

**West Japan Oncology Group**  
西日本がん研究機構

**WJOG12519B**

転移性 HER2 陽性乳癌に対する T-DM1 後の次治療の  
臨床効果に関する多施設共同コホート研究

**The Real-World Clinical Benefits of Following Therapy after T-DM1 for HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Multicentral Cohort Study**

**【WJOG 理事長】**

中川和彦  
近畿大学病院 腫瘍内科

**【グループ代表者】**

高野利実  
虎の門病院 臨床腫瘍科

**【研究代表者】**

高野利実  
虎の門病院 臨床腫瘍科  
〒105-8470 東京都港区虎ノ門2丁目2番  
2号  
Tel: 03-3588-1111(代)  
Fax: 03-3560-7812(代)  
E-mail: takano@toranomom.gr.jp

**【研究事務局】**

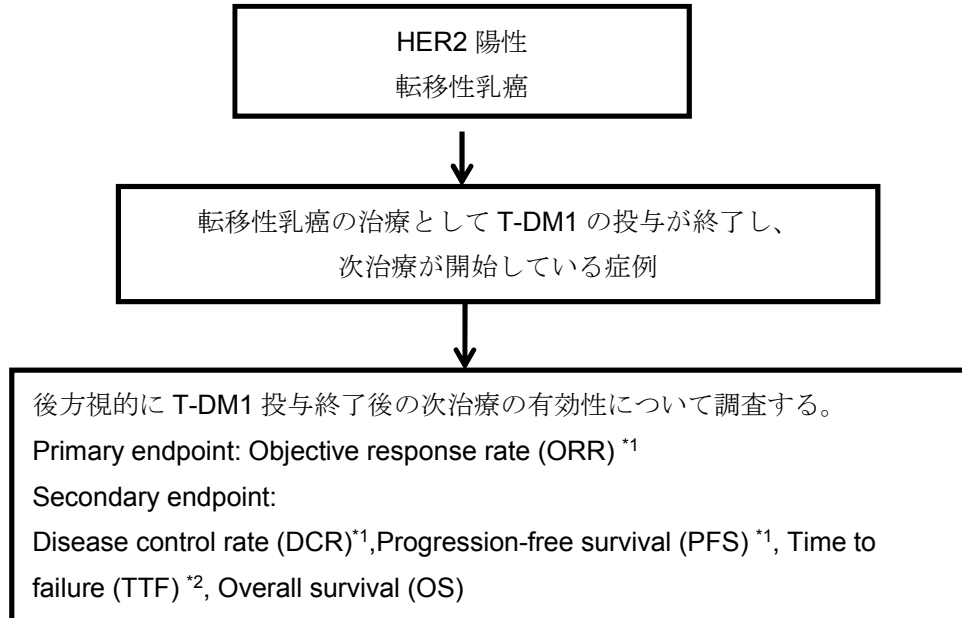
横江 隆道  
国立がん研究センター東病院 乳腺外科  
〒277-8577  
千葉県柏市柏の葉 6-5-1  
Tel : 04-7133-1111(代)  
Fax : 04-7131-9960  
E-mail : tyokoe@east.ncc.go.jp

2019年6月28日 WJOG 常任理事会承認 (ver. 1.00)  
(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000037747

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



\*1 ORR、PFS を規定する治療効果判定は主治医判断とし、カルテ上の診察所見、画像、病理等の検査記録に基づくものとする。

\*2 TTF は T-DM1 直後の次治療の開始から、その他の治療に変更した時点までとする。

### 0.2. 目的

本研究は、転移性 HER2 陽性乳癌において T-DM1 による治療が終了した後に実臨床にて選択される次治療の種類とその効果および予後を明らかにすることを目的とする。

### 0.3. 対象

以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。

- 1) 今までの病理診断で HER2 陽性乳癌と診断されている。
- 2) 転移性乳癌（StageIV もしくは再発乳癌）と診断されている。
- 3) 2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日の間に、StageIV もしくは再発後の治療として初回 T-DM1 治療終了後に少なくとも 1 ラインの次治療が

開始している。

#### 0.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 300 例

研究期間： 2019 年 7 月 1 日～2020 年 1 月 31 日

予定登録期間： 臨床研究審査委員会承認後～2019 年 10 月 31 日

予定解析期間： 2019 年 11 月 1 日～2020 年 1 月 31 日

\* 参加施設より研究登録期間内に集積された症例を解析する。

#### 0.5. 連絡先

研究内容に関する連絡先

研究事務局

国立がん研究センター東病院 乳腺外科

横江 隆道

Tel : 04-7133-1111 (代)

