

# **JBCRG-S01** (UMIN000028774)

Japan Breast Cancer Research Group

## 乳癌術前化学療法におけるアブラキサンの有用性についての 大規模統合解析

### 研究実施計画書

研究代表者: 二村 学

岐阜大学医学部 腫瘍外科

大庭真梨

東邦大学医学部 社会医学講座医療統計学分野

増田慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科

研究事務局: 一般社団法人JBCRG

〒103-0016 東京都中央区日本橋小網町9-4-3F

TEL: 03-6264-8873 FAX: 03-6264-8875

Email: [office@jbcrg.jp](mailto:office@jbcrg.jp)

2017年 9月29日 第1版 承認  
2017年11月27日 第1.1版 承認

## 研究組織

### 研究組織

一般社団法人JBCRG

代表理事:大野 真司 (公益財団法人がん研究会有明病院 乳腺センター)

### 研究代表者

岐阜大学医学部	腫瘍外科	二村 学
東邦大学医学部	社会医学講座医療統計学分野	大庭真梨
国立病院機構大阪医療センター	乳腺外科	増田慎三

### 実行委員

岐阜大学医学部附属病院	腫瘍外科	二村 学
東邦大学医学部	社会医学講座医療統計学分野	大庭真梨
国立病院機構大阪医療センター	外科・乳腺外科	増田慎三
大阪国際がんセンター	乳腺外科	中山貴寛
日本大学医学部	乳腺内分泌外科	櫻井健一

役割: プロトコル等の研究関連資料の作成。症例登録促進活動及び専門的見地からのデータ解釈・検討。

### 統計解析責任者

東邦大学医学部	社会医学講座医療統計学分野	大庭真梨
---------	---------------	------

### 研究事務局

一般社団法人JBCRG 事務局

事務局長:黒井 克昌(公益財団法人東京都保健医療公社 荏原病院)

〒103-0016 東京都中央区日本橋小網町 9-4-3F

TEL:03-6264-8873 FAX:03-6264-8875

Email:office@jbcrg.jp

### データセンター/解析担当者

メビックス株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-11-44 赤坂インターシティ

TEL:03-4362-4500 FAX:03-4362-4517

# 目次

1	シエーマ	1
1.1	研究課題名	1
1.2	対象症例	1
1.3	試験デザイン	1
2	目的	1
3	背景と研究計画の根拠	1
3.1	背景	1
3.2	アブラキサン	2
3.3	本プロトコールを作成した理由	2
3.4	社会的貢献に関する記載	3
4	試験デザイン	3
5	被験者の選定方針(選定・除外基準)	3
5.1	対象	3
5.2	選定基準	3
5.3	除外基準	4
6	評価項目	4
6.1	主要評価項目	4
6.2	副次的評価項目	4
7	目標症例数と試験期間	4
7.1	目標症例数	4
7.2	試験期間	4
8	診断基準および病期・病型分類	4
8.1	乳癌取扱い規約に基づく病期・病型分類	4
8.2	ホルモン受容体発現状況	4
8.3	HER2 発現状況の判定	5
9	データ収集項目	6
10	効果判定と評価項目の定義	7
11	データ収集	7
11.1	被験者の選定、データ収集の手順	7
11.2	データマネジメント	7
12	記録の保存	8
13	統計的事項	8
13.1	目標症例数の設定根拠	8
13.2	主たる解析方法	8
13.3	副次的な解析	8
13.4	データの保管	8
13.5	データの二次利用	9

14 倫理的事項.....	9
14.1 順守すべき諸規則.....	9
14.2 説明と同意.....	9
14.3 個人情報の保護.....	10
14.4 プロトコールの遵守.....	10
15 倫理審査委員会の承認.....	10
16 研究の費用負担.....	11
16.1 研究参加者および組織の費用.....	11
16.2 研究資金.....	11
17 研究実施計画書の改訂.....	11
17.1 研究実施計画書の改訂.....	11
17.2 研究実施計画書作成記録.....	11
18 特記事項.....	11
18.1 利益相反.....	11
18.2 臨床研究のデータベース登録について.....	12
18.3 重篤な有害事象について.....	12
19 研究成果の帰属と結果の公表.....	12
20 参考文献.....	12
21 別添.....	13

