

N-SAS BC 07

National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer



公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業

Comprehensive Support Project for Oncology Research (CSPOR)

乳がん補助療法研究グループ

National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (N-SAS BC)

HER2 陽性の高齢者原発性乳がんに対する術後補助療法における 多遺伝子アッセイを使用した観察研究実施計画書

Cohort Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Postoperative Adjuvant Therapy in HER2 Positive
Elderly Breast Cancer Patients with Muti-gene assay

研究代表者: 澤木 正孝

国立病院機構 名古屋医療センター ブレストセンター・乳腺外科
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

PHONE 052-951-1111

FAX 052-951-0664

E-mail masataka.sawaki@outlook.jp

研究事務局: 能澤 一樹

名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター
〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

PHONE 052-853-8628

FAX 052-853-8630

E-mail kazuki.nozawa7@gmail.com

統計責任者: 上村 夕香理

国立国際医療研究センター 臨床研究センター

データサイエンス部

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

PHONE 03-3202-7181

FAX 03-3202-7364

E-mail yuemura@hosp.ncgm.go.jp

原案作成: 2022年10月1日

第1.0版作成: 2023年1月25日

第1.1版作成: 2024年3月26日

第1.2版作成: 2025年2月12日

目次

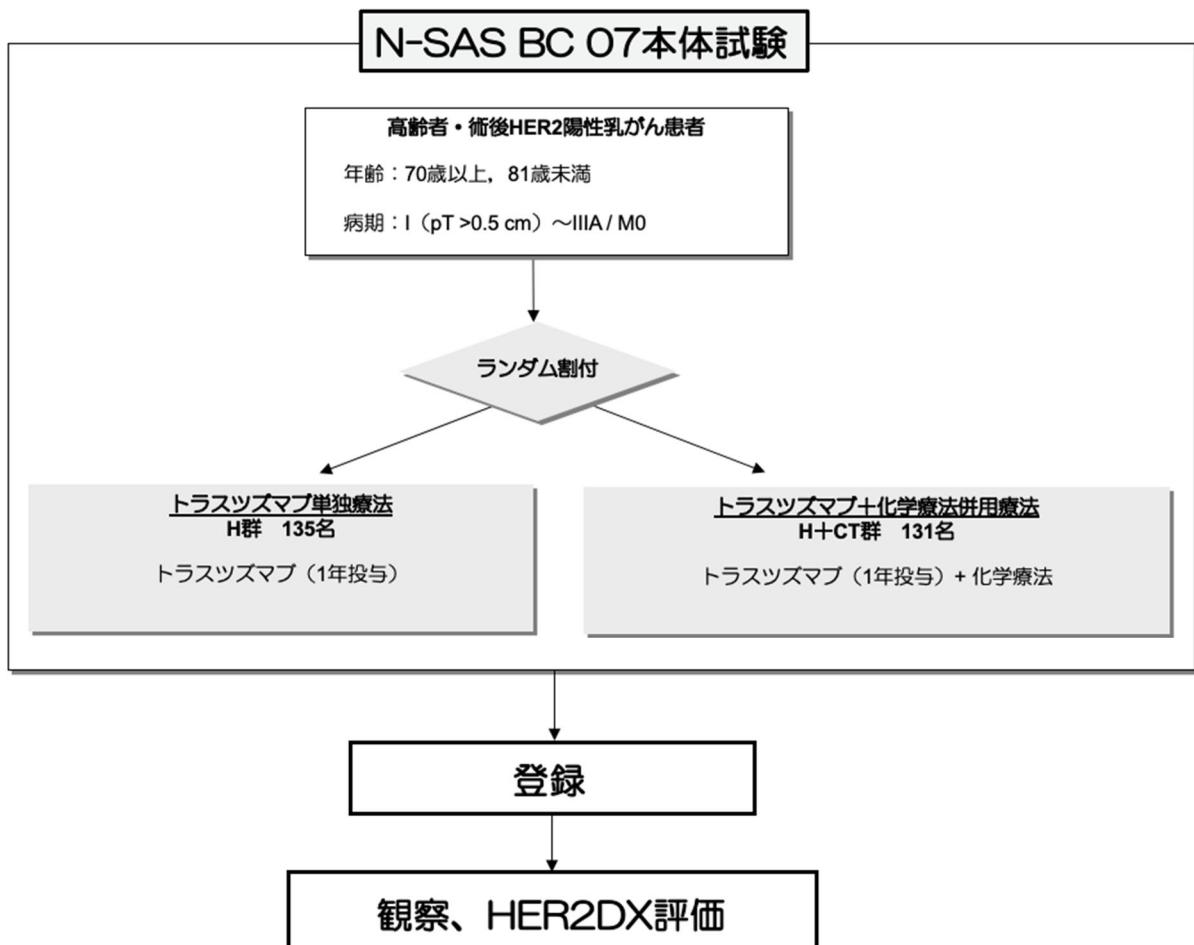
0 概要	3
1 目的	5
2 背景	6
3 本試験で用いる基準と定義	10
4 対象	16
5 登録	17
6 研究計画	18
7 データ収集	20
8 HER2DX の評価	21
9 エンドポイント	23
10 統計学的事項	25
11 予想される利益・リスク及びリスクを最小化する方法	26
12 同意取得方法	26
13 中止と終了	27
14 倫理的事項及び要配慮事項	28
15 試料・情報の保管及び廃棄	29
16 研究成果の発表	30
17 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	30
18 研究組織	31
19 参加医療機関一覧	32
20 参考文献	33

0 概要

0.1 試験デザイン

多施設共同、後ろ向きコホート研究

本研究は、N-SAS BC 07 ランダム化比較試験（randomized controlled trial ; RCT）へ参加した症例を対象とする観察研究である。



0.2 目的

70歳以上の human epidermal growth factor receptor type-2 (HER2) 陽性原発性乳がんの女性を対象とした術後補助療法のランダム化比較試験 (N-SAS BC 07 RCT) において、HER2DXによるリスク分類の有用性を検討する。

