

- ・ 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憎悪した場合も含む。

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、本試験では 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 : 試験薬の減量または休薬

2 : 試験中止

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@umin.ac.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。

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。

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

本試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：180 例（CBDCA/weekly PTX→CEF 90 例、weekly PTX→CEF 90 例）

症例集積期間：1 年 6 か月

[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、試験開始時に各群 110 例と設定した。

本試験の進捗状況について平成 22 年 3 月より症例登録を開始し、平成 23 年 9 月 13 日の時点で 179 例が登録された。1 ヶ月あたり約 10 例が登録されており、試験開始時に予定された 220 例の集積を完了するのに平成 24 年 1 月末と予想される。このまま試験を継続した場合、主要評価項目である病理学的完全寛解（pCR）の評価のデータ収集が完了するのは平成 24 年 10 月頃と考えられる。

平成 23 年 9 月に今後の試験運用について検討したところ、平成 24 年度の試験運用に必要な経費の確保が困難なため症例登録を平成 23 年 9 月末で終了（症例集積数 180 例）する方針となった。

今回、症例登録を予定よりも早く終了するに至った理由は以下に挙げるとおりである。

1) 平成 24 年度における本試験運用のための研究費の捻出が困難であること。

本試験は平成 21 年度の厚生労働科学研究 がん臨床研究事業(H21-がん臨床-一般-020)を平成 21 年度より 3 年間の交付を受けて実施されている。本臨床試験を治験として実施するため薬事法を遵守して、モニタリング、監査、およびデータマネジメントの業務を外部委託している。試験の運用に年間約 6,000 万程度の外部委託費用が必要であり、さらに現時点の試験実施体制より治験として実施に必要な業務を一部委託することは避けられない。今回の試験実施体制では国立がん研究センター中央病院が治験調整業務を担い、治験に関する安全性情報の管理、治験実施に必要な規制当局への報告・届出などの業務を当該

施設が実施し極力外部委託業務の削減をはかっている。しかし、本試験に対する厚生労働科学研究 がん臨床研究事業の審査評価は外部委託経費が巨額であることに対して厳しい評価がなされた。これらの評価により研究継続に関して平成 22 年度は要求額の 2/3 へ減額、さらに平成 23 年度は要求額の 1/2 へ減額を受けた。このため、平成 23 年度は外部委託費用の支払いが困難となり平成 23 年度国立がん研究センター がん研究開発費 研究課題名：医師主導治験におけるデータマネージメント業務の検討（23-A-42）に応募して研究費を捻出した。本試験が当初の予定通り進行した場合、平成 24 年 10 月まで現在のモニタリングなどの業務を外部委託する必要がある。厚生労働科学研究における本研究に対する今までの厳しい評価の内容を検討すると今後、本研究の継続研究に関して新たに研究費を申請した際にそれが承認される可能性は極めて低いと判断した。

- 2) 症例数を 180 例とした際に、試験治療群と標準的治療群の pCR 率の差の検出力は、87.4%であり、十分な検出力が担保されていると判断されたこと。

総症例数が 180 例の場合、検出力は 87.4%であり、統計学的には十分な検出力が担保されていると考えられる。また両治療群の術前化学療法中止例については平成 23 年 8 月 29 日 177 例登録の時点で、CBDCA/weekly PTX→CEF 群 28 例、および weekly PTX→CEF 群 17 例であった。この中で化学療法未施行の症例は 1 例のみであった。本試験では、プロトコールによる化学療法を 1 コース以上受けた症例は術前化学療法後の有効性の評価(pCR の有無)の対象となるため脱落例は現時点で 1 例のみである。

以上より、現時点で症例登録を終了しても本試験における有効性の評価については、著しく信頼性が損なわれないと判断した。

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、本試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、「統計解析的事項」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。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
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
各治験実施施設の治験審査委員会(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
治験分担医師の連絡先のみでなく、治験責任医師（または Carboplatin 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意思を確認する。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、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。

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。

14. 1. 6. 治験継続の可否に関する各治験実施施設治験審査委員会承認

治験の期間が1年を超える場合には、1年に1回以上、当該実施医療機関において治験を継続して行うことの適否について、治験審査委員会(または受託研究審査委員会)の承認を受けなければならない。