# 1 シューマ

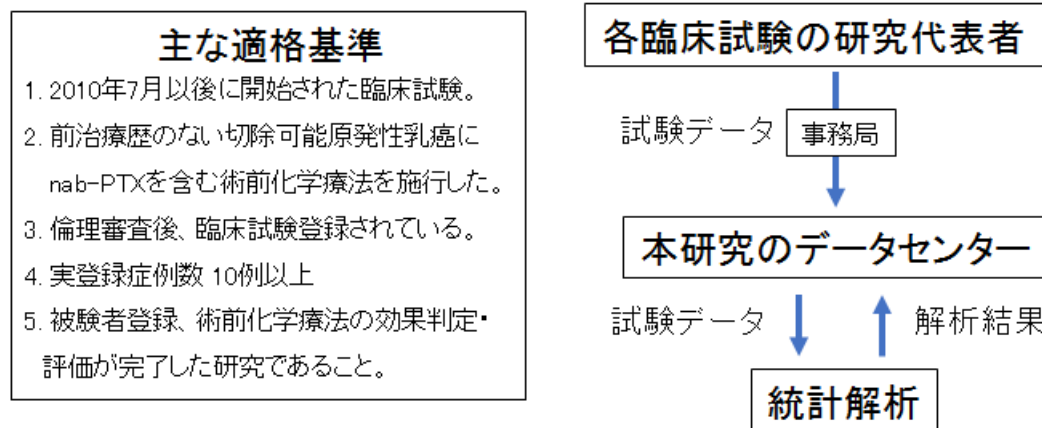
## 1.1 研究課題名

乳癌術前化学療法におけるアブラキサンabirateroneの有用性についての大規模統合解析

## 1.2 対象症例

手術可能な原発性乳癌 (Stage I – III)

## 1.3 試験デザイン



## 2 目的

切除可能原発性乳癌に対し、アブラキサンを含む術前化学療法レジメンにおいて、奏効率の日本全国の平均値を算出する。また、以下の2つの仮説について検討する。

術前化学療法でアンスラサイクリンとタキサンを用いたレジメンにおいて、以下の2つの仮説を立てる。

- (1) タキサンとしてアブラキサンを用いた場合、特にトラスツズマブとの併用にて高いpCR率を示す。
- (2) タキサンとしてアブラキサンを用いた場合でも忍容性は落ちない。

## 3 背景と研究計画の根拠

### 3.1 背景

本邦における乳癌患者罹患数は 1960 年代より徐々に増加傾向にあり、1995 年には女性の癌では胃癌を抜いて第 1 位となった。2012 年の年間の乳癌推計罹患数は約 74,000 人である。死亡率の推移も年々増加しており、2015 年の乳癌による年間死者数は約 14,000 人であり、大腸、肺、胃、膵臓について 5 番目に多い癌である<sup>1</sup>。我が国における乳癌相対 10 年生存率は 80.4% (1998-2002 年症例) で欧米と遜色のない結果が得られている。特に乳癌の 80%強を占める早期症例では Stage I :93.5%、Stage II:85.5%と良好な成績が得られている<sup>2</sup>。これは、検診などによる早期発見例の増加のみならず、手術療法、薬物療法、放射線療法などの適切な集学的治療によるところが多い。

乳癌治療において化学療法は重要な治療手段であるが、術前化学療法の重要性も増している。乳癌患者の予後に影響を与える微小転移を早期に抑えること、乳房温存率の向上を目的として、術後化学

療法に代わる治療法として検討されてきた。NSABP B-18 試験や NSABP B-27 試験によると術前化学療法は、無病生存期間、全生存期間において術前・術後による差は認めなかったものの、術前化学療法により病理組織学的奏効 (pathological complete response: pCR) が得られた症例は無病生存期間、全生存期間共に明らかな予後改善効果が認められたことを示した<sup>3</sup>。また、治療レジメンとしては、術前 AC→手術群と術前 AC→docetaxel→手術群で奏効率 (85% vs 91%  $p<0.001$ )、cCR (40% vs 64%  $p<0.001$ )、pCR (14% vs 26%  $p<0.001$ ) いずれも後者で有意に高率であった<sup>4</sup>。本邦でも JBCRG-01、03 に代表されるようにアンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の順次投与によって HER2 陰性乳癌の near pCR 率が 25% を上回る結果となった<sup>5-6</sup>。一方 HER2 陽性乳癌の場合、タキサンと Trastuzumab との併用によっても pCR 率、予後ともに良好な成績が得られるようになった<sup>7-9</sup>。さらに Pertuzumab との併用で更に良好な成績が得られるようになってきた<sup>10</sup>。

