

Japan Breast Cancer Research Group

**JBCRG-M06 (EMERALD)** (UMIN000027938)**HER2陽性進行・再発乳癌におけるトラスツズマブ、ペルツズマブ、タキサン併用療法とトラスツズマブ、ペルツズマブ、エリブリン併用療法を比較検討する第III相臨床研究**

A phase III clinical study to compare the combination therapy of **Eribulin Mesylate**+ **pErtuzumab** + **tRAstuzumab** with **pacLitaxel** or **Docetaxel**+ **pertuzumab** + **trastuzumab** (EMERALD)

**臨床試験実施計画書**

研究代表者: 山下 年成 神奈川県立がんセンター 乳腺外科  
増田 慎三 京都大学大学院医学研究科 外科学講座 乳腺外科学  
佐治 重衡 公立大学法人福島県立医科大学 腫瘍内科学講座

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)

本版の施行日: 認定臨床研究審査委員会承認後, jRCTへの登録日から施行する

	2017年6月28日	第1.0版	承認
	2018年10月12日	第1.1版	承認
2019年1月28日	第1.1版	認定臨床研究審査委員会	承認
	2019年7月22日	第1.2版	承認
2019年9月30日	第1.2版	認定臨床研究審査委員会	承認
	2019年11月5日	第2.0版	承認
2020年1月20日	第2.0版	認定臨床研究審査委員会	承認
	2020年9月24日	第3.0版	承認
2020年11月16日	第3.0版	認定臨床研究審査委員会	承認
	2022年3月29日	第3.1版	承認
2022年6月13日	第3.1版	認定臨床研究審査委員会	承認
	2023年12月25日	第3.2版	承認
2024年2月14日	第3.2版	認定臨床研究審査委員会	承認
	2025年7月15日	第3.3版	承認
2025年9月8日	第3.3版	認定臨床研究審査委員会	承認

0. 研究組織	1
1 シェーマ	4
1.1 研究課題名	4
1.2 対象症例	4
1.3 試験デザイン	4
2 目的	4
3 背景と研究計画の根拠	4
3.1 背景	4
3.2 HER2 陽性の進行乳癌に対する抗 HER2 療法の現状	5
3.3 エリブリン	6
3.4 本臨床研究を立案した理由	6
3.5 予想される利益と不利益の要約	7
3.6 社会的貢献に関する記載	7
4 試験デザイン	8
4.1 治療計画	8
4.2 進行・再発乳癌に対する化学療法歴(レジメン数)の定義	9
5 被験者の選定方針(適格・除外基準)	9
5.1 対象	9
5.2 適格基準	9
5.3 除外基準	10
6 評価項目	12
6.1 主要評価項目	12
6.2 副次的評価項目	12
7 目標症例数と試験期間	12
7.1 目標症例数	12
7.2 試験期間	12
8 本試験における治療薬/試験製品情報	12
8.1 ドセタキセル	13
8.2 パクリタキセル	13
8.3 エリブリン	13
8.4 トラスツズマブ	13
8.5 ペルツズマブ	13
9 症例登録・割付	13
9.1 症例登録	13
9.2 割付	13
9.3 症例登録センター/データセンター	14
10 プロトコール治療計画	14
10.1 治療の流れ	14
10.2 治療スケジュール	14
10.3 休薬・減量・中止基準	15

10.4	プロトコル治療中止基準	24
10.5	前治療及び併用療法	24
11	観察・検査項目とスケジュール	25
11.1	患者の同意	25
11.2	患者の適合性確認	25
11.3	患者背景	25
11.4	原病歴及び前治療歴	25
11.5	身体学的検査・ECOG PS	26
11.6	12 誘導心電図(ECG)	26
11.7	ECHO 法/MUGA 法による LVEF 測定	26
11.8	末梢性ニューロパチーの評価	26
11.9	胸部 X 線検査	27
11.10	腫瘍評価	27
11.11	骨シンチグラフィ、PET 検査、脳 CT/MRI 検査	28
11.12	臨床検査	29
11.13	ペルツズマブの投与状況	30
11.14	トラスツズマブの投与状況	30
11.15	併用化学療法の投与状況	30
11.16	トランスレーショナルリサーチ	31
11.17	QOL 評価	31
11.18	有害事象	31
11.19	有害事象の追跡調査	31
11.20	支持療法	31
11.21	生存情報及び後治療情報*	31
11.22	生存調査(2024 年 12 月 31 日時点)	32
11.23	死亡報告	32
11.24	試験の終了	32
12	トランスレーショナルリサーチ(TR)	34
12.1	目的、トランスレーショナルリサーチを追加する根拠	34
12.2	対象	34
12.3	バイオマーカー研究用検体	34
12.4	測定項目	34
12.5	測定方法	36
12.6	検体採取時期と方法	36
12.7	採血の中止基準	37
12.8	測定時期	37
12.9	検体のラベル表示、集積	37
12.10	検体の保管と廃棄	37
12.11	測定結果の開示	37
13	Quality of Life の評価	37

13.1	背景	37
13.2	研究仮説と目的	38
13.3	評価尺度	39
13.4	評価時期と許容期間	39
13.5	調査方法	40
13.6	QOL データの解析計画	41
13.7	調査予定患者数と将来計画	41
14	緊急報告について	41
14.1	妊娠時の報告	41
14.2	重篤な有害事象の報告	42
15	診断基準及び病期・病型分類	43
15.1	乳癌取扱い規約に基づく病期・病型分類	43
15.2	ホルモン受容体発現状況・HER2 発現状況の判定	43
16	効果判定と評価項目の定義	43
16.1	効果判定基準	43
16.2	評価項目の定義	43
17	データ収集の方法	43
17.1	データの記入(又は入力)方法	43
17.2	データマネジメント	44
18	原データの特定・原資料の直接閲覧	44
18.1	原データの特定	44
18.2	原資料の直接閲覧	45
19	記録の保存	45
20	統計的事項	45
20.1	目標症例数の設定根拠	45
20.2	患者の取り扱い	46
20.3	主たる解析	46
20.4	副次的評価項目の解析等	46
20.5	統合解析とデータの2次利用	47
21	倫理的事項	47
21.1	患者の保護	47
21.2	説明と同意	47
21.3	個人情報保護	48
21.4	安全性管理責任体制	49
21.5	プロトコルの遵守	49
21.6	認定臨床研究審査委員会への申請及び実施計画の届出	49
22	試験の費用負担及び健康被害補償	49
22.1	試験参加者の費用	49
22.2	補償について	50
22.3	研究参加に伴う負担・リスク及び利益	50

<b>23</b>	<b>試験実施計画書の改訂</b> .....	50
23.1	試験実施計画書の改訂.....	50
23.2	試験実施計画書作成記録.....	50
<b>24</b>	<b>モニタリング・監査</b> .....	51
24.1	モニタリング.....	51
24.2	監査.....	51
24.3	プロトコール逸脱・違反.....	51
<b>25</b>	<b>研究の品質管理及び品質保証</b> .....	52
25.1	品質管理.....	52
25.2	品質保証.....	52
<b>26</b>	<b>臨床試験の終了と早期中止</b> .....	52
26.1	試験の中止.....	52
26.2	試験の終了.....	52
26.3	中間解析による無益中止.....	53
<b>27</b>	<b>特記事項</b> .....	53
27.1	利益相反.....	53
27.2	研究資金源.....	54
27.3	研究の公平性(利益相反).....	54
27.4	委託業務.....	54
<b>28</b>	<b>研究成果の帰属と結果の公表</b> .....	54
<b>29</b>	<b>臨床試験のデータベース登録について</b> .....	55
<b>30</b>	<b>関連資料</b> .....	55
30.1	Performance Status(PS)の評価.....	55
30.2	臨床病期(stage)分類.....	55
30.3	効果判定基準.....	56
30.4	エンドポイントの定義.....	60
30.5	有害事象.....	62
30.6	本試験における治療薬/併用薬/製品情報.....	63
30.7	ホルモン受容体発現状況・HER2 発現状況の判定.....	66
<b>31</b>	<b>参考文献</b> .....	68

## 0. 研究組織

### 研究運営組織

一般社団法人 JBCRG

代表理事:佐治 重衡 (公立大学法人福島県立医科大学 腫瘍内科学講座)

〒103-0016 東京都中央区日本橋小網町 9-4-3F

TEL:03-6264-8873

エーザイ株式会社

執行役員 メディカル本部長:小川 智雄

〒112-8088 東京都文京区小石川 4-6-10

TEL: 03-3817-3700

### 研究代表者

(研究代表医師)

神奈川県立がんセンター                      乳腺外科・部長                      山下 年成

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾 2-3-2

TEL: 045-520-2222

FAX: 045-520-2202

E-mail:yamashita.0610h@kanagawa-pho.jp

京都大学大学院医学研究科                      外科学講座 乳腺外科学・教授                      増田 慎三

公立大学法人福島県立医科大学                      腫瘍内科学講座・主任教授                      佐治 重衡

### 運営委員会(50音順)

群馬県立がんセンター	腫瘍内科	荒木 和浩
がん研有明病院	化学療法部	伊藤 良則 (2021年3月31日まで)
がん研有明病院	乳腺内科	高野 利実
北海道大学病院	乳腺外科	高橋 将人
昭和医科大学	先端がん治療研究臨床センター	鶴谷 純司

役割: 執行及び各臨床グループとの調整役

### 実行委員会(50音順)

近畿大学病院	腫瘍内科	岩朝 勤
島根大学医学部附属病院	乳腺センター	角舎 学行
旭川医科大学	乳腺疾患センター	北田 正博
浜松医科大学	乳腺外科	小泉 圭
昭和医科大学病院	乳腺外科	小島 康幸
社会医療法人博愛会 相良病院	乳腺外科	相良 安昭
東北医科薬科大学	第三外科	多田 寛

役割: プロトコール等の研究関連資料の作成を行う。また、試験のスムーズな遂行を目的に、積極的な症例登録と各種工夫を企画実施し、担当地域を中心とした各参加施設との調整を担う

#### QOL 評価委員

聖マリアンナ医科大学	乳腺・内分泌外科	岩谷 胤生
東北大学大学院医学系研究科	医学統計学分野	山口 拓洋
神奈川県立がんセンター	乳腺外科	山下 年成

役割: 専門的見地からの本研究の QOL 評価に対する助言

#### トランスレーショナル委員会(50 音順)

公立大学法人福島県立医科大学 腫瘍内科学講座 佐治 重衡 (委員長)

別紙参照

役割: 専門的見地からの本研究のバイオマーカー探索に対する助言

#### 独立データモニタリング委員会:IDMC

医仁会 武田総合病院	乳腺センター	稲本 俊
ベルランド総合病院	乳腺センター	阿部 元
三菱京都病院	腫瘍内科	吉岡 亮

役割: 試験の継続の適否又は試験実施計画書の変更について審査することを目的として、試験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な頻度で評価する

#### 統計解析責任者

京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学 森田 智視

#### 試験実施医療機関及び研究責任医師

別紙参照

#### 研究事務局

一般社団法人 JBCRG  
 事務局長: 深瀬 淳  
 〒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

#### 症例登録センター/データセンター

一般社団法人 JBCRG データセンター  
 丸山 綾  
 〒606-8305 京都府京都市左京区吉田河原町 14 京都技術科学センター1F 4 号室  
 TEL: 075-751-0330 FAX: 075-751-0230 E-mail: data@jbcrg.jp

**モニタリング・監査 実施機関**

**【モニタリング】**

イーピーエス株式会社

リアルワールドエビデンス事業本部 臨床研究センター

担当課長 吉田 尚広

〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6 番 29 号 アクロポリス東京 3 階

TEL:03-5804-5045 FAX:03-5684-8052

**【監査】**

イーピーエス株式会社 GxP 監査部

課長 濱田 小百合

〒162-0822 東京都新宿区下宮比町 2-23 つるやビル

TEL 03-5804-7760、FAX: 03-5684-7782

**バイオマーカー検体搬送保管機関**

株式会社ビー・エム・エル

〒166-0003 東京都杉並区高円寺南 1-18-8

TEL:03-5305-1190 FAX:03-5305-1191

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL (072)366-0221 FAX (072)366-0206

## 1 シェーマ

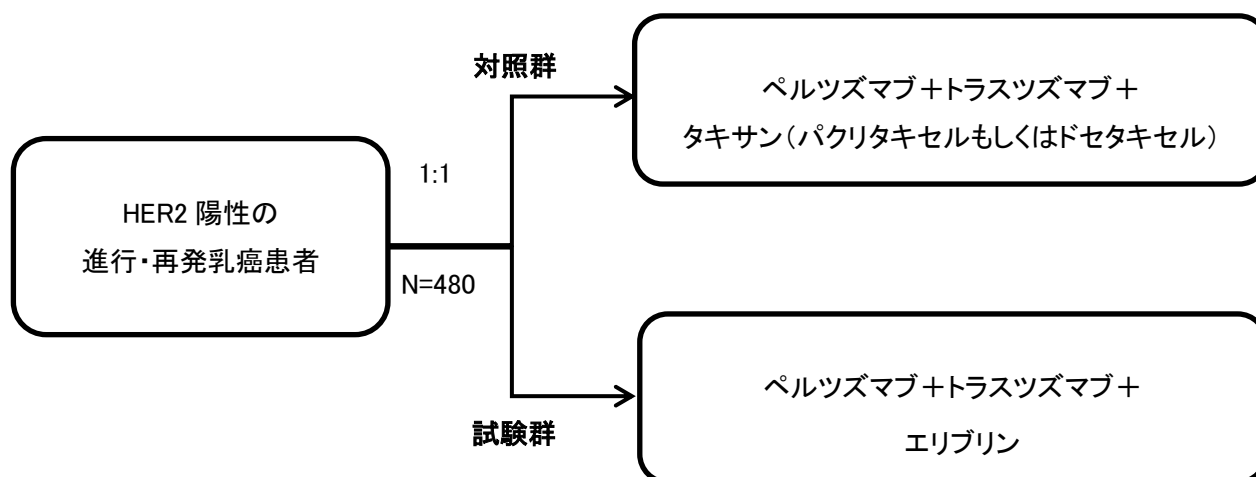
### 1.1 研究課題名

HER2 陽性進行・再発乳癌におけるトラスツズマブ、ペルツズマブ、タキサン併用療法とトラスツズマブ、ペルツズマブ、エリブリン併用療法を比較検討する第 III 相臨床研究

### 1.2 対象症例

進行・再発治療として化学療法(T-DM1 を除く)を行っていない HER2 陽性進行・再発乳癌

### 1.3 試験デザイン



#### 割り付け調整因子

- ① 術前後(周術期)治療でのタキサンの有無(ドセタキセルなら 2 サイクル以上、パクリタキセル毎週法なら 6 回投与以上)
- ② 再発後の抗 HER2 抗体薬物複合体の有無
- ③ 内臓転移\*(あり/なし)

\*登録時点での有無で判定。内臓転移の定義は、骨や軟部組織、脳以外の臓器への転移とする。

## 2 目的

進行・再発治療として化学療法(T-DM1 を除く)未治療の HER2 陽性乳癌を対象にトラスツズマブ+ペルツズマブ+エリブリン併用療法の有用性をトラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用療法と比較検討する。

## 3 背景と研究計画の根拠

### 3.1 背景

わが国において、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 位となり、女性で最も罹患しやすい癌となった。2010 年の年間の乳癌推計罹患数は約 68,000 人である。死亡率の推移も年々増加しており、2013 年の乳癌による年間死亡者数は約 13,000 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>。

乳癌初発患者の約 5%は既に進行癌であり、初期治療を受けた原発浸潤癌の約 30%は再発が顕在化する。乳癌全体の予後は比較的良好であるが、これら進行・再発乳癌は予後不良である。集学的治療によっても

10年生存率は5%程度であり、治癒は極めて稀である<sup>2, 3)</sup>。このため、現在の進行・再発乳癌に対する治療目的は、治癒ではなく症状緩和、QOLの改善と生存期間の延長である。治療の主体は薬物療法であり、局所療法である外科的治療や放射線治療は補助的に用いる。薬物療法にはホルモン療法、化学療法及び分子標的治療が用いられる。ホルモン療法に感受性があり、生命に危険が及ぶ再発がない場合はホルモン療法から開始する。ホルモン療法に感受性がない、あるいは、生命に危険が及ぶ転移であれば化学療法を行う<sup>4)</sup>。この場合、HER2陽性であれば抗HER2療法と化学療法を行うことが勧められる。治療選択においては、エビデンスを重視しつつも患者の状態や希望を勘案し、適切な治療法を選択する。

### 3.2 HER2陽性の進行乳癌に対する抗HER2療法の現状

2014年に発表されたASCO(American Society of Clinical Oncology)のガイドライン<sup>5)</sup>では、HER2陽性の進行乳癌に対しては一次治療として抗HER2療法と化学療法の併用が推奨されている。この一次治療として最も推奨されるレジメンはペルツズマブ+トラスツズマブ+タキサン系薬剤である。ペルツズマブは、米国Genentech社により創薬された遺伝子組み換えヒト化モノクローナル抗体で、HER2の細胞外ドメインII(HER2ダイマー形成ドメイン)に特異的に結合し、HER2とHER1、3、4との二量体化を阻害する。その抗腫瘍効果は、細胞内のシグナル伝達を阻害し、細胞増殖の抑制やアポトーシスの誘導あるいは抗体依存性細胞障害(antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC)活性を誘導することによって得られる。下記のCLEOPATRA試験においてペルツズマブとトラスツズマブとドセタキセルとの併用の有効性と安全性が確認され、米国では2012年6月、欧州では2013年3月にHER2陽性の転移性乳癌の一次治療として承認された。国内では2013年6月「HER2陽性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果にて承認された<sup>5)</sup>。

HER2陽性の進行・再発乳癌に対するペルツズマブの効果は、トラスツズマブとの併用において複数報告されている。HER2陽性進行・再発乳癌の一次治療としてペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル(ペルツズマブ群)vs. プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセル(対照群)の二重盲検第III相試験であるCLEOPATRA試験(n=808)において、奏効率はそれぞれペルツズマブ群で80.2%、対照群は69.3%と報告され<sup>6)</sup>、PFS(観察期間中央値30カ月、ペルツズマブ群18.7カ月、対照群12.4カ月、ハザード比0.69、95%CI 0.58-0.81)<sup>7)</sup>及びOS(観察期間中央値50カ月、ペルツズマブ群56.5カ月、対照群40.8カ月、ハザード比0.68、95%CI 0.56-0.84)<sup>8)</sup>はペルツズマブ群で有意に延長していた。安全性の評価においてペルツズマブ群が対照群より2%以上多く認められたGrade3以上の有害事象は、好中球減少(49% vs. 46%)、発熱性好中球減少症(13% vs 7%)及び下痢(9% vs 5%)であったが、ペルツズマブを追加することにより心毒性は増強しなかった<sup>7)</sup>。

また、一次又は二次治療としてのペルツズマブ+トラスツズマブ+パクリタキセルの第II相試験<sup>9)</sup>(n=69)では、全体のPFSは19.5カ月(95%CI 14-26カ月)であり、一次治療(n=51)に限定するとPFSは24.2カ月(95%CI 14カ月-not reached)であった。Grade3以上の有害事象は、疲労が6%、下痢、末梢神経障害、AST/ALT上昇及び手足症候群が3%、皮膚乾燥と嘔気が1.5%であり、発熱性好中球減少症はなかった。ペルツズマブ+トラスツズマブ+パクリタキセルでは良好な効果と高い忍容性が示されている。

一方、トラスツズマブ投与中あるいは投与後増悪例に対するペルツズマブ+トラスツズマブの単アームの第II相試験<sup>10)</sup>(n=66)では、CR7.6%、PR16.7%、臨床的有用率(CR+PR+SD)50%、PFS24週(80%CI 18-31週)で、主な有害事象は下痢(64%)、疲労(33%)及び嘔気(27%)であった。トラスツズマブ治療後においてもペルツズマブとトラスツズマブとの併用により抗腫瘍効果が得られている。

### 3.3 エリブリン

エリブリンは、非タキサン系微小管ダイナミクス阻害剤である。海洋生物クロイソカイメンから抽出されたハリコンドリン類の全合成類縁化合物で、in vitro で各種ヒトがん細胞株において増殖抑制作用を示し、in vivo における検討では、各種ヒト癌異種移植モデルにおいて著明な抗腫瘍効果を示した。エリブリンはチューブリンの重合を阻害し、微小管の機能を抑制して細胞周期を G2/M 期で停止させ、その後アポトーシスを誘導することが示唆された。また、エリブリンはパクリタキセルやビノレルビンとは異なる部位に結合し、微小管の伸長のみを阻害する新規作用を有することが報告された<sup>11-16)</sup>。

エリブリンの臨床効果は、EMBRACE 試験 (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) で発表された<sup>17)</sup>。進行・再発乳癌を対象に、エリブリン投与群と主治医選択治療 (TPC) 群との間で全生存期間を比較した。アンスラサイクリン系及びタキサン系化学療法剤を含む 2 種類から 5 種類の化学療法剤による前治療歴のある、局所再発性あるいは転移を有する乳癌患者 762 人を対象に実施され、エリブリン投与群は TPC 群と比較し全生存期間を 2.7 カ月間延長した。PFS 中央値はエリブリン群で 3.7 カ月、TPC 群で 2.2 カ月であった。

16%含まれていた HER2 陽性乳癌でのサブセット解析でもトラスツズマブは併用していないが他の薬剤に対して全生存期間で延長していた。

安全性は、国内第 II 相試験では、安全性解析対象症例 81 例中全例で副作用が報告された<sup>18)</sup>。主な副作用 (20%以上) は、血液毒性では好中球減少 98.8%、白血球減少 98.8%、リンパ球減少 54.3%、ヘモグロビン減少 32.1%であった。非血液毒性では、脱毛症 58.0%、疲労 44.4%、食欲減退 43.2%、悪心 42.0%、口内炎 38.3%、味覚異常 33.3%、AST 上昇 29.6%、ALT 上昇 27.2%、CK 上昇 25.9%、発熱 24.7%、末梢神経障害 24.7%であった。このうち感覚性の末梢神経障害は全グレードで 21.0%、海外の第 III 相試験 (EMBRACE 試験) でも 12.3%であり、タキサンでの発現が 60~70%であることと比較し頻度は少ない<sup>19)</sup>。最近の動物実験においても同様の結果が確認されている<sup>20)</sup>。

### 3.4 本臨床研究を立案した理由

CLEOPATRA 試験により、トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセル (HP-D) が HER2 陽性進行・再発乳癌の一次治療の標準となった。HP-D 療法では、奏効率 80.2%、PFS 中央値 18.7 カ月、OS の中央値 56.5 カ月と有意に生存期間の延長を認めたと、一方、ドセタキセルによる浮腫、脱毛、末梢神経障害などの有害事象に伴う QOL の低下、また好中球減少 (G3/4) が 48.9%、発熱性好中球減少が 13.8%と実施の安全性に懸念がある<sup>6,8)</sup>。同等の効果が期待でき、副作用の軽減された治療法の開発は患者ニーズの面からも重要な臨床的課題である。

HER2 陽性進行・再発乳癌の一次治療として、HERNATA 試験においてトラスツズマブ+タキサンのトラスツズマブ+ビノレルビンに対する優越性検証する試験では、TTP (15.3 カ月 vs 12.4 カ月、HR:0.94)、OS (35.7 カ月 vs 38.8 カ月、HR:1.01) で同等であったことが示されている<sup>21)</sup>。グレード 3、4 の血液毒性や感染、神経毒性などの有害事象もトラスツズマブ+ビノレルビン群の方が少なく、HER2 陽性再発乳癌の有望な治療法と考えられる。現在、HER2 陽性進行・再発乳癌の一次治療としてトラスツズマブ+ペルツズマブ+ビノレルビン療法の第 2 相試験が海外で進行中である<sup>22)</sup>。EMBRACE 試験<sup>17)</sup>では、エリブリンは TPC に比較し統計学的に有意な全生存期間の延長を示した。サブセット解析においてビノレルビンとの比較でも OS が良好であった。エリブリンは主な有害事象は、好中球減少、倦怠感、末梢神経障害などであるが、重篤な有害事象の報告は少ない薬剤である。エリブリンとタキサンを直接比較したデータはないが、経口化学療法剤のカペシタビンはタキサンよりも重篤な有害事象が少なく、QOL で優ると考えられている<sup>23,24)</sup>。そのカペシタビンとエリブリンを比較

した 301 試験においても QOL で優る傾向が見られた<sup>25)</sup>。このことからエリブリンはタキサンよりも QOL で優ると予想される。

エリブリンとトラスツズマブの併用療法に関しては、HER2 陽性局所進行・転移乳癌を対象とした 1 次治療としての第 II 相試験の報告がある<sup>26)</sup>。登録 52 例中 22 例(42.3%)に抗 HER2 療法の使用歴があった。治療サイクル数の中央値はエリブリンが 10 サイクル、トラスツズマブが 11 サイクルであった。奏効率は 71.2% (n=37)、PFS 中央値 11.6 カ月、治療奏効期間 11.6 カ月であった。この第 II 相試験では PFS 中央値は CLEOPATRA 試験のトラスツズマブ+ドセタキセル群の 12 カ月とほぼ同じであった。グレード 3 あるいは 4 の有害事象は好中球減少が 38.5%、末梢神経障害が 26.9%、倦怠感が 7.7%であった。この結果からはエリブリンとトラスツズマブの併用は効果があり、かつ忍容性があり、HER2 陽性局所進行・転移乳癌のオプションの一つとして考慮してもよいレジメンと考えられる。

ペルツズマブ+トラスツズマブ+エリブリン併用療法に関しては、2016 年サンアントニオ乳癌シンポジウムで、がん研究会有明病院の荒木らにより 53 例の症例登録を予定している第 II 相試験において安全性及び薬物動態(PK)についての 30 例の登録例を用いた中間報告<sup>27)</sup>がなされた。再発乳癌に対する前化学療法レジメン数の平均は 3.5 レジメンであった。効果について評価可能な 23 例中、PR は 8 例(34.8%)、6 カ月以上の SD を加えたクリニカルベネフィットは 14 例(60.9%)であった。グレード 3 あるいは 4 の非血液性の有害事象は食思不振 1 例(3.3%)、下痢 1 例(3.3%)、口内炎 1 例(3.3%)、末梢神経障害 3 例(10%)、高血圧 1 例(3.3%)と忍容性は高かった。グレード 3 あるいは 4 の血液性の有害事象は白血球減少 6 例(20%)、好中球減少 20 例(66.7%)であったが、発熱性好中球減少は認めなかった。PK の検討では、エリブリン単独と比較し、本レジメンでのエリブリンの PK は同様のパターンを示し、トラスツズマブ及びペルツズマブによりエリブリンの薬物動態に大きな変化がないことが確認された。この結果よりトラスツズマブ+ペルツズマブ+エリブリンの安全性については許容範囲と判断した。

以上のことから HER2 陽性進行・再発乳癌の一次治療としてトラスツズマブ+ペルツズマブ+エリブリン併用療法は有望と考えられ、トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用療法と比較検討する本臨床研究を立案した。