Fax : 04-7131-9960

E-mail : tyokoe@east.ncc.go.jp

登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

Tel : 06-6633-7400 Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9～17 時（祝祭日，年末年始 12/29 - 1/3 を除く）

#### 0.6. 研究運営費用

本研究に関わる研究費用は第一三共株式会社から提供を受ける。

## 目次

0. 概要 .....	1
0.1. シェーマ .....	1
0.2. 目的 .....	1
0.3. 対象 .....	1
0.4. 予定登録数と研究期間 .....	2
0.5. 連絡先 .....	2
0.6. 研究運営費用 .....	2
1. 研究の背景と計画の根拠 .....	6
2. 研究の目的 .....	7
3. 本研究で用いる基準と定義 .....	7
3.1. 病理診断および病期分類の定義 .....	7
3.2. 効果判定の定義 .....	7
4. 研究計画および研究デザイン .....	8
4.1. 研究デザイン .....	8
4.2. シェーマ .....	8
4.3. 対象集団 .....	8
対象集団設定の根拠 .....	8
5. 患者（被験者）の選択基準 .....	9
5.1. 適格基準 .....	9
5.2. 除外基準 .....	10
6. 観察・調査項目と方法 .....	10
6.1. 調査項目 .....	10
6.2. 評価項目 .....	11
7. 有害事象と重篤な有害事象の報告 .....	12
8. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約 .....	12
9. 症例登録方法 .....	12
9.1. WJOG 施設登録 .....	12
9.2. 参加申し込みと必要書類提出 .....	12
9.3. 症例登録手順 .....	13
9.4. 登録に関する連絡先 .....	13
9.5. 登録の完了 .....	13
9.6. 注意事項 .....	13
9.7. 登録番号 .....	13
9.8. 症例報告書 .....	13

9.9.	症例報告書の記載について.....	14
9.10.	症例報告書の回収方法.....	14
10.	予定登録数と研究期間.....	14
11.	統計的事項.....	14
11.1.	解析対象集団.....	14
11.2.	欠落、不採用および異常データの取扱い.....	15
12.	統計解析項目.....	15
12.1.	患者背景.....	15
12.2.	主解析.....	15
12.3.	副次的解析.....	15
12.4.	サブグループ解析.....	16
12.5.	目標症例数およびその設定根拠.....	16
13.	倫理的事項.....	17
13.1.	患者のプライバシーの保護.....	17
13.2.	患者およびその関係者からの相談に対する対応.....	17
13.3.	同意の取得.....	17
13.4.	施設審査機関の承認.....	18
13.5.	施設の承認の年次更新.....	18
14.	モニタリングと監査.....	19
14.1.	モニタリング.....	19
14.2.	監査.....	19
15.	研究の品質管理および品質保証.....	19
15.1.	データの品質管理.....	19
15.2.	データの品質保証.....	19
15.3.	データの取扱いおよび記録の保存.....	19
15.4.	研究実施計画書の改訂.....	20
15.5.	メモランダム.....	20
15.6.	研究実施中止および中断.....	20
16.	研究終了とその報告.....	21
17.	研究の費用負担.....	21
18.	利益相反（Conflict of Interest : COI）に関する事項.....	21
19.	研究結果の公表と成果の帰属.....	22
19.1.	結果の公表.....	22
19.2.	総括報告.....	22
19.3.	知的財産権.....	22
19.4.	データの二次利用.....	22

19.5.	データの提供.....	22
20.	研究計画の事前登録.....	22
21.	研究実施体制.....	23
21.1.	研究運営機関.....	23
21.2.	研究依頼者.....	23
21.3.	研究代表者.....	24
21.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）.....	24
21.5.	プロトコール評価責任者.....	24
21.6.	登録、データマネジメント、解析、および問合せ先.....	24
21.7.	施設監査責任者.....	24
21.8.	統計解析責任者.....	24
21.9.	安全性評価責任者.....	25
21.10.	倫理審査責任者.....	25
21.11.	実施施設および施設毎の研究責任者名.....	25
22.	文献.....	25
23.	実施計画書改訂履歴.....	26

## 1. 研究の背景と計画の根拠

HER2 陽性乳癌は、細胞膜表面に受容体型チロシンキナーゼである HER2 タンパクの過剰発現を認めるタイプの乳癌であり、全浸潤性乳癌における約 20%を占める<sup>(1)</sup>。HER2 受容体は HER ファミリー受容体と複合体（ホモダイマー、ヘテロダイマー）を作ることで乳癌細胞における細胞内増殖シグナルを活性化させる<sup>(2)</sup>。1985 年に HER2 タンパクが発見され、HER2 陽性乳癌は非常に予後が悪いことが報告された<sup>(1)</sup>。しかし、1998 年に HER2 を標的としたヒト化モノクローナル治療薬であるトラスツズマブが開発され、その予後が劇的に改善した<sup>(3, 4)</sup>。そのため現在では早期乳癌における neoadjuvant、adjuvant 治療としてもトラスツズマブ併用化学療法は広く用いられている。