以上より、手術可能乳癌に対する術前化学療法は、同レジメンによる術後化学療法と同等の生存率が得られること、術前化学療法により pCR を得た症例は予後良好であり、HER2 陽性乳癌、TNBC において pCR は予後予測因子と成りうる事が明らかとなった<sup>11</sup>。

### 3.2 アブラキサン

nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel、アブラキサン) は、パクリタキセルをアルブミン単体と結合させた約 130nm のナノ粒子集合体で、血中で速やかに 20nm のナノ粒子に崩壊する<sup>12</sup>。アブラキサンは動物実験モデルにおいて、従来のパクリタキセルと比べ有意な腫瘍内濃度上昇が得られ、より高い抗腫瘍効果を示すとされる<sup>13</sup>。2002 年アメリカで第 I 相試験が行われ、その後転移性乳癌に治療に対する治療薬としてのデータが発表された。それらによると、従来のパクリタキセル、ドセタキセルと比べて有意な Progression free survival の延長がみられた。一方で、特徴的な有害事象として末梢神経障害や関節痛がより強く現れることも明らかとなった<sup>14-15</sup>。本邦では 2010 年 7 月“乳癌”の適応として承認・認可され乳癌に広く使用されるようになってきた。しかしより適切な使用法・タイミングについての報告は未だ少なく、コンセンサスを得るには至っておらず転移再発乳癌に対して臨床的により有効な使用方法が検討されている<sup>16,17</sup>。アブラキサンはアルブミンを担体とするため過敏性が極めて低く蓄積性の末梢神経障害も少ないことから、Relative dose intensity (RDI) を高く保つことが可能であり、術前化学療法での有効性が期待される。2010 年 9 月薬価基準収載に伴いアブラキサンを術前化学療法として用いた臨床試験が計画されるようになった。UMIN 登録によると本邦では 2011 年 3 月から 2016 年 12 月までに、原発性乳癌術前化学療法としてアブラキサン使用レジメンが、約 30 数試験 (第 II 相) 登録された。本邦からの publication ではアブラキサン使用レジメンは従来の報告例と比較しても良好な忍容性と有効性が得られることが示された<sup>18-21</sup>。特に HER2 陽性乳癌においては Trastuzumab 併用で約 30-50% 程度の pCR 率であったが<sup>7-9</sup>、さらに高い 60% を超える高い奏効率 (pCR 率) が得られることが報告されている<sup>19,22,23</sup>。これらの結果を考慮すると、アブラキサンは術前化学療法においてより有効な効果をもたらし、適正なポジションの可能性がある。

### 3.3 本プロトコールを作成した理由

社会的経済的現状を考えると、アブラキサン含有レジメンを用いた第 III 相試験の施行は極めて困難である。本邦では術前化学療法に特化した第 II 相の臨床試験が多く行われておりこれらを統合解析す

るメタアナリシスによって、アブラキサンの特徴・有用性をより深く追求することが可能と考えられる。エビデンスレベルでは、ランダム化試験のメタアナリシスが最も高いとされるが、そのような試験は国内に存在しない。第Ⅱ相レベルであっても多くの臨床試験グループ(組織)からの協力を得てのデータ収集、解析方法を工夫することでより詳細な検討が可能と考える。選択バイアスの問題はどのような状況でもありUMINに登録されている研究全てを対象とすることが本来メタアナリシス研究の基本であるため、推定精度向上に寄与する要因が人数増加による標準誤差を縮小させることを考慮する。被験者登録、追跡、エンドポイントの評価が完了した研究から可及的多数のデータ収集し日本人の大規模データを構築することを目指す。このような多くの臨床試験データの統合解析研究には JBCRG として取り組むことは極めて意義深いといえる。

以上のように統計学的観点および研究の品質の観点、双方から個々の試験の個票集積計画が実現可能な最良のデザインである。(1)pCR率の推測と(2)探索的解析の両方を解析するにあたり、基準を定めて研究を選択し、個人データ(individual patients data; IPD)を収集し統合解析することで、個別の研究では困難な予後因子の検討や治療効果の差の検討といった、従来の論文ベースのものより精密なメタアナリシスを行うことができると考える。倫理審査を得て既に実施された各臨床試験の結果から収集可能な匿名化個票データを用いるもので、倫理的に問題はない(ただし、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンスには従う)。また、各研究の研究者らとのコミュニケーションにより評価方法や変数の定義に関する議論や出版バイアスの予防も期待できる。

