

【化学療法終了時・手術時の検査のタイミングについて】

化学療法終了時の観察は、CEF4コースのDay22+14日以内に行うことになっています。また、手術時の観察は、手術前35日以内です。この2点の観察のタイミングが、重なることも想定されますが、この場合、1回の観察が、この2点の観察を兼ねるということは、OKでしょうか。

例) CEF4コースDay22が、9月9日  
手術日が9月29日の場合、  
触診を9月14日に行うことはOKか。

→OKです。

【手術時の検査のタイミングについて】

手術時の検査は、手術前35日以内となっています。この規定内ですが、CEF4コース期間内になってしまう場合、コース終了を待たず、MMG、BUSを行っていいですか。

例) CEF4コースDay22が、9月9日  
MMG、BUSの検査日が9月7日はOKか。

→術前35日以内であり、コース終了後とは規定していないことから、OKです。

【組織学的分類】

CRF<スクリーニング・組織学的分類 (Page.0.02)>の記載方法についてでございますが、浸潤性小葉癌の方は以下のどちらにチェックがあればよろしいでしょうか。

- 1、小葉癌にチェック
- 2、特殊型にチェック
- 3、小葉癌と特殊型にチェック

→1、小葉癌にチェックしてください。

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9月17日以降のQ&A一覧

2010.10.13

1. 2010年9月29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9月29日モニタリング報告会議事録抜粋

9月29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 【CEFの投与順序について】

CEFの投与順序については、プロトコールの処方例と異なっても逸脱としないこととする。次回のプロトコール改訂時に、この旨修正するが、運用上は先行して、各施設での運用を優先してよいとする。

理由1. 標準治療である CEF 療法は各施設で採用されたレジメンがあると思われる。プロトコールの処方例が施設採用レジメンと異なる場合、投与時に混乱が生じる可能性があり、安全性の観点から回避が必要と考えるため。

理由2. プロトコール 29 頁に「抗がん剤については、投与順序、投与量は処方例の通り」と記載した。そのうち投与順序に関しては、乳がんに対する標準治療として確立されていない paclitaxel + CBDCA の順序を paclitaxel→CBDCA で統一することが記載内容の意図であり、CEF 療法の投与順序については言及の意図はなかったため。

② 【CBDCA減量規準について】

好中球数 $<1,000\text{m}^3$ 、かつ発熱 $37.9^{\circ}\text{C}$ がみられた症例のCBDCA減量の検討  
→プロトコールで定められている減量規準「好中球数 $<1,000\text{m}^3$ 、かつ発熱 $38^{\circ}\text{C}$ 」と、該当症例の症状が臨床的に同程度であるとの医師の判断のもと、減量が行われた場合は逸脱にはしない。その場合は経緯と医師判断をモニタリング報告書に記録する。

③ 【paclitaxel減量規準について】

プロトコールの規定上、神経障害の軽快がみられず2週連続で減量を行う症例があるかと思われる。それ以上の減量規準はないため、その他の規準に抵触しないかぎりレベル-2（マイナス2）のままCP/Pを続けること。

## 2. プロトコルについてのお問い合わせ

### 【G-CSF 投与後の投与について】

好中球減少 G4 で G-CSF を投与したのちの治験薬投与について、制限はありますか。（例えば G-CSF 投与と治験薬の投与は 10 日間以上空ける等・・・）

→とくに設けていません。通常の診療と同様に取り扱っていただいで結構です。

### 【パクリによるアレルギー反応/過敏症に対する対応(プロトコル P. 41~42)】

ここに記載されている「c. 次コースの前投薬変更」は必須厳守事項でしょうか。1 例目の患者さんが、パクリ初回投与時にはなかったのですが、投与 2 回目以降からほてりと動悸を訴えています。医師はアレルギー反応とはっきり断定はしていませんが、なんとなくそれに近い症状です。しかし血糖が高めの患者さんなのでデカドロンはなるべく増量したくない、という状況です。

→それぞれの程度別の項目 b. には、「処置例」と記載しています。ですから、必須ではありません。（例、41 ページ、最下行）

### 【術後放射線療法について】

プロトコル p49 9.2 術後放射線療法

「3) 術式を問わず、腋窩リンパ節転移が4個以上認められる場合」とは、どの時点の診断をもとに判断するのか

→最終的に一番確実なのは、術後の病理結果かと思われます。プロトコルのライティング時も、腋窩リンパ節に関する確定診断をご参考にされるものと想定しております。ただ、こちらは推奨となっておりますので、この治験のプロトコルで規定しているところではございません。担当医のご判断で、お願いいたします。