### 3.5 予想される利益と不利益の要約

本研究で用いられる薬剤は、全て保険適応承認が得られており、いずれの治療法も保険診療の対象である。研究期間中の薬剤費を含む診療費は、全て患者の保険及び患者の自己負担で支払われる。したがって、日常診療と比べて、患者が本研究への参加で得られる経済上の利益はない。

不利益としては、「3. 背景と研究計画の根拠」の各章に記載された、今まで実施された臨床試験で認められた有害事象の発生が想定され、場合によっては治療関連死に至ることも考えられる。しかしながら、日常診療でも同様に起こりうることであり、本研究に参加した理由で変わるものではない。

### 3.6 社会的貢献に関する記載

エリブリンは非タキサン系微小管ダイナミクス阻害剤で単剤での OS 改善効果を示した薬剤で HER2 陽性にも有効であり、海外の第 II 相試験でトラスツズマブとの併用で安全性、有効性が示された。本邦でのトラスツズマブ+ペルツズマブとの併用試験でも有望な薬剤と考えられる。

エリブリンはドセタキセルに対して副作用が少なく、QOL の面で優位と考えられる。進行・再発乳癌の治療では根拠が困難なことから副作用の少ない治療の開発が重要な課題である。タキサンは術前後の標準治療として使用され、末梢神経障害は長期にわたり、患者を苦しめる有害事象である。その再使用で、毒性の増強や

浮腫などの ADL に大きな影響を及ぼしかねない新たな有害事象の発症が想定される、トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサンレジメに比し、エリブリンを適応することで毒性の軽減が期待できる。進行再発乳癌患者の一次治療として、新たな治療法の開発という社会的貢献がある。

## 4 試験デザイン

ランダム化、非盲検、1:1 割り付け非劣性比較試験。

割り付け調整因子

- ① 術前後(周術期)治療でのタキサンの有無(ドセタキセルなら 2 サイクル以上、パクリタキセル毎週法なら 6 回投与以上)
- ② 再発後の抗 HER2 抗体薬物複合体の有無
- ③ 内臓転移\*(あり/なし)

\*登録時点での有無で判定。内臓転移の定義は、骨や軟部組織、脳以外の臓器への転移とする。

### 4.1 治療計画

適格・除外基準を満たす進行・再発乳癌患者を登録し、下記のとおり併用療法を行う。

対照群:ペルツズマブ+トラスツズマブに、ドセタキセルもしくはパクリタキセルのいずれかを併用する。

試験群:ペルツズマブ+トラスツズマブに、エリブリンを併用する。

本研究で使用する薬剤は、以下の用法・用量で用いるが、その詳細は「10.2 治療スケジュール」を参照。対照群において、ドセタキセルもしくはパクリタキセルのどちらを用いるかは主治医が決定するが、登録時に前もって宣言しておく。ドセタキセルは CLEOPATRA 試験の投与基準に準じて好中球  $1,500/\text{mm}^3$  以上で投与可能としているが、肝機能障害、Grade 4 の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等の副作用があり、治療関連死の危険性が増加すると警告されていることから、治療法としてドセタキセルを選択する場合は  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  での投与が可能と判断される症例にすること。なお、本研究終了後は、この研究で得られた成果も含め、研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

#### (1) ドセタキセル

$75 \text{ mg}/\text{m}^2$  を 3 週間に 1 回点滴静注する。

#### (2) パクリタキセル

$80 \text{ mg}/\text{m}^2$  を点滴静注で週 1 回投与する。

#### (3) エリブリン

$1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$  を点滴静注で週 1 回 2 週連続投与し、3 週目は休薬する。

#### (4) ペルツズマブ

サイクル 1 は初回投与量として 840 mg、サイクル 2 以降は維持投与量として 420 mg を 3 週間に 1 回点滴静注する。

#### (5) トラスツズマブ

サイクル 1 は初回投与量として  $8 \text{ mg}/\text{kg}$ 、サイクル 2 以降は維持投与量として  $6 \text{ mg}/\text{kg}$  を 3 週間に 1 回点滴静注する。(直前の前治療レジメンでトラスツズマブを含む場合、トラスツズマブ最終投与日から 6 週間以上のときには  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  で投与を開始し、6 週間未満であれば  $6 \text{ mg}/\text{kg}$  で投与を開始)

## 4.2 進行・再発乳癌に対する化学療法歴(レジメン数)の定義

### 4.2.1 術前・術後化学療法の取り扱い

- (1) 術前・術後化学療法として抗 HER2 療法及び化学療法を含むレジメンを使用した場合は、化学療法終了後 6 カ月未満の再発は術前・術後化学療法として使用したレジメンを 1 レジメンとカウントするので本試験は不適格となる。
- (2) 術前・術後の抗 HER2 療法及び化学療法を含む治療では化学療法終了後 6 カ月以上経過した再発の場合は抗 HER2 治療中であっても 1 レジメンとしてカウントしない。

### 4.2.2 本研究における前治療の取り扱い

- (1) 化学療法の併用を伴わないペルツズマブを含む抗 HER2 療法単独、抗 HER2 療法とホルモン療法との併用あるいは T-DM1、ホルモン療法単独は、レジメン数としてカウントしない。
- (2) 化学療法剤の前治療がある場合でもアレルギーなど治療開始から病勢増悪以外の理由で 1 カ月以内に治療中止した場合に限り、その化学療法剤をレジメン数として扱わない。

## 5 被験者の選定方針(適格・除外基準)

### 5.1 対象

進行・再発治療として化学療法治療(T-DM1 を除く)を行っていない HER2 陽性進行・再発乳癌。

### 5.2 適格基準

- 1) 組織学的に乳癌であることが確認されている。
- 2) 実施医療機関で原発巣又は転移巣において HER2 陽性(IHC3+又は ISH 法でのシグナル増幅比 $\geq$ 2.0、あるいは平均 HER2 遺伝子コピー数が 6 以上)であることが確認されている。
- 3) 進行・再発治療として化学療法薬(T-DM1 を除く)を含むレジメンによる治療歴がない。
- 4) 根治切除不能な再発を来すまで、術前後(周術期)の化学療法薬(タキサン系薬剤)最終投与日から 6 カ月以上経過している。
- 5) 評価可能病変がある。(測定可能病変の有無は問わないが進行が判定できる病変は必須)
- 6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、70 歳以下の女性である。
- 7) ECHO 法又は MUGA 法で測定したベースライン(登録前 60 日以内)の左室駆出率(LVEF)が 50%以上である。
- 8) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status (PS) が 0~1 である。
- 9) 主要臓器機能が保たれている。患者登録前 28 日以内の検査結果で以下の基準を全て満たす。なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は、登録前直近の検査結果を採用すること。
  - ① 好中球数 : 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
  - ② 血小板数 : 100,000/mm<sup>3</sup> 以上
  - ③ ヘモグロビン : 9.0g/dL 以上
  - ④ 総ビリルビン : 1.5 mg/dL 以下
  - ⑤ AST (GOT)、ALT (GPT): 100 IU 以下(肝転移がある場合には 150 IU 以下)
  - ⑥ 血清クレアチニン : 1.5 mg/dL 以下
- 10) 少なくとも 6 カ月の生存が期待できる。
- 11) 本研究の内容について十分な説明を受け、患者本人から文書による同意が得られている。

12)QOL 調査の実施が可能である。

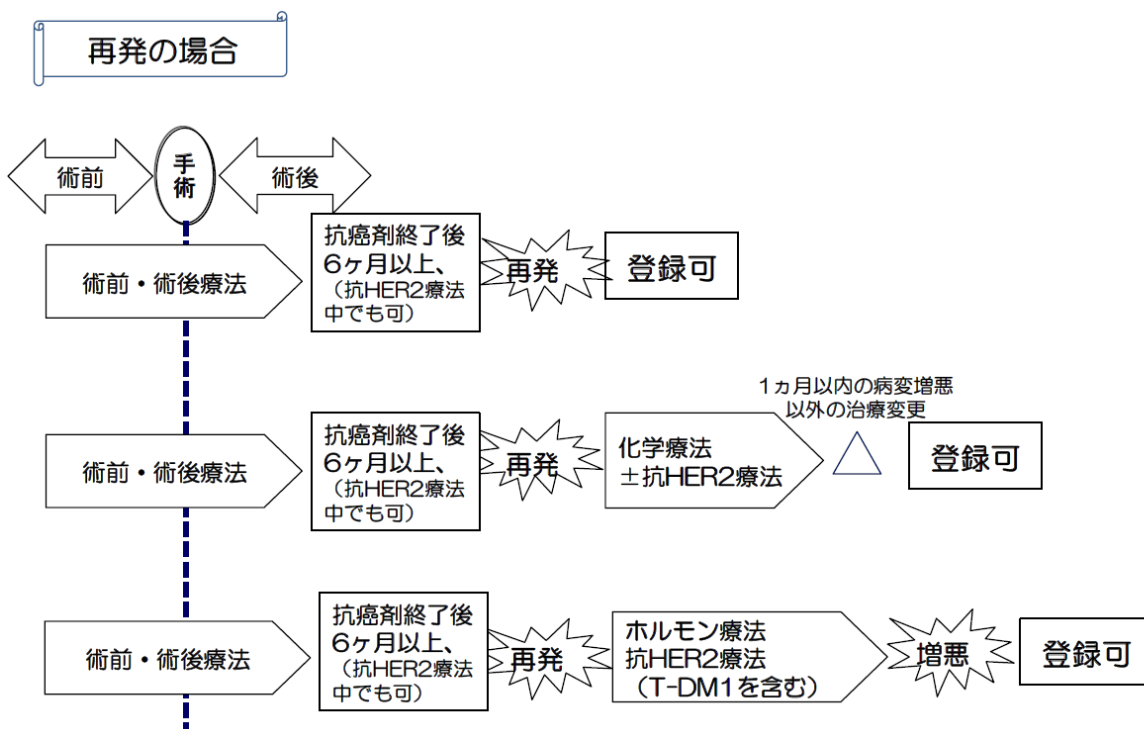
### 5.3 除外基準

- 1) 奏効した場合、根治手術を予定している。
- 2) 登録時に有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG) で Grade 3 以上の非血液毒性を有する。(末梢感覚ニューロパチー、末梢運動ニューロパチーは Grade2 以上)
- 3) 症候性又は症状コントロールが困難な中枢神経系への転移を有する。(放射線治療などにより病状安定が図られていれば登録可)
- 4) 活動性の浸潤性の重複癌を有する。浸潤性乳癌で 10 年以上経過していれば登録可。他の臓器の浸潤癌は術後 5 年以上経過して再発の兆候がなければ登録可。
- 5) コントロール不良な高血圧、又は不安定狭心症を有する。
- 6) New York Heart Association (NYHA) 分類の II 度以上に合致するうっ血性心不全又は治療を要する臨床重大な不整脈(心房細動及び発作性上室性頻脈を除く)の既往歴及び合併症を有する。
- 7) 登録前 6 カ月以内の心筋梗塞の既往歴を有する。
- 8) 登録後 28 日以内に、大きな手術又は重大な外傷あるいは治療期間中に大きな手術が必要になると予想される。
- 9) 自覚症状のある、もしくは治療を要する間質性肺炎を有する。
- 10) 授乳中である、あるいは妊娠している患者。妊娠する可能性のある患者(登録前 1 年以内に月経があった患者/登録前 1 年以内に月経がない場合でも、化学閉経等の理由により、妊娠の可能性が否定できない患者)に対しては妊娠検査もしくは問診を実施する。ただし、子宮又は卵巣摘出に起因して閉経したと判断される患者は実施する必要はない。
- 11) 活動性の全身性感染症(HCV 及び HBV を含む)を有する又は HIV の感染が明らかである。\*
- 12) ペルツズマブ、トラスツズマブに対する過敏症を有する(ただし、infusion reaction は除く)。
- 13) 研究実施計画書の要件に従うことができないあるいは従う意思がないと研究責任医師/分担医師が判断している。

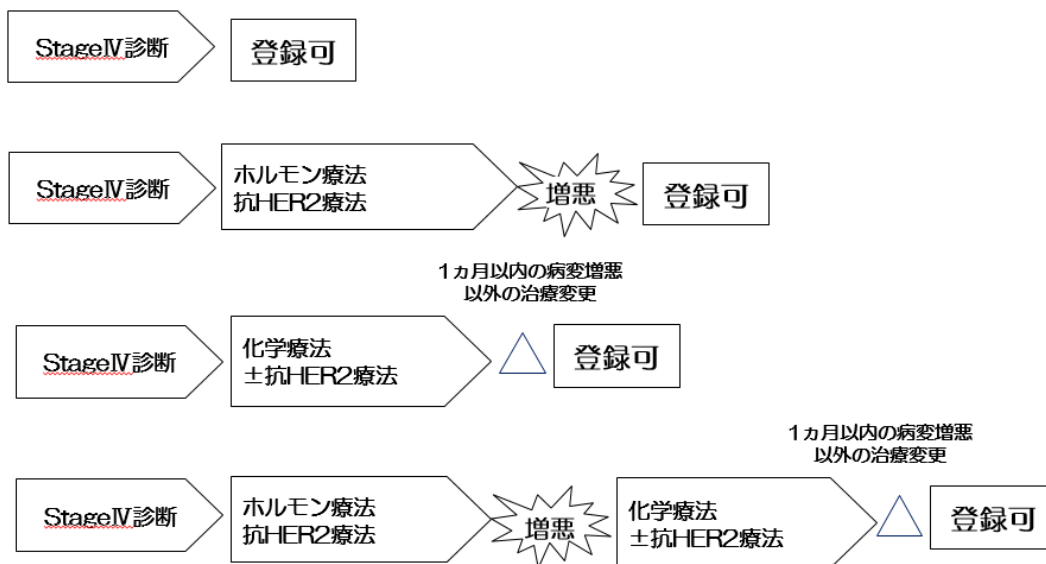
\*活動性の HCV 及び HBV 感染については、HCV についてはインターフェロンなどの抗ウイルス剤の投与が必要な症例、HBV については HBV-DNA が 20 IU/ml (1.3 LogIU/ml) 以上とする。

HBs 抗原陽性例は日本肝臓学会編『B 型肝炎治療ガイドライン』<sup>28)</sup>に則り登録可とする。HBs 抗原陰性例でも、化学療法開始前に HBc 抗体及び HBs 抗体も評価する。HBs 抗原陰性例でかつ HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の場合、HBV-DNA 定量を実施する。HBV-DNA 定量が 20 IU/ml (1.3 LogIU/ml) 未満の場合は、本研究への登録可能だが、HBV-DNA が 20 IU/ml (1.3 LogIU/ml) 以上だった場合は適切な治療を開始しておく必要がある。本ガイドラインに準じて化学療法中及び化学療法後 12 カ月間は 1~3 カ月毎の HBV-DNA 定量によるモニタリングと必要に応じた介入治療を推奨する。

<登録可能例>



**進行の場合**



## 6 評価項目

### 6.1 主要評価項目

無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)

なお、無増悪生存期間については、非劣性解析を行なった結果、非劣性が証明された(1.25を下回った)場合、引き続き解析として優越性検定を行う。

### 6.2 副次的評価項目

- (1) 奏効率
- (2) 奏効期間
- (3) 全生存期間(Overall survival: OS)
- (4) 患者報告アウトカム(Patient-reported outcomes: PRO)QOL と末梢性ニューロパチー
- (5) 安全性及びバイオマーカー
- (6) 新規転移巣無増悪生存期間(new Metastases free survival: nMFS)
- (7) 次治療の治療継続期間

なお、総括報告書には当該 TR 結果は含めない。成果は学術公表(学会や論文)を以てそれに代える。

## 7 目標症例数と試験期間

### 7.1 目標症例数

480 例

### 7.2 試験期間

登録期間:2017年8月ー2021年6月(登録開始から3年11カ月間)

観察期間:2023年6月まで(登録終了後2年間)

主要評価項目報告書完成予定時期:2024年6月

生存調査実施:2024年12月31日時点

総括報告書完成予定時期:2025年12月

総研究期間:2017年8月ー2025年12月(8年5カ月間;観察期間終了後は生存調査のみ実施)

※観察期間終了後は全ての観察・検査及び報告(有害事象を含む)を不要とし、2024年12月時点で一斉に生存調査を行う。

## 8 本試験における治療薬/試験製品情報

本試験で使用する薬剤は、市販薬を用いる。詳細については添付文書を参照。薬剤情報は常に最新情報を把握すること。添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」で確認できる。

※詳細は「30.関連資料」に記載

- 8.1 ドセタキセル
- 8.2 パクリタキセル
- 8.3 エリブリン
- 8.4 トラスツズマブ
- 8.5 ペルツズマブ

## 9 症例登録・割付

### 9.1 症例登録

- (1) 研究責任医師/分担医師は、適格・除外基準を満たすことを確認の上、対象患者の同意を得た後、原則として eCRF 内の症例登録画面に必要事項を入力し、データを症例登録センター/データセンターに送付する。ただし、FAX による症例登録を希望する場合は症例登録用紙に必要事項を記入し、FAX で症例登録センター/データセンターへ送付する。
- (2) eCRF 内の症例登録画面へ入力した内容に問題が無ければ、eCRF 画面上に症例番号及び割り付け治療群が発行される。FAX による症例登録の場合、症例登録センター/データセンターは、症例登録用紙の FAX を受領した後、対象患者の条件を満たすことを確認の上、可及的速やか(平日の受付時間内(10:00~17:00)であれば 60 分以内)に実施医療機関の担当者に FAX 又は E-mail にて「登録結果のお知らせ」を連絡する。この際、症例登録センター/データセンターより症例番号と割り付け治療群が伝えられ、この時点で「登録」がなされたものとする。
- (3) 研究責任医師/分担医師は、割り付けられた治療群を確認し、登録後 14 日以内(登録日と同一曜日は可)に治療を開始する。ただし、祝祭日の影響で 14 日を超える場合は許容する。

本研究では、480 名(各群 240 名)の患者を登録する予定である。患者スクリーニング情報の収集及び適格性が認められた患者の 2 治療群への 1:1 の無作為割り付けは、症例登録センター/データセンターで行う。以下の割付調整因子による無作為割り付けを適用する。どのような状況下でも、本研究に登録された患者は、本研究で再度割り付けし、2 回目の治療は行わない。無作為割り付けのコードは、症例登録センター/データセンターが保管する。

### 9.2 割付

#### 9.2.1 割付実施者

症例登録センター/データセンター、web 登録システム

#### 9.2.2 割付方法

登録にあたって各患者の治療群は症例登録センターにおいてランダムに 1:1 に割り付けられる。

ランダム割り付けには、次の割付調整因子を用いた最小化法を用いる。割り付け方法の詳細は症例登録センターにおける手順書に記載するものとし、割り付けの予見を避けるため本試験終了まで研究者に開示しないものとする。

#### 9.2.3 割付調整因子

- ①術前後(周術期)治療でのタキサンの有無(ドセタキセルなら 2 サイクル以上、パクリタキセル毎週法なら 6 回投与以上)

②再発後の抗 HER2 抗体薬物複合体の有無

③内臓転移\*(あり/なし)

\*登録時点での有無で判定。内臓転移の定義は、骨や軟部組織、脳以外の臓器への転移とする。

### 9.3 症例登録センター/データセンター

一般社団法人 JBCRG データセンター

〒606-8305 京都府京都市左京区吉田河原町 14 京都技術科学センター1F 4 号室

TEL : 075-751-0330 FAX : 075-751-0230

E-mail : data@jbcrg.jp

受付時間 10:00 ~ 17:00(月曜日~金曜日)

ただし、国民の祝祭日・年末年始(12/29~1/3)を除く

## 10 プロトコール治療計画

### 10.1 治療の流れ

適格・除外基準を満たす進行・再発乳癌患者を登録し、下記のとおり併用療法を行う。

対照群: ペルツズマブ、トラスツズマブに、ドセタキセルもしくはパクリタキセルのいずれかを併用する。

試験群: ペルツズマブ、トラスツズマブに、化学療法としてエリブリンを併用する。

対照群において、ドセタキセルもしくはパクリタキセルのどちらを用いるかは主治医が決定するが、登録時に前もって宣言しておく。ドセタキセルは CLEOPATRA 試験の投与基準に準じて好中球  $1,500/\text{mm}^3$  以上で投与可能としているが、肝機能障害、Grade 4 の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等の副作用があり、治療関連死の危険性が増加すると警告されていることから、治療法としてドセタキセルを選択する場合は  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  での投与が可能と判断される症例にするようにすること。

プロトコール治療のサイクルは 3 週間(21 日間)である。具体的な流れは、「10.2 治療スケジュール」を参照する。登録後 14 日以内(登録日と同一曜日は可)にプロトコール治療を開始する。登録後 14 日以内に治療を開始できないと判断した場合は、プロトコール治療中止とする。ただし、祝祭日等の影響で 14 日を超える場合は許容する。

### 10.2 治療スケジュール

ペルツズマブは 3 週間に 1 回投与(Day1 に  $840 \text{ mg}/\text{body}$  投与して 2 サイクル目からは  $420 \text{ mg}/\text{body}$  を Day1 に投与)とする。トラスツズマブは、3 週間に 1 回投与(Day1 に  $8 \text{ mg}/\text{kg}$  投与して 2 サイクル目からは  $6 \text{ mg}/\text{kg}$  を Day1 に投与)とする。化学療法は、各製品の添付文書に基づき、保険診療の範囲内の方法で投与する。本試験における治療薬を含む抗悪性腫瘍薬と併用中は各抗悪性腫瘍薬の投与許容範囲に従い、トラスツズマブ、ペルツズマブのみとなったときの投与許容範囲は、投与予定日の-3 日から+7 日とする。

#### (1) ペルツズマブ

ペルツズマブは、サイクル 1 は初回投与量として  $840 \text{ mg}$ 、サイクル 2 以降は維持投与量として  $420 \text{ mg}$  を点滴静注する。

ペルツズマブは、研究責任医師/分担医師により画像上又は臨床上の病勢進行、又はコントロール不能な有害事象が認められるまで、3週毎に投与する。

何らかの理由により、予定された投与が遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには、維持投与量 420 mg を投与する。前回投与日から6週間以上のときには、初回投与量の 840 mg で投与を行い、以降は維持投与量 420 mg を3週間隔で投与する。

## (2) トラスツズマブ

トラスツズマブは、サイクル 1 は初回投与量として 8 mg/kg、サイクル 2 以降は維持投与量として 6 mg/kg を点滴静注する。

直前の前治療レジメンでトラスツズマブを含む場合、トラスツズマブ最終投与日から6週間以上のときには 8 mg/kg で投与を開始し、6週間未満であれば 6 mg/kg で投与を開始する。

トラスツズマブは、研究責任医師/分担医師により画像上又は臨床上の病勢進行、又はコントロール不能な有害事象が認められるまで、3週毎に投与する。何らかの理由により、予定された投与が遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには、維持投与量 6 mg/kg を投与する。前回投与日から6週間以上のときには、初回投与量の 8 mg/kg で投与を行い、以降は維持投与量 6 mg/kg を3週間隔で投与する。

## (3) ドセタキセル

ドセタキセルは、75 mg/m<sup>2</sup>を3週間に1回、点滴静注する。

## (4) パクリタキセル

パクリタキセルは、80 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注で週1回投与する。

## (5) エリブリン

1.4 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注で週1回2週連続投与し、3週目は休薬する。

### 10.3 休薬・減量・中止基準

以下の抗悪性腫瘍薬の投与にあたり、年末年始等の長期休暇の場合は、研究責任医師/分担医師の判断で原則1週間以内の投与延期を許容する。理由はeCRFに記載する。

本章の各基準は、抗悪性腫瘍薬毎で規定する。化学療法(ドセタキセル、パクリタキセル、エリブリン)での有害事象等の発現が原因で、各サイクル Day1 の化学療法を投与延期する際、ペルツズマブ及びトラスツズマブは、投与延期とする。この場合、プロトコール治療の当該サイクルは28日となる。以降はなるべく21日サイクルを遵守するため減量を許容する。初回サイクルは投与時間を要することからペルツズマブ、トラスツズマブの翌日に化学療法剤を投与することを許容する。

#### 10.3.1 ドセタキセル

ドセタキセルの投与は以下の投与開始基準に従い、有害事象の発現状況に応じて投与延期、減量、投与中止を判断する。減量後の増量は認められない。6サイクルまではドセタキセル併用を推奨し、その後は抗HER2療法(トラスツズマブとペルツズマブ併用療法)のみも許容する。

## (1) ドセタキセルの投与開始基準

投与に際しては、以下の基準をすべて満たすことを確認する。

好中球数*	$\geq 1,500/\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 100,000/\text{mm}^3$
ヘモグロビン	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
AST 及び ALT	$\leq 100 \text{ IU}$ (肝転移を伴う場合、 $\leq 150 \text{ IU}$ )
血清クレアチニン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 又は $\leq 177 \mu\text{mol/L}$
末梢神経障害	$\leq \text{Grade } 1$
上記に該当しない非血液毒性(便秘等の忍容可能なものは除く**)	$\leq \text{Grade } 2$

\* 好中球数については、 $1,000\sim 1,500/\text{mm}^3$  の間で、患者の全身状況を鑑み、担当医が安全に投与できると判断した場合は、投与可とする。

\*\* 研究責任医師/分担医師が、患者の安全性に問題ないと判断する非血液毒性

## (2) ドセタキセルの投与延期、減量及び投与中止基準

有害事象の発現や、各サイクルでの投与開始基準を満たさずに、前回投与日から3週間を超えた場合は、次回投与時より減量投与できる。減量する場合は、下表に従い初回投与量に応じた減量レベルで行う。ドセタキセルを減量せずにペグフィルグラスチムをドセタキセル投与後、24時間から72時間に予防的投与することはできる。ただし、投与基準を満たさないにもかかわらず、ペグフィルグラスチムを用いる予定で化学療法剤を投与することは許容しない。ドセタキセル群の投与許容範囲は投与予定日の前後3日とする。

各サイクルの Day1 において有害事象等により投与困難な場合はドセタキセルを休業し、ペルツズマブとトラスツズマブも延期とする。ドセタキセルの投与を延期した場合は、翌週、投与開始基準を満たすことを確認してから投与再開する。ドセタキセルの投与を3週間以上延期しても回復が認められない場合、ドセタキセルの投与を中止する。ペルツズマブとトラスツズマブのみで継続可能である。試験治療中止は3剤とも薬剤を中止した場合である。なお、ドセタキセルを一度減量又は中止した場合は再増量あるいは再投与は行わない。

## ドセタキセルの初回投与量と減量レベル

初回投与量	減量レベル 1	減量レベル 2
75 mg/m <sup>2</sup>	60 mg/m <sup>2</sup>	45 mg/m <sup>2</sup>