以上のことから統計学的観点および研究の品質の観点、双方から個々の試験の個票集積計画が実現可能な最良のデザインによるメタアナリシスを目指し本研究を計画した。

### 3.4 社会的貢献に関する記載

アブラキサンは単剤としても、分子標的薬との併用においても臨床的意義がますます高まっており術前化学療法における選択肢のひとつとして標準化できる可能性があります。現在までに得られた情報からより信頼性の高いエビデンスを構築することは重要で、これを本邦から世界に発信することは社会貢献の意味においても極めて意義深いと考える。欧米では公共の利益と研究の透明性確保のため、研究データの共有、公表が求められている<sup>24</sup>。本研究を通じて研究の透明性の確保とさらなる社会還元が期待できる。

## 4 試験デザイン

メタアナリシス

## 5 被験者の選定方針(選定・除外基準)

### 5.1 対象

前治療歴のない手術可能な原発性乳癌 (Stage I – III) に対し、アブラキサン含有レジメンを用いて術前化学療法を行った臨床試験 ※全てのサブタイプを含む

### 5.2 選定基準

1) アブラキサンの承認後、2010年7月以後2016年12月までに開始された臨床試験である。

- 2) 臨床試験組織・試験責任者(代表者)に本研究への参加の意思がある。
- 3) 前治療歴のない切除可能原発性乳癌にアブラキサンを含む術前化学療法を施行した。
- 4) 倫理審査後、臨床試験登録(UMIN: 大学病院医療情報ネットワーク等)されている。
- 5) 実登録症例数 10 例以上の症例登録がある。
- 6) 被験者登録、術前化学療法の効果判定あるいは評価が完了した研究である (発表の有無は問わない)。
- 7) データ提供に、臨床試験組織・試験責任者(代表者)の所属施設での倫理審査委員会で承認を得ていること(本研究代表者への審査依頼も可)。

### 5.3 除外基準

当該研究に臨床データを使用して欲しくない旨を申し出た患者。

## 6 評価項目

### 6.1 主要評価項目

病理学的完全奏効 (pCR: pathological complete response)

### 6.2 副次的評価項目

有害事象 (Grade 3 以上)

アブラキサンの忍容性(相対的薬剤強度 RDI: Relative dose intensity)

無再発生存期間

全生存期間

## 7 目標症例数と試験期間

### 7.1 目標症例数

500 例以上

### 7.2 試験期間

登録期間: 2017年11月～2018年10月

総研究期間: 臨床試験検討委員会での承認日～データ整理・解析終了日(2019年10月を予定)

## 8 診断基準および病期・病型分類

### 8.1 乳癌取扱い規約に基づく病期・病型分類

「乳癌取扱い規約」を用いる。「UICC-TNM分類」準拠。

### 8.2 ホルモン受容体発現状況

ER 又は/かつ PgR 陽性をホルモン受容体陽性とする。

(1) IHC法にて1%以上またはAllred scoreで3以上を陽性とする。

「乳癌取扱い規約(第17版、2012年)」<sup>25</sup>

(2) 判定部位



評価は浸潤部に限定せずに行う。非浸潤部と浸潤部で明らかに所見が異なる場合は付記すること。

### (3) 判定基準

本規約においては、わが国の現状において施設間差異が最も少なく簡便な判定基準であるJ-scoreを示す。その他の染色強度を加味した多段階的な判定基準(Allred score)や、染色強度別の陽性細胞割合の総計などとの併用を妨げるものではない。IHC法にて1%以上またはAllred scoreで3以上を陽性とする。

判定スコア	陽性細胞数
Score 0	陰性
Score 1	陽性細胞占有率 1%未満
Score 2	陽性細胞占有率 1%以上 10%未満
Score 3a	陽性細胞占有率 10%以上 50%未満
Score 3b	陽性細胞占有率 50%以上

## 8.3 HER2 発現状況の判定

Immunohistochemistry (IHC)法および、in situハイブリダイゼーション(ISH)法による判定基準は、ASCO/CAPで推奨されている乳癌HER2検査clinical practice guideline 2008年(2011年から2013年の試験)、2013年更新版(2013年以後)<sup>26,27</sup>に従うこととする。

### (1) IHC 法 下記判定にて、スコア 0、1+を HER2 陰性と定義する。

なお、初回の検査で equivocal と判定された場合は、ISH 法(同じ検体)または新たな検査(IHC または ISH 法)を行う。

判定	スコア	染色パターン
陽性	3+	>10%の腫瘍細胞に強い完全な全周性の膜染色が認められる
equivocal	2+	>10%の腫瘍細胞に不完全および/または弱/中程度の全周性の膜染色が認められる。または $\leq 10\%$ の腫瘍細胞に強い完全な全周性の膜染色が認められる
陰性	1+	>10%の腫瘍細胞にかすかな/かろうじて部分的な膜染色が認められる
	0	染色像が認められない。または、 $\leq 10\%$ の腫瘍細胞に不完全で、かすかな/かろうじて膜染色が認められる

