに問題ありません。

【症例のエントリーについて】

O15 (1-O2) の症例ですが11年ほど前に子宮筋腫・子宮内膜症の既往があり、発症当時一年間、点鼻の生理をとめる薬を使用していたことを担当医師が聴取されたことを確認致しました。もし、「スプレキュア (ブセレリン酢酸塩)」を使用されていた場合、抗悪性腫瘍の適応はありませんが、ゾラデックス、リュープリンといった内分泌療法剤と同様の作用機序を持つ薬剤です。11年ほど前に使用していたとのことですので乳癌に対する前治療歴なしとの理解でよろしいでしょうか。

→結構です。

【症例のエントリーについて】

臨床病期分類については、乳がん取り扱い規約の分類を参考に、医師の判断でよろしいでしょうか。

→結構です。もしも、規約とは多少異なるけれど、医学的判断で病期を判断されるようでしたら、その根拠の記録は、しっかり残しておいてくださいますよう、お願いいたします。

【被験者識別コードと症例番号について】

被験者識別コードと症例番号の順番が逆転してもいいですか。

→結構です。同意取得順に被験者識別コードを付与してください。症例番号は登録順です。逆転することもあると思いますが、構いません。

【投与日の allowance について】

以下の2つのケースは、逸脱になりますか？

① 月曜日の祝日の扱いについて

ハッピーマンデー制度により、月曜日に祝日が多いのですが、以下の場合は逸脱にあたるのでしょうか。

例) CP 1 コース Day1 7/5 (月)

Day15 7/20 (火)・・・7/19 (月) が祝日のため

2 コース Day1 8/2 (月) に実施する・・・7/20 (火) +7日+6日

② お盆期間について

被験者が帰省等の理由により、投与予定日 (許容期間含む) に病院にこられない場合は『長期休暇』として、非逸脱と取り扱うことでよろしいでしょうか。

→本治験では、逸脱しないことを優先するのではなく、レジメンに近い形で（Weekly での投与）投与することが大事であると考えています。長期休暇による allowance が+7日であることを利用して、いろいろなケースを許容することは、逸脱数は減るかもしれませんが、プロトコル治療でのスケジュールから乖離する結果となつてまいります。したがって、各 Visit の許容期間（±2日または+3日）をずれるものは、ひとまずすべて逸脱として情報収集することといたします。

とくに、前倒して投与する場合には、患者さんの安全性にご配慮いただくことをお願いいたします。

【投与日の allowance について】

C1D1 が7月5日、C1D8 が7月12日だった患者さんについて、C1D15 の規定日は7月19日ですが、祝日のため7月29日を投与予定としました。有害事象により、投与できなかったのですが、延期はいつまで可能ですか。

→Day15 の延期期間は、規定日の7月19日翌日から9日とし、7月28日までとしてください。（7月19日が祝日であって、許容期間が+2日あったとしても、延期期間は、規定日の9日後までとなります。延長期間につきましては、許容期間+延長期間という考え方はしないこととします。）

【前治療について】

被験者の方が以前、更年期障害に「メノエイドコンビパッチ」というホルモン剤を使用していたとのこと。添付文書より、エストラジオールと酢酸ノルエチステロン（卵胞ホルモンと黄体ホルモン）の合剤でありホルモン補充療法として行われていたようです。これは、乳癌に対する前治療にあたるのでしょうか、

→メノエイドの事前使用について、乳がんに対する前治療とは考えません。

【中止基準について】

CP 群の患者さんで、すでに1度減量しています。再度、コース開始・減量基準に抵触しましたので、回復を待っております。この場合、中止にしないでいいのでしょうか。

→PTX と EPI は2段階の減量レベルを設けていますが、CBDCA は1段階しか減量レベルを設定していません。ですから、プロトコル35ページの減量基準に1度該当した場合、もう一度抵触したら、2度目の減量はできないこととなります。（プロトコル39ページ中止基準参照）

【後治療について】

① もしW-PTX の途中で治験を中止した場合、その後の治療について特に規定はないという理解で正しいでしょうか。

→結構です。

② 担当医師から、「この治験は途中で PTX をやめたら先にオペをして、CEF はやるならオペ後にしなければいけないはずだ」と言われていますが、そのような記載がプロトコールにはありません。

→そのような規定はございません。

③ さらに別の先生は、「PTX を 12W やらずに CEF に移行しても治験は継続できるようになった」と言うのですが、これもどこに記載があるのかがわかりません。

→治験は中止です。ただし、病理の中央診断には、手術時の標本を提出いただきます。(プロトコール p50)

【中止症例の有害事象フォロー期間について】

本日治験中止予定の患者さんについて、後治療としての抗がん剤治療が本日から始まります。この場合の、有害事象のフォロー期間はどうなりますか？

→中止日当日は、中止時検査（中止日の-2から+21日以内に実施）と有害事象の評価をおこなってください。後治療が開始された時点で、有害事象のフォローも終了となります。もし、後治療の開始まで数日あるようでしたら、因果関係の否定されない有害事象につきましては、後治療開始前に最終評価をおこなって、有害事象のフォローを終了してください。（中止後 4 週間±7 日の後観察評価は不要です。）

また、中止症例であっても、病理中央診断の対象になります。（プロトコール p50）CNB や手術標本のご提供が必要になりますので、中央診断開催時には、ご用意いただくこととなりますことをご了承ください。