- (1) 主要評価項目；無再発生存期間
- (2) 副次評価項目；全生存期間、無病生存期間、乳癌特異的生存期間

0.3 適格基準

N-SAS BC 07 RCT の最大の解析対象集団 (Full analysis set : FAS) であり、かつ、本研究参加の同

意が得られた患者を対象とする。

(1) 選択基準；以下のすべてを満たすもの

- 1) N-SAS BC 07 RCT の最大の解析対象集団（FAS）
- 2) 同意書により、患者本人から試験参加への同意が得られている※

※ 同意取得困難な場合は、各施設でのオプトアウト対応も可とする

(2) 除外基準；以下を満たすもの

- 1) 本試験の参加を不適切と担当医師が判断した場合

0.4 治療

本研究は観察研究であり、治療や検査等による介入は行わない。登録された対象患者について通常診療の記録を用いて後ろ向きに調査する。

なお、本研究の対象集団に対して、本体試験である N-SAS BC 07 RCT では以下 2 群の治療に分けられた。

(1) H 群（トラスツズマブ単独療法群）：トラスツズマブ（Herceptin[®]）

(2) H+CT 群（トラスツズマブ+化学療法併用療法群）：トラスツズマブ（Herceptin[®]）
+ 化学療法（chemotherapy）

化学療法は PTX、DTX、TC、AC、EC、FEC、CMF、TCb (CBDCA)を推奨

PTX：パクリタキセル

DTX：ドセタキセル

TC：ドセタキセル+シクロホスファミド

AC：ドキソルビシン+シクロホスファミド

EC：エピルビシン+シクロホスファミド

FEC：フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミド

CMF：シクロホスファミド+メトレキサート+フルオロウラシル

TCb：ドセタキセル+カルボプラチニ

0.5 予定登録患者数と研究期間

予定登録患者数：H 群 最大 135 名、H+CT 群最大 131 名、合計最大 266 名

登録期間：研究許可日～ 2024 年 6 月 30 日

解析期間： 6 ヶ月

研究期間： 研究許可日から 2 年

1 目的

本研究では、N-SAS BC 07 RCT に参加した 70 歳以上の human epidermal growth factor receptor type-2 (HER2) 陽性原発性乳がんの女性を対象に HER2DX の有用性を検討する。

以下を本研究の目的とする。

- 1) HER2DX によるリスク分類によってトラスツズマブ単独療法の有効な集団を検討する。
- 2) トラスツズマブ単独療法と化学療法との併用療法の HER2DX でのリスク分類を比較する。
- 3) 70 歳以上の患者に対する、HER2DX の有用性を評価する。
- 4) 70 歳以上の患者に対する、トラスツズマブの単独療法と化学療法との併用療法の全生存期間を評価する。

1.1 Primary endpoint (主要評価項目)

トラスツズマブ単独療法群の無再発生存期間 (Relapse-Free Survival ; RFS)

1.2 Secondary endpoints (副次評価項目)

全生存期間 (Overall Survival ; OS) 、無病生存期間 (Disease-Free Survival ; DFS) 、乳癌特異的生存期間、トラスツズマブの単独療法と化学療法との併用療法の RFS

1.3 研究仮説

トラスツズマブと化学療法の併用は HER2 陽性原発性乳がんに対する術後補助療法の標準治療である^[1, 2]。N-SAS BC 07 RCT では、70 歳以上の患者に対してトラスツズマブを含む全身療法の有効性が示唆された^[3]。しかしながら、同対象における多遺伝子アッセイの有用性は不明である。従って、本研究の仮説として以下を検討する。

- (1) 70 歳以上 HER2 陽性原発性乳がんに対するトラスツズマブ単独療法 (H 群) において、HER2DX による再発リスク分類は無再発生存期間 (Relapse-Free Survival ; RFS) を適切に分けることができる。
- (2) 70 歳以上 HER2 陽性原発性乳がんに対する H 群とトラスツズマブ+化学療法併用療法 (H+CT 群) の両群において、HER2DX は再発リスクを適切に評価することができる。

2 背景

2.1 対象

N-SAS BC 07 RCT 参加の患者の FAS とする。

2.1.1 対象疾患

わが国において新たに乳がんと診断される患者数は、がんの統計 2008^[4]によると、2002 年時点で 41,960 名と推定されており、年齢調整罹患率では乳がんは女性のがんでは第 1 位となっている。また、年齢別にみた女性の乳がん罹患率は 30 歳代から増加し始め、特に 40 歳代後半から 50 歳代前半で罹患率が大きく増加し、2002 年にはこの年齢層の罹患率がピークとなっている。本試験の対象疾患である 70 歳～79 歳の患者割合は、19.8%を占めている。

日本乳癌学会の全国乳がん患者登録調査報告（2006 年版暫定版^[5]）においても、70 歳以上の乳がん患者は 3,121 名（うち 70-79 歳は 2,325 名）、全体登録 16,581 名の 18.9% である。そのうち HER2 陽性患者は 70 歳以上では 291 名（同年齢階級全体で 3,207 名；不明を除く約 10%）である。

WHO 死亡統計データベース（1960-2000）において、アメリカ、イギリス、フランスおよびイタリアの乳がん年齢調整死亡率は 1990 年前後にピークが観察され、以降減少傾向に転じている。一方、日本の乳がん年齢調整死亡率はアメリカ等と比較して低いものの、1960 年以降増加しており、近年、上記 4 力国に近づきつつある。また、日本における年齢間の死亡率の差は小さいものの、年齢階級に関係なく死亡率の増加が観察されている^[6]。

2.1.2 予後因子 / 治療効果予測因子

乳がんの予後因子は、年齢、腫瘍径、腋窩リンパ節転移の有無と個数、ホルモン受容体の有無、組織学的異型度、脈管侵襲の有無、HER2 タンパク過剰発現または遺伝子増幅の有無などである^[1]。これらのうち治療効果予測因子は、内分泌療法の効果予測因子であるホルモン受容体と、トラスツズマブの効果予測因子である HER2 である。HER2 はアントラサイクリンの効果予測因子であるとも報告されている^[6]。

2.2 対象集団選択の根拠

HER2 陽性乳がんの術後補助療法においては、化学療法にトラスツズマブを併用することにより予後を改善することが複数報告され^[7-10]、トラスツズマブは標準治療と位置づけられている^[1, 2]。しかし、70 歳以上の患者の割合は非常に少なく、高齢者に対するトラスツズマブと化学療法の併用療法の臨床的意義は不明である。また、高齢者における化学療法の有用性についても、EBCTCG の overview においても明確な結論は認められておらず^[11]、高齢者においては標準的レジメンといえるものがない。HER2 は独立した予後因子であり、HER2 陽性の場合、予後が悪いことが報告されている^[12]。したがって、予後不良である HER2 陽性の高齢者において、トラスツズマブ治療の臨床的位置付けを検討することは非常に重要である。

元来は遺伝子発現解析による予後予測の分類ではあったが、実地臨床では免疫組織化学染色による ER、PgR、HER2、Ki-67 に基づく分類と腫瘍径やリンパ節転移の有無、等を総合的に判断した上で個別の

治療方針が決められている。しかし、より正確かつ客観的な指標を有した多遺伝子アッセイの開発がホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳がんを中心に進められている。その筆頭が 21 遺伝子の gene signature を解析する OncotypeDX である^[13]。さらに、OncotypeDX の再発スコア、recurrence score(RS) による分類に基づいた術後化学療法省略の有無について、その有効性を確立するため、2 つの前向き大規模第 III 相試験が行われた^[14]。その他、70 遺伝子の gene signature 解析によるリスク分類を行う MammaPrint が、OncotypeDX と同様に、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性早期乳がんで有用性が報告されている。このように、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳がんの術後治療選択肢として多遺伝子アッセイが発展してきている。その他に、PAM50、BluePrint などの molecular subtype に基づく治療選択の有用性が報告されており、これらを統合した今後の個別化医療の発展に期待されている。一方で、HER2 陽性乳がんにおいては、このような多遺伝子アッセイはこれまで開発されてこなかった。HER2DX は、HER2 陽性乳がんの再発リスクスコアや有効性を評価する初めての多遺伝子アッセイである^[15]。しかしながら、本対象集団における HER2DX 再発リスク分類の有効性は不明である。以上より、適切な de-escalation 治療が求められる高齢者において、多遺伝子アッセイによる治療選択は重要性が増しているため、本対象集団を選択した。