### (2) FISH 法

下記判定にて、陰性を HER2 陰性と定義する。

なお初回の検査で equivocal と判定された場合は、再検査により陰性と判定された場合を陰性とする。なお、再検査時の陰性の定義は HER2/CEP17 比 $< 2.0$ とする。

判定	内容
陽性	・HER2/CEP17 比 $\geq 2.0$ ・HER2/CEP17 比 $< 2.0$ かつ HER2 遺伝子コピー数の平均が1細胞あたり $\geq 6.0$
equivocal	HER2/CEP17 比 $< 2.0$ かつ HER2 遺伝子コピー数の平均が1細胞あたり $\geq 4.0 \sim < 6.0$

陰性	HER2/CEP17 比<2.0 かつ HER2 遺伝子コピー数の平均が 1 細胞あたり<4.0
----	--

## 9 データ収集項目

### <患者基本情報>

- 1) 性別
- 2) 化学療法開始時年齢
- 3) 閉経状態
- 4) 全身状態 (Performance Status、身長、体重、もしくは体表面積)

### <臨床病期>

臨床病期(TNM分類) 「乳癌取扱い規約(第17版、2012年)」を用いる。UICC-TNM分類(第7版、2009年)準拠

### <治療前病理組織学的所見>

- 1) 組織型
- 2) ホルモン受容体(エストロゲン受容体: ER、プロゲステロン受容体: PgR)
- 3) HER2 (IHC, FISH/DISH)
- 4) 組織学的/核グレード
- 5) Ki-67 labelling index

### <術前化学療法>

- 1) 化学療法レジメン(アブラキサンは必須 Tri, weekly)、投与開始日
- 2) Trastuzumab の併用方法 (mg/kg) と時期
- 3) 術前化学療法施行サイクル数・総投与量
- 4) 有害事象 (G3 以上)
- 5) 臨床的効果判定 (RECIST)とその判定方法

### <手術>

- 1) 病理組織学的病期
- 2) 組織学的治療効果
- 3) 腋窩リンパ節転移
- 4) ホルモン受容体 (ER, PgR)
- 5) HER2 (IHC, FISH/DISH)
- 6) pCR データ (ypT0ypN0, ypT0/isypN0, ypT0/isypNX)
- 7) 術式 (温存、乳房切除) (センチネルリンパ節生検、腋窩リンパ節郭清)

### <術後治療>

- 1) 化学療法(分子標的薬)

- 2) 放射線療法
- 3) 内分泌療法

## 10 効果判定と評価項目の定義

pCR の定義は既存研究においても報告により異なる定義が用いられる<sup>28</sup>。  
本研究では以下の3通りに定義し、それぞれについて解析を行うものとする。

- 1) ypT0 ypN0: 乳房および腋窩リンパ節における腫瘍の完全消失
- 2) ypT0/is ypN0: 乳房における腫瘍の完全消失(非浸潤癌の残存は問わない、日本の多くで採用)
- 3) ypT0/is ypNX: 乳房における浸潤癌の消失(非浸潤癌の残存やリンパ節転移の有無は問わない)

また RDI(Relative dose intensity)に関しては、実際の薬剤投与量(ATDI: Actual total dose intensity)を予定薬剤投与量(PTDI: Planned total dose intensity)で除して示す<sup>29</sup>。