### 【術後放射線療法について】

プロトコル p49 9.2 術後放射線療法

「4) 術式を問わず、病理学的に皮膚浸潤、あるいは胸筋への浸潤を認める (pT4)。→照射は必須」とあります。ガイドライン上では、cT3 となっているとのお問い合わせでした。

→プロトコル上では、pT4 を必須と規定しているだけで、cT3 で照射してはいけないとしているものではございません。ご担当医のご判断でお願いいたします。

### 【病理中央診断への標本スライドの提出について】

候補患者さんがいるのですが、術前補助療法まえの病理組織標本が「他院借用スライド 5 枚」しかありません。もしこの患者さんが中央病理診断の対象となった場合、調査に必要な分のスライドが確保できないのですが、このような患者さんの組み入れは可能ですか？



→病理中央診断の開催時は、各医療機関に該当患者さんのスライドガラスを借用いただくこととなります。このことをご了解いただけるようであれば、別途病理中央診断用に、標本を確保いただく必要はございません。

#### 【計画入院の取り扱い】

3 例目の被験者様ですが、ご本人の希望で CBDCA 投与の週は入院になります。(計画入院) SAE には該当しないという判断でよろしいでしょうか。

→計画入院の場合、SAE にならないという解釈で結構です。

#### 【医師の判断による中止の可否について】

治験中止基準には該当しない有害事象ですが、被験者の安全性を考慮して、担当医師が治験を中止する意向です。

→プロトコールに特に記載がなく、申し訳ございません。担当医師のご判断での治験中止も可能です。ご対応よろしくお願ひいたします。

#### 【コース開始基準について】

CP 群 3 サイクル目の中の患者さんです。合併症に「便秘(G1 程度)」があり、現在 G2 まで悪化しています。因果関係は「あり」です。現状から推測すると次コース開始時もおそらく G2 のままだと思われます。便秘 G2 だと次コース開始基準(プロトコール P34)を満たさないことになるのですが、便秘についてもやはり G1 以下でないと投与は開始できませんでしょうか？

→プロトコールどおり、G1 に回復してからコースを開始いただけますでしょうか。担当医師に下剤の調整をご相談ください。G2 の便秘って、下剤を定期使用、または身の回り以外の行動の制限、ですよね。4 コース開始日から 16 日間待てますので、なんとかご対応いただけましたら、幸いです。

→便秘の CTCAE G2 は、「緩下剤または浣腸の定期的使用を要する持続的症状；(または)身の周り以外の日常生活動作の制限」とあります。本治験では、「身の周り以外の日常生活動作の制限がある」場合のみを grade 2 と解釈して、「下剤の定期使用」があっても、コントロールされていれば、grade 2 としないという方針で行きたいと思います。(2010 年 10 月 13 日追加)



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10月6日以降のQ&A一覧

2011.2.16

1. 2010年10月27日モニタリング報告会議事録抜粋
2. 2010年11月29日モニタリング報告会議事録抜粋
3. プロトコルについてのお問い合わせ

1. 2010年10月27日モニタリング報告会議事録抜粋

10月27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。

<術前化学療法終了時の有害事象の評価について>

手術後に後観察期間がくるケースの対応について。

後観察期間より前に手術が行われる場合、介入による健康状態の変化を勘案すると後観察期間ではなく手術前に有害事象の評価を行ったほうが、正確性が高いと考える。また、本治験は、市販されている薬剤における臨床試験であり、予測可能であり、かつ被験者の安全性に大きく影響を与えない事象においては追跡調査を打ち切るとは妥当であると考え。

以上より、後観察期間より前に手術が行われる症例に関しては以下の取り扱いとする。

- ①手術前に有害事象の評価をして、手術後の後観察評価は行わない。

※CRF6.01 頁 最終観察日「手術前の評価日」、コメント「手術のため」

- ②ただし、末梢性感覚ニューロパチーがあった場合のみ、追跡調査を行う。
- ③また、各医療機関が必要と認めた事象については、追跡調査を行う。

<臨床効果判定について>

臨床効果判定について、基本的には触診で得られた評価を記載することを推奨するが、エコー検査などを実施して、評価が難しい場合に、「NE」を使用するかどうかは担当医の判断でよい。「NE」と判定された場合には、CRFにその理由をコメント欄に記録する。