近年、トラスツズマブと殺細胞薬の抗体薬物複合体である T-DM1<sup>(5)</sup>、小分子化合物であるラパチニブ<sup>(6)</sup>、HER2 受容体と他の HER ファミリー受容体（HER1,3,4）の複合体形成を阻害するペルツズマブ<sup>(7)</sup>といったトラスツズマブ以外の HER2 を標的とした分子標的治療薬が、手術不能もしくは再発 HER2 陽性乳癌に対して承認されてきている。そのため、転移性 HER2 陽性乳癌の予後も改善してきており、CLEOPATRA 試験<sup>(7)</sup>においては、転移性 HER2 陽性乳癌の生存期間中央値は 56 ヶ月程度と報告されている。

現在の転移性 HER2 陽性乳癌の標準治療は、1 次治療としては CLEOPATRA 試験<sup>(7)</sup>よりトラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン系抗癌剤、2 次治療としては EMILIA 試験<sup>(5)</sup>より T-DM1 が標準治療となっている。近年、ペルツズマブが早期乳癌における neoadjuvant、adjuvant 治療としても認可されたため<sup>(8)</sup>、さらに早い治療段階で T-DM1 が用いられる可能性が出てきている。

しかしながら、転移性 HER2 陽性乳癌において T-DM1 治療終了後の抗 HER2 治療の治療成績に関する十分なエビデンスは現時点では少なく、特に本邦での多症例を集積した報告は無い。また、チロシンキナーゼ阻害薬（neratinib, tucatinib 等）、新規抗体薬物複合体（DS-8201a, SYD-0985, XMT-1522 等）、新規抗 HER2 抗体（margetuximab, patritumumab）、免疫チェックポイント阻害薬と抗 HER2 薬の併用療法といった新たな抗 HER2 治療が模索されてきている<sup>(9)</sup>中で、転移性 HER2 陽性乳癌における T-DM1 治療後の治療選択において新たな知見が求められている。

このような背景のもと、転移性 HER2 陽性乳癌における T-DM1 以降の後治療に関

する実臨床の現状を把握することは、非常に有用であると考えられる。T-DM1 以降の後治療に関して標準治療が定まっていない現在では、大規模なレトロスペクティブ研究以外にエビデンスを作るための情報を得ることはできない。そのため、本研究では多施設共同コホート研究を用いて、HER2 陽性転移再発乳癌に対する T-DM1 投与終了後の後治療についての実臨床での現状を明らかにすることとした。

## 2. 研究の目的

本研究は、転移性 HER2 陽性乳癌において T-DM1 による治療が終了した後に実臨床にて選択される次治療の種類とその効果および予後を明らかにすることを目的とする。