2.3 対象集団に対する標準治療

HER2 陽性乳がんの術後補助療法においては、トラスツズマブと化学療法の同時または逐次併用療法が、化学療法単独療法に比べ明らかに予後を改善することが複数報告され^[8-10]、これらのデータを基に、St.Gallen コンセンサスガイドライン^[11]や NCCN ガイドライン^[2]において、HER2 陽性患者にトラスツズマブの投与が推奨され、現在トラスツズマブは HER2 陽性乳がんの標準治療と位置付けられている。しかしデータの中で、70 歳以上の患者の割合は乏しく、高齢者に対するトラスツズマブと化学療法の併用療法の臨床的意義は明らかではない。

さらに再発治療においては、トラスツズマブと化学療法の併用療法が、トラスツズマブ単独療法に比べ、生存において有意に予後良好であるという結果が最近報告されたが^[16]、術後療法においては、トラスツズマブと化学療法の併用療法が、トラスツズマブ単独療法に比べて予後を改善するかどうかに関する報告は無い。

70 歳以上の高齢者における化学療法については、高齢者におけるランダム化比較試験はほとんどないため標準的レジメンといえるもののがなく、その有用性については EBCTCG の overview においても明確な結論は認められていない^[11]。その中でも、アントラサイクリン系薬剤は乳がん治療のキードラッグであるが高齢者の場合、心不全や二次性白血病の頻度が高くなることが認められている^[17, 18]。タキサン単剤についてのエビデンスは乏しいが、タキサンの中でもアントラサイクリン系薬剤施行後のパクリタキセル週 1 回投与が優れているという報告がなされている^[19]。パクリタキセル週一回投与法は高齢者でも忍容性がすぐれていることはすでに報告されている^[20]。また、N-SAS BC 02 試験においては、ドセタキセル 3 週 1 回投与の有効性が報告されている^[21]。以上のように、高齢者に対する標準療法は確立していないが、副作用の発現が比較的低いと考えられている治療法が施行されている。

このように、これまで示されている化学療法やトラスツズマブのデータはそのほとんどが 70 歳未満を対象にしたものであり、そのデータを 70 歳以上の高齢者にそのまま適応することは難しいと考え

られ、現時点では 70 歳以上の高齢者に対する標準療法は明確になっていない。さらに、70 歳以上の高齢者における多遺伝子アッセイの有用性の報告はない。

2.4 試験デザインの設定根拠

本研究は、N-SAS BC 07 RCT に参加した患者を対象とした観察研究（後ろ向きコホート研究）であり、HER2DX リスク分類によって予後を調査するデザインである。多遺伝子アッセイを使用した再発リスクスコアによって試験治療群が推奨される集団を同定することを目的として本研究はデザインした。

2.4.1 エンドポイント

日本人における 65 歳、80 歳の平均余命はそれぞれ、23 年、11 年である（厚生労働省統計資料：第 20 回生命表^[22]より）。従って追跡期間を考慮し 80 歳までの対象患者においても、本来は若年者における術後薬物療法の primary endpoint と同様のエンドポイントが設定される。しかしながら、高齢に伴う二次がん発症の可能性が上昇することから、primary endpoint として無再発生存期間（Relapse-Free Survival；RFS）を、secondary endpoint として乳癌特異的生存期間を評価することとした。

2.4.2 患者集積見込み

本研究では、N-SAS BC 07 RCT に参加した患者の FAS を対象とするため最大 266 名の症例が登録される見込みである。

2.5 試験参加に伴って予想される利益、安全性・不利益に対する配慮

本試験は保存検体を利用した解析を行う観察研究になるため、患者に直接的な負担や不利益はない。

2.6 本試験の意義

70 歳以上の HER2 陽性原発性乳がんに対する HER2DX 再発リスク分類の有効性は不明である。

本観察研究の意義として下記を挙げる。

- (1) 70 歳以上の患者に対するトラスツズマブの単独療法と化学療法との併用療法の有効性について、HER2DX 再発リスクスコアを評価することで、それぞれの治療の位置づけに関する情報を得られる。
- (2) 70 歳以上の HER2 陽性原発性乳がんに対する HER2DX の有用性を検証できる。
- (3) 70 歳以上の HER2 陽性原発性乳がんに対する術後補助療法の全体像を把握するとともに、各治療の長期の有効性を検討することで、標準治療を選択するための情報が得られる。

2.7 がん臨床研究支援事業

平成 12 年より財団法人パブリックヘルスリサーチセンター（平成 25 年に公益財団法人に移行）による「乳がん患者の QALY 向上そのための社会心理的介入を含む治療法開発支援事業」が開始された。財団法人パブリックヘルスリサーチセンターは昭和 59 年設立の厚生労働省を主務官庁とする特定公益

増進法人であり、設立の目的は「ストレスが心身の健康に及ぼす影響に関する研究を行うとともに、その成果を国民の疾病予防および健康増進に反映させることにより国民保健の維持向上に寄与すること」である。ライフスタイルの変化に伴う乳がん罹患率上昇の一方で、QOLに対する患者意識は高まりつつある。また、がんの持つ生物学的特性が明らかにされ、これに基づいた新しい治療法が次々と開発されている。標準的治療体系をエビデンスに基づいて構築し患者一人一人の QOL を尊重した治療選択を行うためには、QOL 評価も含めた研究者主導の臨床試験の実施が不可欠である。しかしながら、大規模な多施設共同試験を実施するインフラストラクチャはわが国では未成熟である。このような状況を踏まえ、本支援事業ではわが国におけるがん臨床研究の質とがん患者の QOL 向上をめざし以下の事業を行うものとする。

- 1) 研究者主導のがん臨床研究の企画と実施
- 2) がん患者の QOL に関する調査研究
- 3) インターネットを活用した乳がん患者、医師研究者、CRC に対する情報提供

本事業の英語名称（略称）は Comprehensive Support Project for Oncology Research（CSPOR）である。本試験はがん臨床研究支援事業の一環として実施される。

