

8. 2. 化学療法中の検査と評価

8. 2. 1. CBDCA/weekly PTX 併用療法中、および各コース投与前の評価項目

1) 各コースの投与当日(day 1)、または前日

・安全性評価項目：ただし、CBDCA/weekly PTX 療法 1 コース投与前においては、登録時の検査が1コース投与開始日ー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。

(a) 全身状態：PS (ECOG)、体重

(b) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

(c) 血液生化学：総ビリルビン、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)

(d) 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：脱毛症、爪の変化(爪変色、爪脱落、爪線状隆起)

静脈炎

消化管系：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口腔粘膜炎症/咽頭炎、味覚異常

発熱性好中球減少症、感染

神経障害:末梢性感覚、および運動性ニューロパチー

・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。

乳房原発巣の触診による効果判定

なお、臨床的腫瘍効果の判定のための腫瘍径測定値は、原則として登録時（登録前評価時）のデータを基準値とする。

2) 各コース day 8、および day 15 の PTX 投与日

・安全性評価項目：各コース day 8、および day 15 の PTX 投与日に行う。

(a) 全身状態：PS (ECOG)

(b) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

(c) 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：脱毛症、爪の変化(爪変色、爪脱落、爪線状隆起)

静脈炎

消化管系：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口腔粘膜炎症/咽頭炎、味覚異常

発熱性好中球減少症、感染

神経障害:末梢性感覚、および運動性ニューロパチー

8. 2. 2. weekly PTX 療法中、および各コース投与前の評価項目

1) 各コースの投与当日(day 1)、または前日

・安全性評価項目：ただし、weekly PTX 療法 1 コース投与前においては、登録時の検査が1コース投与開始日ー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。

- (a) 全身状態：PS (ECOG)、体重
 - (b) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
 - (c) 血液生化学：総ビリルビン、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)
 - (d) 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：脱毛症、爪の変化 (爪変色、爪脱落、爪線状隆起)
 - 静脈炎
 - 消化管系：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口腔粘膜炎症/咽頭炎、味覚異常
 - 発熱性好中球減少症、感染
 - 神経障害：末梢性感覚、および運動性ニューロパチー
- 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。
乳房原発巣の触診による効果判定
「なお、臨床的腫瘍効果の判定のための腫瘍径測定値は、登録時のデータを基準値とする。」

2) 各コース day 8、および day 15 の PTX 投与日

- 安全性評価項目：各コース day 8、および day 15 の PTX 投与日に行う。
- (a) 全身状態：PS (ECOG)
- (b) 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：脱毛症、爪の変化 (爪変色、爪脱落、爪線状隆起)
 - 静脈炎
 - 消化管系：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口腔粘膜炎症/咽頭炎、味覚異常
 - 発熱性好中球減少症、感染
 - 神経障害：末梢性感覚、および運動性ニューロパチー

8. 2. 3. 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。
 - (a) 全身状態：PS (ECOG)、体重
 - (b) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
 - (c) 血液生化学：総ビリルビン、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)
 - (d) 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：脱毛症、爪の変化 (爪変色、爪脱落、爪線状隆起)
 - 静脈炎
-

消化管系：食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、便秘、口腔粘膜炎症/咽頭炎、味覚異常
発熱性好中球減少症、感染

神経障害：末梢性感覚、および運動性ニューロパチー

- 有効性評価項目：1 コース以降の投与当日、または前日に行う。

乳房原発巣の触診による効果判定

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+14 日以内、中止時は中止日-2 から+21 日以内に以下の項目を評価する。

(a) 全身状態：PS (ECOG)、体重

(b) 末梢血：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

(c) 血液生化学：総ビリルビン、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)

(d) 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

神経障害：末梢性感覚、および運動性ニューロパチー

- 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+14 日以内、中止時は中止日-2 から+21 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. 手術療法施行例の評価項目

8. 3. 1. 術前の原発巣の評価検査

手術予定日前 35 日以内に行う。

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

8. 3. 2. 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・手術療法施行時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。

- 1) 腫瘍浸潤径

- 2) 原発巣の組織型
- 3) 組織学的腋窩リンパ節転移個数
- 4) 腫瘍組織の HER2 発現状況 (IHC のみで可) *
- 5) 腫瘍組織のホルモン受容体(ER,PgR)発現状況*
- 6) 病理学的治療効果 (10. 1. 2. 病理学的効果判定規準 を参照)