## 3. 本研究で用いる基準と定義

### 3.1. 病理診断および病期分類の定義

診断時の最新の「乳癌取扱い規約」に従う。

### 3.2. 効果判定の定義

原則として RECIST Ver.1.1 に準じ、治療当時の担当医の判断を優先する。

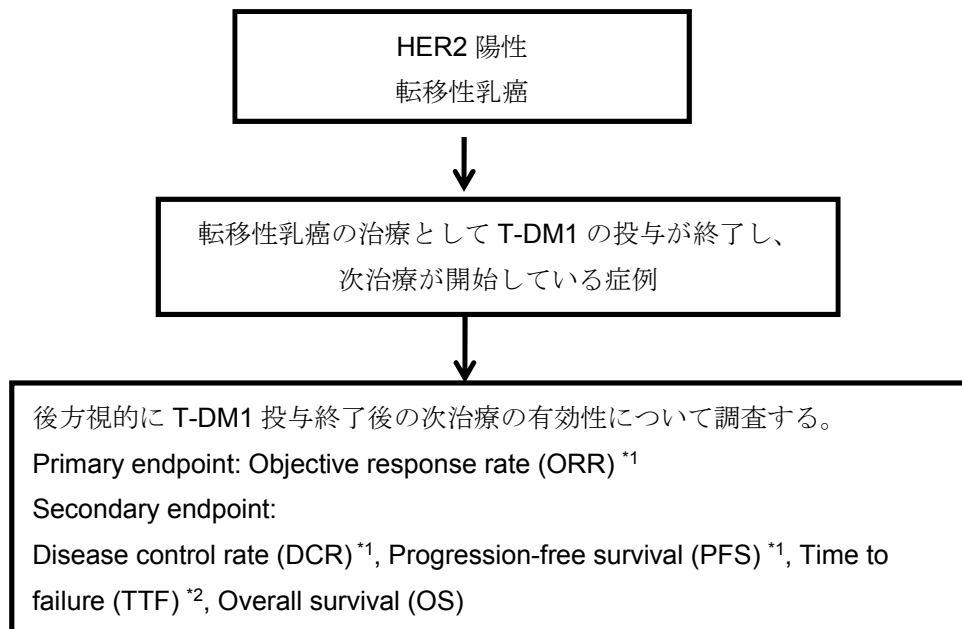


## 4. 研究計画および研究デザイン

### 4.1. 研究デザイン

多施設共同レトロスペクティブ研究

### 4.2. シェーマ



\*1 ORR、DCR、PFS を規定する治療効果判定は主治医判断とし、カルテ上の診察所見、画像、病理等の検査記録に基づくものとする。

\*2 TTF は T-DM1 直後の次治療の開始から、その他の治療に変更した時点までとする。

### 4.3. 対象集団

2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの間に、手術不能もしくは再発後の治療として T-DM1 治療終了後に少なくとも 1 ラインの次治療を開始している患者。

#### 対象集団設定の根拠

本研究では、T-DM1 投与終了後の次治療の現状を明らかにすることが大きな目的である。また、HER2 陽性転移再発乳癌の T-DM1 使用後の予後は 2 年程度と考え

られるため（CLEOPATRA 試験では OS 中央値が 56.5 ヶ月であり、CLEOPATRA 試験の 1 次治療としてのトラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセルの PFS 中央値が 18.7 ヶ月、EMILIA 試験で 2 次治療としての T-DM1 は PFS 中央値が 9.6 ヶ月であることを考えると、T-DM1 後の予後は臨床試験に登録できる条件の良い患者において 28.2 ヶ月と推測される）、対象とする期間を 2014 年 4 月 15 日（本邦でのカドサイラ発売日）からとすることで、データ登録時（2019 年 7 月～10 月を予定）に最長 5 年以上の観察期間が得られ、生存期間の中央値を確認できると推測される。

今回は real world における T-DM1 後の治療選択を調査することも目的の一つであるため、抗 HER2 治療薬との併用療法（抗癌剤、内分泌療法）や抗 HER2 療法以外の薬物療法症例も含める。また、副作用によって薬剤を変更した症例も含める。

#### 4.4 観察期間

各患者の観察期間の開始日、終了日は以下の通りとする

##### 4.4.1 観察期間開始日

- ・ T-DM1 治療終了直後の次治療の開始日

##### 4.4.2 観察期間終了日

以下の日付のうち最も早い日とする。

- ・ 2019 年 6 月 30 日
- ・ 死亡日
- ・ 最終来院日(最終生存確認日)

## 5. 患者（被験者）の選択基準

### 5.1. 適格基準

以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。

- 1) 今までの病理診断で HER2 陽性乳癌と診断されている。
- 2) 転移性乳癌（StageIV 乳癌または再発乳癌）と診断されている。
- 3) 2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日の間に、StageIV 乳癌もしくは再発乳癌の治療として初回 T-DM1 治療終了後に少なくとも 1 ラインの次治療が開始している。

## 5.2. 除外基準

- 1) 初回 T-DM1 投与終了後の次治療が治験に登録された症例
- 2) その他医師の判断により対象として不相当と判断された患者

## 6. 観察・調査項目と方法

### 6.1. 調査項目

以下の項目を各施設の研究責任医師もしくは研究分担医師が被験者のカルテ情報から調査する。

なお、以下の『対象治療』とは「T-DM1 治療終了直後の次治療」を指すものとする。

- 1) 患者背景
  - a. 患者識別コード
  - b. 対象治療開始時点の年齢
  - c. 性別（女性／男性）
  - d. 対象治療開始時点の閉経状況（閉経前／閉経後／男性／不明）
  
- 2) 診断時臨床病期
  - a. 初回乳癌手術の有無（Stage IV 乳癌であるのか再発乳癌であるのか）
  - b. 免疫組織学的診断（ER, PgR, HER2 score, HER2 ISH）  
 ※検査が複数回ある場合は、それぞれ治療判断に最も重要と思われたものを記載する。  
 \*ER, PgR は positive/negative/unknown、HER2 は 0/1+/2+/3+、HER2 ISH は-/+で記載する。
  
- 3) 原疾患に対する薬物療法（症例の全経過について、以下を報告）
  - ①T-DM1 治療前（T-DM1 治療前の治療歴）について
    - a. ペルツズマブの使用の有無
    - b. タキサン系抗癌剤の有無、アンスラサイクリン系抗癌剤の有無
    - c. T-DM1 治療前に何ライン治療をしたか（術前術後の化学療法および内分泌療法はカウントしない）
  