2.8 N-SAS BC

National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer（N-SAS BC）は、1993 年度に発足した厚生省（現厚生労働省）委託研究事業「薬剤疫学的手法検討事業」のうち「抗がん剤市販後研究班（班長：国立がんセンター阿部薰総長〔当時〕）」に所属する「乳がん術後補助療法研究委員会」の英語名称およびその略称である。乳がん術後補助療法研究委員会が行なった多施設共同試験「N-SAS BC 01」は 1996 年 10 月より 2001 年 3 月までの間、全国 45 の医療機関より 732 名が登録された。引き続き、2001 年から 2008 年の間に「N-SAS BC 02」～「N-SAS BC 06」が開始された。N-SAS BC 07 RCT は、今までの N-SAS BC 試験で培った知識、経験、ノウハウを継承し、引き続き全国規模の多施設共同試験研究グループの形態を維持するため、研究グループの英語名およびその略称を National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer（N-SAS BC）とし、試験名を「N-SAS BC 07」とした。本研究は、N-SAS BC 07 試験に参加した症例を対象とする観察研究に該当する。

N-SAS BC 07 RCT は 2017 年 10 月 31 日のデータカットオフ時点で、無病生存期間のイベント数がトラスツズマブの単独療法で 18、化学療法との併用療法で 15 と少ないことが非劣性を示すことができなかった一つの要因であった。今回、HER2DX だけではなく生存調査も行うことで、トラスツズマブの単独療法の有効性をより正確に評価できる可能性がある。

3 本試験で用いる基準と定義

3.1 臨床病期 (stage) 分類

「乳癌取り扱い規約（第16版、2008年）」を用いる。

UICC-TNM分類（第6版、2002年）準拠

3.1.1 T：原発巣^{注1)}

		大きさ (cm)	胸壁固定 ^{注2)}	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 ^{注3、4)}		
T1 ^{注5)}		≤ 2.0	—	—
T2		2.0 < ≤ 5.0	—	—
T3		5.0 <	—	—
T4	a		+	—
	b	大きさを問わず	—	+
	c		+	+
	d	炎症性乳癌 ^{注6)}		

注1:Tは視触診、画像診断により総合的に判定する。乳腺内の多発腫瘍の場合は最も高度のTを用いる。

注2:胸壁とは、肋骨、肋間筋および前鋸筋を指し、胸筋は含まない。

注3:視触診、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、マンモグラフィの石灰化例などはT0とはせず判定を保留し、最終病理診断によってTis、T1micなどに確定分類する。

注5:a(≤0.5)、b(0.5 < ≤1.0)、c(1.0 < ≤2.0)に亜分類する。

ただし、組織学的浸潤径が0.1cm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瘍を認めず、皮膚のびまん性発赤、浮腫、硬結を示すものを指す。

3.1.2 N：所属リンパ節^{注1)}

	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 ^{注2)}	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	+ または +	+	+	—	—
c	+/-	+/-	+/-	+/-	+

注1：リンパ節転移の診断は触診と画像診断などによる。

注2：UICC の TNM 分類第6版でいう鎖骨下リンパ節に相当する。

3.1.3 M：遠隔転移

MX 評価不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

3.1.4 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	IV

病期 0 : Tis 非浸潤癌

網掛けのない白い部分が本試験の対象患者

 : 該当せず

病期 : I (pT>0.5cm)、IIA、IIB、IIIA / M0

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。

3.2 組織学的分類

「乳癌取り扱い規約（第16版、2008年）」を用いる。

- 1 非浸潤癌
 - 1a. 非浸潤性乳管癌
 - 1b. 非浸潤性小葉癌
- 2 浸潤癌
 - 2a. 浸潤性乳管癌
 - 2a 1 乳頭腺管癌
 - 2a 2 充実腺管癌
 - 2a 3 硬癌
 - 2b. 特殊型
 - 2b 1 粘液癌
 - 2b 2 髓様癌
 - 2b 3 浸潤性小葉癌
 - 2b 4 腺様囊胞癌
 - 2b 5 扁平上皮癌
 - 2b 6 紡錐細胞癌
 - 2b 7 アポクリン癌
 - 2b 8 骨・軟骨化生を伴う癌
 - 2b 9 管状癌
 - 2b 10 分泌癌（若年性癌）
 - 2b 11 浸潤性微小乳頭癌
 - 2b 12 基質産生癌
 - 2b 13 その他
- 3 Paget 病

3.3 HER2 発現状況の判定

HER2 発現状況について、IHC 法および FISH 法による判定基準は、トラスツズマブ病理部会作成の HER2 検査ガイド改訂第3版^[23]に従うこととする。

1) IHC 法

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、FISH 法による再判定を行い陽性と判定された場合を陽性とする。

判定	スコア	染色パターン
陽性	3+	強い完全な細胞膜の陽性染色がある癌細胞 > 30%
equivocal	2+	① 弱～中程度の完全な細胞膜の陽性染色がある癌細胞 ≥ 10% ② 強い完全な細胞膜の陽性染色がある癌細胞 ≥ 10% ~ ≤ 30%
陰性	1+	ほとんど識別できないほどかすかな細胞膜の染色がある癌細胞 ≥ 10% 癌細胞は細胞膜のみが部分的に染色されている
	0	細胞膜に陽性染色なし、あるいは細胞膜の陽性染色がある癌細胞

		<p><10%（細胞膜に限局する陽性染色は判定対象外）</p>
--	--	------------------------------------

2) FISH 法

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断された場合を陽性とする。

判定	内容
陽性	HER2/CEP17 比 > 2.2 (または、HER2 遺伝子：コピー数の平均値が核 1 個あたり > 6)
equivocal	HER2/CEP17 比 1.8~2.2 (または、HER2 遺伝子：コピー数の平均値が核 1 個あたり 4~6)
陰性	HER2/CEP17 比 < 1.8 (または、HER2 遺伝子：コピー数の平均値が核 1 個あたり < 4)

3.4 ホルモン受容体発現状況の判定

エストロゲンレセプター (ER) 陽性かつ/またはプロゲステロンレセプター (PgR) 陽性をホルモン受容体陽性と定義する。

- 1) ER 陽性 : IHC 法にて 10%以上を陽性とする。
- 2) PgR 陽性 : IHC 法にて 10%以上を陽性とする。

3.5 Performance Status (PS) の評価

ECOG scale^[30]の日本語訳を用いる。

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受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。 例えは軽い家事、事務など。
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。

3.6 再発の判定

3.6.1 再発診断のための検査

本研究では検査は任意とし、各施設の通常診療の方針に準じる。

3.6.2 再発の定義と分類（乳癌取扱い規約第16版、第1部第3章参照）

再発とは、組織学的に確認された乳癌が治療（手術、放射線療法、化学療法など）により、いったん臨床的に消失したのち再び出現することをいう。ただし多発癌は除く。

再発はその部位により次のとく分類する。

- 1) 温存乳房
- 2) 局所（患側胸壁）

ここでいう局所とは、頭側は鎖骨下縁、尾側は肋骨弓、内側は胸骨正中線、外側は広背筋前縁をいう。境界部付近で判定困難なときには局所に入れる。
- 3) 所属リンパ節
- 4) 遠隔