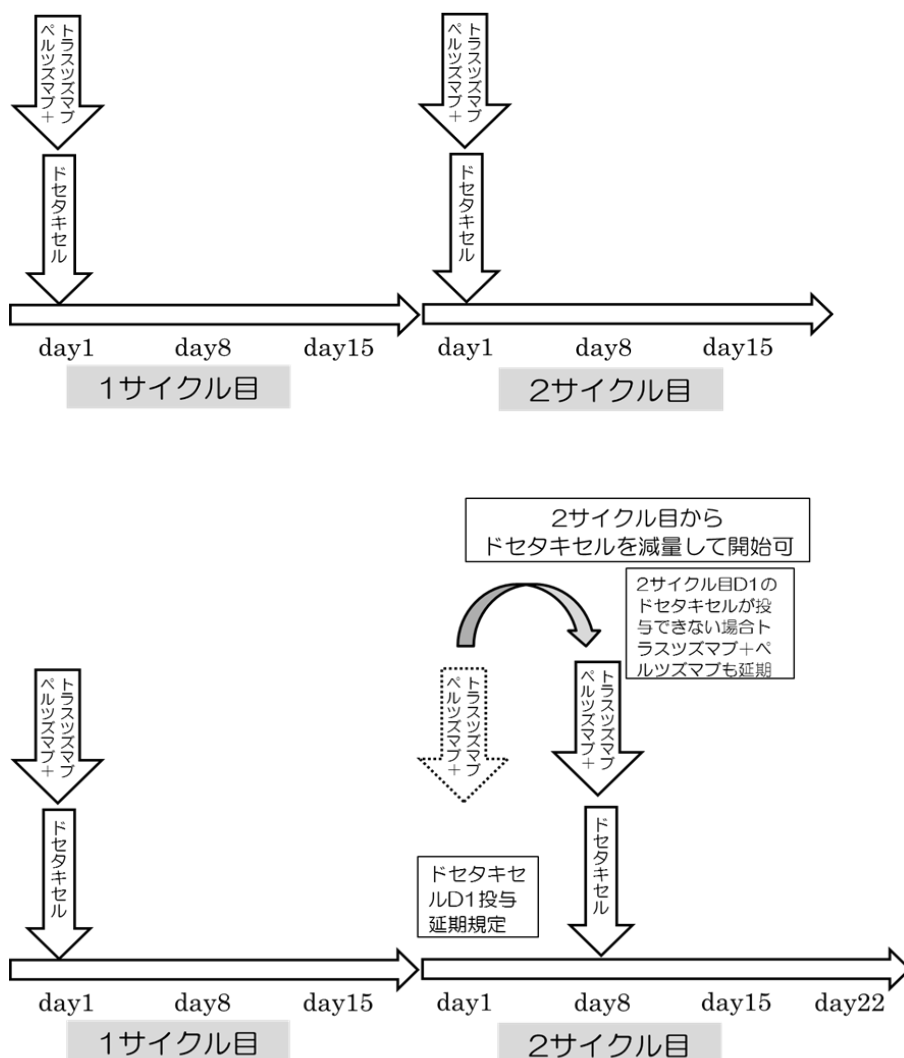
初回投与量 75 mg/m<sup>2</sup> でのドセタキセルの投与延期・減量・投与中止基準(推奨)

有害事象	Grade 等	対応	次サイクルの投与
好中球数減少	Grade 2、3	投与開始基準を満たすまで延期(投与予定日から最大3週間まで)	減量せずに再開*
	Grade 4		一段階減量で継続
発熱性好中球減少症	Grade 3、4		一段階減量で継続
血小板数減少	$< 100,000/\text{mm}^3$		一段階減量で継続

皮膚反応	≥ Grade 3 又は蓄積性	研究責任医師/分担医師判断で延期(投与予定日から最大3週間まで)	一段階減量で継続
末梢神経障害	Grade 2	投与開始基準を満たすまで延期(投与予定日から最大3週間まで)	
	Grade 3		
過敏反応(発疹/紅斑、低血圧及び気管支痙攣)	≥ Grade 3	投与中止	
体液貯留(胸水、心嚢液貯留及び腹水等)	≥ Grade 3		

\* 適切な支持療法(Peg-G など)を考慮する。

### ドセタキセル スケジュール



## 10.3.2 パクリタキセル

パクリタキセルの投与は以下の投与開始基準に従い、有害事象の発現状況に応じて投与スキップ、延期、減量又は投与中止を判断する。ただし、減量後の増量は認められない。6 サイクルまではパクリタキセル併用を推奨し、その後は抗 HER2 療法(トラスツズマブとペルツズマブ併用療法)のみも許容する。

## (1) パクリタキセルの投与開始基準

好中球数	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 75,000/\text{mm}^3$
ヘモグロビン	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
AST 及び ALT	$\leq 100 \text{ IU}$ (肝転移を伴う場合、 $\leq 150 \text{ IU}$ )
血清クレアチニン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 又は $\leq 177 \mu\text{mol/L}$
末梢神経障害	$\leq \text{Grade } 1$
上記に該当しない非血液毒性 (便秘等の忍容可能なものは除く)	$\leq \text{Grade } 2$

\* 研究責任医師/分担医師が、患者の安全性に問題ないと判断する非血液毒性

## (2) パクリタキセルの投与スキップ又は延期\*、減量及び投与中止基準

有害事象の発現や、各サイクルでの投与開始基準を満たさずに、投与が延期され、次サイクル開始 (Day1) が 3 週間を超えた場合もしくは 1 サイクル中で投与スキップを行った場合は、次回サイクル投与時より減量して投与を開始できる。減量は、下表に従い実施する。有害事象等により各サイクルの Day1 の投与が困難な場合はパクリタキセル投与を延期し、ペルツズマブとトラスツズマブの投与も延期する。パクリタキセル群の投与許容範囲は投与予定日の前後 1 日とする。

パクリタキセルの投与を次サイクル(6 週間)まで延期しても回復が認められない場合、パクリタキセルの投与を中止する。ペルツズマブとトラスツズマブのみで継続可能である。試験治療中止は 3 剤とも薬剤を中止した場合である。なお、パクリタキセルを一度減量又は中止した場合は再増量あるいは再投与は行わない。投与開始基準を一つでも満たしていない場合は投与を延期もしくは投与スキップする。

\* 投与スキップと延期の定義: Day1 以外のサイクル内で、パクリタキセルを投与しない場合を投与スキップとし、Day1 も含め規定の投与を遅らせる場合を投与延期とする。

## パクリタキセルの初回投与量と減量レベル

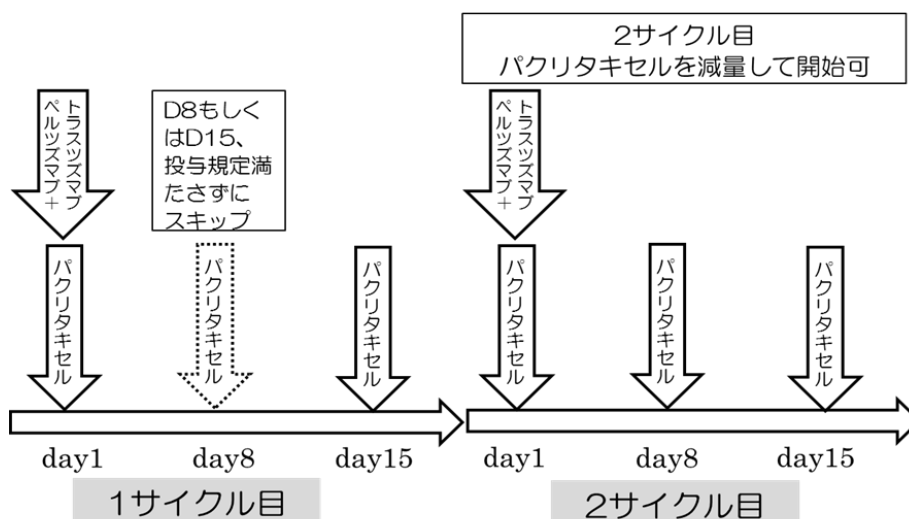
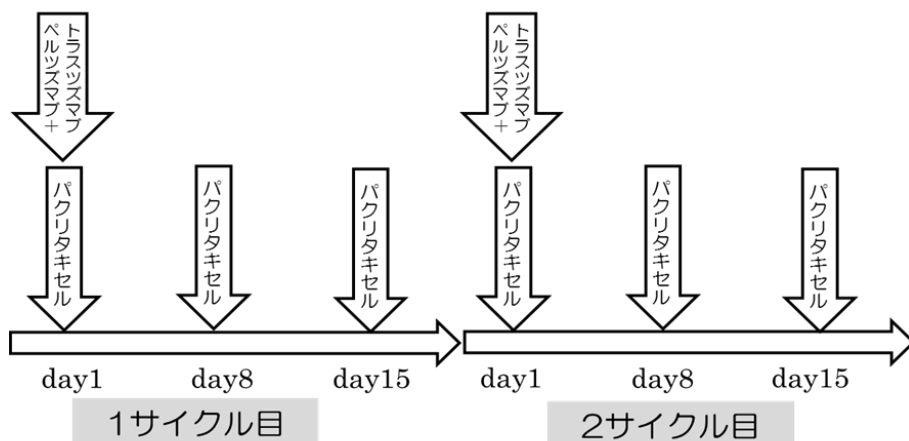
初回投与量	減量レベル 1	減量レベル 2
80 mg/m <sup>2</sup>	60 mg/m <sup>2</sup> で毎週投与	50 mg/m <sup>2</sup> で毎週投与

## パクリタキセルの投与スキップ又は延期・減量・投与中止基準(推奨)

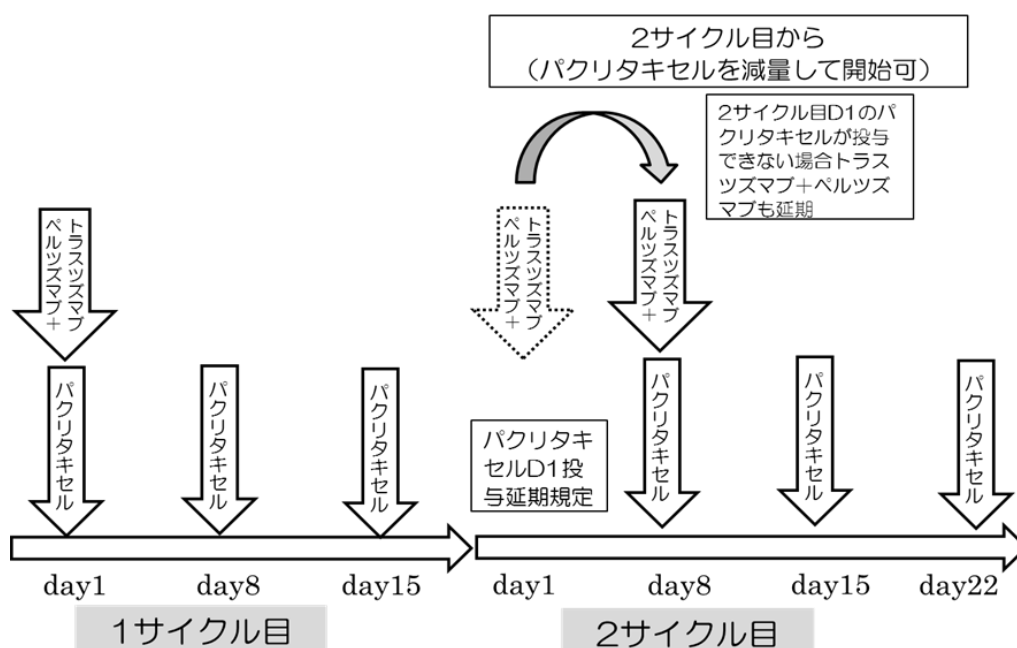
有害事象	Grade	対応	次サイクルの投与
好中球数減少	Grade 3	投与開始基準を満たすまで投与は延期(投与予定日から最大 3 週間まで)	減量せずに再開
	Grade 4		一段階減量
発熱性好中球減少症	Grade 3、4		一段階減量
血小板数減少	$\geq \text{Grade } 2$		一段階減量

末梢神経障害	Grade 2		一段階減量
	Grade 3		一段階減量
	Grade 4	投与中止	
上記に該当しない非血液毒性(脱毛及び便秘を除く)	Grade 2	投与開始基準を満たすまで投与は延期(投与予定日から最大3週間まで)	減量せずに再開
	≥ Grade 3		一段階減量

### パクリタキセル スケジュール



スキップ、延期が起きた場合は同じサイクルの次の投与から減量可



### 10.3.3 エリブリン

エリブリンの投与は以下の基準に従い、有害事象の発現状況に応じて投与延期、減量又は投与中止を判断する。減量後の増量は認められない。6 サイクルまではエリブリン併用を推奨し、その後は抗 HER2 療法(トラスツズマブとペルツズマブ併用療法)のみも許容する。

#### (1) エリブリンの投与開始基準

投与開始に際しては、以下の基準をすべて満たすことを確認する。

好中球数	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 75,000/\text{mm}^3$
ヘモグロビン	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$
総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
AST 及び ALT	$\leq 100 \text{ IU}$ (肝転移を伴う場合、 $\leq 150 \text{ IU}$ )
血清クレアチニン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 又は $\leq 177 \mu\text{mol/L}$
末梢神経障害	$\leq \text{Grade } 1$
上記に該当しない非血液毒性 (便秘等の忍容可能なものは除く)	$\leq \text{Grade } 2$

\* 研究責任医師/分担医師が、患者の安全性に問題ないと判断する非血液毒性

#### (2) エリブリンの投与スキップ又は延期\*、減量及び投与中止基準

有害事象の発現や、各サイクルでの投与開始基準を満たさずに、投与を延期、スキップ又は次サイクル開始(Day1)が3週間を超えた場合は、次回投与時より減量して投与を開始できる。減量は下表に従い実施する。有害事象等により継続困難な場合はエリブリンを投与スキップ又は延期し、エリブリンの延期が各サイクルのDay1の場合はペルツズマブとトラスツズマブも延期する。

投与スキップや延期が起こった場合は次サイクルより減量して開始して可及的に2週投薬1週休薬を行うようにする。エリブリン群の投与許容範囲は投与予定日の前後1日とする。

エリブリンの投与を次サイクル(6週間)まで延期しても回復が認められない場合、エリブリンの投与を中止する。ペルツズマブとトラスツズマブのみで継続可能である。試験治療中止は3剤とも薬剤を中止した場合である。なお、エリブリンを一度減量又は中止した場合は再増量あるいは再投与は行わない。投与開始規準を一つでも満たしていない場合は投与を延期する。

\* 投与スキップと延期の定義: Day1 以外のサイクル内で、エリブリンを投与しない場合を投与スキップとし、投与を遅らせる場合を投与延期とする。

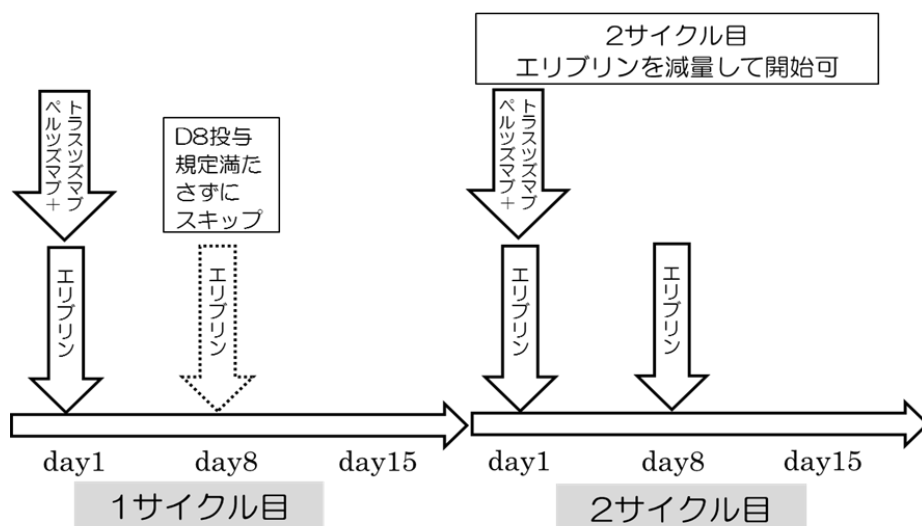
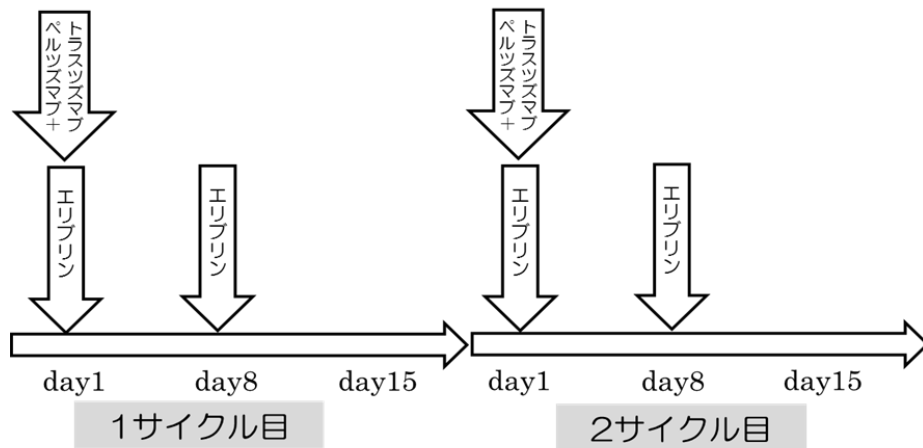
#### エリブリンの初回投与量と減量レベル

初回投与量	減量レベル 1	減量レベル 2
1.4 mg/m <sup>2</sup>	1.1 mg/m <sup>2</sup>	0.7 mg/m <sup>2</sup>

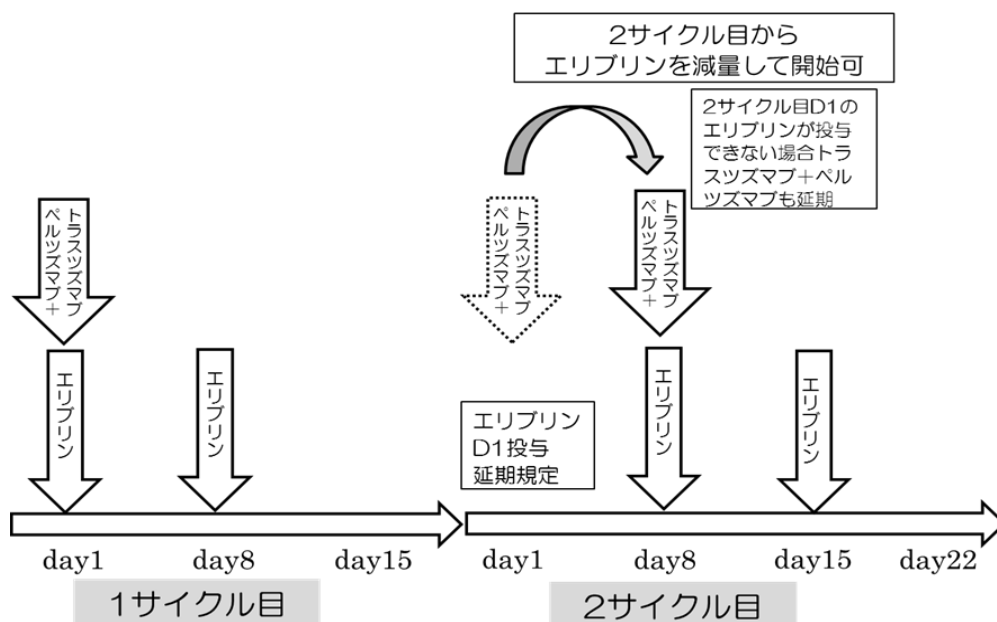
#### エリブリンの減量・投与延期・投与中止基準(推奨)

有害事象	Grade	対応	次サイクルの投与
好中球数減少	Grade 3	投与開始基準を満たすまで投与スキップ又は延期(投与予定日から最大3週間まで)	減量せずに再開
	Grade 4		一段階減量
発熱性好中球減少症	Grade 3、4		一段階減量
血小板数減少	≥ Grade 2		
上記に該当しない非血液毒性(脱毛、便秘及び静脈炎を除く)	Grade 2		減量せずに再開
	≥ Grade 3		一段階減量
末梢神経障害	Grade 2	投与中止	
	Grade 3		
	Grade 4		
血管性浮腫	≥ Grade 3		
呼吸不全(前投薬の使用にもかかわらず、気管支拡張の措置が必要な場合)	Grade 4		
蕁麻疹	Grade 3		

エリ布林 スケジュール



スキップ、延期が起きた場合は同じサイクルの次の投与から減量可



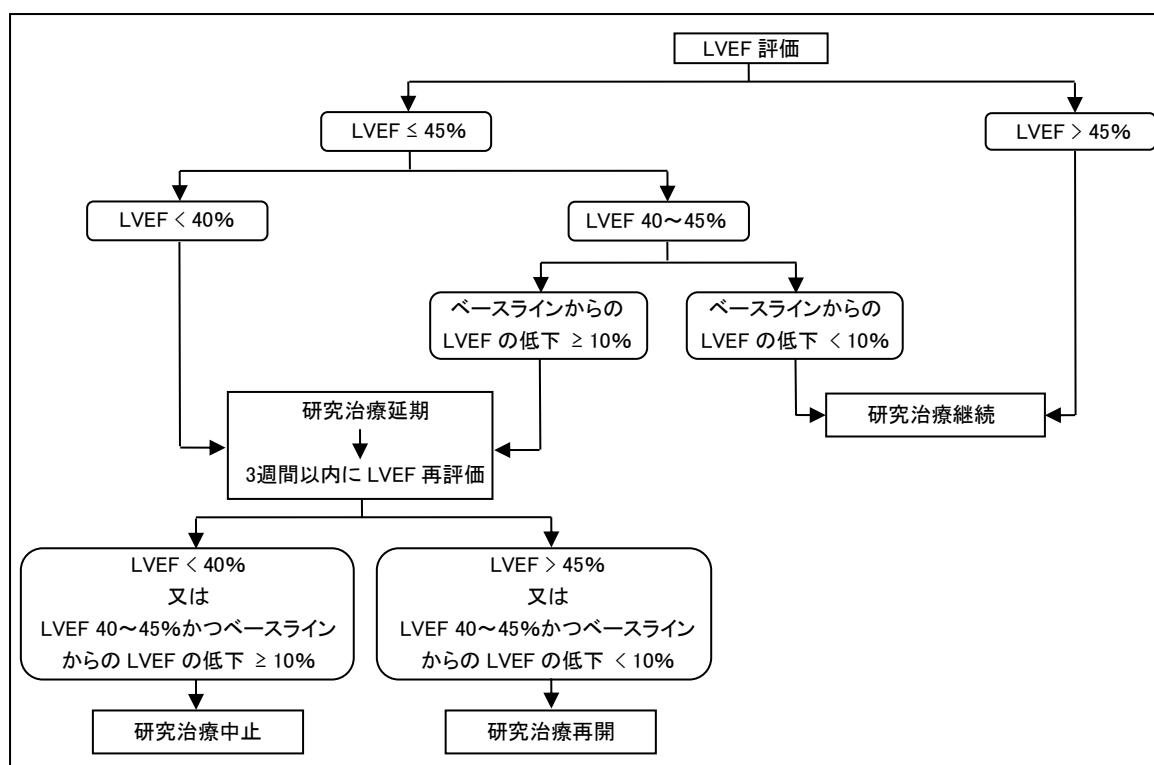
### 10.3.4 ペルツズマブ及びトラスツズマブ

左室機能不全又は infusion reaction (薬剤投与後 24 時間以内に発症する発熱、悪寒、低血圧、息切れ、発疹、頭痛、悪心及び嘔吐等)が発現した場合には、以下(1)及び(2)の基準に従いペルツズマブ及びトラスツズマブの投与を延期又は中止する。なお、ペルツズマブ及びトラスツズマブの投与量の減量は認められない。また、ペルツズマブ又はトラスツズマブの投与を投与予定日より 6 週間以上延期している、又は永続的に投与中止する必要がある場合、その患者の研究治療はその時点で研究としては終了として、イベントとしては打ち切りとして扱う。

#### (1) 左室機能不全

LVEF が 45%以下に低下した患者に関しては、以下に示したアルゴリズムに従い研究治療の投与継続、延期又は中止を判断する。

#### LVEF 評価に基づいた投与継続、延期及び中止に関するアルゴリズム



#### (2) Infusion reaction

トラスツズマブ、ペルツズマブ投与中又は投与開始後 24 時間以内に認められる以下の症状を Infusion reaction と定義する。

発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、咳、呼吸困難、めまい、発疹、掻痒感、全身倦怠感、皮疹、血圧低下。

Infusion reaction の予防として初回投与時から抗ヒスタミン薬や解熱消炎鎮痛薬の前処置を許容する。また、ペルツズマブあるいはトラスツズマブを投与中に infusion reaction が発現した場合には、その日の薬物投与は中止しても良い。(「10.5.2 使用が許容される薬剤・療法」を参照)。

## 10.4 プロトコール治療中止基準

下記項目に該当した場合にはプロトコール治療を中止する。

- (1) 病勢の進行が確認された場合
- (2) 患者が中止を希望した場合
- (3) 中止基準等に伴い、本研究で使用する全ての薬剤が投与中止となった場合
- (4) 患者が死亡した場合
- (5) 対象から除外すべき重大な事項が登録後に判明した場合
- (6) 患者の妊娠が判明した場合
- (7) その他、研究責任医師/分担医師が投与の継続が不相当と認めた場合

## 10.5 前治療及び併用療法

### 10.5.1 使用が禁止される薬剤・療法

本研究に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤・療法は、研究期間を通じて使用禁止とする。

- (1) 抗悪性腫瘍治療
  - ① 免疫療法 (BRM[Biological Response Modifier]を含む)
  - ② 抗体療法 (ペルツズマブ及びトラスツズマブを除く)
  - ③ 放射線療法 (病態悪化を認めない疼痛緩和目的の照射は可)
  - ④ 温熱療法
  - ⑤ 手術療法 (ポート増設など治療効果に影響しないものは可)
  - ⑥ その他癌に対する治療
- (2) 治験薬及び未承認薬

### 10.5.2 使用が許容される薬剤・療法

以下の薬剤・療法は使用可能である。ただし、これらの薬剤又は療法を使用した場合は、その内容 (薬剤名・療法名、治療期間及び使用理由) を症例報告書 (eCRF) に記入する。

- (1) 治療に対する前投薬、合併症及び有害事象に対する治療への標準的な薬剤 (例: オピオイドに対する緩下薬の併用、NSAIDs や抗生物質に対する胃腸薬の併用等)
- (2) 本試験開始前から継続して行っている対症療法
- (3) インフルエンザワクチン及び感染症予防ワクチン
- (4) 骨病変に対して使用しているビスホスホネート製剤及びデノスマブ\*、治療途中から開始することは許容する。これらビスホスホネート製剤及びデノスマブ投与のための歯科治療、及び投与に伴う低カルシウム血症の予防薬

\*投与途中のビスホスホネート製剤からデノスマブへの治療変更も可とする。

- (5) 発熱性好中球減少の予防的投与としてのペグフィルグラスチム
- (6) その他主治医が治療上必要と判断した薬剤

## 11 観察・検査項目とスケジュール

### 11.1 患者の同意

文書による同意は、スクリーニング検査前\*に取得する。

- (1) 調査項目: 文書による同意取得日及び再同意取得日
- (2) 調査時期: スクリーニング時及び再同意取得時

\*スクリーニング検査とは、本研究への参加にあたって同意取得から登録前までに実施する検査である。

### 11.2 患者の適合性確認

- (1) 調査項目: 適格・除外基準の適合性
- (2) 調査時期: スクリーニング時(登録前28日以内)