症例報告書の記載については、この Q&A の 1 ページ目、モニタリング報告会議事録の⑤をご覧ください。

【触診径について】

同側に 2 つの腫瘍があります。近い場所にあり、それぞれを触診することができません。どうしたらいいでしょうか。

→2 つ合わせた触診径を記載してください。

【開始基準に抵触しない有害事象による延期について】

4 コース Day1 開始予定日の Hb が、6.8 (G3) と低値であったため、延期しました。

プロトコールを再度確認しましたが、投与開始基準には Hb についての記載はないように思います。今回の件は、「緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱」に該当しますか？

→Grade 3 の有害事象なので治療延期は逸脱にはならないという解釈で結構です。通常、今回の化学療法で Hb が 6.8 まで低下することは非常に稀なため、消化管出血などの貧血の原因精査を行って下さい。CRF の備考欄に grade 3 の貧血を認めため、安全性を考え、治療を延期したと記載して頂ければ、結構です。今回の場合は、逸脱とは判断しません（毒性により延期し

ため)。

HER2 過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法における
Carboplatin / Weekly Paclitaxel→CEF と Weekly Paclitaxel→CEF の
ランダム化第Ⅱ相比較試験

2010年8月13日以降のQ&A一覧

2010.9.16

1. 2010年8月30日モニタリング報告会議事録抜粋

2 手続きに関するお問い合わせ

3 プロトコルについてのお問い合わせ

1. 2010年8月30日モニタリング報告会議事録抜粋

8月30日に開催されたモニタリング報告会の議事録を抜粋します。ご確認くださいませう、お願いいたします。

①【開始基準について】

プロトコル上、開始基準に合致しているにも関わらず、コース開始を延期することについて、被験者の安全性確保を目的としている場合は、基本的に逸脱として取り扱わないが、逸脱に該当するかどうかの判断は、個別に調整事務局が行う。

この場合、CRFには「延期 有、その他：AE（事象名）のため」と記載する。

②【有害事象（不規則月経、薬剤閉経）について】

月経遅延/早期閉経は化学療法施行例によくみられる現象であり、治験実施計画書作成時から、有害事象として報告することや、グレードに基づき投与延期/中止を検討することは不要であると考えられていた。治験実施計画書p.23にもあるように、ほてり等の月経遅延/早期閉経の随伴症状には留意し、随伴症状がみられたら有害事象として報告することとよい。また、月経状況については積極的に調査する必要はない。

③【病理中央診断の検体提出について】

CP療法/P療法を1コース以上投与され、かつ中止/完了時の最良総合評価がcPR、cCRであった症例のみ病理中央診断を実施する。中央病理判定会は、ある程度手術施行症例が累積していたら、開催する。予定が決まったのち、開催日一ヶ月前程度を目処に調整事務局から各施設に検体提出依頼を実施する。

④【併用療法について】

併用療法のCRFへの記載（SDVの期間）は中止例と完了例で異なり、それぞれ以下のとおり。

- ・完了例：術前化学療法完了後の手術日
- ・中止例：治験中止と判断した日

ただし、手術のための投薬はCRFへの記載は不要であるため、実際は手術の前日までのデータが記載されることが予想される。

2. 手続きに関するお問い合わせ

【安全性情報】

厚労省報告症例一覧について、質問を受けました。「どうしてこれらの事象がすべて未知なのか、既知もたくさん含まれていると思うが・・・どういう対象を集計しているのですか？」と聞かれ、答えられませんでした。

→提供している安全性情報は、プリストル・マイヤーズ株式会社が、規制当局に届け出た事象を、そのまま提供いただいております。ですので、既知・未知の判断は、治験薬提供者であるプリストルさんがされています。その際、同じような病態でも、報告者が違う言葉を使えば、未知と判断され、報告対象としているのではないかと考えております。

【併用抗がん剤の採用品変更について】

当院では、この度「タキソール注射液」の採用を取り消し、後発品のパクリタキセル注「NK」を採用することになりました。治験中ですが、何か支障はありますでしょうか。

→採用薬剤の変更とのこと、了解いたしました。併用薬の管理票には、これまでのPTXと区別できるように記録しておいていただきますよう、ご対応のほど、よろしくお願いいたします。

3. プロトコルについてのお問い合わせ

【コース開始基準について】

治験開始前から γ -GTPがG2だった患者さんで、現在G3に上昇しています。

『12.1 プロトコルで測定を規定していない臨床検査値の異常』1)-4)に該当しないので、有害事象として取り扱わず、G3のままでも 投与開始基準を満たすと考えてもよいのでしょうか？

→ご承知のように、 γ GCPは、「12.1で規定している臨床検査項目」です。1)~4)に該当しないようであれば、有害事象とはしません。したがって、当日の値によって、担当医にご判断いただってください。もし、 γ GCPの値によって当日投与できないということとなった場合には、2)に該当することになりますので、有害事象として取り扱ってください。

【CEFの投与量について】

来週より当院1例目の方がCEF開始となります。その際の投与量計算に用いる体重について、「CEF療法1コース開始前の体重」とあるのですが、これは開始当日（または前日）の測定値なのか、あるいはPTX最終日（CEF開始1週間前）のものでもよいのか、何か規定はありますでしょうか。

→CEFの投与量ですが、基本的には、CEF1コース開始日（または前日）の体重を用いて算出してください。