プロトコルでは、C-CRまたはC-PRの症例が中央病理診断を受けることとされているが、「NE」で報告された症例についても調整事務局がC-CR/C-PRとみなす場合は病理検体を提出すること。（プロトコル改訂予定）

### <安全性を考慮し投与を延期された事案>

#### 因果関係が否定できるAEによる投与延期について

因果関係を否定できる事象であっても担当医の判断により投与延期した場合は、CRFで「延期あり（その他 [AE名]のため）」として報告する。

また、因果関係が否定できる有害事象によって、中止規準に定める以上の遅延が生じた場合は、中止基準の意図するところから違反していないと考えられ、投与継続は妥当と判断する。ただし、投与延期可能日数を越えていることは有害事象の因果関係の有無を問わず治験実施計画書からの逸脱として取り扱う。

### <症例報告書の修正について>

CRF同じページに複数修正箇所がある場合、以下いずれかで修正すること。

- ①修正箇所に※などを打つ。日付・修正印の横に「※3箇所修正」などと記載する。
- ②すべての修正箇所から線をのばし、日付・修正印に紐付けする。

## 2. 2010年11月29日モニタリング報告会議事録抜粋

11月29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。

### <好中球数を測定されていない発熱性好中球数減少の件>

CEF コース中 自宅で発熱・服薬・軽快しており、好中球数のデータがないが担当医が発熱性好中球数減少と判断しているケースについて、AE「発熱性好中球減少」と報告してよい。また、治験実施計画書の規定に基づき減量を行ってもよい。北里データセンターも、関連する好中球数データの追加報告がなくても受け入れ可能。特に、投与後1週間目以降に発熱性好中球減少が報告された場合は臨床的にも妥当であるため、担当医の判断を受け入れることでよい（治験実施計画書41頁でも次回からの抗生剤の予防投与を推奨）。ただし投与後1週間未満で発熱性好中球減少の発現が報告された場合には、クエリを発行し妥当性を確認する。

### <Extra Formの取り扱いについて>

「減量・延期の原因となった」「AEである」「AEの回復がみられた」臨床検査値のデータがある場合はExtra formでの提出が必須。その他のデータを記載いただく場合は、JPSCはSDVで正確性を確認し、北里はデータの整合性を確認する。

### <複数のページのデータの整合について>

有害事象のために投与を延期した場合など、延期理由と有害事象名の整合はわかればよいこととする。投与状況「肝機能障害」とAE「AST増加」「ALT増加」は問題ない。

### <CP/PとCEFのAEのグレード評価の整合性について>

CP/P、CEF、各期間での最悪グレードをそれぞれのページに記載する。CP/PとCEFで最悪グレードが異なっても問題はない。重篤性についても同様。



### <中止後 手術を実施する症例について>

- ・ 中止例は手術前の臨床効果判定（4.02）の提出は不要であり、手術結果報告（4.03）を提出すること。
- ・ 中止例も含めた全ての手術例についてpCRとなったかどうか確認するため、中止時の臨床効果判定がSDまたはPDであっても、4.03のデータから中央病理診断が必要であると判断された場合、スライドを提出する。このことは治験実施計画書作成時、特に各治験責任医師間では共通認識として捉えられていた。ハーセプチン試験の経験から、中止例についても術時のデータをもとにpCRを検討すべきとの認識であった。
- ・ 治験実施計画書p50には、“cCR、cPR症例は病理診断パネルで病理学的効果判定を行う”とあるので、治験実施計画書を改訂予定。術前化学療法を1コース以上受けたのち中止した症例は術時のデータをもとに病理診断パネルに検体提出するよう、検討することとした。

### <臨床効果判定 終了時評価と術前評価について>

術前化学療法終了時の臨床効果判定（3.03）と術前臨床効果判定（4.02）のアロアンスが重なっている症例について、術前の臨床効果判定はできる限り手術直前におこなうこと。

## 3. プロトコルについてのお問い合わせ

### **【CEF 療法の開始について】**

CP/P 療法期、C4D15 から 7 日後に、CEF 療法 1 コース day1 を予定しました。当日は、皮膚障害の有害事象が G2 と診断され、CEF 開始規準③に抵触するため投与を延期しました。1 週間後に CEF 療法を開始できましたが、症例報告書の CEF のページは、コース 1 だけ延期有無の項目がありません。