### 11.3 患者背景

- (1) 調査項目: 患者識別コード、症例番号、生年月、登録日、既往症(登録前5年以内の臨床的に重大な疾患)の有無、既往症名、合併症の有無、合併症名及び合併症に対する治療の有無と治療・処置内容
- (2) 調査時期: スクリーニング時(登録前28日以内)

### 11.4 原病歴及び前治療歴

#### (1) 原病歴

##### 1) 調査項目:

[初発乳癌]初発時診断日(年月日)、cStage分類、原発部位(左・右・両側)、pStage分類、病理組織学的悪性度分類(組織学的グレード及び核グレード)、HER2検査\*(IHC法、ISH法検査結果及び判定日)、ホルモンレセプター(ER・PgR)及びKi-67発現状況、術前薬物療法症例はypStage分類、測定していれば病理組織学的悪性度分類(組織学的グレード及び核グレード)、HER2検査\*(IHC法、ISH法検査結果及び判定日)、ホルモンレセプター(ER・PgR)及びKi-67発現状況

[再発・転移]再発・転移の有無、再発・転移が最初に記録された日、再発部位、原発巣の有無、HER2検査\*(IHC法、ISH法検査結果及び判定日)、ホルモンレセプター(ER・PgR)及びKi-67発現状況

\*HER2検査の実施時期は登録前28日以内に限らない

- 2) 調査時期: スクリーニング時(登録前28日以内)

#### (2) 前治療歴

##### 1) 調査項目:

- ① 術前・術後療法歴(化学療法、ホルモン療法及び抗HER2療法)に関する次の項目:

薬剤名、開始日・終了日、終了理由及び治療効果

初発乳癌に対する手術療法の有無、部位、術式及び手術日

- ② 進行・再発乳癌に対する治療歴に関する次の項目:

薬剤名、開始日・終了日、終了理由

放射線治療の有無、照射部位、治療目的及び最終照射日

再発巣、原発巣に対する手術療法の有無、部位、術式及び手術日

- 2) 調査時期: スクリーニング時(登録前28日以内)

**11.5 身体学的検査・ECOG PS****(1) 身長、体重**

- 1) 調査項目：身長、体重及び検査日
- 2) 調査時期：スクリーニング時(登録前28日以内)、その後は適宜

**(2) ECOG PS**

- 1) 調査項目：ECOG PS 及び検査日
- 2) 調査時期：
  - ① スクリーニング時(登録前14日以内)
  - ② 治療期間：各サイクル1日目投与前(治療開始前7日以内にスクリーニング検査を実施した場合、1サイクル目の1日目の検査は不要。観察・検査の許容範囲は-3日)
  - ③ 治療終了時

**(3) バイタルサイン**

- 1) 調査項目：収縮期／拡張期血圧、脈拍数、体温及び検査日
- 2) 調査時期：
  - ① スクリーニング時(登録前14日以内)
  - ② 治療期間：各サイクル1日目(研究治療開始前に1回測定し、临床上必要な場合は頻回に実施する。検査の許容範囲は-3日)
  - ③ 治療終了時

**11.6 12 誘導心電図(ECG)**

- (1) 調査項目：検査日、異常所見の有無及び所見内容
- (2) 調査時期：
  - ① 登録前60日以内
  - ② 治療期間：治療開始後16週後に実施する(許容範囲は±3週間)

**11.7 ECHO 法／MUGA 法による LVEF 測定**

患者全員を対象に、スクリーニング手順の一環として、ECHO 法又は MUGA 法による LVEF 評価を行うこと。試験期間を通して、ベースラインと可能な限り同じ評価方法(ECHO 法又は MUGA 法)で、同じ実施医療機関／検査室で評価すること。

- (1) 調査項目：検査日、検査方法、LVEF、異常所見の有無及び所見内容
- (2) 調査時期：
  - ① 登録前60日以内
  - ② 治療期間：治療開始16週後に実施する(許容範囲は±3週間)

**11.8 末梢性ニューロパチーの評価**

- (1) 調査項目：PNQ、PRO-CTCAE による末梢性ニューロパチー評価アンケート(Appendix)
- (2) 調査時期：QOL 調査に合わせて行う。
  - ① 治療開始前
  - ② 治療期間：初めの 12 カ月は 9 週毎で、その後は 12 週毎、1 年半まで。
  - ③ 治療終了時：終了後 4 週以内、次治療に入る前。治療終了前 4 週以内に行っていた場合は省略可。

## 11.9 胸部 X 線検査

- (1) 調査項目: 検査日、異常所見の有無及び所見内容
- (2) 調査時期: 治療期間中に临床上必要があれば適宜行う。

## 11.10 腫瘍評価

治療効果と病勢進行の評価は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 (16.1「効果判定基準」を参照)を用いる。

スクリーニング時は、すべての患者に、少なくとも胸部・腹部 CT 又は MRI を実施し、スクリーニング時に用いた方法で試験期間を通じて腫瘍評価を行う。必要に応じて X 線、骨シンチグラフィ及び PET 等で腫瘍評価を行う。PET は、骨シンチグラフィの代用として、新規病変の検索としての使用に留め、試験期間中を通じて有効性の評価対象としない。

画像評価は、後治療が開始されるまでは、治療終了後も可能な限り規定間隔で実施する。

### (1) 標的病変

- 1) 調査項目: 標的病変の有無、臓器、病変の詳細部位、評価方法、検査日、スライス厚及びサイズ
- 2) 調査時期:

- ① スクリーニング時(登録前28日以内)\*
- ② 治療期間: 治療開始日から初めの12カ月は治療開始日から9週毎、その後は12週毎(± 14日まで許容)\*\*
- ③ 治療終了時(治療終了前に画像上病勢の進行が確認されている場合、又は、最終観察予定日の12週以内に腫瘍評価が実施されている場合は、必須とはしない。)

\* 同意前に実施した CT 及び骨シンチグラフィや PET は、登録前28日以内に実施したものに限り、ベースラインの腫瘍評価として用いることができる。

\*\* 検査を予定より早く／遅く実施しなければならない場合、以降の評価は治療開始日からの従来のスケジュールに従って実施する。登録後2年以降は、実施医療機関の手順に従い、少なくとも24週に1回の頻度で実施する。

### (2) 非標的病変

- 1) 調査項目: 非標的病変の有無、病変の評価、臓器、臓器内の非標的病変の数(単発、多発)、評価方法及び検査日

#### 2) 調査時期:

- ① スクリーニング時(登録前28日以内)
- ② 治療期間: 治療開始日から初めの12カ月は治療開始日から9週毎、その後は12週毎(± 14日まで許容)\*
- ③ 治療終了時(治療終了前に画像上病勢進行が確認されている場合、又は、最終観察予定日の12週以内に腫瘍評価が実施されている場合は、必須とはしない。)

\* 検査を予定より早く／遅く実施しなければならない場合、以降の評価は治療開始日から2カ月毎又は3カ月毎での従来のスケジュールに従って実施する。登録後2年以降は、実施医療機関の手順に従い、少なくとも24週に1回の頻度で実施する。

## (3) 新病変

- 1) 調査項目:新病変の有無、臓器、病変の詳細部位、評価方法及び検査日
- 2) 調査時期:治療期間及び治療終了時（治療終了前に画像上病勢進行が確認されている場合、又は12週以内に腫瘍評価が実施されている場合は、必須とはしない。）

## (4) 腫瘍縮小効果

- 1) 調査項目:標的病変の評価、非標的病変の評価、臨床所見によるPD判断、判断理由、判断日、総合効果
- 2) 調査時期:治療期間及び治療終了時（治療終了前に画像上病勢進行が確認されている場合、又は12週以内に腫瘍評価が実施されている場合は、必須とはしない。）

## (5) 臨床的増悪

- 1) 調査項目:評価方法、判断理由及び判断日
- 2) 調査時期:治療終了時

## (6) 最良総合評価

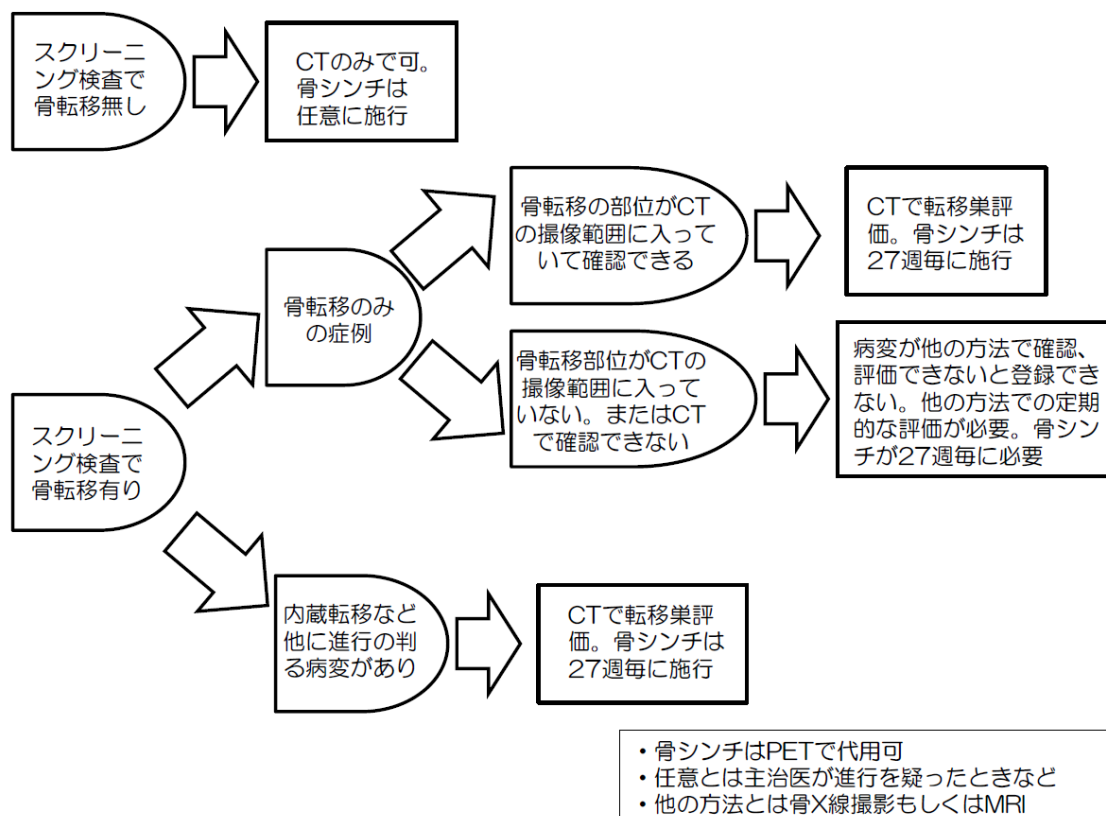
- 1) 調査項目:最良総合効果の評価
- 2) 調査時期:治療終了時

**11.11 骨シンチグラフィ、PET 検査、脳 CT/MRI 検査**

骨転移の検索検査は骨シンチもしくは PET が必須で、効果(進行していないこと)を判定するモダリティとして CT 撮像範囲に骨転移巣があれば CT で行う。CT 撮像範囲に骨病変がなければ単純 X 線撮影又は MRI 検査(必要に応じてガドリニウム造影 MRI を使用)による骨評価でも可とする。骨転移を有する症例は27週毎に骨シンチを必須とする。

## (1) 骨シンチグラフィ(PET でも代用可)

- 1) 調査項目:検査日、検査方法、異常所見の有無及び所見内容
- 2) 調査時期:
  - ① スクリーニング時(登録前28日以内)
  - ② 治療期間:骨転移を有する症例では治療開始日から27週毎(±14日まで許容)



## (2) 脳 CT/MRI 検査\*

1) 調査項目: 検査日、検査方法、異常所見の有無及び所見内容

2) 調査時期:

① スクリーニング時(登録前28日以内)

\* 中枢神経障害を示唆する徴候や症状、又は、その他の原因不明の神経症状を呈している患者は実施する。

② 治療期間: 臨床上必要な場合

## 11.12 臨床検査

(1) 血液学検査:

1) 調査項目: 試料採取日、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球数及び白血球分画(好中球、リンパ球)

2) 調査時期:

① スクリーニング時(登録前28日以内)\*

② 治療期間: 各サイクル1日目(-3日まで許容)、初めの1サイクルは化学療法剤投与の都度行う。

③ 治療終了時

\* 試験治療終了前14日以内に実施した場合、検査を再度実施する必要はない。終了後4週以内、次治療開始前まで。

## (2) 血液生化学検査

1) 調査項目: 試料採取日、血清アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、血清クレアチニン、BUN、Na、K、Ca、Cl

2) 調査時期:

- ① スクリーニング時(登録前28日以内)\*
- ② 治療期間: 各サイクル1日目(-3日まで許容)、初めの1サイクルは化学療法剤投与予定の度に行う。化学療法を終了して抗HER2療法のみとなつてからは、研究責任医師/分担医師の判断でコース開始前の採血を適宜省略は可とする(逸脱にはしない)。
- ③ 治療終了時

\* 試験治療終了前14日以内に実施した場合、検査を再度実施する必要はない。  
終了後4週以内、次治療開始前まで。

## (3) 腫瘍マーカー

1) 調査項目: 試料採取日、CEA 及び CA15-3、(測定していたら血清 HER2)

2) 調査時期:

- ① スクリーニング時(登録前28日以内)
- ② 治療開始日から12カ月間は治療開始日から9週毎、12カ月以降は12週毎(±14日まで許容)

## (4) 妊娠検査

妊娠する可能性のある患者(登録前1年以内に月経があった患者/登録前1年以内に月経がない場合でも、化学閉経等の理由により、妊娠の可能性が否定できない患者)に対して実施する。問診にて妊娠の可能性が否定された患者、もしくは子宮又は卵巣摘出に起因して閉経したと判断される患者は実施する必要はない。

1) 調査項目: 試料採取日及び妊娠検査結果

2) 調査時期: スクリーニング時(登録前28日以内)

**11.13**ペルツズマブの投与状況

(1) 調査項目: 投与日、総投与量、投与の中断の有無、投与の中断の理由、投与延期の有無及び投与延期の理由

(2) 調査時期: 治療期間

**11.14**トラスツズマブの投与状況

(1) 調査項目: 投与日、総投与量、投与の中断の有無、投与の中断の理由、投与延期の有無及び投与延期の理由

(2) 調査時期: 治療期間

**11.15**併用化学療法の投与状況

(1) 調査項目: 薬剤名、投与日、総投与量、投与の中断の有無、投与の中断の理由、投与延期の有無、投与延期の理由、減量の有無及び減量の理由

(2) 調査時期: 治療期間

**11.16**トランスレーショナルリサーチ

- (1) 調査項目:「12.4 測定項目」を参照
- (2) 調査時期:「12.6 検体採取時期と方法」を参照

**11.17**QOL 評価

- (1) 調査項目:「13.3 評価尺度」を参照
- (2) 調査時期:「13.4 評価時期と許容期間」を参照

**11.18**有害事象

CTCAE v4.0-JCOG に従って、以下の項目を調査する。

- (1) 調査項目:有害事象名、発現日、重篤性の判断、各薬剤の処置、当該事象に対する治療の有無、薬剤投与後24時間以内の発現の有無、ピーク時重症度、薬剤との因果関係、薬剤との因果関係「関連なし」の理由、転帰及び転帰確認日
- (2) 調査時期:薬剤投与開始時から治療終了時まで\*

\* 以下のいずれかに該当するまで追跡を継続する。

- 有害事象が消失又はベースラインの状態に改善する
- これ以上の改善が期待できないことを研究責任医師/分担医師が確認する
- 死亡

また、有害事象は、以下のとおりに報告する。

- 全 Grade のデータ収集が必要な有害事象: Infusion reaction、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー\*、浮腫、下痢、心臓関連の事象及び皮膚関連の事象(爪を含む)
- Grade 3以上の有害事象: 発熱性好中球減少症等及び上記以外の有害事象

ただし、病勢の進行又は新病変の出現、そして癌性疼痛等の病勢の進行に伴う諸症状は有害事象としては取り扱わない。

\* 末梢性ニューロパチーは経時的に評価する(「11.8 末梢性ニューロパチーの評価」を参照)。

**11.19**有害事象の追跡調査

治療終了時に因果関係が否定できない有害事象が継続していた場合は、軽快又は回復するまで(臨床検査値は、施設基準内又はベースライン値に軽快又は回復するまで)可能な限り観察を継続する。ただし、乳癌に対する後治療を開始した場合、又は、研究責任医師/分担医師が本研究の影響は消失しており、患者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

**11.20**支持療法

- (1) 調査項目:薬剤名・療法名、治療期間、使用理由
- (2) 調査時期:プロトコール治療開始から治療終了時まで

**11.21**生存情報及び後治療情報\*

- (1) 調査項目:生存確認日、生存状況、死亡日、死亡理由、試験終了後の癌に関連する内科的/外科的治療の薬剤名・療法名及び治療開始日及び終了日、転移部位の状況(新病変、脳転移の有無)
- (2) 調査時期:治療終了時以降、追跡期間終了時まで

\* 生存情報及び試験終了後の癌に関連する内科的／外科的治療に関する情報は、研究責任医師が追跡期間終了時までの期間で必要と判断した時期に適宜収集する。

#### 11.22 生存調査(2024年12月31日時点)

死亡以外の理由で本試験を終了した全症例を対象として、可能な限り生存調査を実施する。

(1) 調査項目: 最終生存確認日、死亡日、死因、消息不明理由

(2) 調査時期: 2024年12月

観察期間終了(2023年6月)後は、全ての観察・検査及び報告(有害事象を含む)を不要とし、2024年12月時点で一斉に生存調査を行う

#### 11.23 死亡報告

(1) 調査項目: 死亡日及び死因

(2) 調査時期: 治療終了時(本試験における治療薬投与開始後から治療終了時までに死亡した場合)

#### 11.24 試験の終了

(1) 調査項目: 抗悪性腫瘍薬の最終投与日、中止理由、研究中止判断日及び研究期間終了日

(2) 調査時期: 治療終了時

## 観察・検査スケジュール表

日程	スクリーニング			治療期間				治療終了時 <sup>a)</sup>	フォローアップ
	登録前 60日 以内	登録前 28日以内	登録前 14日以内	サイクル毎 (サイクル=21日)			治療開始日から 12カ月間: 9週毎 12カ月以降: 12週毎		
				1日目	8日目	15日目			適宜
同意の取得		● <sup>b)</sup>							
患者の適合性確認		●							
患者背景		●							
原病歴及び前治療歴		●							
身長・体重		●					○		
バイタルサイン・ECOG PS			●	●				●	
12誘導心電図	●			16週後(±3週)に実施					
ECHO法/MUGA法によるLVEF測定	●			16週後(±3週)に実施					
胸部X線				臨床上必要な場合					
腫瘍評価(CT/MRI) <sup>c)</sup>		●					●	○	○ <sup>d)</sup>
腫瘍マーカー		●					●		
骨シンチグラフィ/PET <sup>e)</sup>		●		骨転移症例では27週毎				○	
脳CT/MRI検査 <sup>f)</sup>		○		臨床上必要な場合					
血液学検査(初めの1サイクルは 化学療法剤投与毎に必須) <sup>g)</sup>		●		●	○	○		●	
血液生化学検査(初めの1サイク ルは化学療法剤投与毎に必須) <sup>h)</sup>		●		●	○	○		●	
妊娠検査 <sup>g)</sup>		○							
有害事象				随時					次治療 開始まで
支持療法				随時					
抗悪性腫瘍薬投与				抗悪性腫瘍薬毎に調査項目を設定					
バイオマーカー研究用採血 <sup>h)</sup>				○				○	
QOL評価 <sup>i)</sup> (EORTC-QLQ C30、 BR23、EQ-5D)		●同意取得から 治療開始前						●	○
PNQ、PRO-CTCAEの神経毒性 評価 <sup>i)</sup>		●同意取得から 治療開始前						●	○
生存情報・後治療情報									●

●:必須 ○:条件付き必須

- a 試験治療のすべての薬剤を中止した時点で、一剤でも継続しているときは試験治療継続中とする。  
抗悪性腫瘍薬の最終投与(ペルツズマブ、トラスツズマブ及び化学療法のうち、いずれか最後に中止されたもの)から28日目より前に後治療に移行する場合は、後治療移行前に最終観察を実施する。転院や患者の都合等の理由で、やむを得ず検査を実施できない場合は必須としない。
- b 文書同意は、スクリーニング検査前に取得する。ただし、患者の侵襲性を考慮し、同意取得前のデータであっても規定の許容範囲内に行われた検査結果等は、本研究のデータとして使用することができる。
- c 試験期間を通じて、スクリーニング時と同じ方法で腫瘍評価する。測定の許容範囲は±14日とする。
- d 後治療が開始されるまでは、治療終了後も可能な限り規定間隔で実施する。
- e PETは骨シンチグラフィの代用として使用。
- f 主治医の判断で脳転移を疑う所見のある場合
- g 妊娠の可能性を疑う場合。妊娠を疑わない症例は省略可
- h 1)1サイクル投与前(治療開始前)、2)2サイクル投与前、3)4サイクル投与前(血清、血漿のみ。特殊採血管での採取は不要)、4)試験治療が病状増悪と判断された時点、もしくは次治療が開始される前の時点
- i 「13.4評価時期と許容期間」を参照のこと。評価期間は登録時から治療開始後1.5年までとし、研究治療中止時に最終のQOL評価を実施する。研究治療中止後及び、治療開始1.5年を経過した後の調査は行わない。
- j 化学療法を終了して抗HER2療法のみとなった後は、研究責任医師/分担医師の判断でコース開始前の採血を適宜省略は可とする(逸脱にはしない)。

## 12 トランスレーショナルリサーチ(TR)

### 12.1 目的、トランスレーショナルリサーチを追加する根拠

薬物に対する患者の反応を正確に予測できるマーカーを特定することは重要な臨床的課題であり、これを特定できれば、患者に対する治療の個別化が容易になるものと考えられる。抗癌薬は治療効果に個体間差が大きく、副作用も高頻度に発現するため、上記のような試みが特に必要とされている。例えば、幾つかの試験ですでに、化学療法感受性やホルモン感受性と相関する遺伝子発現プロファイルを特定するため、ゲノム規模での解析が行われている。これらの試験で示された最初の結果から、化学療法剤治療成功の予測因子を解明することは可能であるという概念が裏付けられているが、まだまだ不十分である。また、抗HER2薬に対する耐性メカニズムの一つにHER2の陰転化が報告されている。トラスツズマブ+ペルツズマブ+化学療法によるインダクションを行い、トラスツズマブ+ペルツズマブによるメンテナンス治療を行った場合にcirculating tumor DNA (ctDNA, cell free DNA (cfDNA) と呼ばれる)-HER2コピー数の低下した患者では無増悪生存期間が著しく短くなる可能性が示唆される。タキサン系抗癌剤はエリブリンと比較し、浮腫や末梢神経障害などの有害事象のため長期間の投与が困難となることが予想される。したがって、ctDNA-HER2コピー数の低下した患者ではエリブリンの優位性が予想される。

HER2陽性進行・再発 を対象にした試験であることから、エリブリン投与の有効性に関連するバイオマーカーと治療モニタリングに有効なバイオマーカー、また抗HER2療法薬の作用メカニズムに関連するバイオマーカーなどを探索する目的で行う。当該研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言」(1964年第18回世界医師会ヘルシンキ総会で起草、2013年10月WMA フォルタレザ総会で最新改訂)、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日)を遵守して実施する。なお、本研究では体細胞遺伝子変異のみ検討することから「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には該当しない。

これらの検討は、血液検体及び手術組織検体、針生検組織検体、細胞診検体を用いて実施することとする。測定、分析は、大学などのTR研究実施機関と共同で行う。具体的な研究解析方法やTR研究実施機関などについては、必要に応じて、各研究実施者により研究計画書を作成する。研究参加に関する同意書等は別添の如くである。

### 12.2 対象

臨床研究に参加する全患者を対象とする。ただし、研究責任医師/分担医師が参加困難と判断した場合はTR不参加を許容する。

### 12.3 バイオマーカー研究用検体

検体は、血清、血漿、組織標本(パラフィン包埋標本)とする。組織標本は未染色スライドで20枚(困難な場合は10枚を最小とする)もしくはブロックの貸し出しで行う。

### 12.4 測定項目

#### 12.4.1 必須項目

本共同研究契約内で実施する必須項目は、血液検体を用いた PIK3CA 及び HER2 の評価とする。

#### 12.4.2 項目(予定)

以下に実施可能性のある項目を列記した。ただし、すべての項目を実施するわけではなく、検体量に応じて、解析時に重要性が高いと判断される項目から優先して解析を行う。また、新規バイオマーカーに関連する知見は日々進歩しているため、項目が今後追加される可能性がある。

(1) ctDNA もしくは腫瘍組織における遺伝子変異(体細胞遺伝子変異の検出に相当)

TP53、EGFR、MAP3K1、MAP2K4、FCGR3A、FCGR2A、FCGR2B、CMYC、PTEN、Akt、MET、IGF1R、CDH1、GATA3、APOBEC3A、APOBEC3B、BRAF、PDGFRA、KRAS、NRAS、KIT、(Akt1)、ALK、CTNNB1、FOXL2、GNA11、GNAQ、IDH1、IDH2、RAF1、RET、APC、AR、ARAF、CCND1、CCND2、CCND3、CDK4、CDK6、CHEK2、DDR2、ERBB2、ERBB3、ERG、ESR1、ETV1、FBXW7、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、GNAS、HRAS、MAP2K1、MAP2K2、MTOR、MYC、NTRK1、NTRK3、PIK3CA、ROS1、SF3B1、SMAD4、SMO、HRAS、MYC、FBXW7、Mutation burden、Wnt/Ca<sup>2+</sup>経路関連遺伝子、クロマチン修飾関連遺伝子、DNAダメージ修復関連遺伝子、TGF- $\beta$ 経路関連遺伝子、転写制御因子、がん関連遺伝子、細胞周期関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子など

(2) 血液中 Extracellular vesicle – microvesicle、exosome

- HER3、IGFR1、p95HER2、MUC4、CD44、c-Met 発現
- Phosphorylated proteins: pAKT、pEGFR、pHER2、pHER3、pERK、pMEK、pIGF-1R、pMET、pSTAT3
- miRNA
- MT1-MMP、CD9、IFN-g、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TL-10、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、CCL2、CCL5、CCL22、CCL25、CXCL9、CXCL10、CXCL12、CX3CL1 など

(3) 血液中もしくは腫瘍組織中蛋白質

EGFR/HER2/HER3-ECD、heregulin (HRG)、EGF、amphiregulin (AREG)、betacellulin (BTC)、epiregulin (EREG)、neuregulin-2/3/4、HB-EGF、TGF- $\alpha$ 、perforin、granzyme、MUC4、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、IL-10、IL-12、IL-17、G-CSF、GM-CSF、MCP-1、VEGF、VEGFR-2、HIF1 $\alpha$ 、vimentin、TGF $\beta$  R-2、GPNMB