14. 2. 治験の中止規準と手順

14. 2. 1. 治験の中止または中断

治験責任医師は、以下に示す規準に従い治験を中止または中断せざるを得なくなった場合、治験実施施設の長および独立行政法人医薬品医療機器総合機構に連絡する。治験実施施設の長は、該当する施設の治験審査委員会(または受託研究審査委員会)に速やかにその旨を文書で通知し、詳細に説明する。

治験責任医師は、被験者に速やかにその旨を説明し、適格な事後処理を行う。

14. 2. 2. 中止または中断の規準

- (1) 国内および海外において、治験薬投与の安全性または有効性に関する重要な情報が得られ、治験継続を不可能と判断した場合
- (2) 効果安全性評価委員会より治験の中止または中断の提言があり、本治験の継続を不可能と判断した場合
- (3) その他、治験の途中で治験全体を中止または中断せざるを得ない理由が生じた場合

14. 3. 補償について

本治験の補償については、治験に起因して被験者に未知で重篤な健康被害（Carboplatin 添付文書に記載されていない事象を指し、死亡を含む：以下同じ）があった場合には、各治験実施施設は、該当施設に法的責任が無くとも「被験者の補償に関する手順書」に従って補償を行う。

補償原則は、被験者の損害賠償請求権を妨げるものではない。健康被害が、治験薬および治験目的のために治験実施計画書で使用することが定められた薬剤投与に因るもの、または治験実施計画書に定められた臨床上の介入、または手順に因るものであり、被験者が治験に参加していなければ起きなかったものであれば、その蓋然性も考慮の上補償する。

補償内容は医療の提供とする。

14. 4. Carboplatin の管理

- ① Carboplatin は、ブリストル・マイヤーズ株式会社より独立行政法人国立がん研究センター中央病院の治験薬管理者に供与され、「治験薬の取り扱い手順書」に従って管理される。
- ② 各施設への Carboplatin の交付は、独立行政法人国立がん研究センター中央病院の治験薬中央管理者より、各施設の治験薬管理者へ供与される。
- ③ 各施設の治験薬管理者は治験薬管理表を作成の上、Carboplatin の使用状況および治験の進行状況を把握する。
- ④ 治験責任医師あるいは分担医師は、未使用の Carboplatin がある場合には、その薬剤を

施設の治験薬管理者に返却する。

- ⑤ 使用済みの Carboplatin の空バイアルは各実施医療機関内で廃棄し、返却は不要とする。
- ⑥ 各施設の治験薬管理者は、治験薬回収手順に従い、未使用治験薬を返却する。

15. モニタリング・監査

治験の実施ならびにデータの作成、記録および報告が、治験実施計画書、「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、改正 GCP)、およびその他の関連通知を遵守して行われることをモニタリングおよび監査を通じて確認する。

治験責任医師、治験分担医師および治験実施施設は、モニタリングおよび監査、規制当局による調査の際に、原資料等の本治験に関するすべての治験関連記録の直接閲覧に応じなければならない。

15. 1. モニタリング

本治験責任医師は、治験が適正に行われることを確保するため、改正 GCP 及び治験実施計画書、手順書に従って実施、記録及び報告されていることを保証するために、本治験の実施施設外の第三者にモニタリング業務を委託する。委託された者(モニター)は、15.1.1「モニタリングの項目」に記述した事項等を別途定める標準業務手順書(SOP)に従って行う。

15. 1. 1. モニタリングの項目

- 1) GCP・治験実施計画書遵守状況の確認および対応
- 2) 有害事象発生時の対応状況の確認
- 3) 症例報告書の回収、確認
- 4) 原資料との照合(同意取得状況、被験者適格性、症例報告書)
- 5) 原資料等の記録の作成・保管状況の確認
- 6) 治験責任医師等及び治験実施医療機関の要件維持確認
- 7) 治験薬の管理状況の確認

15. 1. 2. モニターの責務

モニターは、モニタリングの結果、治験実施施設における本治験が省令または治験実施計画書に従って行われていないことを確認した場合には、その旨を直ちに治験責任医師に告げなければならない。