*pCR 症例では本項目は測定不要とする。

8. 3. 3. 術前化学療法終了時 / 術前化学療法中止時の評価日より手術日が先行する場合

8.2.4 にとりきめる評価期間よりも手術日が先行する場合は、手術前に評価を行うこと。

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

手術前において、術前化学療法の終了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（術前化学療法の終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、追跡調査を行う。

8. 5. 追跡調査

試験期間中、以下の項目について、全症例について術前化学療法の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：特に末梢性感覚ニューロパチーについては追跡調査時の状況を調査する。

ただし、以下に該当する有害事象について場合などで、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

9. 後治療

5.治療計画（術前化学療法）に規定した術前化学療法の完了後、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、内分泌療法を行う。その内容について症例報告書に記載する。

9.1. 手術療法

9.1.1. 手術の適応規準

手術療法の適応規準は特に規定しない。

9.1.2. 手術施行時

術前化学療法完了後に手術を施行する。

CBDCA/weekly PTX→CEF 療法、および weeklyPTX→CEF 療法共に、CEF 療法 4 コー
ス目の day1 投与日より 28～91 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。

9.1.3. 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。

9.1.4. 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

治療開始前、臨床的に腋窩リンパ節転移を認めない症例では、術前化学療法施行前、あるいは術前化学療法後、手術療法施行時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。

9.1.5. 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。

—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。

—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。

9. 2. 術後放射線療法

下記に示すように放射線治療の適応のある症例は、術後に放射線療法を開始する。

- 1) 乳房温存術→温存乳房への照射は必須。
- 2) 乳房温存術施行症例で、切除断端陽性で追加切除や乳房切除などを行わない症例→断端陽性部位への boost 照射を検討する。
- 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。→胸壁+鎖骨上への照射を推奨。
- 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)。→胸壁+鎖骨上への照射は必須。

照射野の範囲、照射線量、boost 照射線量、および線源は、各施設で通常実施している方法を用い、規定しない。また、放射線治療の治療変更規準についても特に規定しない。

9. 3. 術後内分泌療法

術前化学療法前の CNB 標本、あるいは術後の切除標本のいずれかでホルモン受容体陽性 (ER / PgR のいずれかが陽性、あるいは両方陽性) の症例は、術後の放射線治療の有無に関わらず、術後に以下の方針で内分泌療法を実施する。

- 閉経前：Tamoxifen 20 mg / 日 x 5 年間内服 ± LHRHagonist x 2~5 年間皮下投与
- 閉経後：Tamoxifen 20 mg / 日 x 5 年間内服
Tamoxifen 20 mg / 日 x 2 年間内服、引き続いて Aromatase Inhibitor x 3 年間内服
Aromatase Inhibitor x 5 年間内服
のうちいずれかを選択。

Aromatase Inhibitor は、Anastrozole (アリミデックス®) 1 mg / 日、Exemestane (アロマシン®) 25 mg / 日、あるいは Letrozole (フェマーラ®) 2.5 mg / 日のいずれかを選択。

10. 効果判定および病理中央診断

10. 1. 病理学的効果中央判定

本治験実施計画書に規定する術前化学療法を1コース以上受け、Clinical PR、Clinical CRと評価され、手術が施行された症例については、病理診断パネルで病理学的効果判定を行う。中央病理診断を実施する際には、病理中央診断標準業務手順書に従い、10.1.1.に示す病理中央診断に必要な資料を Carboplatin 治験調整事務局へ速やかに送付する。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、Carboplatin 治験調整事務局から連絡するものとする。

10. 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) ルーチン診断に用いた CNB 標本のホルモン受容体染色スライド (ER、および PgR)

4) 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) 3) および 4)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。

10. 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。

*なお、pCR 例の確定は、病理中央診断にて行う。

10. 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。

10. 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。(リンパ節は除く)

10. 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。

10. 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。

10. 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。

10. 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。

11. データ収集

11. 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。

11. 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

12. 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、または病気のことであり、当該試験薬との関連性は問わない。試験期間中に既存の疾患が増悪した場合も含む。

本試験では、初回試験薬投与開始前の CTCAE v4.0 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。ただし、プロトコールに規定していない臨床検査項目については、12.1 を参照とする。また、病勢の進行、また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。