$$RDI (\%) = (ATDI / PTDI) \times 100$$

本試験では各試験のプロトコールに定められた投与法をPTDIとし、PD等で中止の場合もその時点の投与量をATDIとする。

## 11 データ収集

### 11.1 被験者の選定、データ収集の手順

- 1) 本研究の研究代表者または実行委員は、各臨床試験の研究代表者(あるいはそれに相当する研究者)から、臨床試験計画書の提供を受け、レジメン・選定基準・除外基準を確認する。
- 2) 研究事務局は、選定基準を満たす臨床試験に対し、倫理審査依頼書の提出及びデータ提供の依頼を行う。データ提供に関する記録は各臨床試験の研究代表者、研究事務局の双方で所持できるようにする。
- 3) 研究事務局および各臨床試験施設(組織)代表者はホームページあるいはポスターを通じて本研究の情報、データ利用に異議のある患者等の問い合わせ窓口の情報を公開していることを確認する(オプトアウトの目的、期間は3か月とする)。データ提供を拒否する患者からの申し出があった場合は、担当医、臨床試験の研究代表者、本研究の研究代表者の協力のもと、当該データを削除する。
- 4) 各臨床試験の研究代表者は、当該臨床試験の全症例のデータをCDあるいはDVDに保存し、必要事項を記入した「既存試料・情報の提供に関する記録用紙」とともに、研究事務局に郵送する。  
※データとは、9に挙げた観察項目(臨床試験データ)および各変数の説明などを含む。  
※データは匿名化する。具体的には、患者氏名、住所、誕生日、顔画像、個人識別符号(ゲノムデータ、保険証番号、カルテ番号等)等、個人が容易に特定できる情報は削除する(人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス)<sup>30</sup>。
- 5) 本研究の研究代表者および研究事務局は送付されたデータが匿名化されていることを確認したうえで、データセンターに業務委託する。
- 6) 主解析のpCRに関する解析を終了したのち、1年毎の予後データを賛同の得られる臨床試験組織から定期的に入手する。ホルモン受容体陽性乳癌が含まれるため5年以上の追跡を目標とする。

### 11.2 データマネジメント

データセンターは別に定めるデータマネジメント計画に従って、提出されたデータの精査と問い合わせ、

問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また、データセンターは記入されたデータをもとに統計解析のための解析用データセットおよび変数定義書を作成する。

## 12 記録の保存

本研究のデータは、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス<sup>30</sup>に従って保管・管理する。ただし、指針で定める期間以上での保存は可能とする。

## 13 統計的事項

### 13.1 目標症例数の設定根拠

メタアナリシスは適格な臨床試験を検索し、可能な限りすべての研究のデータを含むことが望ましいため、厳密な症例数設計は行うことができない。しかし事前に調査を行った結果、協力が見込まれる臨床試験の症例数の合計は500～1000人であることが予想されている。

参考までに、研究全体の精度として①奏効率の95%信頼区間幅が十分狭くなる確率(例えば10%以内)、奏効率の高いグループの探索における検出力として②2群に分けて比較した際に有意差が出る確率3パターン、を人数ごとに計算した結果を以下に示す。300人では情報量不足の可能性があり、逆に800を超えれば十分であることが示唆された。

総症例数	奏効率30%のとき 95%信頼区間幅が 10%以内になる確率	2群比較の検出力 (奏効率30vs40% 人数比4:1)	2群比較の検出力 (奏効率30vs40% 人数比3:2)	2群比較の検出力 (奏効率30vs45% 人数比4:1)
300	12%	32%	43%	69%
500	99%<	48%	64%	80%
800	99%<	67%	83%	94%
1000	99%<	77%	90%	98%

### 13.2 主たる解析方法

主たる解析は解析対象集団全体の平均奏効率と95%信頼区間の算出である。各臨床試験を変量とした変量効果モデルを用いる。試験間差の評価、それに影響する因子の探索的な解析も行う。

### 13.3 副次的な解析

サブタイプ、トラスツズマブ併用の有無など奏効率と相関するリスク因子を探索的に解析する。RDI(%), Grade3以上の有害事象の発生割合を推定する。全ての解析は、指標ごとに、当該指標を測定している臨床試験だけを対象に行う。

### 13.4 データの保管

試験のデータは、試験期間終了後、一般社団法人JBCRG事務局にて5年間保管する。データ以外の記録(IRB通知書等)は各施設にて同様に5年間保管する。

### 13.5 データの二次利用

本研究で得られたデータを二次利用することが有益であると一般社団法人JBCRGおよび研究代表者が判断した場合は、各臨床試験施設(組織)代表者の同意を得た上でデータを二次利用できる。

## 14 倫理的事項

### 14.1 順守すべき諸規則

本研究に関連するすべての研究者はヘルシンキ宣言、および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して本研究を実施する。

### 14.2 説明と同意

本研究は、診療記録などの既存資料のみを用いる観察研究に属し、人体試料を用いない。本研究の開始にあたっては、対象となりうる試験の主任研究者は研究対象者からインフォームドコンセントを受けざるを要さない。即ち、本研究は介入を伴わないメタアナリシスであり、既存資料からの情報提供のみの研究で、提供される情報は匿名化されている。従って患者に対する情報公開として下記事項を、本研究の説明文書「参加者への説明文書および同意文書」を用いて公共機関や当該研究機関での掲示又はホームページ等による公開を相当期間実施する。