→P 療法 4 コース day15 より数えて 14 日目の投与となるので、プロトコル(p31、p32)上の CEF1 コース開始許容期間内（7～23 日目）です。許容期間内であれば、on time の投与であり、期間を超えた場合は中止と判断しておりますので、CEF1 コースには「延期」というものが存在しないと解釈しております。そのため、1 コースの CRF には「延期の有無」を問う選択肢を設けておりません。

### **【体重変動による用量の補正について】**

パクリ&CEF についても±5 kgを超える体重の増減があった場合は、再計算するというところで間違いはないでしょうか。

→再計算をお願いいたします。

PTX も、体重の±5kg を超える体重の増減があった場合には、再計算してください。

CEF は、体重の増減に関係なく、CEF 1 コース開始時の体重で投与量を計算してください。

（プロトコルで規定されているタイミングで、体重測定を実施した際に±5kg の変動があれば再計算する。）



#### 【カルボ減量時の年齢について】

AUC4へ減量する際の計算式に使用する年齢ですが（プロトコールP. 33）、登録時以降に誕生日を迎えている場合は、登録時年齢に1歳を加えて計算した方がよいですか。

→投与量の算出には、登録時の年齢と体重、クレアチニン値を用いることとしており、減量時には、クレアチニン値については登録時の値を使用することを規定しています。年齢につきましても、登録時の数値を用いて下さい。

#### 【臨床効果判定 CRF の記載方法について】

CP群4コース前の評価で、腫瘍縮小効果が良好なため病巣が触知できなくなった患者さんがいます。新病変なしです。主治医の見解としては「腫瘍が触れないだけで多分存在する」とのことです。この場合の効果判定は、「CR」と「NE」どちらにすべきでしょうか。あくまでも本プロトコールは触診での評価なので「CR」でよいのかなと思うのですが……。この患者さんはCEF移行前に乳腺エコーにて画像診断を行う予定です。）

→臨床効果判定について、基本的には触診で得られた評価を記載することを推奨しますが、エコー検査などを実施して、評価が難しい場合に、「NE」を使用するかどうかは担当医の判断でよいこととします。「NE」と判定された場合には、CRFにその理由をコメント欄に記録してください。プロトコール上は、C-CR または C-PR の症例が病理学的効果判定を受けることとなっていますが、「NE」で報告された症例についても調整事務局がC-CR/C-PRとみなす場合は病理検体を提出いただくよう、プロトコールも改訂予定です。（2010年10月27日モニタリング報告会議事録より）

#### 【投与の延期について】

9月28日からC1D1の患者さんと、

10月6日 C1D8予定日に原因不明の皮疹が出現。主治医は因果関係がないと判断するも、投与を10月8日（allowance+2日）に投与をおこなった。

→開始基準に規定のない有害事象による投与期間の延長については、被験者の安全性考慮であれば原則として、逸脱としないことにしています。試験全体の解釈をそろえるために、個々に調整事務局で判断していきます。症例報告書には、「延期 有、その他：AE（事象名）のため」としてください。（9月17日Q&A参照）

#### 【制吐剤の併用について】

CP群の被験者様で、1コースで吐気・嘔吐などの消化器症状があったので、2コース目からは、CBDCAを投与した翌日から症状が出る前にステロイド等をつかうことは可能でしょうか。プロトコールには制吐剤は予防的投与・症状に応じて記載ありますが、ここでいう予防投与はCBDCAの前投薬のみを指しているのではないかと思い念の為確認させて頂きました。ま

た、1 コース投与後吐気が出現する前にDAY 2以降も予防投与としてステロイドの投与は可能でしょうか。

→プロトコル 40 ページの記載は、何コース目かによらず、また、前投与に限っておりませんので、お問い合わせいただきました対応につきましては、制限されません。

#### 【開始基準】

現在 CP 群 1 コース終了して好中球減少で投与延期している方がいらっしゃいます。プロトコルでは「延期 16 日を超えてもコース開始基準を満たさなければ術前化学療法を中止する」とあります。

10/12 Neut900 のため延期

10/19 Neut1000 のため延期

10/26 次回来院

上記の場合、10/26 が延期 14 日に当たります。この時点で Neut1500 以上でなければ、「16 日を超えても」にはまだ 2 日ありますが、中止判断をして一般診療として weeklyPTX に切り替えて投与してもいいでしょうか？

→担当医の判断で、16 日を待たず、中止することは可能です。また、この場合の CRF の記載につきまして、8 月 12 日にお送りしている Q&A⑥に記載がございます。ご参考にしてください。(Q&A⑥ 8 月 12 日：有害事象が規定日内に回復することが見込めないため、中止基準の規定 (Day1 の 17 日以上の遅延、もしくは day8 or day15 の 10 日以上の遅延) 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。)