MT1-MMP、CD9、腫瘍側因子 (smooth muscle actin、collagen type I、E-cadherin など)、免疫細胞側因子 (CD3、CD4、CD8、CD20、CD45RO、CD68、Foxp3、GZB、Ki67、CD163、CD204、PD-1、PD-L1、PD-L2、Tim-3、Gal-9、HLA-DR、HLA-ABC など)、CD31、CA9 など

(4) 糖鎖

(5) その他の測定項目

腫瘍組織検体における TILs、CD8

今後、新しい知見に応じて、測定項目はプロトコール改訂時に追加していく

治療効果及び副作用の予測、ならびに治療標的の同定法が進歩すれば、乳癌患者の生存状況は改善される。このような進歩は新しいプロテオミクス技術によって加速するものと考えられる。プロテオミクスは、ゲノミクスによってもたらされた乳癌に関する豊富な情報を補足するだけでなく、それらの情報の範囲をさらに広げる可能性を持っている。その理由はいくつか考えられるが、その一つとして、まず、mRNA レベルは対応するタンパク質量と必ずしも相関しないことが挙げられる<sup>44, 45)</sup>。さらに、リン酸化、アセチル化、グリコシル化などのタンパク質翻訳後修飾やタンパク質の切断も生じるため、一層複雑なものとなる<sup>46)</sup>。このような修飾は mRNA レベルでは検出できないが、タンパク質の安定性、局在化、相互作用及び機能に重要な役割を果たしている。

血液検体を用いて、新規効果予測マーカー、病勢モニタリングマーカーの探索に関する研究を行う。また、新規の予後因子／予測因子となるマーカーを同定する。これらのマーカーの発現と、腫瘍組織の病理組織学的検査データ、遺伝子発現データ、及び臨床転帰の相関を検討する。

新たな測定を実施する際には、①症例番号と連結して解析する必要がある場合は、患者の再同意をとることを原則とする。②症例番号から独立した臨床情報のみで解析可能な場合は、患者の再同意は不要とするが、各参加施設の IRB もしくは倫理委員会の承認を必須とする。この審査の過程でオプトアウトが必要と判断された場合は、その施設の規定にあわせてオプトアウトを実施する。

## 12.5 測定方法

- (1) 遺伝子変異(ctDNA、腫瘍組織)：次世代シーケンサー、digital PCR又はマイクロアレイ
- (2) miRNA(exosome)：マイクロアレイ、digital PCR又はReal Time-PCR
- (3) 糖鎖(血清、血漿)：MALDI-TOFMS又はLC-MS
- (4) 蛋白(血清、血漿、腫瘍組織)：ELISA、マルチプレックスアッセイ又はウェスタンブロットティング(キャピラリー)、免疫組織学的染色、HE染色、イメージングマスサイトメーター、多重免疫染色装置など

## 12.6 検体採取時期と方法

### (1) 腫瘍組織検体

ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織標本(針生検、吸引針生検、手術時など)から切り出された4  $\mu$ m厚スライド標本10~20枚をTR研究目的に提供いただく。ブロックでの提供時は、薄切後に返却する。

### (2) 血液検体採取時期(4ポイント)\*

- 1) 1 サイクル投与前(治療開始前)
- 2) 2 サイクル投与前
- 3) 4 サイクル投与前(血清、血漿のみ。特殊採血管での採取は不要)
- 4) 試験治療が病状増悪と判断された時点、もしくは次治療が開始される前の時点

\* それぞれ、本研究のための採血時に併せて施行することを原則とする

### (3) 血液検体採取方法

検体採取手順、発送及び保管については、別途手順書を参照のこと。

- 1) 血清：真空採血管(ベノジェクト II 真空採血管、6mL)に採取後、室温で30分間放置し、遠心処理を行う(1500g、20°C、15分)。真空採血管から血清を別のマイクロチューブに分注(約500  $\mu$ L/本が目安)し、速やかに-70 から-80°C(不可能であれば-20°C)で凍結保存する。血清の一部を用いて、DNA、Extracellular vesicle の抽出をおこなう。
- 2) 血漿：真空採血管(ベノジェクト II EDTA 2NA、7mL)に採取後、速やかに遠心処理を行う(1500g、20°C、15分)。真空採血管から血漿を別のマイクロチューブに分注(約500  $\mu$ L/本が目安)し、速やかに-70 から-80°C(不可能であれば-20°C)で凍結保存する。血漿の一部を用いて、DNA、Extracellular vesicle の抽出をおこなう。
- 3) 特殊採血管(実施可能な施設においてのみ)  
Cell-Free DNA Collection Tube 8.5ml (Roche Sequencing、CA 94558)を用いて採血を行う。採血後、常温で保存し、翌営業日までに株式会社ビー・エム・エルにより回収され、DNA抽出が行われる。

## 12.7 採血の中止基準

基本的には本研究の基準によるが、以下のときは、本研究の採血を中止する。

- (1) 明らかな出血傾向が認められる。
- (2) 患者がトランスレーショナルリサーチ研究の採血を拒否した。
- (3) その他、研究責任医師/分担医師がトランスレーショナルリサーチ研究の継続が不可能と判断した。

## 12.8 測定時期

本研究の登録期間終了後に測定を実施する。

## 12.9 検体のラベル表示、集積

検体には、あらかじめ、株式会社ビー・エム・エルより配布したマイクロチューブやシールに症例番号を記載する。実施医療機関ではこれを使用して検体を採取する。検体には、個人を特定できる情報(氏名、社会保障番号等)は貼付しない。なお、標本のラベル表示、集積された標本の配送及び取り扱いの詳細は、別途定める手順書に従って行う。

## 12.10 検体の保管と廃棄

試験参加施設から検体回収施設へ検体試料を搬送する際には、試料の情報を記載し回収施設およびJBCRGで保管する。この記録は当該試料・情報の提供した日から3年を経過した日までの期間保管する。また検体採取後本研究が終了するまで、採取された検体は株式会社ビー・エム・エル又は近畿大学医学部ゲノム生物学教室の検体保管庫において適切に保管する。「他の研究機関への試料・情報の提供に関する届出書」を研究計画書の記載で代用する。

当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日、又は当該研究の結果の最終報告について報告された日から5年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、保管されるが、その後研究代表者又は研究事務局は、残存検体を他の目的のために使用することなく試験終了後15年までに廃棄する。

## 12.11 測定結果の開示

トランスレーショナルリサーチは探索的であり、個人の治療にすぐに役立つ情報が得られる可能性は低い為、法律上の必要性がない限り結果開示は行わない。

# 13 Quality of Life の評価

## 13.1 背景

本研究の対象となる進行・再発乳癌は、現代の治療をもっても治癒は困難であり、治療の目的は生存期間の延長、quality of life(QOL)の維持と改善及び症状の緩和であるとされている<sup>47)</sup>。このため、進行・再発乳癌の標準治療を決めるために実施される第III相試験では、QOLを評価する必要がある。

QOLは、一般に疾病ならびに治療が健康や生活全般に及ぼす影響と定義され、機能・身体・心理・社会面といった核となる基本ドメインから構成された多領域の概念であり、評価視点として主観性が重視されている<sup>48)</sup>。近年、個々の症状や兆候といった単領域の関心事項においても、医療者による客観的評価と患者の主観的評価には大きな乖離があることが明らかとなり、より患者の主観性が重視されるようになった<sup>49)</sup>。これらを背景に、医療の分野ではQOLや症状を含め、より包括的な主観的評価としてPROの概念が確立された<sup>50)</sup>。

2012年、ASCOは“Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology”を公表し、癌の臨床試験、特に治癒の困難な進行・

再発癌の臨床試験において、患者の意思決定に役立つ情報を得るためには、PROの評価は必須であるとしている<sup>51)</sup>。

### 13.2 研究仮説と目的

HER2 陽性の進行・再発乳癌に対する治療では、CLEOPATRA 試験の結果により、トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセル併用療法の一治療としての位置づけが確立されている<sup>6-8)</sup>。同試験では、副次的評価項目として QOL が評価されている。結論として、HER2 陽性の進行・再発乳癌に対するトラスツズマブ+ドセタキセル併用療法へのペルツズマブの追加投与により、患者の症状増悪までの期間を延長する可能性が示唆され、また全般的な QOL への悪影響はなかった<sup>52)</sup>。エリブリンは主な有害事象は、好中球減少、倦怠感、末梢神経障害などであるが、重篤な有害事象の報告は少ない薬剤である。エリブリンとタキサンを直接比較したデータはないが、経口化学療法剤のカペシタビンはタキサンよりも重篤な有害事象が少なく、QOL で優ると考えられている<sup>23,24)</sup>。そのカペシタビンとエリブリンを比較した 301 試験においても QOL で優る傾向が見られた<sup>25)</sup>。このことからエリブリンはタキサンよりも QOL で優ると予想される。したがって、本研究における PRO の評価の目的は、ペルツズマブとトラスツズマブと併用する化学療法として、タキサンかエリブリンかにより QOL への影響を比較することであり、研究仮説は以下とする。

- ペルツズマブ、トラスツズマブと併用する化学療法剤として、タキサンよりもエリブリンが QOL において優る。

本研究における QOL 評価の主要な解析として、以下を実施する。

本研究における QOL 評価における主要なエンドポイントは、HRQOL (EORTC QLQ-C30 の Global Health Status) とする。

2 群間の比較には QOL スコアの minimally important difference (MID) を加味した解析を実施する。従来、HRQOL は、調査票により得られたスコア値の差や変動を、統計解析することにより議論されることが多かったが、本来得られたスコア値の差や変動に内在する臨床的な意義を解釈することが極めて重要である。MID とは、臨床的に意味のある最小のスコア値の差を意味し、近年 QOL スコアの解析手法に際して、重視されている指標である。本研究で使用する EORTC QLQ-C30 では、乳癌・肺癌患者を対象とした MID の同定結果が報告されており、5-10 ポイントが「わずかな」、10-20 ポイントが「中等度」、20 ポイント以上が「大きな」変化とされている。

本研究では、EORTC-QLQ C30 の Global Health Status の MID を 10 ポイントと規定する。各調査時点で、EORTC-QLQ C30 Global Health Status のスコアが、ベースラインより 10 ポイント以上の低下を認めた場合は「臨床的に意味のある QOL の低下イベント: QOL 低下例」、その他を場合は「QOL が維持・改善された症例」として、各調査時点における「QOL の維持・改善率」を算出する。群間の比較には、登録後 1 年以内に発生した QOL 低下例の割合の差を用いる。各群の登録後 1 年までの累積 QOL 低下割合を Kaplan-Meier 法により求め、群間差及び信頼区間を求める。

末梢神経毒性はタキサン治療において頻発して、治療後も遺残する副作用として知られている。エリブリンにも末梢神経毒性があることが知られている。エリブリン+トラスツズマブの第 2 相試験では Grade3/4 の末梢神経障害は 26.9% であり高頻度であった。CLEOPATRA の HP-D 群の Grade3 以上の末梢神経障害は 2.7% と報告されている。CLEOPATRA では、Grade3 以上の末梢神経障害の発生で、DOC 投与がその後中止だったがエリブリンの試験では、休薬・減量対応であったことによる可能性がある。エリブリンの試験では、

「末梢神経障害」、「alopecia」に限り、減量・休薬による回復を細かく精査することをプロトコールで規定しており、患者さんの全ての visit で調査することになっていて、他の AE 以上に意識高く、細かく調査されたため高頻度となった可能性が考えられる。一方、トラスツズマブ+ペルツズマブ+パクリタキセル併用の第 2 相試験では Grade1/2 の末梢神経障害は 79%、Grade3/4 で 3%であった。この試験では Grade2 の末梢神経障害で治療休薬となっている。試験毎に違う対象で異なる休薬基準の神経毒性を比べることは困難と考える。

また、エリブリン試験での Grade3/4 の末梢神経障害の発生時期は、レンジの幅あるが中央値:568 日、約 20 カ月でその Grade3/4 の期間は中央値 23 日であり、通常の減量・休薬で 13/14 症例が回復していることから、エリブリンによる末梢神経障害が可逆性の可能性も示唆されている。タキサンによる末梢神経毒性は持続することが知られ、治療中のみならず、治療後の QOL を低下させる原因となる。したがって神経毒性については QOL 調査とは別に PRO-CTCAE、PNQ を用いて各薬剤の評価を組み入れる。

### 13.3 評価尺度

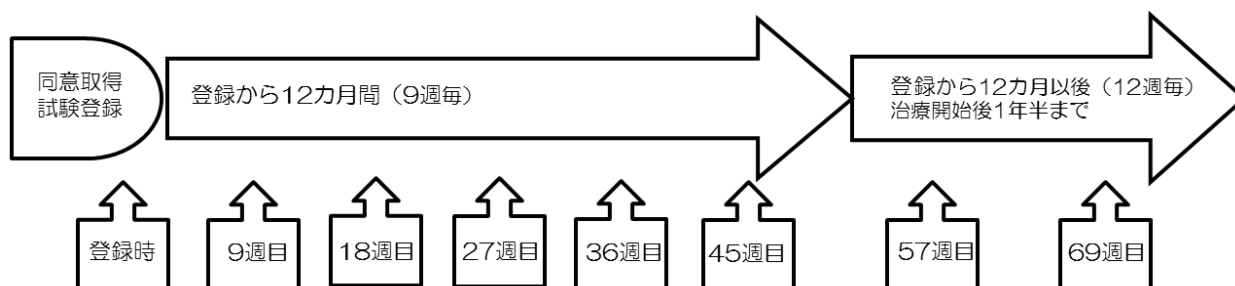
QOL の評価尺度として、本研究では以下の調査票を用いる (Appendix)

- (1) EORTC QLQ-C30(The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30):  
がん臨床試験で一般的に用いられる HRQOL 尺度(30 項目)
- (2) EORTC QLQ-BR23 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR23):乳癌疾患特異的 HRQOL 尺度(23 項目)
- (3) EQ-5D-5L(EuroQOL 5 Dimension):簡易型の HRQOL 尺度として、また医療経済評価における 効用値測定目的に用いる(5 項目+VAS)
- (4) QOL の予期に関する質問: 今後の QOL の予期を問うオリジナル尺度(1 項目)
- (5) 推移の質問:MID(Minimally important difference)の解析に必要な主観的アンカー情報として用いる。  
EORTC QLQ-C30 の各ドメインを代表する項目、及び全体的な健康状態の変動を問うオリジナル尺度(6 項目)
- (6) 患者選好: 治療の有害反応に関して、患者の選好を問うオリジナル尺度

### 13.4 評価時期と許容期間

評価の間隔は CT 検査(初めの 12 カ月は 9 週毎でその後は 12 週毎を予定)に合わせて行う。  
評価期間は、治療開始日から治療開始後 1 年半までとし、研究治療中止時に最終の QOL 評価を実施する。  
研究治療中止後及び、治療開始 1 年半を経過した後は調査を行わない。

#### 【PRO・QOL 評価の時期シエマ】



\* その他、研究治療中止時に QOL 評価を実施する。

ただし、研究治療中止日より以前、2週間以内に QOL 評価が実施されている場合は、QOL 評価の必要はない。

各調査時点による評価の許容期間は以下とする。

- (1) 登録時の調査: 同意取得後～ランダム割り付けされたプロトコール治療が開始されるまで。  
注: ランダム割り付け結果の影響を考慮し、ベースラインの調査は割り付け結果を伝える前に終了していることが望ましい。しかし、時間的な余裕が無い等、やむを得ない場合は割り付けされた研究治療開始までの調査を許容する。
- (2) 治療開始から 12 カ月間(9 週毎: 9、18、27、36、45 週目)の調査: 該当日の前後 2 週間
- (3) 治療開始から 12 カ月以後、治療開始後 1 年半まで(12 週毎: 57、69 週目)の調査: 該当日の前後 4 週間
- (4) 研究治療中止時の調査: 該当日の後 4 週間以内で次治療に入る前。

### 13.5 調査方法

#### 13.5.1 調査票の実施医療機関への配布

登録時から 12 カ月間に使用する調査票は、あらかじめ実施医療機関に配布した調査票を用いる。登録時から 12 カ月以後の調査票は、調査予定日のおよそ 2 カ月前をめぐり、研究事務局又はデータセンターから研究責任医師/分担医師に調査票を郵送配布する。

#### 13.5.2 調査の手順

登録時の調査は、ランダム割り付け結果が心理面に及ぼす影響を考慮し、割り付け結果を伝える前に終了していることが望ましい。しかし、時間的な余裕が無い等、やむを得ない場合は割り付けされた研究治療開始までの調査を許容する。

研究責任医師/分担医師あるいはこれに準じる医療従事者[看護師、CRC(臨床試験コーディネーター: Clinical Research Coordinator)等、以下担当者]は、QOL の調査対象患者へ調査票を配布して各時点での記入及び提出を依頼する。外来にて調査を行う場合は、診察前に診察室とは別の静かな部屋で記入してもらうのが望ましい。

調査票の提出は、担当者が定められた時期に調査票を回収しデータセンターに郵送する。対象患者がデータセンターに直接郵送により提出してもよいが、その場合は担当者が実施及び提出状況を確認する。

患者の病状の悪化等により患者本人が調査票に記入できない場合は、担当者や家族を含む第三者が調査票を読み上げて調査票に記入することも可とする。ただし、この場合はその旨を調査票に記載する。

#### 調査票送付先

一般社団法人 JBCRG データセンター

〒606-8305 京都府京都市左京区吉田河原町 14 京都技術科学センター1F 4 号室

TEL: 075-751-0330

#### 13.5.3 欠測理由の調査

「13.4 評価時期と許容期間」を超え、当該対象患者から調査票の返送がない場合、症例登録センター/データセンターは担当医に調査票の配布状況、対象者の健康状態等、欠測の理由を調査する。

欠測理由は以下に分類し、QOL 評価の解析報告書及び研究結果の公表(学会発表、論文等)に記載する。

- (1) 対象者の病状の悪化
- (2) 対象者の死亡
- (3) 対象者の調査拒否
- (4) 対象者の記入・送付忘れ・紛失
- (5) 対象者の要因による、上記以外の理由
- (6) 担当者から対象者への調査票の配布忘れ

### 13.6 QOL データの解析計画

#### 13.6.1 主要な解析

QOL データの解析時は別途解析計画書を作成するが、本研究における QOL 評価における主要なエンドポイントは、HRQOL (EORTC QLQ-C30 の Global Health Status) とする。

2 群間の比較には QOL スコアの minimally important difference (MID) を加味した解析を実施する。従来、HRQOL は、調査票により得られたスコア値の差や変動を、統計解析することにより議論されることが多かったが、本来得られたスコア値の差や変動に内在する臨床的な意義を解釈することが極めて重要である。MID とは、臨床的に意味のある最小のスコア値の差を意味し、近年 QOL スコアの解析手法に際して、重視されている指標である。本研究で使用する EORTC QLQ-C30 では、乳癌・肺癌患者を対象とした MID の同定結果が報告されており、5-10 ポイントが「わずかな」、10-20 ポイントが「中等度」、20 ポイント以上が「大きな」変化とされている。

本研究では、EORTC-QLQ C30 の Global Health Status の MID を 10 ポイントと規定する。各調査時点で、EORTC-QLQ C30 Global Health Status のスコアが、ベースラインより 10 ポイント以上の低下を認めた場合は「臨床的に意味のある QOL の低下イベント: QOL 低下例」、その他を場合は「QOL が維持・改善された症例」として、各調査時点における「QOL の維持・改善率」を算出する。群間の比較には、登録後 1 年以内に発生した QOL 低下例の割合の差を用いる。各群の登録後 1 年までの累積 QOL 低下割合を Kaplan-Meier 法により求め、群間比較にはログランク検定を実施する。また治療レジメンを層別因子とした Cox proportional hazards model を用い、ハザード比と 95%CI を算出し、群間の比較を実施する。

#### 13.6.2 その他の解析

EORTC-QLQ C30 の Global Health Status の MID を閾値とした Time-to-event 解析を実施し、群間の比較を行う。EQ-5D は、医療経済評価に用いる。

### 13.7 調査予定患者数と将来計画

QOL の評価は本研究参加の実施医療機関で実施する。QOL 調査の実施医療機関において、本研究に登録された全患者を対象に可能な限り QOL 評価を実施する。

QOL 評価の解析結果は、学会発表あるいは論文等により公表する。

## 14 緊急報告について

### 14.1 妊娠時の報告

研究責任医師/分担医師は、妊娠を知り得てから 24 時間以内に下記の緊急連絡先に口頭又は文書で報告し、詳細な追加報告は文書にて、原則 3 日以内に行う。

患者の妊娠が認められた場合、投与を中止すべきである。

## 14.2 重篤な有害事象の報告

有害事象の評価には CTCAE Ver.4.0-JCOG を用いる<sup>53)</sup>

研究責任医師は、侵襲を伴う試験において被験者に以下に定める「重篤な有害事象」が発生した場合には、速やかに研究代表医師及び JBCRG 事務局に報告しなければならない。

報告内容は、健康被害の発生日、重篤と判断した理由、試験との因果関係、経過等とし、報告書式は所属施設様式及び臨床研究法に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」とする。当該有害事象発生を知ってから 72 時間以内に報告する。

各実施医療機関の長への報告は、それぞれの実施医療機関の規定に従って、研究責任医師の責任において適切に行う。

重篤な有害事象に関する追加情報を得た場合、初回報告時と内容が変わる場合にも、研究代表医師及び JBCRG 事務局に報告する。

### 14.2.1 重篤な有害事象

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 入院又は入院期間の延長が必要となるもの(原病の悪化による入院、あらかじめ予定された入院は除く)
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

入院は理由の如何を問わず、重篤な有害事象に該当するため、緊急報告の対象となることに留意する。

ただし、最終プロトコル治療日から、プロトコルに規定された日又は31 日以降に発生した有害事象(死亡を含む)のうち、治療との因果関係が否定できるものは報告の対象外とする

### 14.2.2 研究代表医師及び JBCRG 事務局の対応

研究代表医師は、有害事象の重篤性、因果関係の有無及び予期性について判定する。また被験者新規登録の中断等の措置についても、必要に応じて実行委員会と協議し、その結果を速やかに JBCRG 事務局へ報告する。

JBCRG 事務局は、参加施設の研究責任医師、データセンター、JBCRG 代表理事、JBCRG 臨床試験担当理事、JBCRG 臨床試験検討委員会の委員長と副委員長、JBCRG 常任理事および進行中の他試験における研究代表者及びエーザイ株式会社へ、所定の書式で速やかにその旨を連絡する。またその際、疑義がある者は、事務局を通して解決する。研究代表医師は、重篤な有害事象が本試験に起因することが否定できない場合、事務局を通じて全参加施設の研究責任医師に周知徹底する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者への報告を適切に行う。

### 14.2.3 認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師は、重篤な有害事象が本試験に起因することが否定できない場合、臨床研究法に従い、認定臨床研究審査委員会に定められた期間内に報告し、その審査結果(写)を JBCRG 事務局に提出しなければならない。なお、追加情報を得た場合も同様に扱うこととする。

研究代表医師は、必要に応じて独立データモニタリング委員会(以下 IDMC)に①臨床試験の継続の適否、②有害事象の評価、③計画の変更について意見を聴くことができる。IDMC の評価に基づき臨床試験検討委員会に審議を依頼し、実施計画書、説明同意文書の改訂を行う。

## 15 診断基準及び病期・病型分類

### 15.1 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。

※詳細は「30.関連資料」に記載

### 15.2 ホルモン受容体発現状況・HER2 発現状況の判定

ER 又は/かつ PgR 陽性をホルモン受容体陽性とする。

HER2発現状況について、Immunohistochemistry (IHC)法及び、*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 2013年更新版に従うこととする。

※詳細は「30.関連資料」に記載

## 16 効果判定と評価項目の定義

### 16.1 効果判定基準

治療中の腫瘍縮小効果の評価は基本的に RECIST v1.1<sup>58)</sup>に準じて行う。

※詳細は「30.関連資料」に記載

### 16.2 評価項目の定義

※詳細は「30.関連資料」に記載

## 17 データ収集の方法

### 17.1 データの記入(又は入力)方法

本研究で用いるeCRFと提出期限は以下のとおりとする。

(1) 症例登録票:症例登録センター/データセンターに FAX、又は eCRF 登録

#### 【連絡先】

一般社団法人JBCRG事務局:

〒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

E-mail: [office@jbcrg.jp](mailto:office@jbcrg.jp)

研究代表医師:

神奈川県立がんセンター 乳腺外科 山下 年成

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾2-3-2

TEL: 045-520-2222

FAX: 045-520-2202

E-mail: [yamashita.0610h@kanagawa-pho.jp](mailto:yamashita.0610h@kanagawa-pho.jp)

- (2) eCRF: 本研究に登録された全ての患者を対象として研究完了まで、研究の進捗にあわせてデータセンターへ提出を行う。CRC が記入あるいは入力を行う場合には研究責任医師/分担医師の確認を得る。提出するデータの内容、提出の手段及び提出時期を以下に示す。

No.	種類	ツールの配布手段/時期	提出手段/時期
1	症例登録票	報告書式は研究責任医師/分担医師あるいはCRCへ予め郵送	FAX報告又はeCRF登録 治療開始予定日から14日前以内
2	症例報告書 (患者背景)	(eCRFに含まれる)	eCRF入力 症例登録後1カ月以内
3	症例報告書 (治療終了時)	(eCRFに含まれる)	eCRF入力 治療中止日又は終了後1カ月以内
4	症例報告書 (フォローアップ)	(eCRFに含まれる)	eCRF入力 観察期間終了後1カ月以内
5	重篤有害事象連絡	報告書式は研究責任医師/分担医師あるいはCRCへ予め郵送	eCRF入力 FAX報告又はeCRF登録 14.2.3緊急報告の報告期限を参照。

## 17.2 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、提出されないデータの督促、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モニタリングのための資料を作成し、統計解析のための解析用データセットを作成する。

## 18 原データの特定・原資料の直接閲覧

### 18.1 原データの特定

下記のを原データと特定する。なお、eCRF システム上で、例えば原資料に記載のない情報の研究責任医師/分担医師コメントは原データと特定する。その他の詳細は、別途定めるモニタリング手順書で規定する。

- (1) 研究責任医師/分担医師によるコメント
- (2) 採血記録の特記事項
- (3) 投与状況: 休薬又は投与量変更(減量基準に該当あるいは投与量の再計算)理由、治療開始予定日延期理由及びスキップ時の中断薬剤とその理由
- (4) 病変の観察: 標的病変[詳細部位及び長径(リンパ節転移は短径)], 非標的病変(病変の有無及び詳細部位)、新病変(病変の有無、詳細部位)、腫瘍縮小効果判定及び最良総合効果
- (5) 有害事象: 臨床検査値の異常変動の判定、重篤度、有害事象等の重症度判定、因果関係の判定、転帰及び回復/軽快日
- (6) 心電図検査: 異常所見の有無及びその内容
- (7) 胸部 X 線検査: 異常所見の有無及びその内容
- (8) 頭部 CT/MRI: 異常所見の有無及びその内容
- (9) 研究の終了 : プロトコール治療中止理由及び死亡報告(治療及び薬剤との因果関係)