- 情報の利用目的及び利用方法（他機関への提供方法）
- 利用又は提供する情報の項目
- 利用する者の範囲
- 情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、情報の利用又は他機関への提供を停止すること
- 研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

研究組織は、試験参加施設の研究代表者への審査依頼書の提出をもって審査依頼可能とする。

本研究事務局、研究代表者は、研究対象者又はその代諾者及びその関係者からの相談、問合せ、苦情等に対しては、適切かつ迅速に対応する。

担当窓口の連絡先:

研究事務局:

一般社団法人 JBCRG 事務局  
〒113-0016 東京都中央区日本橋小網町 9-4-3F  
TEL: 03-6264-8873 FAX: 03-6264-8875  
E-mail: [office@jbcrg.jp](mailto:office@jbcrg.jp)

研究代表者:

二村 学  
岐阜大学医学部 腫瘍外科(乳腺外科)  
〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1 TEL:058-230-6000 FAX:058-230-6236

E-mail: mfutamur@gifu-u.ac.jp

大庭真梨

東邦大学医学部 社会医学講座医療統計学分野

〒143-0015 東京都大田区大森西 5-21-16 TEL: 03-3762-4151 FAX: 03-5493-5416

E-mail: mari.oba@med.toho-u.ac.jp

増田慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科

〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14 TEL: 06-6942-1331 FAX: 06-6946-3608

E-mail: nmasuda@alpha.ocn.ne.jp

#### 14.3 個人情報の保護

登録患者の氏名は参加施設から JBCRG へ知らされることはない。

登録患者の同定や照会各臨床試験の研究者らは、登録患者の同定や照会を行わない。ただし、データ利用拒否の申し出があった際は、各臨床試験の研究者らの協力を得て検索し除外する。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、JBCRG のデータベースに登録されることはない。なお、本研究結果が公表される際には、患者の個人情報は一切公表されない。

#### 14.4 プロトコールの遵守

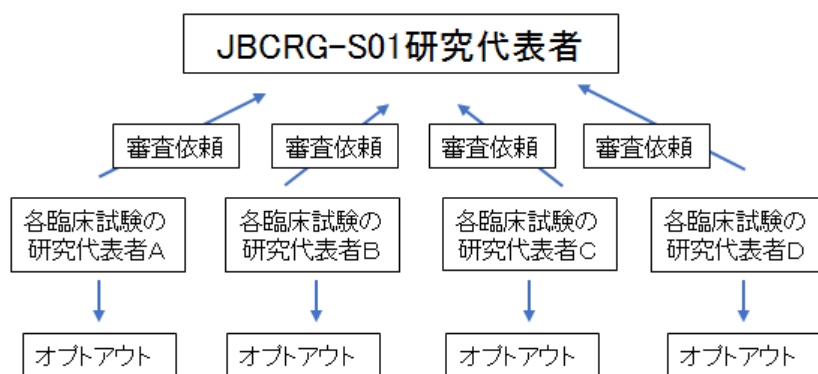
本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

### 15 倫理審査委員会の承認

本研究の代表研究者は、本研究の実施について、所属する機関の倫理審査委員会の審査を受け承認されなければならない。

本研究にデータ提供を行う各臨床試験組織の研究代表者は、審査依頼書を本研究代表者に提出することによって倫理審査依頼することを可能とする(中央方式)。承認文書原本は本研究代表者施設で保管し、コピーを研究事務局および本研究に参加組織にて保管する。

各臨床試験の研究代表者は審査終了後、各試験参加者に対してオプトアウトを行って、本研究参加の意思を確認する。



## 16 研究の費用負担

### 16.1 研究参加者および組織の費用

本研究で用いられるデータは、既に終了した試験から得られるもので本研究に参加する患者に費用はかからない。また、本研究参加に対する被験者への謝礼等はない。データ提供する臨床試験の研究代表者が負担する費用もない。

### 16.2 研究資金

本研究は、大鵬薬品工業株式会社の医師主導臨床研究への支援金と一般社団法人JBCRGの資金により実施する。

## 17 研究実施計画書の改訂

### 17.1 研究実施計画書の改訂

本研究中に研究実施計画書の変更の必要が生じた場合、研究代表者は実行委員会と協議して研究実施計画書を変更し、臨床試験検討委員会の承認後、変更内容とその理由を文書により報告し、研究代表者所属施設の倫理審査委員会の承認を得る。