3.6.3 再発の診断

以下に再発の確定診断の基準を定める。

- 1) 温存乳房再発

生検または細胞診により確定診断がついた場合は再発とする。
- 2) 局所（患側胸壁）再発

生検または細胞診により確定診断がついた場合は再発とする。
- 3) 所属リンパ節

生検、細胞診、画像診断のいずれかにより確定診断された場合は再発とする。
- 4) 遠隔臓器転移
 - ① 対側乳房

細胞診または生検により乳がんの確定診断が得られ、臨床的、または病理学的にあきらかな転移と診断された場合は再発とする。異時両側乳がんと診断された場合は、再発とせず二次がん（重複がん）として扱う。
 - ② 遠隔リンパ節

生椰、細胞診、画像診断のいずれかにより確定診断された場合は再発とする。
 - ③ 肺

画像診断（胸部単純レントゲン写真、CTなど）で、肺転移として矛盾のない多発性結節性陰影が認められた場合は再発とする。

原発性肺がんとの鑑別が困難な孤立性結節が新たに出現した場合は、しかるべき鑑別診断を行い、その結果、転移であれば再発とする。

原発性肺がんであれば、「二次がんの合併」とする。
 - ④ 骨髄

骨髄穿刺で確定診断が得られた場合は再発とする。
 - ⑤ 骨

骨レントゲン写真で溶骨または造骨性変化が認められる場合、または骨シンチグラム、

- 骨 MRI 等で異常が認められ、他の病態が否定される場合は再発とする。
- ⑥ 胸膜（胸水）
細胞診もしくは胸膜生検で陽性の場合は再発とする。
- ⑦ 隆膜
細胞診により確定診断が得られた場合は再発とする。
- ⑧ 腹水（腹膜）、心嚢水
細胞診または生検で確定診断された場合は再発とする。
- ⑨ 眼
眼底検査、CT、MRI で診断された場合は再発とする。
- ⑩ 肝
超音波検査、CT、MRI で診断された場合は再発とする。
- ⑪ 皮膚
生検または細胞診により確定診断された場合は再発とする。
- ⑫ 脳、脊髄
CT または MRI で診断された場合は再発とする。
- ⑬ その他
細胞診または組織診で確定診断がつく場合、または細胞診または組織診で確定診断がつかず他の病態が否定される場合は再発とする。
- 5) 腫瘍マーカーによる再発の診断
- ① 腫瘍マーカーのみの上昇は再発と診断しない。
- ② 複数の腫瘍マーカーが一定の割合以上に同時期に上昇する場合や、単一腫瘍マーカーが経時的に連続して上昇する場合には再発の可能性が極めて高いので、画像診断などを適宜行い、適切に再発を診断する。

3.6.4 再発日の決め方

細胞診、組織診の検体採取日、または画像検査の実施日のなかで、最初に再発を確認した日を再発日とする（The First Evidence Principleに基づく決定）。

4 対象

4.1 適格基準

N-SAS BC 07RCT の FAS であり、かつ、本研究参加の同意が得られた患者を対象とする。

4.1.1 選択基準

以下の条件をすべて満たす患者を登録の対象とする。

- 1) 2009年10月～2014年11月までの期間におけるN-SAS BC 07 RCT の最大の解析対象集団（FAS）
- 2) 同意書により、患者本人から試験参加への同意が得られている※
※ 同意取得困難な場合は、各施設でのオプトアウト対応も可とする

<選択基準の設定根拠>

- 1)、2)：抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドラインに従った。

4.1.2 除外基準

選択基準を満たしていても、以下に該当する患者は登録の対象としない。

- 1) 本臨床試験の参加を不適切と担当医師が判断した場合

<除外基準の設定根拠>

- 1) : 試験実施への影響を考慮した。

5 登録

5.1 登録

5.1.1 インフォームド・コンセント

担当医師は、本研究の対象となりうる患者に対し、本研究の説明文書を用いて研究参加について説明する。ただし、通院困難例、転院、死亡等の理由のため本人より同意取得が困難な場合はオプトアウト対応とする。オプトアウトは各施設の基準で実施する。

5.1.2 EDC (Electronic Data Capture) ユーザーネームとパスワードの事前入手

担当医師は、登録に先立ち、データセンターから EDC 入力のためのユーザーネームとパスワードを入手する。

5.1.3 Web 登録

1) 担当医師は、同意取得後に登録を行う。対象患者が登録の選択基準(4.1.1)に該当し、除外基準(4.1.2)に該当しないことを確認し、EDC に同意取得日もしくはオプトアウトの有無を入力する。

6 研究計画

6.1 研究のアウトライン

本研究は保存検体を用いた解析による後ろ向き観察研究である。同意を得られた時点で、情報と試料の解析を行なう。また、追跡調査は行わない。

6.1.1 予定登録患者数と研究期間

予定登録患者数：H 群 最大 135 名、H+CT 群最大 131 名、合計 266 名

登録期間：研究許可日～2024 年 6 月 30 日

解析期間： 6 ヶ月

研究期間：研究許可日から 2 年

6.1.2 治療

本研究は観察研究であり、治療や検査等による介入は行わず、登録された対象患者について、通常診療の記録を用いて後ろ向きに調査する。

N-SAS BC 07 RCT のプロトコール治療は、登録時にランダム割付する以下の 2 群の治療と定義された。化学療法の実施状況によらず、トラスツズマブを 1 年間投与した場合を「プロトコール治療完了」と定義した（両群共通）。

H 群（トラスツズマブ単独療法群）

：トラスツズマブ

H+CT 群（トラスツズマブ+化学療法併用療法群）

：トラスツズマブ + 化学療法

(1) トラスツズマブ：1 年間投与

初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg、点滴静注、3 週 1 回、18 回

(2) 化学療法：12-24 週間

担当医師の判断および患者の希望に基づき、規定のレジメン（PTX、DTX、TC、AC、EC、FEC、CMF）から患者ごとに選択した。化学療法終了後にトラスツズマブを投与開始する順次併用とした。ただし、PTX、DTX、CMF の場合はトラスツズマブと同時期に投与開始する同時併用も可とした。

6.2 調査

6.2.1 調査スケジュール

調査スケジュールを以下に示す。各患者の登録時に調査を行い、追跡調査は行わない。調査は、患者登録時にすべて行なうこととする。

調査項目 調査時期 (許容範囲)	各患者の登録時	研究期間中
患者背景	-	-
治療	-	
再発	○	
生存	○	

6.2.2 再発の調査

担当医師は日常診療データに基づき、2023年3月31日時点における対象者の再発の有無を「3.6 再発の判定」に従い確認する。再発を認めた場合は、再発日、再発形式、および判定の根拠となった情報を調査する。