モニターは、モニタリングを実施したときには、その都度、次に挙げる事項を記載したモニタリング報告書を治験責任医師および治験実施施設の長に提出しなければならない。

- (1) モニタリングの日時
- (2) モニターの氏名
- (3) モニタリングの際に説明等を聴取した治験責任医師等の氏名
- (4) モニタリング結果の概要
- (5) 治験責任医師に告げた事項

- (6) モニタリング結果により講じられるべき措置および当該措置に関するモニターの意見

15. 2. 監査

本治験責任医師は、治験実施計画書に従って実施され、データが記録、解析されていることの証明を目的とし、本治験の実施施設外の第三者に施設訪問監査を委託する。外部監査を委託された者は本治験の実施施設を訪問し、IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を監査計画書とそれによって業務担当者等が作成する標準業務手順書（SOP）に従って行う。

監査担当者は、監査を実施した場合には、監査で確認した事項を記録した監査報告書および監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、監査報告書を治験責任医師および各治験実施施設の長に、監査証明書を治験調整医師、治験責任医師および各治験実施施設の長に提出する。

16. 研究組織

本臨床試験は、多施設共同による医師主導型治験である。

1) 治験調整医師

藤原康弘

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

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 7064、2264 / FAX: 03-3542-2585

E-mail: yfujiwar@ncc.go.jp

2) Carboplatin 治験調整事務局

安藤正志（独立行政法人国立がん研究センター中央病院における治験責任医師）

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

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 内線 7081、2264 / FAX: 03-3547-5280

E-mail: Carboplatin_trial_office@umin.ac.jp

3) 治験実施施設、および治験責任医師

治験実施施設、および治験責任医師は、別紙に規定する。

4) 病理診断パネル 別紙に規定する。

5) 効果・安全性評価委員会 別紙に規定する。

6) 登録センター/データセンター

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部 青谷恵利子

住所：〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6398

FAX：03-5791-6399 または 0120-579-181（フリーダイヤル）

7) 統計解析

北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床医学（臨床統計学） 竹内正弘

住所：〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6322

FAX：03-3444-2546

8) モニタリング業務受託機関

モニタリング担当者は、別紙に規定する。

9) 監査業務受託機関

監査担当者は、別紙に規定する。

10) 治験総括報告報告書作成業務受託機関

治験総括報告書作成業務担当者は、別紙に規定する。

11) Carboplatin 治験薬中央管理者

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 薬剤部 治験薬担当者

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511

FAX: 03-3248-0730

12) Carboplatin 治験薬提供者

ブリストル・マイヤーズ株式会社

本社住所：〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6 丁目 5-1 新宿アイランドタワー

本社 TEL: 03-6705-7056

17. 研究成果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

原則として、試験結果の主たる公表論文の著者は、各施設の治験責任医師、治験調整医師、治験協力者、データセンターの統計解析担当（公表のための解析を行った時点での担当者）を共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内

容に関して議論にても合意が得られない場合、治験調整医師は研究グループ内の上の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は各施設の治験責任医師の了承を得て行う。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について発表者自身が責任を持つ。

試験結果を公表する際には、事前に治験薬提供者(ブリストル・マイヤーズ株式会社)へ報告を行う。

18. 本治験の grant support

平成21年度厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 研究課題名：HER2過剰発現のない乳癌に対する術前化学療法におけるCarboplatinの有用性の検討（H21ーがん臨床ー一般ー020）により本治験はsupportされる。

さらに、平成23年度は平成23年度国立がん研究センター がん研究開発費 研究課題名：医師主導治験におけるデータマネジメント業務の検討（23-A-42）によりsupportされる。