#### 【G-CSF の使用について】

担当医が G-CSF の使用を希望しているのですが、厳密には適応基準 (プロトコル p40) を満たしていません。使用することは可能でしょうか。また、もし G-CSF 投与可となった場合ですが、G-CSF を投与しなければ day1 に NE<1000 の可能性があるため、次サイクルの CBDCA を減量すべきでしょうか。

→プロトコル 40 ページは、7.1 の項目の出だしの最後にありますように、処方・処置例です。このときはご対応を検討くださいね、という意味合いですが、これ以外の場合に、処置を禁ずるものではありません。ご担当医のご判断で検討いただいても構いません。

また、この場合の次回のカルボプラチン投与につきましては、開始基準、減量基準通りで結構です。G-CSF を使用しなかった場合を想定して、投与量を減量する必要はございません。

#### 【体重増減判定のベースラインについて】

CEF 移行後の体重増減に関する有害事象の判定ですが、グレード判定の基準となる体



重はあくまでも CP サイクル 1 の Day1 (ベースライン) の体重でよろしいですか。

→結構です。登録時の体重を、CP1 コースの体重として取り扱っている場合は、登録時の体重をベースラインとお考えください。

#### 【発熱性好中球減少症について】

CEF 中の患者さんです。投与から 2 週間後くらいに 38 度の発熱のあった患者さんですが、発熱時の好中球数は測定されていません。担当医が、発熱時に好中球数がさがっていたであろうと判断されれば、発熱時に好中球数を測定していなくても、以降の投与を減量 (EPI)、FN を有害事象としてよろしいでしょうか。

→発熱時に好中球数を測定していなくても、抗がん剤の投与時期より、おそらく好中球数が減少していただろうと判断した場合には、減量、有害事象と判断して下さい。

#### 【薬剤アレルギーについて】

薬剤アレルギー(セフェム系抗生物質にて蕁麻疹)歴のある症例があります。これは「合併症」として CRF に記載すべきでしょうか。

→既往歴に薬剤アレルギーと記載して下さい。

#### 【プロトコール P47 「8. 5 追跡調査」について】

調査のタイミングは「約 6 ヶ月に 1 回」とありますが、この「約 6 ヶ月」について許容範囲は具体的にどの程度と考えればよいですか。

→許容範囲はとくに設定しておりません。個人的な感覚では、1 か月前後ではないでしょうか。

追跡調査の手段に指定はないでしょうか(例えばその月に来院予定がなければ電話で確認する)。

→とくに規定しておりません。ご施設にお任せいたします。

追跡調査は「試験期間中」とありますが、全施設での最終症例の終了時までと考えてよろしいでしょうか。

→お考えのとおりです。追跡調査終了時は、調整事務局からご連絡することになると思います。早く終了した患者さんにつきましては、たび重なるご確認をお願いすることになります。

Q&A⑥で「後治療として抗がん剤治療が始まった事例について、後治療が開始された時点で有害事象のフォローも終了」とご回答いただきましたが、8.4で追跡が必要とされた有害事象のうち「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」に当たるとい理由でしょうか。後治療開始=後観察終了ではなく、後治療がホルモン療法や放射線治療の場合に追跡可能と判断されれば、追跡調査が必要でしょうか。

→お考えのとおりです。追跡が可能な場合には、追跡調査をお願いすることになります。



**【体重減少と投与基準について】**

ベースラインの体重…77.6kg

CEF 開始時の体重…73.3kg

CEF3 コース開始の体重…67.7kg

でした。結果的には CEF3 コースを 10/15 に投与してます。この体重減少をどうとらえたらいいでしょうか。また、明日(11/5)に CEF4 コースの投与予定になっております。明日の投与基準をどう判断すればよいでしょうか。ご教示いただけますと幸いです。

→今回の体重減少が CEF 療法との因果関係があると判断される場合は、grade 2 の体重減少のため、休薬についてご検討下さい。Grade 2 の体重減少があっても投与を継続可能と判断される場合は、逸脱扱いとして、安全性に問題ないことをコメントして下さい。

(CEF3day1 の体重が CEF 開始時から 5kg 以上減少しているため、投与量を再計算する。)