## 18.2 原資料の直接閲覧

実施医療機関の長及び研究責任医師は、モニタリングや監査、あるいは認定臨床研究審査委員会(CRB)及び規制当局による調査が実施される際には、モニターや監査担当者の求めに応じ、研究に関連する原資料の全てを閲覧に供じなければならない。原資料の直接閲覧にあたっては、患者の個人情報保護されるべく必要な措置を講ずる

## 19 記録の保存

本研究のデータは、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日、又は当該研究の結果の最終報告について報告された日から5年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。保管期間経過後、廃棄する場合は、匿名化した後廃棄する。

## 20 統計的事項

統計解析は別途作成する統計解析計画書に従って実施する。

### 20.1 目標症例数の設定根拠

本研究の目的は、対照のトラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用群に対して試験群(トラスツズマブ+ペルツズマブ+エリブリン併用群)が非劣性(期待 HR:1.00)であることを証明することである。

CLEOPATRA 試験よりステージ4(手術不能乳癌)で試験に入る症例が50%(期待 PFS 18カ月)、術後トラスツズマブを含んだ術前後治療を実施して実施して再発して試験に入る症例が50%(期待 PFS 16カ月)と推定した。HER2 陽性症例において先に T-DM1 が実施された2次治療の期待 PFS は2次治療を対象とした PHEREXA 試験(ASCO2016)においてペルツズマブ+トラスツズマブ+カペシタビンの PFS:11.1カ月より11カ月と推定した。

1次治療と2次治療の割合を6:4と推定し、期待 mPFS は14.2カ月と算出した(表1)。非劣性マージン1.33、有意水準(両側)0.05、検出力80%、登録期間2年9カ月、追跡期間2年で必要イベント387例、必要症例数、458例。脱落、不適格を考慮して両群で480例を予定している。

本試験では、非劣性許容域上限(マージン)HRとして1.33と1.25を用いる。解析の手順として最初に1.33を用いて非劣性の検討を行い、上限値1.33における非劣性が証明されたとき、上限値1.25を用いた非劣性検討に進む。試験治療群が標準治療群に対し非劣性であることが証明できた場合、非劣性の比較における許容域がHR1.25を下回る場合には、試験群であるトラスツズマブ+ペルツズマブ+エリブリン併用群が標準治療のひとつとなりうるかと判断する。非劣性の1.25を下回る場合は、優越性検定を実施し、優越性が証明できればトラスツズマブ+ペルツズマブ+エリブリン併用療法が標準治療であるトラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサンに変わって推奨される治療と考えられる。非劣性の比較においてHRの信頼区間上限が許容域上限のHR1.33を下回るが1.25を下回らない場合には、治療選択肢の一つとして判断し、副次評価項目であるQOLが優れていた場合は、試験治療は、推奨できる治療選択肢と判断する。さらに毒性プロファイルなどなど考慮したうえで、試験治療が標準治療のひとつとなりうるか検討する。非劣性が証明できなかった場合、又は非劣性であっても安全性のエンドポイントで試験治療がless toxicであること(統計学的有意差の有無ではなく、毒性の臨床的・総合的な比較考量に基づくもの)が示されなかった場合には、対照群であるトラスツズマブ+ペル

ツズマブ+タキサン併用群が引き続き有用な治療法であると結論する。解析の実施に先立ち、統計解析計画書を作成し、解析の詳細な情報を記載する。

表 1: 症例数設計の根拠となる期待 PFS

	1次治療(60%)	2次治療(40%)
StageIV (50%)	18 カ月	11 カ月
再発(50%)	16 カ月	11 カ月

上記期待PFS、割合より、期待mPFSは14.2カ月と算出。

## 20.2 患者の取り扱い

本研究に登録された患者について、以下の解析対象集団で有効性及び安全性を解析する。ただしプロトコール不遵守等が判明した場合には、研究代表者が必要に応じて独立データモニタリング委員会の協力を得て、当該患者の採否を決定した上で解析する。

### (1) ITT の原則に従った解析対象集団 (Intent-To-Treat Population)

本研究に登録された全患者からなる解析対象集団とし、患者背景情報及び有効性の主要な解析対象集団とする。

### (2) 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)

登録患者のうち、割り付け通り試験を開始し、何らかのデータが得られているすべての患者とする。ただし、何らかの理由により患者データを見直した際、登録前の客観的データが本研究の選択基準を満たしていなかった患者及び登録後治療前に同意が撤回された患者は除外する。詳細は解析計画書にて定義する。投与スケジュールなどにおいて逸脱例が多い場合、プロトコール治療に遵守した症例を対象に、より治療効果の頑健性を持たせた解析データを得る目的で、PPS(Per-protocol set)を定義できる。

### (3) 安全性解析対象集団 (Safety Population)

本研究で、抗悪性腫瘍薬が1回でも投与され、安全性に関する観察・検査が投与後に1回でも実施された患者からなる解析対象集団とし、安全性の解析対象集団とする。

## 20.3 主たる解析

本研究の主たる解析は、主要評価項目である担当医師判定の PFS に関して、対照のトラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用群に対して試験群(トラスツズマブ+ペルツズマブ+エリブリン併用群)が非劣性であることを証明する。主たる解析対象集団を ITT として、割り付け調整因子を共変量に入れた Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比及びその両側 95%信頼区間を推定する。PFS の生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値及びその 95%信頼区間を求める。さらに非劣性の 1.25 を下回る場合は、優越性検定を実施することとする。

## 20.4 副次的評価項目の解析等

副次的評価項目のうち、全生存期間及び奏効期間、nMFS といった time to event の評価項目については、主要評価項目の解析方針に従う。ただし、仮説検定は探索的な位置づけとなるため、必要に応じて通常のログランク検定の結果のみを報告する。

奏効率は、群間差の点推定値とその片側 95%信頼区間を推定する。必要に応じてカイ二乗検定の結果を報告する。各種臨床病理学的背景因子と有効性及び有害事象発現との相関等を検討するが、その詳細は解

析計画書に定める。有害事象は、CTCAE、PRO-CTCAE の Grade に基づいて治療群毎に頻度集計を行う。Grade 3 以上の発現割合についても群間比較を行う。心機能障害は、うっ血性心不全の発現、LVEF 値及び上記に定義された LVEF の低下率に関して群間比較を行う。

## 20.5 統合解析とデータの 2 次利用

本試験と同様のコンセプトで実施されている臨床試験については、共同研究運営組織及び各試験グループと協議の上、患者個別データ[individual patient data(IPD)]を統合する形での統合解析の実施を予定する。

研究運営組織は、本試験で得られたデータについて、JBCRG の該当する委員会（臨床試験委員会など）の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。

## 21 倫理的事項

### 21.1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会誌）及び「臨床研究法」（平成29年法律第16号）ならびに関連通知に従って本試験を実施し、ICH-GCPに準拠する。なお、本研究では体細胞遺伝子変異のみ検討することから「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」には該当しない。

「ヘルシンキ宣言」（日本医師会誌）：<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>

「臨床研究法」：<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

本試験の開始に先立ち、研究代表医師は、本試験実施について、認定臨床研究審査委員の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出しなければならない。

2021年6月30日以降は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠する。

### 21.2 説明と同意

患者登録に先立って、研究責任医師/分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

#### 説明する内容

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本研究が臨床試験であり、JBCRG が実施する研究であること：認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先
- 3) 本試験のデザインおよび根拠
- 4) プロトコール治療の内容
- 5) プロトコール治療により期待される効果
- 6) 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
- 7) プロトコール治療終了後の後治療も適切に行われること
- 8) 費用負担と補償
 

治療にかかる費用の説明、健康被害が発生した場合に受けることができる補償（一般診療での対処に準ずることなど）についての説明
- 9) 代替治療法
 

本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
- 10) 予想される利益と可能性のある不利益について

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明

11) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など施設訪問監査の受け入れに関する説明

12) 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

13) 人権保護

氏名などの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

14) 利益相反について

15) データの二次利用

JBCRG の委員会が承認した場合に限り、本試験で得られたデータを国内や海外で二次利用（附随研究、メタアナリシスなど）する可能性があること

16) 研究に関する情報公開の方法

当該臨床研究は厚生労働省が整備するデータベース（以下「JRCT」(Japan Registry of Clinical Trials: <https://jrct.mhlw.go.jp/>) という。) に記録され、公表されていること。また、臨床研究の結果についても JRCT において公表されること

17) 質問の自由

研究責任医師、試験内容に関する相談窓口、試験の研究代表医師・研究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の説明

18) 医薬品等製造販売業者等の関与の有無とその内容

19) 附随研究用の検体採取について

説明文書に重大な改訂があった場合、研究責任医師/分担医師は研究期間中の研究対象者に対して再度説明し、研究参加の継続について自由意思による同意を本人から得る。なお、重大な改訂とは、新たな有害事象の情報又は当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報、研究対象者の研究への継続参加の意思に影響を与える情報等の改訂を指す。

## 21.3 個人情報の保護

登録患者の氏名は参加施設から研究運営組織へ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例番号、患者識別コードを用いて行われる。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、本試験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。

### 21.3.1 個人情報の利用目的と利用項目及び利用方法

#### (1) 利用目的

本研究が安全に正しく行われている事を確認することを目的に、研究事務局あるいは業務委託先により必要な範囲内において、当該患者に関する試料・情報等個人情報を閲覧することがある。

#### (2) 利用項目

患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

患者識別番号(実施医療機関にて付与)、生年月、病理検体番号(必要時)。

すなわち、患者の氏名等、上記以外の個人情報が実施医療機関からデータセンター及び研究運営組織へ知られることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、又はマスキング等判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

### (3) 利用方法

eCRF の記入データに基づいた中央モニタリングと施設訪問により直接カルテ・診療記録等データを閲覧する場合とがあるが、これらモニタリングや監査等の目的で個人情報に触れたとしても、契約書や守秘義務によってそれらの情報が外部に流出する恐れはない。

## 21.4 安全性管理責任体制

個人情報の利用に当たっては、情報流出のリスクを最小化すべく実施医療機関の規定に従って各種安全管理対策を講じる。

## 21.5 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限り、プロトコールを遵守し、臨床研究法、及び標準業務手順書等に従って実施する。

プロトコール遵守にあたっては、試験薬の適正な服薬を被験者に指導し、試験期間を通じて、被験者の服薬遵守状況を確認し、記録する。

## 21.6 認定臨床研究審査委員会への申請及び実施計画の届出

### 21.6.1 研究開始時の承認

本試験の実施に際しては、本プロトコールおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することについて、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画の提出、jRCT への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCT への登録に対して責任を負い、研究事務局はこれらの各申請手続きを支援する。

### 21.6.2 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師は、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、一年ごとに、当該期間満了後 2 月以内に、特定臨床研究の実施状況について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、研究代表医師は、その旨を、速やかに、他の研究責任医師に情報提供する。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究代表医師に対し意見を述べたときは、研究代表医師は、当該意見を尊重して必要な措置をとらなければならない。

## 22 試験の費用負担及び健康被害補償

### 22.1 試験参加者の費用

本試験の診療内容は通常の診療と同様であり、プロトコール治療は既承認の薬剤を使用し日常診療の範囲で行われる。したがって、試験期間中の薬剤、検査を含む診療費はすべて試験に参加する患者の保険診療及び自己負担によって支払われる。なお、本試験参加に対する被験者への謝礼等はない。

## 22.2 補償について

本試験期間中に有害事象が発現した場合、研究責任医師/分担医師は速やかに必要な対応(検査、治療、試験中止など)を行い、被験者の安全の確保に努める。その際、保険診療の範囲内での最善の医療を提供するものとする。担当医師は、賠償責任に備え、本試験開始前に賠償責任保険に加入する等の必要な措置をとるものとする。

## 22.3 研究参加に伴う負担・リスク及び利益

本研究で用いられる薬剤は、全て保険適応承認が得られており、いずれの治療法も保険診療の対象である。研究期間中の薬剤費を含む診療費は、全て患者の保険及び患者の自己負担で支払われる。したがって、日常診療と比べて、患者が本研究への参加で得られる経済上の利益はない。

不利益としては、「背景と研究計画の根拠」の各章に記載された、今まで実施された臨床試験で認められた有害事象の発生が想定され、場合によっては治療関連死に至ることも考えられる。しかしながら、日常診療でも同様に起こりうることであり、本研究に参加した理由で変わるものではない。

## 23 試験実施計画書の改訂

### 23.1 試験実施計画書の改訂

独立データモニタリング委員会(IDMC: Independent Data Monitoring Committee)の勧告等により、本試験中に試験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、共同研究運営組織と協議して試験実施計画書を変更し、臨床試験検討委員会の承認後、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認を得る。速やかに変更内容とその理由を研究責任医師に文書により報告する。

### 23.2 試験実施計画書作成記録

2016年4月24日 プロトコールコンセプトシート JBCRG 臨床試験検討委員会 承認  
 2016年5月28日 プロトコールコンセプトシート JBCRG 理事会 承認  
 2017年6月21日 第1.0版 JBCRG バイオマーカー委員会 承認(トランスレーショナルリサーチ部分)  
 2017年6月27日 第1.0版 JBCRG 臨床試験検討委員会 承認  
 2018年10月12日 第1.1版 JBCRG 臨床試験検討委員会 承認  
 2019年1月28日 第1.1版 認定臨床研究審査委員会 承認  
 2019年7月22日 第1.2版 JBCRG 臨床試験検討委員会 承認  
 2019年9月30日 第1.2版 認定臨床研究審査委員会 承認  
 2019年11月5日 第2.0版 JBCRG 臨床試験検討委員会 承認  
 2020年1月20日 第2.0版 認定臨床研究審査委員会 承認  
 2020年9月24日 第3.0版 JBCRG 臨床試験検討委員会 承認  
 2020年11月16日 第3.0版 認定臨床研究審査委員会 承認  
 2022年3月29日 第3.1版 理事会 承認  
 2022年6月13日 第3.1版 認定臨床研究審査委員会 承認  
 2023年12月25日 第3.2版 理事会 承認  
 2024年2月14日 第3.2版 認定臨床研究審査委員会 承認  
 2025年7月15日 第3.3版 理事会 承認

2025年9月8日 第3.3版 認定臨床研究審査委員会 承認

## 24 モニタリング・監査

### 24.1 モニタリング

本研究が安全に、かつ研究実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、研究事務局及び再委託先によりモニタリングが行われる。

モニタリングは、症例登録センター/データセンターに集積される eCRF の記入データに基づいて行われる中央モニタリングと施設訪問によるモニタリングを実施する。また、実施にあたっては、本研究のモニタリング手順書に従うものとする。

### 24.2 監査

本試験に参加する患者の倫理性の担保、臨床試験の品質の向上を目的として、本試験が臨床研究法、ICH-GCP、ヘルシンキ宣言、試験実施計画書及び標準業務手順書等に従って実施されているかを確認する。

JBCRG 臨床試験管理委員会委員長から指名を受けた監査担当者が、試験開始時、試験実施中、試験の終了時又は試験データの入力、解析、総括報告書作成終了時など、最も適切と判断された時期及び頻度で監査を実施する。

### 24.3 プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

また、研究責任医師は研究計画書に適合していない状態(以下「不適合」という。)であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に不適合報告をする。特に重大なものが判明した場合には、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴かなければならない。不適合報告には、統一書式7を用いる。

#### 【違反 violation】

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- (1) 研究のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- (2) 研究責任医師/分担医師/施設に原因がある
- (3) 故意又は系統的
- (4) 危険又は逸脱の程度が著しい
- (5) 臨床的に不適切である

#### 【逸脱 deviation】

「違反」及び「許容範囲」にも該当しない逸脱。特定の逸脱が多く見られた場合は、論文公表の際に記載することが望ましい。

#### 【許容範囲 acceptable deviation】

試験グループと研究事務局の間で事前に、又は事後的に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

## 25 研究の品質管理及び品質保証

### 25.1 品質管理

研究責任医師は、データの正確性、一貫性、完全性及び信頼性を確保する為、下記内容を管理する。

- (1) 研究責任医師は、研究開始にあたって研究実施計画書の正確な理解及び判定・評価の標準化を目的として、スタッフ等を対象に実施計画書等を十分に説明する。
- (2) 研究責任医師/分担医師は、研究実施計画書に従って症例報告書を作成する。なお、研究実施計画書から逸脱した行為があった場合には、その内容と理由を診療録等に記録する。
- (3) eCRF 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。原資料と何らかの矛盾がある場合には、その理由を診療録等に記録する。
- (4) 研究責任医師/分担医師は、適格・除外基準の違反を排除するため、登録患者背景を十分確認した後に登録する。
- (5) データセンターでは登録患者の適格性を確認する。

### 25.2 品質保証

- (1) 研究責任医師は、研究開始にあたって研究実施計画書の正確な理解及び判定・評価の標準化を目的として、スタッフ等を対象に実施計画書等を十分に説明する。
- (2) 研究運営組織は、研究実施計画書、標準業務手順書に準拠して行われているか否かを、通常のモニタリング及び研究の品質管理業務とは独立・分離して評価する為、監査を実施する。
- (3) 監査担当者は、本研究の監査に関する手順書及び監査計画書に従い、実施医療機関を監査する。

## 26 臨床試験の終了と早期中止

### 26.1 試験の中止

独立データモニタリング委員会の勧告等により本試験中に中止せざるを得ない理由が生じた場合、研究代表者は速やかに各施設の研究責任医師に試験の中止及びその理由を文書により報告する。

研究責任医師は、独立データモニタリング委員会の勧告等臨床研究を中止する場合、中止日から 10 日以内に、認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に様式第四 特定臨床研究中止届書を用いて届け出る。また研究対象者に適切な措置を講じる。必要に応じて研究対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。中止届を提出した場合も、臨床研究が終了するまでの間、疾病等報告、定期報告等を行う。なお中止後の臨床研究の終了時期は、研究対象者の措置を終え、研究が終了するときをいう。

### 26.2 試験の終了

研究責任医師は試験終了時には下記の報告を行う。

#### 26.2.1 主要評価項目報告

主要評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則1年以内に主要評価項目報告書を作成し、速やかに実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会に報告し、厚生労働大臣へ届け出る。

#### 26.2.2 総括報告書および概要書

すべての評価項目に係るデータの収集をおこなうための期間が終了してから原則1年以内に総括報告書および概要書を作成し、速やかに実施医療機関の管理者および認定臨床研究審査委員会に報告し厚生労働大臣へ届け出る。総括報告書には以下の事項を含め、作成する。

- 1) 臨床研究の対象者の背景情報(年齢、性別等)
- 2) 臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報(対象者数の推移等)
- 3) 疾病等の発生状況のまとめ
- 4) 主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

総括報告書の概要の提出は、別紙様式第1で提出する。総括報告書の概要は、jRCTにおける研究結果の概要を登録したものでも差し支えない。総括報告書の概要には、以下の書類を添えて提出する。

- 1) 研究計画書(最終の改訂版)
- 2) 説明同意文書(最終の改訂版)
- 3) 統計解析計画書(ある場合)

なお、研究計画書の、個人情報保護や知的所有権の保護の観点から公表を留保する必要がある部分は、当該部分の内容がわからないように、塗りつぶし上で公表することを可とする。

なお、総括報告書の概要を、jRCTに記録した日が終了日であることから、研究責任医師は、終了届書(別紙様式1 終了届書)を厚生労働大臣と地方厚生局に届け出る。

### 26.3 中間解析による無益中止

中間解析を行い、本試験の継続が無益と判断される場合は研究を中止とする。

中間解析は PFS イベントが 80 イベント発生した時点で、試験治療群(トラスツズマブ、ペルツズマブ、エリブリン併用群)が最終解析において対照群に対して 1.33 の非劣性が達成できる見込みが少ない(5%以下)と判断される場合は無益中止とする。

## 27 特記事項

### 27.1 利益相反

本試験の計画、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、金銭及び個人の間接的関係を含む。本試験の研究代表医師は JBCRG が作成の「乳癌臨床研究の利益相反状態開示に関する指針」、「実施細則」改訂版及び臨床研究法に従い、利益相反管理基準を作成し、各研究機関に、利益相反申告者(各研究責任医師、研究分担医師、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者等)の確認を依頼し、結果に基づき作成した利益相反管理計画と共に、認定臨床研究審査委員会での審議を受けるものとする。

また、利益相反申告者に新たな関与が生じた際は、所属機関での確認後、利益相反管理計画に変更が必要な場合は、すみやかに、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこととする。

なお、利益相反管理計画に変更がない場合でも、研究代表医師は、年に一度、状況について確認の上、定期報告において報告し、研究の透明性・公正性を保つ。

利益相反申告者に企業等との関与が生じた場合、個人 COI は実施計画書および説明文書には記載せず、実施計画書の別紙または JBCRG ウェブサイトにて公開する。

## 27.2 研究資金源

本研究は、エリプリンの製造販売業者であるエーザイ株式会社と JBCRG との共同研究契約に基づいて提供される共同研究経費を資金源として実施する。また、研究参加実施医療機関には、研究運営組織を通じて研究費が支払われる。

## 27.3 研究の公平性(利益相反)

本研究は、エーザイ株式会社と JBCRG とが共同研究契約に基づき両者が責任を分担して実施する共同臨床研究である。

研究運営組織がそれぞれの責任において実施するが、エーザイ株式会社は本研究の公平性を担保するため、本研究の実実施計画(解析計画を含む)の策定、総括報告書の承認及び情報提供には関与するが、以下の業務には関与しない。

- (1) 参加実施医療機関の倫理審査委員会、あるいは認定臨床研究審査委員会及び契約関連の手続
- (2) 参加実施医療機関への直接閲覧及び監査
- (3) 参加実施医療機関の倫理審査委員会、あるいは認定臨床研究審査委員会及び研究者への安全情報報告の手続き
- (4) 研究期間中の本研究のデータベースへのアクセスや登録
- (5) データマネジメント業務及び解析の実行
- (6) IDMC の業務
- (7) 総括報告書の作成
- (8) 研究参加実施医療機関への研究費の支払い

また、トラスツマブ及びペルツマブの製造販売業者である中外製薬株式会社、ドセタキセルの製造販売業者であるサノフィ株式会社、パクリタキセルの製造販売業者であるプリストル・マイヤーズスクイブ株式会社は本研究には関与しない。

## 27.4 委託業務

本研究は、エーザイ株式会社と JBCRG との共同研究契約に基づいて実施する。JBCRG は、本研究の全部又は一部をエーザイ株式会社の事前の書面による承諾を得た第三者に委託することができる。この場合、JBCRG は、委託先との間の契約において、JBCRG の義務と同等の義務を委託先に負わせるとともに、委託先による義務の履行について、エーザイ株式会社に対しての一切の責任を負う。

## 28 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。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(試験の紹介及び症例報告等を含む)を外部に発表する場合には、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)を研究運営組織に届け出て、承諾を得るものとする。本試験の研究結果によって生じる特許、その他の知的財産に関する権利は研究運営組織である JBCRG 又はエーザイ株式会社に帰属する。

## 29 臨床試験のデータベース登録について

「臨床研究に関する情報の公表」は、jRCT 及び UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) あるいは ClinicalTrials.gov 等に登録し、公表する。登録作業は、研究代表者及び研究事務局が行う。

UMIN CTR (UMIN000027938) URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

ClinicalTrials.gov (NCT03264547) URL: <http://www.clinicaltrials.gov/>

## 30 関連資料

### 30.1 Performance Status (PS) の評価

PS の評価は、ECOG スケール<sup>57)</sup>を用いる。

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。例えば軽い家事、事務等。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50% 以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の 50% 以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

### 30.2 臨床病期 (stage) 分類

「乳癌取扱い規約 (第 17 版、2012 年)」<sup>54)</sup>を用いる。

「UICC-TNM 分類 (第 7 版、2009 年)」<sup>55)</sup>を準拠。

T: 原発巣注 1)

		大きさ (cm)	胸壁固定 <sup>注 2)</sup>	皮膚の浮腫、潰瘍 衛星皮膚結節
TX		評価不可能		
Tis		非浸潤癌あるいは Paget 病		
T0		原発巣を認めず <sup>注 3、4)</sup>		
T1 <sup>注 5)</sup>		≤ 2.0	—	—
T2		2.0 < ≤ 5.0	—	—
T3		5.0 <	—	—
T4	A	大きさを問わず	+	—
	B		—	+
	C		+	+
	D		炎症性乳癌 <sup>注 6)</sup>	

注 1): T の大きさは原発巣の最大浸潤径を想定しており、視触診及び画像診断を用いて総合的に判定する。乳管内成分を多く含む癌で、触診径と画像による浸潤径との間に乖離がみられる場合は、画像による浸潤径を優先する。乳腺内に多発する腫瘍の場合は、もっとも大きい T を用いて評価する。

注 2): 胸壁とは、肋骨、肋間筋及び前鋸筋を指し、胸筋は含まない。

注 3): 視触診及び画像診断にて原発巣を確認できない。

注 4): 異常乳頭分泌例、マンモグラフィーの石灰化例等は T0 とはせず判定を保留し、最終病理診断によって Tis、T1mic 等に確定分類する。

注 5): a( $\leq 0.5$ )、b( $0.5 < \leq 1.0$ ) 又は、c( $1.0 < \leq 2.0$ ) に亜分類する。ただし、組織学的浸潤径が 0.1 cm 以下のものは T1mic として付記する。

注 6): 炎症性乳癌は通常腫瘤を認めず、皮膚のびまん性発赤、浮腫及び硬結を示すものを指す。腫瘤の増大、進展に伴う局所的な皮膚の発赤や浮腫を示す場合はこれに含めない。

#### N:所属リンパ節注<sup>1)</sup>

	同側腋窩リンパ節 レベル I、II		胸骨傍 リンパ節	同側腋窩 リンパ節 レベル III <sup>注2)</sup>	同側鎖骨上 リンパ節
	可動	周囲組織への 固定あるいは リンパ節癒合			
NX	評価不可能				
N0	—	—	—	—	—
N1	+	—	—	—	—
N2	A	+	—	—	—
	B	—	+	—	—
N3	A	+/-	+/-	+	—
	B	+	+	—	—
	C	+/-	+/-	+/-	+

注 1): リンパ節転移の診断は触診と画像診断等による。

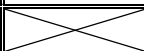
注 2): 「UICC-TNM 分類(第 7 版、2009 年)」でいう鎖骨下リンパ節に相当する。

#### M:遠隔転移


M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

#### TNM 分類

		T0	T1	T2	T3	T4
M0	N0		I	IIA	IIB	IIIB
	N1	IIA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
	N3	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC
M1		IV	IV	IV	IV	IV

病期0: Tis 非浸潤癌

 : 該当せず

病期I~IV: 浸潤癌

病期 0、病期 I: わが国では早期乳癌と定義づけられる。

### 30.3 効果判定基準

治療中の腫瘍縮小効果の評価は基本的に RECIST v1.1<sup>58)</sup>に準じて行う。

### 30.3.1 測定可能病変の定義

#### 【非リンパ節病変】

スライス厚 5 mm 以下の CT 又は MRI にて最大径 10 mm 以上、スライス厚が 5 mm を超える CT や MRI にて最大径がスライス厚の 2 倍以上、又は胸部レントゲンで 20 mm 以上の病変を測定可能病変とする。