6.2.3 生存の調査

担当医師は2023年3月31日時点における対象者の生存状況を確認する。死亡の場合は死亡日および理由を調査する。

7 データ収集

7.1 データの提出

本研究では症例報告書は EDC システムによって提出する。担当医師または臨床試験コーディネーター（CRC）等は、本研究に登録されたすべての患者を対象として、7.4 に記載された項目を入力する。なお EDC には、N-SAS BC07 RCT 試験で使用された登録番号が掲載されている。CRC 等が記入または入力する場合は、担当医師の確認を得る。

7.2 試料の提出

本研究では、N-SAS BC07 RCT 登録時の対象となった手術時の病理検体を用いて HER2DX の測定を行う。詳細は「8 HER2DX の評価」の通り。
8.3 に記したスライドを作成後、担当医師または臨床試験コーディネーター（CRC）等は LSI メディエンスに回収を依頼する。
LSI メディエンスは、検体回収後、一時保管し、基本的には 3 か月に 1 回の頻度にて REVEAL 社へ送付する。

7.3 品質管理

データセンターは別に定めるデータマネジメント計画(Standard Operating Procedure とマニュアル)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、データセンターは入力されたデータをもとにモニタリング用の資料および統計解析用データセットを作成する。

本研究は介入なし・侵襲なしの観察研究のため、監査は実施しない。

7.4 EDC への記載

診療記録をもとに、2023 年 3 月 31 日時点における以下の情報を EDC に入力する。

- 1) N-SAS BC07RCT の情報である登録番号、割付群、生年月については、EDC に掲載されているため、整合を確認する。
- 2) 再発診断日（N-SAS BC07 RCT で再発を認めた症例は省略可）
- 3) 最終生存確認・死亡確認日（N-SAS BC07 RCT で死亡を認めた症例は省略可）
- 4) 死亡に至った場合の原因

8 HER2DX の評価

8.1 HER2DX の評価

8.1.1 目的

これまでの科学的根拠の欠如から、高齢者乳がんに対する確立された術後補助化学療法は存在しない。今後の高齢化社会の到来により、疾病対象に占める高齢者の割合は増加するものと予測される。高齢者に対する安全で有効な術後補助化学療法の確立は重要な社会的課題であり、高齢というだけで、有意義な生存期間の延長をもたらすと考えられる有効な治療の機会を逃すことにはあってはならない。N-SAS BC07 RCT では、70才以上の HER2 陽性原発性乳がんの術後補助療法としてトラスツズマブと化学療法との併用療法と、トラスツズマブ単剤治療とで有効性と安全性の比較を行なった。N-SAS BC07 RCT では非劣性は示されなかったが、トラスツズマブ単剤治療で長期予後を得られている症例を認めた。

APT 試験では、腫瘍経 30mm 以下、リンパ節転移陰性の HER2 陽性乳がんに対してトラスツズマブとパクリタキセル療法を施行し、7 年 DFS が 93%(95%CI、 90.4-96.2)と良好な成績を示した^[24]。しかしながら、パクリタキセルによる脱毛や神経障害を認めており、眞の de-escalation 治療とは言い難い。HER2DX 検査では、同様の腫瘍径の小さい HER2 陽性乳がんにおいてもリスク分類が可能であることが報告されている。

HER2DX によって、N-SAS BC07 RCT で行われたトラスツズマブ単剤治療によって長期予後が得られる集団を同定することは、高齢者のみならず HER2 陽性乳がん全体において個別化医療、特に de-escalation 治療の発展に寄与すると考える。新規薬剤の登場によって escalation 治療が発展する傾向にあるが、有害事象や経済毒性の観点から、de-escalation は乳癌患者全体の quality of life の改善に寄与することが期待される。以上より、本観察研究における HER2DX の目的をまとめると以下の通りである。

8.2 HER2DX の評価

HER2DX は、HER2 陽性早期乳がんを対象とした 27 の遺伝子発現と臨床的所見を組み合わせた多遺伝子アッセイである。HER2DX では、4 つの異なる特徴を有する遺伝子発現を解析する。以下がその 27 遺伝子である^[15]。

- (1) Immunoglobulin (IGG) module (i.e., CD27, CD79A, HLA-C, IGJ, IGKC, IGL, IGLV3-25, IL2RG, CXCL8, LAX1, NTN3, PIM2, POU2AF1 and TNFRSF17)
- (2) Tumour cell proliferation signature includes 4 genes (i.e., EXO1, ASPM, NEK2, and KIF23)
- (3) Luminal differentiation signature includes 5 genes (i.e., BCL2, DNAJC12, AGR3, AFF3 and ESR1)
- (4) HER2 amplicon signature includes 4 genes located in the 17q11-12 chromosome (i.e., ERBB2, GRB7, STARD3, and TCAP).

本検査では、再発を低リスク、高リスクに分類する。カットオフを選択する基準は、低リスク群が 3

年、5年、7年の無遠隔転移生存期間（DRFS）推定値の95%CIの下限が90%以上であることから設定された。HER2DXは再発リスクスコアの他に、病理学的完全奏効（pCR）の予測や*ERBB2*の発現からT-DM1などの抗HER2療法の有効性を予測することが可能である。