12.1. プロトコールで測定を規定していない臨床検査値の異常

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) 試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

12.2. 規制当局への報告義務のある有害事象

本試験では、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、試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。

12.2.1. 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 試験期間中の死亡

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

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。

- ・ 試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。

12. 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。

一関連が疑われない (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関係は考えにくい、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関係がない理由が十分説明できる。

一関連が疑われる (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関係は考えられ、かつ他の薬剤/治療の介入、または術前化学療法との因果関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。

12. 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 v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), 日本語訳 JCOG 版を用い⁵⁸⁾、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 v4.0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。

12. 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

12. 3. 重篤な有害事象が発生した場合の報告手順

12. 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(遅くとも直近の稼働日)**に以下のように対応する。

- ・ 治験実施施設の長および治験調整医師（または Carboplatin 治験調整事務局）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、治験実施施設の長および治験調整医師（または Carboplatin 治験調整事務局）に提出する。

(2) 追加報告

さらに治験責任医師は、数日以内に追加情報を、治験調整医師（または Carboplatin 治験調整事務局）へ送付する。

Carboplatin 治験調整事務局（土日、休日、夜間も含む）

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科

安藤正志 藤原康弘

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 2264 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：Carboplatin_trial_office@ml.res.ncc.go.jp

12. 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 Carboplatin 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、CBDCA 投与例について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 Carboplatin 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。

12. 3. 3. Carboplatin 治験調整事務局の義務

Carboplatin 治験調整事務局は、各施設の責任医師、治験調整医師、治験薬提供者および

モニター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。

12. 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

12. 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。

12. 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。

さらに、治験調整医師は、症例登録期間中、約 1 年に 1 回の頻度で、本治験において発現している有害事象の報告をする。

12. 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。

13. 統計学的事項

13. 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)、治験実施計画書に適合した対象集団 (Per-Protocol Set; PPS)、および安全性の解析対象集団 (SAFETY) の 3 種類の解析集団を以下のとおり定義する。有効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、有効性の主要評価項目および副次的評価項目は PPS でも同様の集計解析を実施する。安全性に関する解析対象集団は SAFETY とする。

13. 1. 1. FAS

FAS は、症例登録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。

13. 1. 2. PPS

FAS のうち、プロトコールに規定された術前化学療法を完遂し、手術を受けた症例で選択基準に重大な違反のない被験者とする。なお、FAS から除外された被験者一覧表を解析報告書に記載する。

13. 1. 3. Safety

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。

13. 2. 統計解析手法

13. 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、「10. 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 (pCR 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、pCR 率とその両側 95%信頼区間(正確)を算出する。また、各群の pCR 率の差とその両側 95%信頼区間(正規近似)を計算し、Pearson のカイ二乗検定 (有意水準片側 10%、有限修正なし) を実施する。試験治療群である CBDCA/weekly PTX→CEF の pCR 率が標準的治療群である weekly PTX→CEF よりも高く、Pearson のカイ二乗検定で統計的に有意である場合に、試験治療群を有効な治療と判断する。また、FAS における結果の頑健性を考察するために、PPS を対象に同様の集計解析を実施する。

13. 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を推定する。また、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

各治療群ごとに、「10. 2. 3. 標的病変の効果判定基準」に従い CR、および PR と判定された臨床完全奏効例数、臨床的完全奏効率とその両側 95%信頼区間(正確)を算出する。さらに、臨床的完全奏効率の差とその両側 95%信頼区間 (正規近似) を算出する。

3) 乳房温存率

各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。また、PPS を対象に同様の集計解析を実施する。

13. 2. 3. 安全性に関する集計

Safety を対象に、CTCAE の有害事象分類に従って、治療群ごとに有害事象の発現例数と発現率を算出する。また、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。

13. 3. 目標症例数および症例集積期間

目標：220 例 (CBDCA/weekly PTX→CEF 110 例、weekly PTX→CEF 110 例)

症例集積期間：2 年

[設定根拠]