**【後観察期間終了時点（術前化学療法終了日から 4 週間±7 日）での観察について】**

プロトコル 8.4 「術前化学療法の終了または中止後の有害事象の評価」について

例えば、

9/16 CEF 療法4コース目の Day1

10/7 術前化学療法終了時の評価（4コース目 Day22）

10/21 手術施行（4コース目 Day1 から 35 日目）

というスケジュールの場合、後観察期間（10/28-11/11）前に手術となりますが、後観察期間終了時点での転帰の確認はいつ行えばいいでしょうか？

→因果関係が否定できない有害事象が継続している場合には、手術前に一度評価してください。

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12月1日以降のQ&A一覧⑩

2011.2.16

4. 2010年12月27日モニタリング報告会議事録抜粋
5. 2011年1月26日モニタリング報告会議事録抜粋
6. プロトコルについてのお問い合わせ

1. 2010年12月27日モニタリング報告会議事録抜粋

12月27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。

＜治験薬管理のモニタリングについて＞

モニタリング計画書では、開始時は治験薬管理状況を3～4ヶ月に一度確認し、問題がなければ6ヶ月に一度の確認を実施することとしている。既に2度確認を実施した施設について、管理状況に特に問題ないことから6ヶ月に一度の確認に切り替えていく。

＜体重変動に伴う投与量の補正について＞

初回投与量算定時 (CEF1) →-5.6kg (CEF3) →-4.5kg (CEF4)  
上記変動を示す場合、CEF4 は補正された CEF3 の投与量と同量でよく、再補正は不要。

＜スクリーニングの病理キットについて＞

治験実施計画書の規定外の IHC 検査キットを採用している施設が確認された。また、借用検体が規定外のキットで染色されていた事例も確認された。  
前試験と同様に治験実施計画書で検査キットを指定したが、HER2 の過剰発現がないことの検査は、過剰発現の検査よりも使用キットの種類に影響を受けない（どのキットでも否定データが得られればよい）。そのため、再度検討した結果、本試験においては検査キットを指定しないこととする。本件については治験実施計画書を改訂し訂正する。なお、治験実施計画書改訂日までに登録された症例に関しては使用キットを調査し、第 2.0 版の規定外のキットが使用されていればモニタリング報告会で報告する。モニタリング報告会で特定ができれば CRF への記載は不要。

＜手術標本の病理評価について＞

- ・HER2、ER、PgR について、浸潤巢の遺残がわずかだったことから、実施できなかった症例は、「未実施」と「評価不能」は異なるため、コメントを「評価不能」としていただく。HER2 実施日は記載不要。
- ・切除断端の陽性/陰性については定義の統一はなく、施設ごとに判断いただくことでよい。



## 2. 2011年1月26日モニタリング報告会議事録抜粋

1月26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。

### <SAEが発生した場合のIRB資料について（今後）>

自施設でSAEが発生した場合は、調整医師の意見書をIRB（医療機関の長）へ提出することは必須とはしない。そのため、責任医師が作成した書式12のみ審議対象であり、調整事務局が配布する書式16案については審議対象としなくてよい。調整事務局が送付する書式12（他施設用）も同様。

### <病理の中央診断について>

2月いっぱい手術が終了する症例が50名程度となる予定。4月に班会議を予定、5月以降に病理検体を一度収集の上、病理中央診断を行う予定。プロトコル及び病理中央診断手順書を改訂し、cCR、cPR 症例以外であっても手術時の評価によっては病理検体の回収を行う。

### <切除断端の判定について>

陽性/陰性は施設の判断で決定してよい。プロトコルで規定していないが病理医により判断がぶれることはないと考えられるため。また、臨床では乳房温存の場合は放射線療法が行われるため、たとえ評価がぶれてしまったとしても後治療にも影響せず、定義を規定することは不要と考える。

### <追跡調査について>

中止時に未回復であった末梢性感覚ニューロパチー以外の事象については後治療を理由に追跡不要としており、末梢性感覚ニューロパチーはプロトコルの記載に則り追跡調査しているとのこと。

プロトコル p.47「8.5 追跡調査」は末梢性感覚ニューロパチーについても回復の確認が困難とされた場合には追跡を終了してもよいという意味で記述しているが、意図を明確にするため、当該箇所をプロトコル改訂時に修正予定。なお、他の事象は後治療を理由に追跡終了したにもかかわらず末梢性感覚ニューロパチーのみ追跡調査を行っていることについては問題ない。