  - ②T-DM1 治療について
    - a. T-DM1 治療の投与回数
    - b. T-DM1 治療の最良総合効果（標的病変の有無、CR, PR, SD(non-CR/non-PD), PD, NE)

c. T-DM1 の治療終了理由（増悪、それ以外）

③対象治療（T-DM1 治療直後の次治療）について

- a. 対象治療の治療方法の種類について\*1
- b. 対象治療の開始日
- c. 対象治療の投与開始時の PS（0/1/2 以上/不明）
- d. 対象治療の投与開始時の転移部位（内臓転移の有無、脳転移の有無）  
\*内臓転移は、肝転移または肺/胸膜転移を指す
- e. 対象治療の最良総合効果（標的病変の有無、CR, PR, SD(non-CR/non-PD), PD, NE)
- f. 対象治療の最終投与日  
\*対象治療中かどうかを合わせて入力（yes/no）
- g. 対象治療中の増悪日
- h. 対象治療の次治療を開始した場合、次治療開始日  
\*増悪確認前に次治療を開始したか合わせて入力（yes/no）
- i. 対象治療を終了した理由（増悪、それ以外）

\*1 T-DM1 治療終了直後の次治療の種類は以下のコードを用いて、「抗 HER2 療法」+「化学/内分泌療法」として記載する。

抗 HER2 療法のコード：1, lapatinib; 2, trastuzumab; 3, trastuzumab + pertuzumab; 4, other anti-her2 agent; 5, none

化学療法/内分泌療法のコード：1, タキサン系抗癌剤; 2, アンスラサイクリン系抗癌剤; 3, eribulin; 4, gemcitabine; 5, vinorelbine; 6, capecitabine; 7, TS-1; 8, other chemotherapy; 9, hormonal-therapy; 10, none

5) 有害事象

情報収集しない

6) 生存情報

観察期間終了日時点での生存の有無

\*追跡不能症例の場合は最終生存確認日を記載する。

## 6.2. 評価項目

主解析評価項目：対象治療（T-DM1 治療直後の次治療）の奏効率（ORR）

副次的評価項目：

対象治療の病勢制御率（DCR）  
対象治療の無増悪生存期間（PFS）  
対象治療の治療成功期間（TTF）  
対象治療の全生存期間（OS）

## 7. 有害事象と重篤な有害事象の報告

本研究では有害事象に関しては情報収集を行わない。

## 8. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究はレトロスペクティブ観察研究であるため、本研究に参加することによる研究対象者個々への直接的な利益はなく、本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。

## 9. 症例登録方法

### 9.1. WJOG 施設登録

参加する施設は、参加申し込み在先立って WJOG 施設登録を完了している必要がある。

### 9.2. 参加申し込みと必要書類提出

- 1) 本研究に参加を希望する施設の研究責任者は、参加申込書を WJOG 宛に提出する。
- 2) 参加が研究事務局、研究代表者、グループの責任者によって承認された後、施設審査機関の審査に基づく、施設の研究参加承認書を WJOG に FAX またはメールにて送信する。
- 3) WJOG は施設の研究参加承認書のコピーを研究事務局に送付する。
- 4) WJOG は参加手続き完了を確認した後、登録を受付ける（EDC の URL およびユーザーID 等を連絡する）

### 9.3. 症例登録手順

研究責任者、研究分担者または協力者は、インターネット経由で本研究のWEB登録システムにアクセスする。登録システムの指示に従い必要な情報を入力し、登録する。研究責任者、研究分担者または協力者は、「5.患者の選択」に記載した条件に合致するすべての患者を連続的に登録する。

登録はメンテナンス時を除き、24時間受付可能である。

### 9.4. 登録に関する連絡先

WJOG データセンター

TEL : 06-6633-7400 FAX : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間 : 月～金、9時～17時（祝祭日、年末年始 12/29-1/3 を除く）

### 9.5. 登録の完了

登録番号が登録確認画面に表示されることをもって、登録完了とする。

### 9.6. 注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない（データベースから抹消されない）。オプトアウトで拒否された患者は解析から除外する。
- 2) 重複登録の場合には、原則として初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 3) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかにWJOGに連絡する。

### 9.7. 登録番号

患者の識別には、WJOGにて登録時に付与された登録番号を用いる。

### 9.8. 症例報告書

施設の研究責任者および研究担当者等は、研究実施計画書の規定に従い症例報告書としてEDCに登録症例の情報を入力し送信する。

### 9.9. 症例報告書の記載について

- 1) 施設の研究責任者は、EDC を使用し症例報告書を入力する。
- 2) 施設の研究責任者は、提出する症例報告書が正確、完全で、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。
- 4) 原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設の研究責任者又は研究担当医師等はその理由を説明する記録を作成して WJOG に提出し、その写しを保存する。
- 5) 施設の研究責任者又は研究担当医師等は、症例報告書の記録に変更または修正が発生した場合、手引きに従い変更または修正を行う。変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。