19. 参考文献

- 1) 財団法人がん研究振興財団編:がんの統計'05
- 2) 日本乳癌学会編: 乳癌取り扱い規約 第 16 版、金原出版株式会社、2008
- 3) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Prognostic and predictive markers. p675-696, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- 4) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Adjuvant endocrine therapy. p865-891, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- 5) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Adjuvant systemic therapy treatment guidelines. p945-947, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- 6) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al.: Postmastectomy radiation therapy. p785-799, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- 7) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al: Disease of the Breast: Techniques in radiation therapy after lumpectomy. P849-859, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004
- 8) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 18:1133-1144, 2007
- 9) Cocconi G, di Blasio B, Bisagni G, et al: Neoadjuvant chemotherapy or chemotheapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. Am J Clin Oncol 13: 226-232, 1990
- 10) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 16:2672-2685, 1996
- 11) Hage JA, Velde CJH, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902, J Clin Oncol 19:4224-4237, 2001
- 12) Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al: Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast cinserving surgery: preliminary results of a randomized trial. Eur J Cancer 30: 645-652, 1994
- 13) Mauriac L, Mac Grogan G, Avri A, et al: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3cm: A unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Ann Oncol 10: 47-52, 1999
- 14) Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al: Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil

- as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in operable breast cancer. J Clin Oncol 27, 2009 (e-published ahead of print)
- 15) Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. J Natl Cancer Inst 97: 188-194, 2005
- 16) Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al: Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 17:3412-3417, 1999
- 17) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 20:1456-1466, 2002
- 18) Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al: Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 23: 2988-2995, 2005
- 19) Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al: Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol 23: 5983-5992, 2005
- 20) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 21: 4165-4174, 2003
- 21) von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al: Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio Study. J Natl Cancer Inst 100: 552-562, 2008
- 22) Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, et al: Randomized Parallel Study of Doxorubicin Plus Paclitaxel and Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Neoadjuvant Treatment of Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol 22: 4958-4965, 2004
- 23) Steger GG, Galid A, Gnant m, et al: Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: Results of ABCSG-14. J Clin Oncol 25: 2012-2018, 2007
- 24) Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node Response to

- doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 17:460-469, 1999
- 25) Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al: Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. J Clin Oncol 25: 2650-2655, 2007
- 26) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 23: 7703-7720, 2005
- 27) Xin Y, Foy M, Cox DD, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg 93:539-546, 2006
- 28) Jones JL, Zabicki K, Christian RL, et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. Am J Surg 190:517-520, 2005
- 29) Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, et al. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg 191:225-229, 2006
- 30) Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 23:2694-2702, 2005
- 31) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 23: 3676-3685, 2005
- 32) Von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al: Neoadjuvant vinorelbine – capecitabine versus docetaxel – doxorubicin – cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio Trial. J Natl Cancer Inst 100: 542-551, 2008
- 33) Micetich KC, Barnes D, Erickson LC: A comparative study of the cytotoxicity and DNA-damaging effects of cis-(diammino)(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum(Ⅱ) and cis-diamminedichloroplatinum(Ⅱ) on L1210 cells. Cancer Res 45:4043-4047, 1985
- 34) Knox RJ, Friedlos F, Lydall DA, et al: Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: evidence that cis-diamminedichloroplatinum(Ⅱ) and cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(Ⅱ) differ on in the kinetics of their interaction with DNA. Cancer Res 46:1972-1979, 1986
- 35) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al: Carboplatin dosage:prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 7:1748-1756,1989

-
- 36) Lokich J, Anderson N: Carboplatin versus Cisplatin in solid tumor:an analysis of literature. Ann Oncol 9:13-21, 1998
 - 37) Fountzilas G, Dimopoulos AM, Papadimitriou C, et al: First-line chemotherapy with paclitaxel by three-hour infusion and carboplatin in advanced breast cancer (final report): A phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 9: 1031-1034, 1998
 - 38) Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al: A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. Cancer 88: 124-131, 2000
 - 39) Loesch D, Robert N, Asmar L, et al: Phase I multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 20: 3857-3864, 2002
 - 40) Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U, et al: Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 15: 1517-1526, 2004
 - 41) Fountzilas G, Dafni U, Dimopoulos MA, et al: A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Breast Cancer Res Treat 2009 (e-published ahead of print)
 - 42) Perez EA, Suman VJ, Fitch TR, et al: A phase II trial of docetaxel and carboplatin as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: NCCTG study N9932. Oncology 69:117-121, 2005
 - 43) Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared With trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 24:2786-2792, 2006
 - 44) Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al: Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer 109: 1721-1728, 2007
 - 45) Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al: Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. Ann Oncol 19: 1847-1852, 2008
 - 46) Prati R, Minami CA, Gornbein JA, et al. Accuracy of clinical evaluation of locally
-