### <併用療法の薬剤名が特定困難である場合のCRF記載について>

医薬品の服用が聴取でき、薬剤の種類、使用理由が判明している場合は薬剤の種類および“薬剤名不明”を薬剤・治療名に記載する。

Ex. 合併症の便秘のために市販の浣腸薬を使用している場合

薬剤・治療名：浣腸剤（薬剤名不明）、併用理由：併存（便秘）

### <登録時の腫瘍径について>

登録時から投与開始までに腫瘍径があまりにも変化している場合、1コース day1 投与開始日の直近の値をスクリーニング時腫瘍径として採用することでよい。測定日が day1 当日でなくても問題ない。

### <体重変動に伴う投与量について>

投与量再計算の煩雑さを避けるため、CP/P 療法中、コース内で投与量を変更しな



い。プロトコルで体重測定を規定しているのは day1 のみで、day8、day15 で体重測定をおこない 5kg 以上の変動があった場合もコース内では変更しないこと。

## 2. プロトコルについてのお問い合わせ

### 【CNB の実施について】

#### 【乳腺エコー】

右AC領域 19.7mm → CNB施行（V悪性、Her2 score1+）

右C領域 3.5mm → FNAC施行（V悪性）

右腋窩 9.2mmLN → FNAC施行（V悪性）

#### 【触診】

右AC領域 20mm大

右C領域 10mm大

#### 【質問】

右C領域；悪性所見のmassについて、CNBの必要はありますでしょうか？

→エントリー条件の確認のために、2つの腫瘍が画像上、別のものの可能性が高いなら、生検にてHER2発現状況を検査してください。

### 【病理中央診断について】

中央判定に提出する各病理スライドの枚数に何か規定はございますでしょうか。また、ハーセプチン試験の際の残りということでスライド用ケースがいくつか手元にあるのですが、送付の際にこちらを使用しても構わないでしょうか。送付のタイミングについても教えていただければ幸いです。

→中央病理診断につきましては、ある程度、手術症例が増えてきたところで、行います（平成23年5月以降に予定）。病理スライドは借用という形となりますので、開催前にご提供のお願いをする予定です。病理標本スライドの枚数について、規定はございません。pCRかnon-pCRか、中央判定するのに足りるスライドガラスをご施設のご判断でご提供いただくことをお願いすることになるかと存じます。なお、このスライドガラスは、中央診断後、返却いたします。また、貴院に、ハーセプチンのときの資材がおりとのこと。基本的に同じような資材にしようと思っておりますので、お手元の資材をご利用ください。

中央判定へのスライドの提出につきまして病理診断部に問い合わせたところ、他院からスライド持参で紹介受診された方の場合、スライドを又貸しすることができないので当院から当該被験者の化学療法前スライドは提出できないといわれました。その場合、どのように対応すればよろしいでしょうか。

→病理中央診断では、エントリー時の標本と手術時の標本を拝見します。エントリー時の標本では、症例の適格性を確認し、手術時の標本で、治験レジメンの効果を確認します。ここで、症例の適格性が確認できて、はじめて、解析症例として採用となります。エントリーの適格性が確認

できなければ、せっかくご参加いただいた患者さんのデータを除外せざるをえなくなってしまい、無駄になってしまうこと、また、意図せずとも、それが効果があまりなかったりした場合、故意に当該症例を除外したように見えてしまう可能性があること、などを勘案いただき、ご施設の症例のデータに関する責任を、ご施設で検討いただきたく、お願いいたします。

「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」とありますが、これは陰性であった場合には必要ないでしょうか。

→陰性であることを確認するため、提出いただくことになります。

患者さんによっては腫瘍部位の生検を複数回行っている場合があるようなのですが、その場合でも提出するのは1検体でよいのでしょうか。（治験のスクリーニングに用いた病理診断を行った検体が必要と思ったのですがいかがでしょうか？）

→本治験のエントリーの適格性を確認するために、必要十分な検体をご施設の責任でご提供いただくことになります。

術前化学療法施行中にCRあるいはPRが得られたのちにPDとなった症例は病理組織提供の対象とはならない、という解釈でよいでしょうか。

→明らかにPDのものは回収しません。症例報告書上、CRまたはPRの患者さんです（場合によっては、NE）。途中で中止になった患者さんも術前にCRまたはPRであれば、回収対象になります。その他、病理中央診断の対象症例は、平成23年2月にプロトコルを改訂しますので、ご確認ください。