### 9.10. 症例報告書の回収方法

症例報告書回収は、EDC による送信により行う。

## 10. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 300 例

研究期間： 2019 年 7 月 1 日～2020 年 1 月 31 日

予定登録期間： 臨床研究審査委員会承認後～2019 年 10 月 31 日

予定解析期間： 2019 年 11 月 1 日～2020 年 1 月 31 日

\* 参加施設より研究登録期間内に集積された症例を解析する。

## 11. 統計的事項

統計解析の概要を示す。

詳細な解析方法及び以下に記載のない解析項目については、別途作成される「統計解析計画書」に従う。

### 11.1. 解析対象集団

登録症例のうち、適格基準を満たし、除外基準に抵触しない症例全例にて解析を行

う。

## 11.2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

## 12. 統計解析項目

### 12.1. 患者背景

患者背景項目について、カテゴリカルデータについては頻度・割合を算出し、量的データについては要約統計量を算出する。

### 12.2. 主解析

T-DM1 の次治療の奏効率（ORR）と病勢コントロール率（DCR）について、点推定値及びその両側 95%信頼区間を算出する。区間推定には二項分布に基づく正確な方法を用いる。

ORR は、最良総合効果（BOR）における完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった患者の割合とする。

DCR は、BOR における CR、PR、又は安定（SD）であった患者の割合とする。

### 12.3. 副次的解析

以下の『対象治療』とは「T-DM1 治療終了直後の次治療」を指すものとする。

- ① 対象治療の無増悪生存期間（PFS）  
対象治療の開始日を起点とし、病勢増悪を終点とする期間として算出する。病勢増悪は増悪日（画像検査または臨床的に増悪と判断した日のいずれか早い方）とする。
- ② 対象治療の治療成功期間（TTF）  
対象治療の開始日を起点とし、病勢増悪または治療中止のいずれか早いイベントを終点とする期間として算出する。治療中止は最終投与日とする。
- ③ 対象治療開始後の全生存期間（OS）



対象治療の開始日から死亡日を期間として算出する。理由にかかわらず全ての死亡をイベントとする。

PFS、TTF、OS について、Kaplan-Meier 法を用いて生存期間の中央値、年次生存率と 95%信頼区間を算出する。中央値の信頼区間の推定には Brookmeyer and Crowley の方法、年次割合の信頼区間の推定には Greenwood の公式を用いる。

④ 対象治療レジメンの種類

対象治療レジメンの種類について、頻度・割合を算出する。

#### 12.4. サブグループ解析

以下のサブグループについて、ORR、DCR、PFS、TTF、OS の解析を行う。

- a. T-DM1 に抵抗性又は不応となった患者
- b. ECOG PS が 0 又は 1
- c. 脳転移の有無
- d. 65 歳以上、未満
- e. T-DM1 の最良効果
- f. ペルツズマブの使用の有無(yes/no)
- g. ER, PgR ステータス(positive/negative)
- h. T-DM1 後の次治療開始時の内臓転移の有無(yes/no);
- i. T-DM1 前の治療ライン数(<2/≥2)

\*内臓転移は、肝転移または肺／胸膜転移を指す

#### 12.5. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数 300 例

##### 根拠

本研究はレトロスペクティブ観察研究であるためであるため、統計学的仮説検定に基づいた症例数設定は行わない。参加施設より研究登録期間内に集積できる実施可能性の観点より患者数を設定した。見込みとしては、WJOG 施設にて、症例登録が得られる施設を 15 施設と仮定し、それぞれ 20 例以上の登録を見込み、300 例の集積を目標とする。

## 13. 倫理的事項

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(2013年10月フォルタレザ改訂版)、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号、平成29年2月28日一部改正)に従い本研究を実施する。

### 13.1. 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設からWJOGへ知らされることはない。

患者の同定や照会は、登録時に発行される患者識別コード、性別等を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報がWJOGデータベースに登録されることはない。患者識別コードとは、施設が患者情報を外部に提供する際に使用している番号(符号)のことをいう。研究責任者は、患者カルテ番号と研究対象者識別コードとの対応表を作成し、研究実施医療機関内の施錠可能な場所で厳重に保管する。