8.3 HER2DX検査に必要な検体量

腫瘍面積に依存して、2-3 μmのHE染色スライドを1枚、10 μmの未染スライドを1-8枚程度必要とする（下表）。

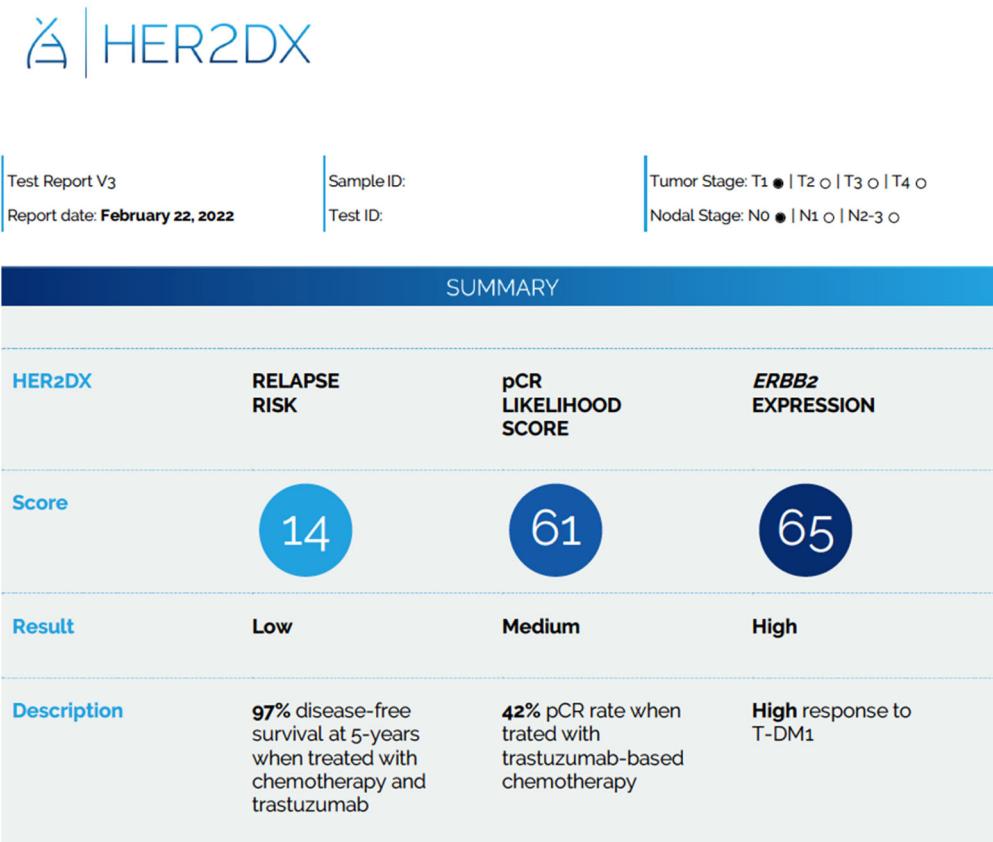
腫瘍細胞の含有割合は、少なくとも10%以上とする。

腫瘍面積 (mm ²)	スライド数 (10 μm)
≥ 100	1
20 - 99	3
7 - 19	6
≤ 6	≥ 8

8.4 データ解析

HER2DXの解析は、REVEAL社が行なう。得られた解析結果（図8.4）から、再発リスクと予後の関連や、トラスツズマブ単剤治療の有効な集団を検討する。

図8.4 HER2DXのレポート例



9 エンドポイント

9.1 Primary endpoint (主要評価項目)

無再発生存期間 (Relapse-Free Survival ; RFS)

(1) 定義

N-SAS BC07 RCT 登録日を起算日とし、最初のイベントが確認された日までの期間

(2) イベント

以下のうちいずれかが発生したものをイベントと定義する。

- 1) 局所再発（乳房温存療法後の局所再発を含む）、局所リンパ節再発、遠隔臓器転移のいずれか（異時性乳がん、二次がんは除く）
- 2) 全ての死亡（原因を問わない）

(3) 打ち切り

- 1) 上記イベントがないことを確認した最終日
- 2) 上記イベントが確認されずに、異時性乳がん、または二次がん（皮膚基底細胞がん・有棘細胞がん、子宮の上皮内がんを除く）の発生した日

9.2 Secondary endpoint (副次評価項目)

9.2.1 全生存期間 (Overall Survival ; OS)

(1) 定義

N-SAS BC07 RCT 登録日を起算日とし、原因を問わず死亡した日までの期間

(2) イベント

すべての死亡（原因を問わない）

(3) 打ち切り

- 1) 生存患者では最終生存確認日
- 2) 追跡不能患者では追跡不能となる以前で生存確認された最終日

9.2.2 無病生存期間 (Disease-Free Survival ; DFS)

(1) 定義

N-SAS BC07 RCT 登録日を起算日とし、最初のイベントがおきた日までの期間

(2) イベント

以下のうちいずれかが発生したものをイベントと定義する。

- 1) 温存乳房再発、局所（患側胸壁）再発、所属リンパ節再発、遠隔臓器転移の診断（3.6）
- 2) 異時性乳がん、二次がん（皮膚基底細胞がん・有棘細胞がん、子宮の上皮内がんを除く）

の診断

- 3) 全ての死亡（原因を問わない）

(3) 打ち切り

- 1) 上記イベントがないことを確認した最終日
- 2) 生存患者では最終生存確認日

9.2.3 乳癌特異的生存期間

(1) 定義

N-SAS BC07 RCT 登録日を起算日とし、乳癌に関連する死亡を認めた日までの期間

(2) イベント

乳癌に関連する死亡

(3) 打ち切り

- 1) 生存患者では最終生存確認日
- 2) 乳癌以外の原因で死亡を認めた日
- 3) 追跡不能患者では追跡不能となる以前で生存確認された最終日

9.2.4 トラスツズマブの単独療法と化学療法との併用療法群における無再発生存期間（Relapse-Free Survival；RFS）

(1), (2), (3) 9.1 と同様に規定する

10 統計学的事項

10.1 Primary endpoint の解析と判断基準

無再発生存期間（RFS）に関して単独療法群（H 群）に登録された症例の中で、HER2DX 高リスク群に対する低リスク群の RFS を比例ハザードモデルにより評価する。ただし、本研究は、多遺伝子アッセイによる解析を主な目的としているため登録された症例のうち HER2DX の評価が可能であった症例が本研究の FAS になる。

10.2 目標症例数の設定根拠

本研究は、N-SAS BC 07 試験に参加した症例を対象とした観察研究である。症例数は、N-SAS BC07 RCT に登録された最大 266 名を本研究の解析対象とする。本体試験の FAS のうち利用可能な情報をすべて利用するため、特定の仮説に基づく症例数の設定はない。

10.3 Secondary endpoint の解析

全生存期間（OS）、Disease Free Survival（DFS）、乳癌特異的生存期間については、Kaplan-Meier 法により各群の各生存時間に対する累積生存率を求める。1、3、5 年生存率の信頼区間を Greenwood の公式を用いて算出する。

化学療法併用療法群（H+CT 群）に登録された症例の中で、HER2DX 高リスク群に対する低リスク群の RFS を比例ハザードモデルにより評価する。

また、本体研究と同様に、H 群と H+CT 群の DFS、OS、RFS の比較も行なう。DFS に関して H 群の H+CT 群に対するハザード比を比例ハザードモデルの当てはめにより算出する。算出したハザード比をアンケートより得られた「確実に化学療法を加えた方がよいと判断される」閾値（1.69）と比較することで、それぞれの治療の臨床的位置づけを検討する。具体的には、比例ハザードモデルの当てはめにより求めた H 群の H+CT 群に対するハザード比の 95% 信頼区間の上限が、1.69 を超えないことをもって H 群が著しく劣らず、治療のオプションとして選択できるとする。参考のために通常の 2 群間のログランク検定も行う。非劣性が検証された場合には、このログランク検定より H 群の H+CT 群に対する優越性の検証も行う。

重要な予後因子に関してサブグループ解析を行う。割付の際に考慮した要因およびブラインドレビュー下で検討された他の要因について考慮する。加えて、これらの要因を含めた Cox 回帰分析も行う。各割付群の RMST およびその群間差を算出し、95% 信頼区間も提示する。

11 予想される利益・リスク及びリスクを最小化する方法

11.1 予測される利益

この研究では、通常の保険診療の範疇で実施する治療、臨床検査や画像診断から得られたデータを収集する観察研究であるため、研究に参加する研究対象者の直接的な利益はない。

11.2 予測されるリスク

この研究では、乳がんの治療や検査は通常の保険診療の範疇で実施するため、研究への参加による疾病や治療に関連したリスク、あるいは経済的なリスクが増大することはない。

11.3 リスクを最小化する方法

研究対象者の個人情報については、匿名化を実施し、資料保管場所の施錠及び電子データに対してはアクセス可能な者をユーザーIDとパスワードで管理し、安全管理対策をして対応する。