#### 【生活保護の患者さんについて】

生活保護を受けている患者さんのエントリーは可能でしょうか。

→とくに、この治験で規定はしていません。ご施設のお取り扱い上で、ご対応くださいますよう、お願いいたします。

#### 【B型肝炎の予防注射について】

B肝の予防注射を、すでに1回目の予防注射をされていて、2回目の注射前の患者さんがエントリー予定です。

→とくに治験として規定はしませんが、予防注射が終わってから、治験にエントリーしてもいいのではないのでしょうか。ご担当医のご判断にお任せいたします。

#### 【インフルエンザ疑いの患者さんについて】

インフルエンザ疑いの患者さんが、本日近医を受診して、検査中とのこと。こういう患者さんの場合、どのくらい間をあけたらいいものなのか、最大何日延期までなら許容されますでしょ



うか。

→インフルエンザなら、1週間休めば、治療再開して大丈夫と思います。延期は仕方ないです。

〔因果関係ありのAEが延期許容範囲を超えて回復しない場合は中止となるが、因果関係なしのAEで安全性を考慮し、延期許容範囲を超えて投与を延期せざるを得なかった場合は、治験継続は可能とするが、逸脱として取り扱う。〕

#### 【エントリー時の胸部レントゲン検査について】

スクリーニング検査の件で確認させてください。同意取得済みでスクリーニング検査実施中、登録前の方です。スクリーニング検査のB-Xが1方向（正面）しかとれていないことに気づきました。2/10投与開始予定なので、同日にB-X撮影→登録→投与開始の予定にしています。その際のB-X（2/10撮影）ですが、不足している側面だけの撮影でよろしいですか？

→2月10日は、撮影していない1方向のみで結構です。症例登録票や症例報告書には、登録日から遠いほうの日付を記載してください。モニタリング時に、2方向の撮影を確認いただきます。

#### 【エントリーについて】

HBsAg（-）、HBsAb（+）は登録可？

→OKです。

他院でCNBを実施している場合、その標本を当院の病理が診断してあればOK？

→OKです。中央病理診断のときに、スライドガラスを借用することになりますので、ご承知おきいただけますと幸いです。

#### 【血管痛について】

CTCAE v.4.0での下記2項目の違いについてどのように判断されているか教えてください。

① 注射部位反応：G2

② 静脈炎：G2

→注射部位反応と静脈炎の取り扱いについて、本治験で特別な取り扱いはありません。基本的には、注射部位反応に限局しているようでしたら、注射部位反応を選択していただき、静脈に沿って、ある程度の範囲があるようでしたら、静脈炎としてください。ハーセプチンのプロトコルでは、有害事象名を静脈炎とすると必然的にG2となり、コース開始基準（G1以下）で逸脱扱いとせざるを得ず、実施上支障をきたしたため、カルボプラチンのプロトコルでは、開始基準を「AEがG1以下」としながらも、静脈炎につきましては、除外扱いとしています。

#### 【CEFの投与順について】

CEF投与について、プロトコルでは処方例の通りと記載がありますが当院で血管痛対策等の理由で以下の投与となっております。



1. エピルビシンにデカドロン混注

2. エンドキサンと5FU混注

→安藤に確認しましたところ、プロトコルには、「抗がん剤については投与順序、投与量は処方例通りとする」とありますが、各施設での運用を優先してかまわないとのことで、貴施設での運用通り投与していただいてよいとの回答でした。

**【後治療について】**

後治療について教えてください。プロトコル治療完了した場合の後治療は手術、適応すれば放射線またはホルモンとあります。術後の化学療法は禁止という理解で間違いないでしょうか。

→術後の化学療法は、とくに規定はないので、禁止ではありません。

**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  
治験実施計画書  
(Protocol No. NCC – IDC - 007)**



**治験実施計画書改訂履歴**

治験実施計画書第 0 版作成	(施設間調整版) *
治験実施計画書第 0.1 版作成	(第 1 回班会議：施設間調整版) *
治験実施計画書第 0.2 版作成	(国立がんセンターIRB 申請版)
治験実施計画書第 1.0 版作成	(初回治験届提出)
治験実施計画書第 2.0 版作成	
治験実施計画書第 3.0 版作成	

\*多施設共同治験における各施設間での意見調整のために暫定版として作成した、医療機関の長へは提出していない。

医療機関の長および治験責任医師は、本治験実施計画書を遵守することに合意する。

20 年 月 日

医療機関長名：

印

20 年 月 日

治験責任医師名：

印

## 0. 概要

### 0.1 シェーマ