研究責任者は、本研究に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

本研究で得られた研究対象者のデータは、本研究の目的以外には使用せず、結果を公表する際は、研究対象者を特定する情報は含めない。

本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。研究者等がその職を退いた後も同様とする。

### 13.2. 患者およびその関係者からの相談に対する対応

登録後に患者やその家族から本研究に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設の研究責任者、研究分担者、施設連絡医師)が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表者、グループ事務局、グループ代表者、データセンター、運営事務局等と協議の上で対応する。

### 13.3. 同意の取得

本研究では、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、侵襲を伴わず、人体から取得された試料を用いることのない介入を行わない研究に該当し、患者

本人からのインフォームド・コンセント取得は省略する。研究対象者に本研究の内容及びその実施を周知し、研究対象者やその関係者からの相談を受ける機会や研究対象者が参加を断る機会を確保するため、本研究の内容及連絡先をホームページや研究施設内に掲示する（オプトアウト）。また、各参加施設におけるオプトアウトの遵守について研究事務局が確認する。

公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 情報の利用目的及び利用方法（他の研究実施医療機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- 2) 利用する、又は提供する情報の項目
- 3) 利用する者の範囲
- 4) 情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 5) 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究実施医療機関への提供を停止すること。
- 6) 5)の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

#### **13.4. 施設審査機関の承認**

本研究の参加に際しては、本研究実施計画書が各施設審査機関で承認されなければならない。

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第4章.第11.3.③に基づき、「侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査」に該当するため、迅速審査での審議も可とする。

承認が得られた場合、承認文書の原本は施設にて適切に保管し、その写しを WJOG へ送付する。

WJOG は、承認文書の写しを研究事務局に送付する。研究事務局はその写しを保管する。

#### **13.5. 施設の承認の年次更新**

原則として、本研究承認の更新については、各施設の定めるところに従う。

年次更新承認書を WJOG へ提出する必要はない。

## **14. モニタリングと監査**

### **14.1. モニタリング**

本研究においては、提出された症例報告書をもとにオフサイトモニタリングを行う

### **14.2. 監査**

WJOG 施設監査の際、本研究を対象とすることがある。

各施設は、研究に関する記録（カルテ、画像、施設審査機関承認書類等）を直接閲覧に供するものとする。

監査の手順については WJOG 施設監査手順書に規定する。

## **15. 研究の品質管理および品質保証**

### **15.1. データの品質管理**

本研究の実施およびデータの安全性、正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 運営規程、データセンターマニュアル等に従い、本研究の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。

### **15.2. データの品質保証**

本研究の品質は、14.1、14.2 および 15.1 で得られる情報内で、これを保証する。

### **15.3. データの取扱いおよび記録の保存**

#### **15.3.1. 症例報告書およびデータの取扱い**

研究実施施設および WJOG は、本研究に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

### 15.3.2. 記録の保存

以下に定める期日まで保管する。

#### 1) 研究実施施設

研究の中止又は終了後 5 年が経過した日又は結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間まで保管する。

保管責任者は、施設の研究責任者とする。

#### 2) WJOG

研究の中止又は終了後 5 年が経過した日又は結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間まで保管する。

保管責任者は、データセンター長とする。

### 15.4. 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および研究の評価への影響について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行う。WJOG は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

WJOG は、研究実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設の研究責任者に連絡する。各施設の研究責任者は、施設で定められた手続きを行う。

### 15.5. メモランダム

プロトコル記載の変更が至急に周知するべきである場合および文言の修正等が累積した場合、当該臓器委員長並びにデータセンター長の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

メモランダムで周知された事項は、次回のプロトコル改訂の際に反映される。

### 15.6. 研究実施中止および中断

WJOG は、研究自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに施設の研究責任者に通知する。

なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く研究を終了することを指す。

また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

#### 1) 本研究の目的が達成されたと判断された場合

- 2) 本研究の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本研究施行中の情報により、本研究の安全性に問題があると判断された場合
- 4) 本研究以外の情報に基づき、本研究の安全性に問題があると判定された場合
- 5) 本研究以外の情報に基づき、本研究の意義が否定された場合
- 6) 症例登録の遅延等により、本研究の完遂が困難と判断された場合

中止となった場合の解析期間は最終登録日を起点として、本実施計画書の記述に従う。

## 16. 研究終了とその報告

本研究の最終解析報告書もしくは掲載済みの論文が（常任）理事会で承認されたことをもって研究終了とする。

論文掲載による終了の場合、UMIN にその URL もしくは引用された PubMed の URL を記載する。

本研究終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設の研究責任者に通知する。  
研究終了後、研究実施計画書に規定された保管期間が経過した場合、情報は各研究参加施設の規定に従い廃棄又は保管する。