今までに行われた乳がんに対する術前化学療法(anthracycline、および taxane 系抗がん剤を含む)の臨床試験によれば、pCR 率は 15~20%であることより¹⁷⁻²³⁾、本試験における標準的治療群である weekly PTX→CEF の pCR の期待奏効率を 15%と設定した。試験治療群である CBDCA/weekly PTX→CEF の pCR 率が、weekly PTX→CEF の期待奏効率よりも 10~15%上回れば、臨床的に有用と考えられる。このため、CBDCA/weekly PTX→CEF 群と weekly PTX→CEF 群の pCR 率差を 15%とし、CBDCA/weekly PTX→CEF の期待奏効率を 30%と設定した。本試験の主目的が CBDCA の併用効果の評価であることと、癌のランダム化第Ⅱ相試験における標準的な有意水準が 10%~20%であることから⁶³⁾、倫理性を考慮し、pCR 率に対する Pearson のカイ二乗検定 (有限修正なし) の有意水準を片側 10%と設定した。以上の条件を満たし、かつ検出力 90%を確保する必要症例数は各群 101 例 (計 202 例)であった⁶⁴⁾。なお、仮に weekly PTX→CEF の pCR の期待奏効率が予想よりも高い 20%、25%、30%であったとしても、CBDCA/weekly PTX→CEF 群と weekly PTX→CEF 群の pCR 率差が 15%のとき、本検定の検出力はそれぞれ 86.9%、84.3%、82.4%であり、一貫して 80%以上の検出力が得られている。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 110 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 (当時) では、本試験とほぼ同様の対象である臨床病期 II / III の HER2 過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法の第Ⅱ相試験において、2002 年 10 月~2003 年 12 月までに 42 例の症例を集積した⁵⁴⁾。本試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、東京都立駒込病院、埼玉県立がんセンター、地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター、独立行政法人 国立行院機構 四国がんセンター、独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンターおよび独立行政法人 国立がん研究センター中央病院は、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 9 施設における本試験と同一の対象の年間予想症例数は各施設 10~15 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 120 例の症例集積は可能と考えられる。

13. 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欠測データ、不採用データおよび異常データについては、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、解析報告書に記載する。

13. 5. 統計解析計画書の作成と当初の統計解析からの変更を報告する手順

統計解析担当者は、「統計解析の事項」に示す解析を含む統計解析計画書の初版を、最初の症例が登録される前までに制定する。統計解析報告書の初版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。

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

14. 1. 倫理的事項

14. 1. 1. 患者の保護

本治験は、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律」(平成 14 年法律第 96 号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成 20 年 2 月 29 日厚生労働省令 24 号)、およびその他の関連通知を遵守し実施する。

14. 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治験審査委員会の承認が得られた説明文書を被験者本人に渡し、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)
- 術前化学療法の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、術前化学療法全体の期間など
- 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 Carboplatin はブリストル・マイヤーズ株式会社より無償で供給される。試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

- 試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

試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と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

試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を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

各試験実施施設の試験審査委員会(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

試験分担医師の連絡先のみでなく、試験責任医師（または Carboplatin 試験調整事務局）の連絡先を文書で知らせ、試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

試験についての説明を行い、被験者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について意思を確認する。被験者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、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、患者の代諾者に試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、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) プロトコールの遵守

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。

14. 1. 3. 治験審査委員会(または受託研究審査委員会)の承認

本治験実施計画書および患者への説明文書は各治験実施施設の治験審査委員会(Institutional Review Board: IRB、または受託研究審査委員会)で承認されなければならない。

14. 1. 4. 治験実施計画書の改正および改訂

治験実施計画書の改正の際には、変更内容の実施に先だって「プロトコールの改正申請」を効果・安全性評価委員会および各治験実施施設の治験審査委員会(または受託研究審査委員会)に提出し承認を得なければならない。

また、治験実施計画書の改訂に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

治験に参加する患者のリスクを増大させる可能性のある、もしくは治験の主要評価項目に関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各治験実施施設の治験審査委員会(または受託研究審査委員会)の承認を要する。

2) 改訂 (Revision)

治験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ治験の主要評価項目にも関連しないプロトコールの変更。

効果・安全性評価委員会への申請は必要としない。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の変更や特に注意を喚起する等の目的で、治験責任医師/Carboplatin 治験調整事務局から治験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。

効果・安全性評価委員会への申請は必要としない。

14. 1. 5. 治験実施計画書改正・改訂時の各治験実施施設の治験審査委員会承認

治験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て治験実施計画書もしくは患者への説明文書の改正・改訂がなされた場合は、改正・改訂された治験実施計画書および説明文書が各治験実施施設の治験審査委員会(または受託研究審査委員会)にて承認されなければならない。