#### 【リンパ節病変】

スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上を測定可能病変とする。

(10 mm 以上 15 mm 未満を非標的病変、10 mm 未満においては正常範囲として取り扱う。)

上記以外のすべての病変を「測定不能病変」とする。

ただし、以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とする。

- ・ 骨病変(測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- ・ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
- ・ 胸水、腹水及び心嚢水
- ・ 炎症性乳癌
- ・ 皮膚や肺のリンパ管症
- ・ 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘤及び臓器肥大

### 30.3.2 病変の選択とベースライン記録

#### 【標的病変】

登録時に認められた測定可能病変のうち、繰り返して測定することに最も適した(再現性のある)、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変として選択する。その他は全て非標的病変として取り扱う。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節病変の短径及び全ての標的病変の径の和(径和)を eCRF に記録する。

#### 【非標的病変】

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変として部位(コード)、検査方法及び検査日のみを eCRF に記録する。

### 30.3.3 腫瘍縮小効果の判定

「P29 観察・検査スケジュール表」に従って、標的病変及び非標的病変の評価をベースライン評価時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失又は増悪の有無を eCRF に記載する。なお、奏効割合についての実施医療機関外での高閲は行わない。

### 30.3.4 効果判定基準

#### 【標的病変】

- (1) CR(Complete Response): 完全奏効ーすべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。
- (2) PR(Partial Response): 部分奏効ーベースライン径和と比較して、標的病変の径和が 30% 以上減少。

- (3) PD (Progressive Disease) : 進行ーベースラインも含め、記録された最小の径和と比較して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上の増大。
- (4) SD (Stable Disease) : 安定ー経過中の最小の径和と比較して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。
- (5) NE (Not Evaluable) : 評価の欠損ありーなんらかの理由で検査が行えない場合、又は、CR、PR、PD あるいは SD いずれとも判定できない場合。

#### 【非標的病変】

- (1) CRーすべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカーがすべて施設基準値上限以下となった場合。
- (2) Non-CR/non-PDー1 つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む)、かつ/又は腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を超える場合。
- (3) PDー既存の非標的病変の「明らかな増悪」\*(再発を含む)。
- (4) NEーなんらかの理由で検査が行えなかった場合、又は CR、Non-CR/non-PD あるいは PD いずれとも判定できない場合。

\* 「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。

【注意】増悪に関しては画像評価を優先するが、画像評価が不可能な場合には「臨床的増悪」を用いる。(詳細は「15.2 臨床的増悪」を参照)

#### 30.3.5 新規病変の有無

「新規病変」の出現は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

## 30.3.6 総合効果

総合効果は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。

## 標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	NE	なし	PR
PR	Non-PD or NE	なし	PR
SD	Non-PD or NE	なし	SD
NE	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

## 非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
NE	なし	NE
明らかな増悪	問わない	PD
問わない	あり	PD

## 30.3.7 最良総合効果

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、治療開始から増悪又は研究終了までを通じて最も良好な総合効果をそれぞれの治療レジメンにおける最良総合効果とする。本研究では、あらかじめ規定する治療レジメンがひとつの治療群に複数存在することから、治療レジメンを合算した最良総合効果判定は行わない。なお、初回の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像判定ができなかった場合は PD とし、毒性中止や患者の治療拒否による中止により画像判定ができなかった場合は NE と判定する。

## 30.3.8 臨床的増悪

臨床的増悪は、担当医師の判断を優先する。その判断基準は、「16.1 効果判定基準」で定義された方法以外で増悪と判断する場合、又は、測定不能病変の増悪判定は以下の基準を参考にする。

## (1) エコーによる増悪確認

エコーによる新病変の出現、胸水の増加等、明らかな増悪が認められた場合

## (2) 骨病変に対する増悪確認

骨病変に対する骨シンチグラフィーやPETの集積の増加又は新病変の出現が認められた場合

## (3) 自覚症状の悪化

骨転移における明らかな骨痛の悪化、肺転移における明らかな呼吸困難感の悪化等、担当医師が増悪と判断した場合

## (4) 腫瘍マーカーの上昇

明らかな腫瘍マーカーの上昇が認められた場合(判断については以下を参考にすること)

[参考: American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer<sup>61)</sup>]

適応:

下記の1) 及び2) 又は3)を満たす患者を臨床的増悪の適応とする。

- 1) 治療開始前のマーカー値が正常値の上限より高い患者
- 2) 転移部位が複数あり、画像による治療効果判定が患者に過度の負担を与える場合
- 3) 測定可能病変がなく、客観的な治療効果判定に苦慮する患者

評価方法:

治療開始前値に比べ20%以上の変動があった場合、有意の変化と考える。

注1) 治療開始直後には、治療が奏効する場合でも、一過性のマーカー変動が見られることがある。

注2) 少なくとも治療開始後2回マーカーを測定し、変動のパターンを確認する。

注3) 複数のマーカー変動に乖離がみられた場合、より特異性の高いマーカーを参考とする。

治療開始後、選別されたマーカーを測定する。

### 30.4 エンドポイントの定義

#### 30.4.1 有効性・安全性の評価対象患者

有効性の評価は、intent-to-treat (ITT) 解析を行う(「20 統計的事項」を参照)。治療開始後の不適格判明例(登録時すでに存在していたと考えられる重複癌患者等)は、判明時点で打ち切りとして扱う。安全性の評価は、適格患者のうち抗悪性腫瘍薬が一回でも投与された患者を対象とする。

#### 30.4.2 PFS

担当医師判定の PFS を主要評価項目とする。登録日を起算日として RECISTv1.1 に準じた担当医師判定による PD 又は臨床的増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

主要評価項目の担当医師判定のPFSに関連する情報

- (1) 増悪は、RECIST v1.1 に準じた PD 又は臨床的増悪である。
- (2) 増悪と判断されていない生存例では画像上の無増悪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(転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする)。
- (3) 有害事象や患者の治療拒否等の理由によるプロトコル治療中止例などにおいても、PD が確定するまでは規定通りの効果判定を可能な限り実施する。
- (4) 二次癌(異時性重複癌)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

#### 30.4.3 奏効率

奏効率は測定可能病変を有する適格例のうち、「30.3.7 最良総合効果」が CR 又は PR のいずれかである患者の割合を奏効率とする。奏効率は担当医師判定とする。

#### 30.4.4 奏効期間

奏効期間は「30.3.6 総合効果」が CR あるいは PR の判定基準を満たした時点から再発あるいは死亡、又は PD が客観的に確認された最初の日までの期間とする。奏効期間は担当医師判定とする。

#### 30.4.5 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- (1) 生存例は最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話、検査受診、他科受診あるいは当該科の診療等で生存が確認され、診療録等記録により確認可能であることが原則）。
- (2) 追跡不能例は追跡不明となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。転院先が判明している場合等は、実施医療機関の責任において可能な限り、追跡することを義務付ける。

#### 30.4.6 QOL

QOL の評価には EORTC-QLQ C30 及び EQ-5D を用いる。本研究における QOL の群間比較では、QOL スコアの minimally important difference (MID) がベースラインより 10 ポイント以上の低下を認めた場合に臨床的に意味のある QOL の低下と定義し、登録時からの期間を群間の比較に用いる。

その他の QOL 指標として EORTC-QLQ C30 の合計スコア、各ドメインスコア、症状スコア及び EQ-5D を用いる。

#### 30.4.7 安全性

本研究の安全性にかかわる評価指標は以下のとおりである。

- (1) Infusion reaction 及び左室機能不全の発現率
- (2) 試験期間中の LVEF 測定値
- (3) 有害事象及び重篤な有害事象の発現率と重症度
- (4) 臨床検査値異常

#### 30.4.8 nMFS

全生存期間との相関が示唆される指標であり、後ろ向き解析がされている<sup>56)</sup>。また、HER2 陰性進行・再発乳癌においてエリブリンとパクリタキセルを比較する第 3 相試験でも副次的評価項目として用いられている<sup>57)</sup>。

登録日を起算日とし、新規の転移が出現もしくは死亡日までの期間とする。既存の転移巣が増大した症例では打ち切りとする。

#### 30.4.9 次治療の治療継続期間

プロトコール治療終了後の次治療の行われた期間であり、次治療の開始日から治療終了日までとする。治療終了日は以下の日の最も早い日を治療最終日と規定する。

- 次治療の最終投与日の次の投与予定日
- 他の治療が開始された日
- 死亡日
- 治療の変更を要する進行・病状の悪化を認めた日

## 30.5 有害事象

### 30.5.1 有害事象の定義

有害事象とは研究中に発現したあらゆる好ましくない徴候、症状、疾患であり、本試験における治療薬との因果関係を問わない。有害事象の評価には、CTCAE v4.0-JCOG を用いる。

([http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J\\_20111217.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217.pdf))

なお、病勢の進行又は新病変の出現は有害事象としては取り扱わない。ただし、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。

### 30.5.2 有害事象の報告

研究責任医師/分担医師は、研究時期全般にわたって有害事象の発現に注意を払う。よって、研究実施中及び終了後も患者に対して注意深く観察を行うこと。また、研究責任医師/分担医師は、有害事象を認めた場合、患者のリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行う。

中止日に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、中止日より30日(±7日間の許容)経過時点で転帰の確認を行い、eCRFに記載する。回復が見られない事象については、回復まで追跡を行う。なお、中止日以降、因果関係を否定できない有害事象が発現した場合も中止日より30日(±7日間の許容)経過時点で転帰をeCRFに記載し、回復するまで追跡する。

有害事象(観察されたもの、自発報告されたもの又は問診によるもの)は、いずれも速やかに詳細を記録する。記入が必要な事項は以下のとおりである。

- ・ 有害事象名
- ・ 発現日
- ・ 転帰日(消失日)
- ・ 重症度
- ・ 重篤度
- ・ 有害事象と当該本試験における治療薬との関連性
- ・ 有害事象に対して研究責任/分担医師が行った処置
- ・ 有害事象の転帰

有害事象名とGradeの判定は、CTCAE v4.0-JCOGに基づき評価する。

### 30.5.3 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。

- ・ 重篤な有害事象の定義に該当する場合
- ・ 本試験における治療薬の変更に関連した場合(用量の変更、中断又は中止等)、併用治療の変更に関連した場合(併用治療の追加、変更、延期又は中止等)
- ・ 臨床症状を伴う場合
- ・ その他、臨床的に問題があると判断された場合

### 30.5.4 その他の安全性情報

研究責任医師/分担医師は経母乳暴露、過量投与、誤用、乱用、投与過誤( Medikation エラー)、病原体感染疑い、薬効欠如、職業上の暴露、適応外使用を感知した場合、副作用の発現の有無にかかわらず、知り得てから24時間以内にJBCRG事務局に口頭又は文書で報告し、詳細な追加報告は文書にて、原則3日以内に行う。

### 30.6 本試験における治療薬/併用薬/製品情報

#### 30.6.1 本試験における治療薬

##### (1)ドセタキセル

ドセタキセルは、ヨーロッパイチイの針葉抽出物から半合成され抗悪性腫瘍薬であり、遊離チュブリンに結合し、チュブリンによる安定な微小管の形成を促進すると同時に解離を阻害する。これにより、正常機能を持たない微小管の束が形成され、微小管が安定化されて細胞周期が M 期で停止され、細胞死に至る。詳細な情報は、承認されている最新の添付文書を参照すること。

M77001 試験<sup>29)</sup>では HER2 陽性の進行・再発乳癌に対する一次治療としてのドセタキセルとトラスツズマブ併用療法の有効性が報告されている。併用療法はドセタキセル単独療法と比較して、主要評価項目の奏効率で良好な結果を認め(61% vs 34%)、奏効期間中央値の延長(11.7 カ月 vs 5.7 カ月)と PFS 中央値の延長(11.7 カ月 vs 6.1 カ月)、OS 中央値の延長(31.2 カ月 vs 22.7 カ月)を認めた。

国際共同第 III 相試験である CLEOPATRA 試験<sup>6-8)</sup>は、HER2 陽性の転移性乳癌の患者にペルツズマブにトラスツズマブ及びドセタキセルを併用した群と、トラスツズマブ及びドセタキセルを併用した群(対照群)の比較試験として実施された。ペルツズマブ併用群では、病勢進行又は死亡のリスクが 32%減少し(ハザード比 0.68; p<0.001)、PFS 中央値は対照群の 12.4 カ月に対しペルツズマブ併用群では 18.7 カ月と、6.3 カ月の延長が認められた。なお、有害事象はトラスツズマブ及びドセタキセルでこれまでに報告されたものと同様であり、ペルツズマブを併用することにより有害事象の顕著な増加は認められなかった。OS の最終解析結果では、ペルツズマブ併用群の OS 中央値は 56.5 カ月であり、対照群の 40.8 カ月と比較して有意な延長が認められた(ハザード比 0.68; p<0.001)。

##### (2)パクリタキセル

パクリタキセルは、*Taxus brevifolia*(イチイ科)の樹皮抽出液から単離された抗悪性腫瘍薬である。パクリタキセルは微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、微小管の脱重合を起こりにくくすることで細胞分裂を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。

パクリタキセルとトラスツズマブの併用療法に関してはいくつかの臨床試験が報告されている。Slamon らは、HER2 陽性の進行・再発乳癌に対する一次治療としてのパクリタキセル、トラスツズマブ併用療法とパクリタキセル単独療法との比較結果を報告した。その結果報告では、無増悪期間(TTP)の中央値の延長(6.9 カ月 vs 3.0 カ月)、奏効率の上昇(41%vs 17%)、奏効期間中央値の延長(10.5 カ月 vs 4.5 カ月)<sup>31)</sup>と OS 中央値の延長(25 カ月 vs 18 カ月)<sup>30)</sup>、さらに QOL の改善を認めた<sup>31)</sup>と報告している。

一次又は二次治療としてのペルツズマブ+トラスツズマブ+パクリタキセルの第 II 相試験<sup>9)</sup>(n=69)では、全体の PFS は 19.5 カ月(95%CI 14-26 カ月)であり、一次治療(n=51)に限定すると PFS は 24.2 カ月(95%CI 14 カ月-not reached)、二次治療(n=18)での PFS は 16.4 カ月(95%CI 8.5 カ月-not reached)であった。Grade 3 以上の有害事象は、倦怠感 6%、下痢、末梢神経障害、AST/ALT 上昇及び手足症候群が 3%、皮膚乾燥と嘔気が 1.5%であり、発熱性好中球減少症はなかった。ペルツズマブ+トラスツズマブ+パクリタキセルでは良好な効果と高い忍容性が示されている。

##### (3)エリブリン

エリブリンは、非タキサン系微小管ダイナミクス阻害剤である。海洋生物クロイソカイメンから抽出されたハリコンドリン類の全合成類縁化合物で、in vitro で各種ヒトがん細胞株において増殖抑制作用を示し、in vivo に

おける検討では、各種ヒト癌異種移植モデルにおいて著明な抗腫瘍効果を示した。エリブリンはチューブリンの重合を阻害し、微小管の機能を抑制して細胞周期を G2/M 期で停止させ、その後アポトーシスを誘導することが示唆された。また、エリブリンはパクリタキセルやビンoreルビンとは異なる部位に結合し、微小管の伸長のみを阻害する新規作用を有することが報告された。

アンスラサイクリン及びタキサン既治療例の進行・再発乳癌を対象として、主治医選択治療(TPC)を標準群、エリブリンを試験群として行われた第 III 相試験(EMBRACE 試験)<sup>17)</sup>では、エリブリンは TPC に比較し統計学的に有意な全生存期間の延長を示した。この結果よりエリブリン単剤は、アンスラサイクリン及びタキサン既治療例に対する標準治療の一つである。

エリブリンとトラスツズマブの併用療法に関しては、HER2 陽性局所進行・転移乳癌を対象とした 1 次治療としての第 II 相試験の報告がある<sup>26)</sup>。登録 52 例中 22 例(42.3%)に抗 HER2 療法の使用歴があった。治療サイクル数の中央値はエリブリンでは 10 サイクル、トラスツズマブでは 11 サイクルであった。奏効率は 71.2% (n=37)、PFS 中央値 11.6 カ月、治療奏効期間 11.6 カ月であった。グレード 3 あるいは 4 の有害事象は好中球減少が 38.5%、末梢神経障害が 26.9%、倦怠感が 7.7%であった。この結果からはエリブリンとトラスツズマブの併用は効果があり、かつ忍容性があり、HER2 陽性局所進行・転移乳癌のオプションの一つとして考慮してもよいレジメンと考えられる。

### 30.6.2 併用薬

#### (1) トラスツズマブ

トラスツズマブは、HER2 陽性乳癌に対する分子標的治療薬で、遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体である。細胞表面の HER2 受容体に特異的に結合することにより、ナチュラルキラー細胞や単球を介した ADCC や HER2 細胞増殖シグナル抑制作用等により抗腫瘍効果を発揮する<sup>32,33)</sup>。そして、HER2 陽性の転移性乳癌に対し高い有効性を示すことが報告されている<sup>34-36)</sup>。

化学療法とトラスツズマブ併用療法は、いくつかの臨床試験での結果が報告された。Slamon らの報告では、未治療の HER2 陽性転移性乳癌を対象に化学療法群として AC 療法(ドキシソルビシン又はエピルビシン＋シクロフォスファミド)又はパクリタキセル単独療法と、それぞれにトラスツズマブを加えた化学療法＋トラスツズマブ併用群で無作為化比較検討し、トラスツズマブ併用群は化学療法単独群と比較して奏効率、OS、PFS のいずれも中央値が有意に改善又は延長した<sup>36)</sup>。しかし、AC 療法とトラスツズマブ併用療法は、うっ血性心不全リスクが有意に高くなるため併用すべきでないといわれている。HER2 陽性転移乳癌に対する一次治療化学療法レジメンとして、トラスツズマブと併用する化学療法のドセタキセルとビンoreルビンを比較した第 III 相試験の結果では、PFS 及び OS で有意差を認めなかった<sup>21)</sup>。以上の成績を含め、タキサン系薬剤の併用の有効性と同様に、他の微小管阻害薬とトラスツズマブの併用における有効性が期待できる。

#### (2) ペルツズマブ

ペルツズマブは、癌細胞の細胞膜に存在して腫瘍細胞の増殖に大切な役割を果たしている HER2 レセプターと、他の HER レセプター(EGFR/HER1、HER3 及び HER4)が二量体化して増殖シグナルを癌細胞に出す事の特異的に阻害するとされる<sup>38)</sup>。また、ペルツズマブが HER2 に結合することにより、免疫細胞を ADCC 活性化させて、癌細胞を殺す効果も期待されている<sup>39)</sup>。ペルツズマブとトラスツズマブの作用機序は相補的であるものの、HER2 受容体への結合部位は異なっており、HER シグナル伝達系をより広範囲に遮断できると考えられている<sup>40)</sup>。

これまでに様々な化学療法との併用療法に関する臨床試験が行われ、その有用性が示されている。

CLEOPATRA 試験<sup>6-8)</sup>ではドセタキセル、TOC4791s 試験<sup>9)</sup>ではパクリタキセル、VELVET 試験<sup>41)</sup>ではビノルビン、PERUSE 試験<sup>42)</sup>ではナブパクリタキセルを含むタキサン系薬剤が併用、PHEREXA 試験<sup>43)</sup>ではカペシタビンが併用されており、その有効性又は安全性が報告されている。

### 30.6.3 試験製品情報

本研究で使用する薬剤は、市販薬を用いる。詳細は添付文書や製品情報概要を参照のこと。薬剤情報は常に最新情報を把握すること。添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」で確認できる。

#### (1) ドセタキセル

- ① 製品名: タキソテール点滴静注 20 mg、80 mg 等(サノフィ株式会社 等)
- ② 成分・含有量: タキソテール点滴静注 20 mg 1 バイアル中 ドセタキセル 20 mg 含有  
タキソテール点滴静注 80 mg 1 バイアル中 ドセタキセル 80 mg 含有
- ③ 剤型: 非水性注射剤(液体、ドセタキセル水和物製剤)
- ④ 性状: 黄色～だいたい黄色澄明の粘調性のある液
- ⑤ 貯法: 遮光して室温保存(包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること)
- ⑥ 使用期限: 主剤: 24 カ月  
添付溶解液: 36 カ月
- ⑦ 包装状態: タキソテール点滴静注 20mg (0.5mL) × 1 バイアル(添付溶解液付)  
タキソテール点滴静注 80mg (2mL) × 1 バイアル(添付溶解液付)

#### (2) パクリタキセル

- ① 製品名: タキソール注射液 30 mg、100 mg 等(ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社 等)
- ② 成分・含有量: タキソール注射液 30 mg 1 バイアル中パクリタキセル 30 mg 含有  
タキソール注射液 100 mg 1 バイアル中パクリタキセル 100 mg 含有
- ③ 剤型: 非水性注射剤
- ④ 性状: 無色～微黄色澄明の粘調性の油液
- ⑤ 貯法: 遮光、室温保存
- ⑥ 使用期限: 3 年 (使用期限の年月は外箱に記載されています。)
- ⑦ 包装状態: タキソール注射液 30mg: 5mL(パクリタキセル 30mg 含有)1 バイアル  
タキソール注射液 100mg: 16.7mL(パクリタキセル 100mg 含有)1 バイアル

#### (3) エリブリン

- ① 製品名: ハラヴェン静注 1mg(2.0ml)(エーザイ株式会社)
- ② 成分・含有量: ハラヴェン静注 1mg(2.0ml) 1 バイアル中エリブリンメシル酸塩 1.0 mg 含有
- ③ 剤型: 注射剤
- ④ 性状: 無色澄明の液
- ⑤ 貯法: 室温保存
- ⑥ 使用期限: 4 年(外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。)
- ⑦ 包装状態: ハラヴェン静注 1mg(2.0ml) 1 バイアル

## (4) ペルツズマブ

- ① 製品名: パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL (中外製薬株式会社)
- ② 成分・含有量: 1バイアル中、ペルツズマブ(遺伝子組換え)を420 mg含有
- ③ 剤型: 用時溶剤に希釈して用いる注射剤(バイアル)
- ④ 性状: 無色～微褐色の液
- ⑤ 貯法: 遮光、2～8℃保存
- ⑥ 使用期限: 2年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)
- ⑦ 包装状態: 1バイアル(瓶: ガラス、キャップ: ポリプロピレン・アルミニウム、ゴム栓: ゴム)

## (5) トラスツズマブ

- ① 製品名: ハーセプチン注射用 60、150 等(中外製薬株式会社 等)
- ② 成分・含有量: ハーセプチン注射用 60 : 1 バイアル中トラスツズマブ(遺伝子組換え)60 mg 含有  
ハーセプチン注射用 150: 1 バイアル中トラスツズマブ(遺伝子組換え)150 mg 含有
- ③ 剤型: 用時溶剤に溶解して用いる注射剤(凍結乾燥)
- ④ 性状: 白色～微黄色の塊
- ⑤ 貯法: 2～8℃に保存
- ⑥ 使用期限: 4年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)
- ⑦ 包装状態: ハーセプチン注射用 60: 1 バイアル 日局注射用水 1 アンプル(3.0 mL)添付  
ハーセプチン注射用 150: 1 バイアル 日局注射用水 1 アンプル(7.2 mL)添付

## 30.7 ホルモン受容体発現状況・HER2 発現状況の判定

## 30.7.1 ホルモン受容体発現状況の判定

ER 又は/かつ PgR 陽性をホルモン受容体陽性とする。また、陽性の定義は以下のとおりとする。

ER陽性・PgR陽性: 免疫組織染色にて染色陽性細胞占有率1%以上を、又は生化学的方法(ligand binding assay等)により陽性と判定されたものを陽性と定義する。

## 30.7.2 HER2 発現状況の判定

HER2 発現状況について、Immunohistochemistry (IHC)法及び 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 2013 年更新版<sup>56)</sup>に従うこととする。

## 30.7.3 IHC 法の判定基準

下記判定にて、スコア 3+を HER2 陽性と定義する。

なお、初回の検査で equivocal と判定された場合は、ISH 法(同じ検体)又は新たな検査(IHC 又は ISH 法)を行い陽性と判定された場合陽性とする。

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及び/又は弱/中程度の全周性の膜染色が認められる。又は $\leq 10\%$ 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。又は、 $\leq 10\%$ 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

## 30.7.4 ISH 法の判定基準

下記判定にて、陽性を HER2 陽性と定義する。

なお、初回の検査で equivocal と判定された場合は、再検査により陽性と判定された場合を陽性とする。再検査時の陽性の定義は HER2/CEP17 比 $\geq 2.0$ とする。

判定	内容
陽性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HER2/CEP17 比<math>\geq 2.0</math></li> <li>・HER2/CEP17 比<math>&lt; 2.0</math>かつ HER2 遺伝子コピー数の平均が1細胞あたり<math>\geq 6.0</math></li> </ul>
equivocal	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HER2/CEP17 比<math>&lt; 2.0</math>かつ HER2 遺伝子コピー数の平均が1細胞あたり<math>\geq 4.0 \sim &lt; 6.0</math></li> </ul>
陰性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HER2/CEP17 比<math>&lt; 2.0</math>かつ HER2 遺伝子コピー数の平均が1細胞あたり<math>&lt; 4.0</math></li> </ul>

### 31 参考文献

- (1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターホームページ  
(<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>)
- (2) Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197-205.
- (3) Rahman ZU, Frye DK, Smith TL et al. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference. *Cancer* 1999;85:104-11.
- (4) Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:974-84.
- (5) 医薬品インタビューフォーム 抗悪性腫瘍薬/抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体パージェタ®点滴静注 420mg/14mL
- (6) Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
- (7) Swain SM, Kim SB, Cortés J, 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. *Lancet Oncol* 2013;14:461-471.
- (8) Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
- (9) Dang C. , Iyengar N, Datko F. , et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 33: 442-447. 2014
- (10) Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138-44.
- (11) 小山則行、徳永武志、小笠原若菜 他、新規乳癌治療薬エリブリン(ハラヴェン静注 1mg)の抗腫瘍メカニズムと臨床効果、*日本薬理学雑誌* 2011; 138: 209-217.
- (12) Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res.* 2001; 61(3):1013-1021.
- (13) Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H, et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res.* 2004; 64(16):5760-5766.
- (14) Jordan MA, Kamath K, Manna T, et al. The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther.* 2005; 4(7):1086-1095.
- (15) Okouneva T, Azarenko O, Wilson L, et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(7):2003-2011.
- (16) Smith JA, Wilson L, Azarenko O, et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry.* 2010; 49(6):1331-1337.