## 17. 研究の費用負担

本研究は、第一三共株式会社からの研究費用の提供を受けて実施する。

## 18. 利益相反（Conflict of Interest : COI）に関する事項

本研究に関わる研究者や WJOG 臨床研究を支援する者の利益相反は以下のよう  
に管理する。

1. 施設の研究責任者あるいは研究担当医師等参加施設での診療において、本研究に関わる者の利益相反については、参加施設の定めるところに従う。
2. 研究代表者や研究事務局、グループ代表者、理事長、データセンター長等 本研究に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委員会が管理する。
3. この他、WJOG の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床試験に関わる WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても同様に管理する。

## 19. 研究結果の公表と成果の帰属

### 19.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。また、本研究に係わる者等は、本研究で得られた情報を学会等で公表する場合には、第一三共株式会社より資金提供を受けていることを公表する資料の中で明示する。

### 19.2. 総括報告

総括報告は、発表した論文をもってこれに代えるものとする。

### 19.3. 知的財産権

本研究の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、研究実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。本研究の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG と参加施設 および資金提供者(第一三共株式会社)の間でその寄与度に応じて分配する。

### 19.4. データの二次利用

本研究で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益であると WJOG が判断した場合、(常任) 理事会の承認のもとにオプトアウトを行い個人情報を除いたデータの二次利用ができるものとする。

### 19.5. データの提供

研究終了後、規制当局の指示・指導もしくは研究資金提供者の希望により、匿名化された本研究データおよび帳票類を有償または無償で提供することがある。

## 20. 研究計画の事前登録

本研究は、研究実施に先立ち、WJOG が UMIN 臨床研究登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

## 21. 研究実施体制

### 21.1. 研究運営機関

西日本がん研究機構（WJOG）が本研究を運営する。

WJOG は、がんに対する臨床研究の実施および支援を主な目的として医療専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、会員からの会費、企業および個人からの寄付ならびに企業からの受託研究による収益を主たる資金源として活動している。

### 21.2. 研究依頼者

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構 West Japan Oncology Group  
(WJOG)

理事長 中川 和彦

〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

《研究資金提供者》

第一三共株式会社

責任者：オンコロジーメディカルサイエンス部長

藤原 康策

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

Tel : 03-6225-1053

Fax : 03-6225-1971

研究開始前の研究計画書の作成への関与、研究計画書完成後の業務（統計解析計画の立案など）に係る。本研究のデータマネジメントおよび統計解析の実施に直接関与しない。また研究結果の公表に関する事前確認の権利を有する。

本研究の実施及び発表に際しては、利益相反関係を適切に管理し、中立性と公明性を維持して適正に研究を遂行する。また、研究結果の公表に際しては、結果を発表する学会及び雑誌の指針を遵守し、自己申告によって正確な状況を開示するものとする。



**21.3. 研究代表者**

高野利実  
虎の門病院 臨床腫瘍科  
住所：〒105-8470 東京都港区虎ノ門2丁目2番2号  
Tel: 03-3588-1111(代) Fax: 03-3560-7812(代)  
E-mail : takano@toranomom.gr.jp

**21.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）**

横江 隆道  
国立がん研究センター東病院  
住所：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1  
Tel: 04-7133-1111(代) Fax: 04-7131-9960  
E-mail : tyokoe@east.ncc.go.jp

**21.5. プロトコール評価責任者**

プロトコール評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

**21.6. 登録、データマネジメント、解析、および問合せ先**

WJOG データセンター  
〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町1丁目5番7号 ナンバプラザビル304号  
Tel : 06-6633-7400  
Fax : 06-6633-7405  
E-mail : datacenter@wjog.jp  
受付時間：月～金 9時～17時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）  
データセンター責任者： 中村 慎一郎

**21.7. 施設監査責任者**

多田 弘人 吹田徳洲会病院

**21.8. 統計解析責任者**

下川 元継 山口大学大学院 医学系研究科医学統計学分野

**21.9. 安全性評価責任者**

レトロスペクティブ観察研究のため設置しない。

**21.10. 倫理審査責任者**

福岡 正博 和泉市立病院

**21.11. 実施施設および施設毎の研究責任者名**

別紙に記載する。

症例登録終了までの期間、毎月最新の情報が記載された一覧を WJOG より施設の  
研究責任者に報告する。

**22. 文献**

1. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989;244:707-712.
2. Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. EMBO J. 1997;16:1647-1655.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;235:177-182.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344:783-792.
5. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35:141-148.
6. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006;355:2733-2743.

7. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2013;14:461-471.
8. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:122-131.
9. Ponde N, Brandao M, El-Hachem G, Werbroeck E, Piccart M. Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 and beyond. *Cancer Treat Rev*. 2018;67:10-20.

## **23. 実施計画書改訂履歴**

2019年6月28日 実施計画書 常任理事会承認 (ver.1.00)