プロトコルの改訂とは以下のいずれかの項目が変更されることである。研究デザイン、研究対象(適格基準)、エンドポイント、目標症例数等。

### 17.2 研究実施計画書作成記録

研究実施計画書に以下のように記録する。

2017年3月24日 原案 JBCRG 臨床試験検討委員会承認

2017年3月25日 原案 JBCRG 理事会 承認

2017年9月29日 第〇版 JBCRG臨床試験検討委員会 承認

## 18 特記事項

### 18.1 利益相反

本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反がある場合は公表する。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接的な関係を含む。

## 18.2 臨床研究のデータベース登録について

本研究は、UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録し、情報を公開する。登録作業は、研究代表者および研究事務局が行う。

## 18.3 重篤な有害事象について

各施設責任者は各試験の実施中に生じた重篤な有害事象及び不具合等に関する情報で、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号)」に従い各施設長が規制当局へ報告していない情報を知り得た場合、速やかに、必要な措置を講じ、各施設長と企業へ報告する。

## 19 研究成果の帰属と結果の公表

研究結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。本研究の研究結果は JBCRG に帰属する。ただし、本研究で新たに知的財産が生じた場合は、JBCRG 及び大鵬薬品工業株式会社が協議し決定する。

本研究の結果の公表 (学会・論文発表) については、実行委員会等での検討の上研究代表者が決定する。筆頭著者、共著者は本研究への貢献度等を考慮して決定される。また、発表に際しては患者の個人情報の保全に留意する。研究運営組織による主要評価項目に関する研究結果の発表後に、実施医療機関は、自身の施設で生じた本研究の結果を使用することができる。ただし、本研究に関する情報を外部に発表する場合には、代表研究者、実行委員が協議して委細を取り決める。投稿前にその目的と内容 (発表日時、場所、演題、発表者及び抄録等印刷物を含む) を JBCRG に届け出て、承諾を得るものとする。

## 20 参考文献

1. 国立がん研究センター がん情報サービス [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html)
2. 全国がん (成人病) センター協議会 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/>
3. Wolmark N, et al. J Natl Cancer Inst. 2001; 30: 96-102.
4. Mamounas EP, et al. A J Clin Oncol. 2012; 30:3960-6.
5. Toi M, et al. Breast Cancer Res Treat. 2008; 110:531-9
6. Iwata H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41:867-75.
7. Untch M, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 2024-31
8. Gianni L, et al. Lancet. 2010; 375: 377-84.
9. Hamy-Petit AS, et al. Br J Cancer. 2016; 114: 44-52.
10. Gianni L, et al. Lancet Oncol. 2012;13: 25-32.
11. Cortazar P, et al. Lancet. 2014; 384:164-72.
12. Elsadek B, et al. J Control Release. 2012; 157: 4-28
13. Desai NP, et al. Anticancer Drugs. 2008; 9: 899-909.
14. Gradishar WJ, et al. J Clin Oncol. 2005; 23:7794-803.
15. Gradishar WJ, et al. J Clin Oncol. 2009; 27: 3611-9.
16. Gennari A, et al. P5-15-05, SABCS 2016.



17. 転移性乳がん患者におけるアブラキサン(3週毎投与方法)の至適用量を検討するランダム化第II相臨床試験(ABROAD試験), CSPOR.
18. Shigematsu H, et al. Clin Breast Cancer. 2015; 15: 110-6.
19. Tanaka S, et al. Clin Breast Cancer. 2015; 15: 191-6.
20. Shimada H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2015; 45: 642-9.
21. Futamura M, et al. Breast Cancer 2017 doi:10.1007/s12282-016-0748-6.
22. Robidoux A, et al. Clin Breast Cancer. 2010;10: 81-6.
23. Untch M, et al. Lancet Oncol. 2016;17: 345-56.
24. Taichman DB, et al. Ann Intern Med. 2016. doi:10.7326/M15-2928
25. 乳癌取り扱い規約(第17版、2012年、金原出版)
26. Harris L, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 5287-5312.
27. Wolff AC. et al. J Clin Oncol 2013; 31: 3997-4014.
28. von Minckwitz G, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 1796-1804.
29. Loibl S et al. BMC cancer 2011; 11: 131-8
30. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス 文部科学省、厚生労働省、平成29年 5月 29日一部改訂

## 21 別添

1. 研究参加予定臨床試験組織・試験責任者(代表者)一覧
2. 審査依頼書
3. 公示(オプトアウト用)