- (17) Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011; 377(9769):914-923.
- (18) Aogi K, Iwata H, Masuda N, et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2012, 23(6) 1441-1448.
- (19) Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1; 27(22):3611-9.
- (20) Wozniak KM, Nomoto K, Lapidus RG, et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, Paclitaxel, and ixabepilone in mice. *Cancer Res*. 2011; 71(11):3952-62.
- (21) Andersson M. , Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 29:264-271. 2010.
- (22) Perez EA. , Lopez-Vega JM. , Mastro LD, et al. Combination of pertuzumab, trastuzumab, and vinorelbine for first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: An open-label, two-cohort, phase II study (VELVET). *J Clin Oncol* 30, suppl; abstr TPS653. 2012.
- (23) Talbot D., Moiseyenko V., Van Belle S., et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 86: 1367-1372. 2002.
- (24) Schwartzberg LS., Cobb P., Walker MS., et al. Patient and practice impact of capecitabine compared to taxanes in first-/second-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Support Care Cancer* 17:1081-1088, 2009.
- (25) Kaufman PA., Awada A, Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 34 (3) , 2016.
- (26) Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, et al. Phase 2, Multicenter, Single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 14:405-412, 2014.
- (27) Araki K, Fukada I, Kobayashi K. et al. Eribulin Should be a Candidate Strategy in Combination with Pertuzumab Plus Trastuzumab for Taxane Pretreated HER2-Positive Advance Breast Cancer. <http://sabcs16.posterview.com/nosl/i/P5-15-11>
- (28) 日本肝臓学会編『B型肝炎治療ガイドライン』、  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)
- (29) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.

- (30) Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of her2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology* 2001;61 Suppl 2:14-21.
- (31) Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M, et al. Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3106-13.
- (32) Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Non-clinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 1999; 26 (Suppl 12): 60-70.
- (33) Hudis CA. Trastuzumab – Mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39-51.
- (34) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
- (35) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
- (36) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- (37) Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-72.
- (38) Diermeier-Daucher S, Hasmann M, Brockhoff. Flow cytometric FRET analysis of erbB receptor interaction on a cell-by-cell basis. *Ann NY Acad Sci* 2008;1130:280-6.
- (39) Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumou models. *Cancer Res* 2009;69:9330-6.
- (40) Geyer CE, Forster J, Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
- (41) Perez EA, Lopez-Vega JM, Mastro DL, et al. A combination of pertuzumab, trastuzumab, and vinorelbine for first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: An open-label, two-cohort, phase II study (VELVET). In *ASCO Annual Meeting Proceedings 2012* (Vol. 30, No. 15\_suppl, p. TPS653).
- (42) Bachelot T, Ciruelos E, Peretz-Yablonski T, et al. First-line pertuzumab, trastuzumab, and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer: Interim safety results (N=704) from PERUSE. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 548).
- (43) Munoz-Mateu M, Urruticoechea A, Separovic R, et al. Trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with HER2-positive MBC whose disease has progressed during or following trastuzumab-based therapy for first-line metastatic disease: A multicenter, randomized, two-arm, phase II study (PHEREXA). *J Clin Oncol* 2011;29 (15 Suppl) [May 20, 2011]. Abstr nr TPS118.

- (44) Anderson L, Seilhamer J. A comparison of selected mRNA and protein abundances in human liver. *Electrophoresis* 1997;18: 533-537.
- (45) Chen G, Gharib TG, Wang H et al.: Protein profiles associated with survival in lung adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13537-13542.
- (46) Tyers M, Mann M. From genomics. *Nature* 2003; 422: 193-197.
- (47) Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000;26:151-68.
- (48) Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol* 1995; 22(2 Suppl 3): 73-81.
- (49) Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer* 2009;17:1483-91.
- (50) US Food and Drug Administration: Guidance for industry: Patient-reported outcome measures—Use in medical product development to support labeling claims. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>
- (51) Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol* 2012;30:4249-55.
- (52) Cortés J, Baselga J, Im YH, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2630-5.
- (53) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版.  
[http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J\\_20130409.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20130409.pdf)
- (54) 臨床・病理 乳癌取扱い規約、2012年6月、第17版、日本乳癌学会、金原出版
- (55) TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition, Unio Internationalis Contra Cancrum.
- (56) Antonio CW, M. Elizabeth HH, David GH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997-4013.
- (57) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
- (58) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) Guidelines for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- (59) Twelves C, Cortes J, Kaufman PA, et al. “New” metastases are associated with a poorer prognosis than growth of preexisting metastases in patients with metastatic breast cancer treated with chemotherapy. *Breast Cancer Res.* 2015 Dec 9; 17(1):150.
- (60) A randomized phase III trial of eribulin compared to standard weekly paclitaxel as first- or second-Line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02037529.

- (61) Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287-5312.

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

1	公立那賀病院 乳腺呼吸器外科 乳腺外科 〒649-6414 和歌山県紀ノ川市打田 1282 番地 Tel : 0736-77-2019 E-mail : marikimoto00@gmail.com	川路 万理
2	国立病院機構大阪医療センター 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 E-mail : yasojima@onhbreast.jp	八十島 宏行
3	聖隷浜松病院 乳腺科 〒430-8558 静岡県浜松市中央区住吉 2-1 2-1 2 Tel : 053-474-2222 E-mail : egon40etal@yahoo.co.jp	森 菜採子
4	医療法人那覇西会 那覇西クリニック 乳腺外科 〒901-0154 沖縄県那覇市赤嶺 2-1-9 Tel : 098-858-5557 E-mail : oki_k_uehara@yahoo.co.jp	上原 協
5	神奈川県立がんセンター 乳腺外科 〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾二丁目 3 番 2 号 Tel : 045-520-2222 E-mail : yamashita.0610h@kanagawa-pho.jp	山下 年成
6	社会医療法人敬愛会 中頭病院 乳腺科 〒904-2195 沖縄県沖縄市字登川 610 番地 Tel : 098-939-1300 E-mail : hisamitu@nakagami.or.jp	座波 久光
7	国立病院機構 北海道がんセンター 乳腺科 〒003-0804 北海道札幌市白石区菊水 4 条 2 丁目 3-5 4 Tel : 011-811-9111 E-mail : hcc@watanabekenichi.com	渡邊 健一
9	久留米大学病院 乳腺外科 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 Tel : 0942-31-7612 E-mail : utoh@med.kurume-u.ac.jp	唐 宇飛
10	国立病院機構東広島医療センター 乳腺・内分泌外科 〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513 Tel : 082-423-2176 E-mail : ssthky@gmail.com	佐々田 達成
11	埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科 〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 7 8 0 Tel : 048-722-1111 E-mail : snagai@saitama-pho.jp	永井 成勲
12	東京医科大学病院 乳腺科 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 Tel : 03-3342-6111 E-mail : tishik55@gmail.com	石川 孝
14	市立四日市病院 乳腺外科 〒510-8567 三重県四日市市芝田二丁目 2-3 7 Tel : 059-354-1111 E-mail : mizunoy729@yokkaichihp01.jp	水野 豊
15	さがら病院宮崎 乳腺外科 〒880-0843 宮崎県宮崎市下原町 247-19 Tel : 0985-32-7170 E-mail : m.funagayama@m-sagara.or.jp	船ヶ山 まゆみ
16	独立行政法人 国立病院機構 呉医療センター 乳腺外科 〒737-0023 広島県呉市青山町 3 番 1 号 Tel : 0823-22-3111 E-mail : tyoshiyama2010@gmail.com	吉山 知幸
17	熊本赤十字病院 乳腺内分泌外科 〒861-8520 熊本県熊本市東区長嶺南 2-1-1 Tel : 096-384-2111 E-mail : tkawasoe595@gmail.com	川添 輝

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

19	兵庫医科大学病院 乳腺・内分泌外科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1 Tel : 0798-45-6374 E-mail : shimoda@hyo-med.ac.jp	下田 雅史
20	国立病院機構仙台医療センター 乳腺外科 〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野 2-11-12 Tel : 022-293-1111 E-mail : tak.mac@mac.com	渡辺 隆紀
21	旭川医科大学病院 乳腺疾患センター 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2条 1丁目 1-1 Tel : 0166-69-3290 E-mail : k1111@asahikawa-med.ac.jp	北田 正博
22	大崎市民病院 乳腺外科 〒989-6183 宮城県大崎市古川穂波 3-8-1 Tel : 0229-23-3311 E-mail : yoshida1960@mac.com	吉田 龍一
23	公立大学法人福島県立医科大学附属病院 乳腺外科 〒960-1295 福島県福島市光が丘 1番地 Tel : 024-547-1257 E-mail : trecyn@cc.fmu.ac.jp	大竹 徹
24	静岡県立総合病院 乳腺外科 〒420-8527 静岡県静岡市葵区北安東 4-27-1 Tel : 054-247-6111 E-mail : m-tsuneizumi@i.shizuoka-pho.jp	常泉 道子
25	公益財団法人 がん研究会有明病院 乳腺内科 〒135-8550 東京都江東区有明 3丁目 8番 31号 Tel : 03-3520-0111 E-mail : toshimi.takano@jfer.or.jp	高野 利実
27	岐阜大学医学部附属病院 乳腺外科 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1 Tel : 058-230-6235 E-mail : futamura.manabu.m3@f.gifu-u.ac.jp	二村 学
28	兵庫県立がんセンター 乳腺外科 〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70 Tel : 078-929-1151 E-mail : kfukudaygc@gmail.com	田根 香織
29	神鋼記念病院 乳腺科 〒651-0072 兵庫県神戸市中央区脇浜町 1-4-47 Tel : 078-261-6711 E-mail : seijiyan@shinkohp.or.jp	矢内 勢司
30	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 乳腺科 〒811-1395 福岡県福岡市南区野多目 3丁目 1番 1号 Tel : 092-541-3231 E-mail : erikotokunaga.nkcc@gmail.com	徳永 えり子
31	聖マリアンナ医科大学病院 乳腺・内分泌外科 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 Tel : 044-977-8111 E-mail : koitsuga@marianna-u.ac.jp	津川 浩一郎
33	社会医療法人博愛会 相良病院 乳腺外科 〒892-0833 鹿児島県鹿児島市松原町 3-31 Tel : 099-224-1800 E-mail : yasuki@sagara.or.jp	相良 安昭
34	神戸市立医療センター中央市民病院 乳腺外科 〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-1-1 Tel : 078-302-4321 E-mail : mariko_tokiwa@kcho.jp	常盤 麻里子
35	広島大学病院 乳腺外科 〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3 Tel : 082-257-5869 E-mail : shigematu1330@yahoo.co.jp	重松 英朗

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

36	東海大学医学部附属病院 乳腺外科 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 Tel : 0463-93-1121 E-mail : takuho.okamura@tokai.ac.jp	岡村 卓穂
38	北村山公立病院 乳腺外科 〒999-3792 山形県東根市温泉町 2 丁目 15・1 Tel : 0237-42-2111 E-mail : masahikosuzuki229@gmail.com	鈴木 真彦
39	高知医療センター 乳腺甲状腺外科 〒781-8555 高知県高知市池 2125-1 Tel : 088-837-3000 E-mail : kazuyasu_kobayashi@khsc.or.jp	小林 一泰
41	茨城県立中央病院 乳腺外科 〒309-1793 茨城県笠間市鯉淵 6528 Tel : 0296-77-1121 E-mail : y-hozumi@md.tsukuba.ac.jp	穂積 康夫
42	横浜市立大学附属市民総合医療センター 乳腺・甲状腺外科 〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57 Tel : 045-261-5656 E-mail : nr1@gc5.so-net.ne.jp	成井 一隆
43	川崎医科大学附属病院 乳腺甲状腺外科 〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577 Tel : 086-462-1111 E-mail : ykoike@med.kawasaki-m.ac.jp	小池 良和
44	愛知県がんセンター 乳腺科 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1 Tel : 052-762-6111 E-mail : y.akita@aichi-cc.jp	秋田 由美子
45	自治医科大学附属病院 乳腺科 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 Tel : 0285-58-7371 E-mail : masako@omiya.jichi.ac.jp	櫻木 雅子
46	東京慈恵会医科大学附属病院 乳腺内分泌外科 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8 Tel : 03-3433-1111 E-mail : takeyama@jikei.ac.jp	武山 浩
47	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 乳腺科 〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲 160 Tel : 089-999-1111 E-mail : aogi.kenjiro.zx@mail.hosp.go.jp	青儀 健二郎
51	虎の門病院 乳腺・内分泌外科 〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2 Tel : 03-3588-1111 E-mail : nopuko.T@torabreast.onmicrosoft.com	田村 宜子
52	県立広島病院 臨床腫瘍科 〒734-8530 広島県広島市南区宇品神田 1-5-54 Tel : 082-254-1818 E-mail : k-shinozaki@hph.pref.hiroshima.jp	篠崎 勝則
53	岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町二丁目 5-1 Tel : 086-235-7265 E-mail : tshien@md.okayama-u.ac.jp	枝園 忠彦
54	群馬県立がんセンター 乳腺科 〒373-8550 群馬県太田市高林西町 617-1 Tel : 0276-38-0771 E-mail : fujisawa@gunma-cc.jp	藤澤 知巳
55	国立病院機構名古屋医療センター 乳腺外科 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1 Tel : 052-951-1111 E-mail : kato.aya.qn@mail.hosp.go.jp	加藤 彩

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

56	朝日大学病院 乳腺外科 〒500-8523 岐阜県岐阜市 橋本町 3-23 Tel : 058-253-8001 E-mail : junkei@mbc.ocn.ne.jp	川口 順敬
57	長崎みなとメディカルセンター 乳腺・内分泌外科 〒850-8555 長崎県長崎市新地町 6 番 39 号 Tel : 095-822-3251 E-mail : ymanouch@gk9.so-net.ne.jp	山之内 孝彰
58	熊本大学病院 乳腺・内分泌外科 〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1 Tel : 096-373-5521 E-mail : ys-yama@triton.ocn.ne.jp	山本 豊
59	福山市民病院 乳腺甲状腺外科 〒721-8511 広島県福山市蔵王町 5-23-1 Tel : 084-941-5151 E-mail : kubokubobo@yahoo.co.jp	久保 慎一郎
60	国立がん研究センター東病院 腫瘍内科 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1 Tel : 04-7133-1111 E-mail : ynaito@east.ncc.go.jp	内藤 陽一
63	名古屋市立大学病院 乳腺外科 〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地 Tel : 052-851-5511 E-mail : t.toyama@med.nagoya-cu.ac.jp	遠山 竜也
64	大阪公立大学医学部附属病院 乳腺外科 〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 Tel : 06-6645-3838 E-mail : kashiwa@omu.ac.jp	柏木 伸一郎
65	愛媛大学医学部附属病院 肝胆膵・乳腺外科 〒791-0295 愛媛県東温市志津川 Tel : 089-960-5327 E-mail : kamei.yoshiaki.mz@ehime-u.ac.jp	亀井 義明
66	国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 Tel : 03-3542-2511 E-mail : kyonemor@ncc.go.jp	米盛 勸
68	長崎大学病院 移植・消化器外科 〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1 Tel : 095-819-7316 E-mail : skuba@nagasaki-u.ac.jp	久芳 さやか
69	近畿大学病院 腫瘍内科 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 の 2 Tel : 072-366-0221 E-mail : iwasa_t@med.kindai.ac.jp	岩朝 勤
70	にゅうわ会 及川病院 乳腺外科 〒810-0014 福岡県福岡市中央区平尾 2-21-16 Tel : 092-522-5411 E-mail : moikawa@oikawahp.or.jp	及川 将弘
71	社会福祉法人 三井記念病院 乳腺内分泌外科 〒101-8643 東京都千代田区神田和泉町 1 番地 Tel : 03-3862-9111 E-mail : d-ota@mitsuihosp.or.jp	太田 大介
72	東北大学病院 総合外科 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 Tel : 022-717-7214 E-mail : minoru.miyashita.c6@tohoku.ac.jp	宮下 穰
73	旭川厚生病院 乳腺外科 〒078-8211 北海道旭川市 1 条通 24 丁目 111 番地 Tel : 0166-33-7171 E-mail : catmarion2000@yahoo.co.jp	赤羽 弘充

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

74	八尾市立病院 乳腺外科 〒581-0069 大阪府八尾市龍華町 1-3-1 Tel : 072-922-0881 E-mail : mrmt@kcn.ne.jp	森本 卓
75	東京都済生会中央病院 乳腺外科 〒108-0073 東京都港区三田 1-4-17 Tel : 03-3451-8211 E-mail : t.sato@saichu.jp	佐藤 隆宣
76	順天堂大学医学部附属浦安病院 乳腺・内分泌外科 〒279-0021 千葉県浦安市富岡 2 丁目 1-1 Tel : 047-353-3111 E-mail : tfujita@juntendo-urayasu.jp	藤田 知之
77	青森県立中央病院 乳腺外科 〒030-8553 青森県青森市東造道 2-1-1 Tel : 017-726-8111 E-mail : naokei526@yahoo.co.jp	橋本 直樹
78	東京女子医科大学附属八千代医療センター 乳腺・内分泌外科 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96 Tel : 047-450-6000 E-mail : jibiki.norie@twmu.ac.jp	地曳 典恵
79	西神戸医療センター 乳腺外科 〒651-2273 兵庫県神戸市西区糀台 5-7-1 Tel : 078-997-2200 E-mail : toshitaka_okuno@kcho.jp	奥野 敏隆
80	独立行政法人国立病院機構 九州医療センター 乳腺センター / 乳腺外科 〒810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜 1 丁目 8 番 1 号 Tel : 092-852-0700 E-mail : iwakuma.nobutaka.ep@mail.hosp.go.jp	岩熊 伸高
81	松山赤十字病院 乳腺外科 〒790-0826 愛媛県松山市文京町 1 番地 Tel : 089-924-1111 E-mail : ryosukemama130@gmail.com	西山 加那子
82	岩手医科大学附属病院 外科 〒028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通二丁目 1 番 1 号 Tel : 019-613-7111 E-mail : kishiday08@gmail.com	石田 和茂
83	公立学校共済組合 関東中央病院 乳腺外科 〒158-8531 東京都世田谷区上用賀 6-25-1 Tel : 03-3429-1171 E-mail : ryujyo.haruna@gmail.com	関根 進
84	JCHO 久留米総合病院 乳腺外科 〒830-0013 福岡県久留米市櫛原町 21 Tel : 0942-33-1211 E-mail : mikiy0604@alpha.ocn.ne.jp	山口 美樹
85	東京歯科大学市川総合病院 薬物療法科 〒272-8513 千葉県市川市菅野 5-11-13 Tel : 047-322-0151 E-mail : nowada@tdc.ac.jp	和田 徳昭
86	国立病院機構大阪南医療センター 乳腺外科 〒586-8521 大阪府河内長野市木戸東町 2-1 Tel : 0721-53-5761 E-mail : hiroya.fujioka@ompu.ac.jp	藤岡 大也
87	済生会兵庫県病院 外科 〒651-1302 兵庫県神戸市北区藤原台中町 5-1-1 Tel : 078-987-2222 E-mail : m.hiroyoshi.z@gmail.com	廣吉 基己
89	地方独立行政法人 東京都立病院機構 東京都立駒込病院 外科(乳腺) 〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 Tel : 03-3823-2101 E-mail : takashi_kuwayama@tmhp.jp	桑山 隆志

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

91	宮城県立がんセンター 乳腺外科 〒9811239 宮城県名取市愛島塩手字野田山4-7-1 Tel : 022-384-3151 E-mail : koji-onuki@miyagi-pho.jp	大貫 幸二
92	山形県立中央病院 乳腺外科 〒990-2292 山形県山形市青柳1800 Tel : 023-685-2626 E-mail : skudo@ypch.gr.jp	工藤 俊
93	市立貝塚病院 乳腺外科 〒597-0015 大阪府貝塚市堀3丁目10番20号 Tel : 072-422-5865 E-mail : comau5@yahoo.co.jp	大城 智弥
94	佐賀県医療センター好生館 臨床腫瘍科(腫瘍内科) 〒840-8571 佐賀県佐賀市嘉瀬町大字中原400 Tel : 0952-24-2171 E-mail : kashiwada-tomomi@koseikan.jp	柏田 知美
95	兵庫県立尼崎総合医療センター 乳腺外科 〒660-8550 兵庫県尼崎市東難波町2-17-77 Tel : 06-6480-7000 E-mail : agmcsuwa@gmail.com	諏訪 裕文
96	藤枝市立総合病院 乳腺外科 〒426-8677 静岡県藤枝市駿河台4-1-11 Tel : 054-646-1111 E-mail : hasedon07@outlook.jp	長谷川 聡
98	小牧市民病院 外科 〒485-8520 愛知県小牧市常普請1-20 Tel : 0568-76-4131 E-mail : nanoda1218@gmail.com	野田 純代
99	東京共済病院 乳腺外科 〒153-8934 東京都目黒区中目黒2-3-8 Tel : 03-3712-3151 E-mail : t.shigekawa@gmail.com	重川 崇
101	東京慈恵会医科大学附属第三病院 外科 〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1 Tel : 03-3480-1151 E-mail : tabei@jikei.ac.jp	田部井 功
103	くまもと森都総合病院 乳腺科 〒862-8655 熊本県熊本市中央区大江3-2-65 Tel : 096-364-6000 E-mail : osako@k-shinto.or.jp	大佐古 智文
108	JA 広島総合病院 乳腺外科 〒738-8503 広島県廿日市市地御前1丁目3-3 Tel : 0929-36-3111 E-mail : kajitanikeiko0226@yahoo.co.jp	梶谷 桂子
109	名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65 Tel : 052-744-2251 E-mail : kikumori.toyone.p4@f.mail.nagoya-u.ac.jp	菊森 豊根
112	北里大学病院 乳腺甲状腺外科 〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1 Tel : 042-778-8111 E-mail : sangai@med.kitasato-u.ac.jp	三階 貴史
115	秋田大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 〒010-8543 秋田県秋田市広面蓮沼44-2 Tel : 018-834-1111 E-mail : trt0605@gipc.akita-u.ac.jp	寺田 かおり
117	大阪市立総合医療センター 腫瘍内科 〒534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通2丁目13-22 Tel : 06-6929-1221 E-mail : s-tokunaga@med.osakacity-hp.or.jp	徳永 伸也

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

121	さいたま赤十字病院 乳腺科 〒330-8553 埼玉県さいたま市中央区新都心1番地5 Tel : 048-852-1111 E-mail : thiguchi.jrcsh@gmail.com	樋口 徹
122	千葉大学医学部附属病院 乳腺甲状腺外科 〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 Tel : 043-222-7171 E-mail : nagasima-cib@umin.ac.jp	長嶋 健
125	昭和医科大学病院 先端がん治療研究臨床センター 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8 Tel : 03-3784-8145 E-mail : tsurutaj@med.showa-u.ac.jp	鶴谷 純司
128	亀田総合病院 乳腺科 〒296-8602 千葉県鴨川市東町929 Tel : 04-7092-2211 E-mail : fukuma.eisuke@kameda.jp	福間 英祐
114	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 乳腺・内分泌外科 〒856-8562 長崎県大村市久原2-1001-1 Tel : 0957-52-3121 E-mail : minami.shigeki.gm@mail.hosp.go.jp	南 恵樹
116	関西医科大学附属病院 乳腺外科 〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1 Tel : 072-804-0101 E-mail : bj.ulro@gmail.com	木川 雄一郎
127	松江赤十字病院 乳腺外科 〒690-8506 島根県松江市母衣町200 Tel : 0852-24-2111 E-mail : qqe75ma9@vanilla.ocn.ne.jp	曳野 肇
129	手稲溪仁会病院 腫瘍内科 〒006-8555 北海道札幌市手稲区前田1条12丁目1-40 Tel : 011-681-8111 E-mail : ishiguro-a@keijinkai.or.jp	石黒 敦
130	順天堂大学医学部附属静岡病院 外科 〒410-2211 静岡県伊豆の国市長岡1129番 Tel : 055-948-3111 E-mail : kn-tanaka@juntendo.ac.jp	田中 顕一郎
132	独立行政法人 国立病院機構 別府医療センター 乳腺外科 〒874-0011 大分県別府市大字内竈1473番地 Tel : 0977-67-1111 E-mail : ktanaka@surg2.med.kyushu-u.ac.jp	田中 仁寛
134	京都府立医科大学附属病院 内分泌・乳腺外科 〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465 Tel : 075-251-5111 E-mail : ksak@koto.kpu-m.ac.jp	阪口 晃一
135	山口大学医学部附属病院 消化器腫瘍外科 〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1 Tel : 0836-22-2264 E-mail : hnagano@yamaguchi-u.ac.jp	永野 浩昭
137	筑波大学附属病院 乳腺甲状腺外科 〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1 Tel : 029-853-3341 E-mail : bando@md.tsukuba.ac.jp	坂東 裕子
138	浜松医科大学医学部附属病院 乳腺外科 〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山1-20-1 Tel : 053-435-2276 E-mail : koizumi@hama-med.ac.jp	小泉 圭
139	和泉市立総合医療センター 乳腺外科 〒594-0073 大阪府和泉市和気町4-5-1 Tel : 0725-41-1331 E-mail : tezuken@gmail.com	手塚 健志

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

141	札幌医科大学附属病院 消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座 〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目 Tel : 011-611-2111 E-mail : simahiro@sapmed.ac.jp	島 宏彰
142	国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 乳腺・腫瘍内科 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 Tel : 03-3202-7181 E-mail : shimomura.a@jih.go.jp	下村 昭彦

## 統廃合により閉院となった施設（旧名称）

62	弘前市立病院	長谷川 善枝
----	--------	--------

## 登録ありの施設であるが、施設の事情により継続できず終了

126	埼玉メディカルセンター	関 大仁
-----	-------------	------

## 実施施設から削除

133	広島市立広島市民病院 乳腺外科	大谷 彰一郎	施設の事情による
136	医療法人豊田会刈谷豊田総合病院 乳腺・内分泌外科	吉本 信保	施設の事情による

## 登録0例のため試験終了している施設

8	大阪労災病院	森島 宏隆
13	名古屋市立大学医学部附属西部医療センター	杉浦 博士
18	浜松医療センター	朽久保 順平
26	富山県立中央病院	前田 基一
32	J R 東京総合病院	上田 重人
37	浦添総合病院	蔵下 要
40	地方独立行政法人 りんくう総合医療センター	綱島 亮
48	石川県立中央病院	吉野 裕司
49	砂川市立病院	細田 充主
50	山梨県立中央病院	井上 正行
61	医療法人啓明会 相原病院	相原 智彦
67	日本赤十字社 大阪赤十字病院	露木 茂

## 別紙 JBCRG-M06 実施施設・研究責任医師

88	総合上飯田第一病院	窪田 智行
90	松下記念病院	山口 正秀
97	斗南病院	辻 靖
100	杏林大学医学部附属病院	井本 滋
102	東京慈恵会医科大学附属柏病院	神尾 麻紀子
104	NTT 東日本札幌病院	市之川 一臣
105	長崎大学病院	松本 恵
106	日本赤十字社和歌山医療センター	鳥井 雅恵
107	JA 岐阜厚生連 岐阜・西濃医療センター 岐北厚生病院	石原 和浩
111	帝京大学医学部附属病院	神野 浩光
113	星総合病院	岡野 舞子
118	徳島大学病院	井上 寛章
119	九州大学病院	久保 真
120	青森市民病院	川嶋 啓明
123	鹿児島大学病院	新田 吉陽
124	静岡県立静岡がんセンター	林 友美
131	北九州市立医療センター	古賀 健一郎
140	JCHO 徳山中央病院	山本 滋

【2025年7月15日現在】