12 同意取得方法

12.1 インフォームド・コンセント

研究参加前に、研究対象者からインフォームド・コンセントを取得する。研究責任者または協力者は、倫理審査委員会で承認された同意説明文書を使用して、研究対象者が理解しやすい言葉で研究内容について説明する。研究対象者の質問に回答し、研究参加について検討する時間を十分に与える。また、同意は研究対象者の自由意思によるものであり、同意しない場合でも不利な扱いを受けることはないこと、同意後も意思が変わった場合はいつでも同意撤回でき、その場合でも不利な扱いを受けることはないことについて強調する。研究参加の同意を得る場合、説明を行った研究者及び研究対象者の署名、説明日、同意日を同意書に記載する。説明文書と同意書の写しを交付し、同意書の原本は分担機関で保管する。研究に関連する手順は、いかなる手順であっても研究対象者の同意取得後に実施する。ただし、通院困難例、転院、死亡等の理由のため本人より同意取得が困難な場合はオプトアウト対応とする。オプトアウトは各施設の基準で実施する。本研究では代諾者を置かない。

収集された情報は国内で解析を行なう。HER2DX 検査はスペインで行うため試料を提供することになるが、個人を同定するデータは提供しない。保護されるべき医療情報の機密性とプライバシーに関しては、提供される法律および規制を遵守するものとする。試料の二次利用及び外国にある者への提供の可能性について説明し、理解したことを確認した上で、原則として患者本人から文書により同意を取得することとする。

12.2 同意撤回

研究参加に同意した後でも、研究対象者が希望すればいつでも同意を撤回することができる。同意撤回を行う場合、研究責任者または分担者は研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後の手続きなどについて説明する。その後、研究対象者の同意撤回を可能な限り文書

で取得する。同意撤回後の研究対象者の取り扱いについては、研究対象者の参加中止の項を参照する。

13 中止と終了

13.1 研究対象者の参加中止

次のような場合、研究参加の同意を取得した研究対象者の研究参加を中止する可能性がある。

- ・研究対象者が同意を撤回した場合
- ・その他に研究責任者が判断した場合

13.2 研究全体の中止

以下のような状況が発生し、研究代表者や研究機関の長が中止すべきと判断した場合、本研究全体を中止する場合がある。

- ・倫理指針または研究計画書の重大な違反／不遵守が判明した場合
- ・倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう、または損なう恐れのある事実を得た場合
- ・研究機関の長や厚生労働省等による中止の要請や勧告の場合
- ・その他に研究代表者が中止を判断した場合

中止の場合、研究代表者は全ての分担機関の研究責任者及び倫理審査委員会、研究機関の長に報告するとともに、研究対象者に通知する。

13.3 研究終了

本研究に登録された症例数が目標症例数に達し、途中で中止または同意撤回した研究対象者以外の全ての研究対象者が規定の解析を完了した時点を研究終了とする。ただし目標症例数に満たなかった場合は、研究期間の延長または統計解析に関する事項の変更等について検討する。

14 倫理的事項及び要配慮事項

14.1 法令・指針の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。研究において使用する研究計画書、同意説明書、各種手順書及びその他の資料は、倫理審査委員会で審議・承認され、研究機関の長の許可を得てから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様に倫理審査委員会での審議・承認及び研究機関の長の許可を得てから実施する。研究責任者は、研究に関わる全ての関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

14.2 個人情報等の取り扱い

1) 分担機関での個人情報の取り扱い

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、電子カルテから紙媒体の経過報告書等、Case Report Form (CRF)に個人情報を含めない情報を転記する。研究対象者の識別には、研究登録時に研究事務局より発行された研究対象者識別コードを記載する。
研究対象者の登録時、適格性確認票に記載する施設識別コードにはカルテ上のIDは使用せず、分担機関のルールに基づき（カルテIDと規則性無い方法が望ましい）発行する。分担機関の研究責任医師、もしくは研究責任医師が指名する者が、研究対象者個人を識別するため、「研究対象者を識別できる情報（任意）」「施設のルールに基づき発行する施設識別コード」「研究事務局が発行する研究対象者識別コード」の匿名化対応表を作成し、研究終了後5年間は保管する。

2) 研究事務局での個人情報の取り扱い

研究事務局は、「施設のルールに基づき発行された施設識別コード」と「研究事務局が発行する研究対象者識別コード」の匿名化対応表を作成し保管する。本研究において、研究事務局は研究対象者個人を同定する情報は有しない。

14.3 遺伝的特徴等に関する研究結果の取り扱い

本研究では研究対象者の遺伝学的特徴が得られるような解析は行わない。8.2に記載されている遺伝子発現を解析するが、スコア分類は REVEAL 社が行なうため、個々の遺伝子発現の解析結果は開示されない。HER2DX 検査によって得られたスコア分類の臨床的意義も明確ではないため、研究対象者に開示しない。

14.4 研究対象者の経済的負担または謝金

本研究はすべて保険診療の範囲内で実施可能であり、研究対象者の加入する健康保険及び研究対象者の自己負担により支払われる。通常の保険診療以外の経済的負担は発生しない。謝金は予定していない。

15 試料・情報の保管及び廃棄

15.1 保管方法・保管期間

試料は、匿名化したものを対応表とは別の場所に保存する。情報は、外部と切り離されたコンピューターを使用して外部記憶媒体にパスワードをかけて記録するか又は紙媒体に記録し、鍵をかけて厳重に保管することにより、権限を持たない第三者のアクセスから保護する。試料はスペインの REVEAL GENOMICS 社へ提供され、得られた解析結果は REVEAL GENOMICS 社から CSPOR へ提供される。個人に関わるデータは参加施設から EDC にてデータセンターへ提供され、生物統計解析責任者が HER2DX 検査の解析結果と合わせて最終解析を行なう。それぞれの試料・情報は試料の提供先および提供元で保管する。試料・情報の保管期間は、研究終了から 5 年とする。提供に関する記録事項（提供先・提供元の機関名及び研究責任者氏名、EDC 入力内容）に関して、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日まで研究計画書を保存することをもって当該記録に関する義務を果たすこととする。提供する場合は、提供をした日から 3 年を経過した日までの期間、提供を受ける場合は、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日までの期間保管する。また、同意文書を提供元で提供をした日から 3 年を経過した日までの期間保管する。

15.2 廃棄方法

匿名化された情報と試料は、保管期間経過後に匿名化した後、直ちに廃棄する。提供された試料に余剰が生じた場合、本研究の結果が論文公表され研究が終了した段階ですべて廃棄する。廃棄するまでは試料解析実施施設である REVEAL GENOMICS 社で保管する。試料を廃棄する際は、通常の診療後の余剰試料の廃棄手順に従い、医療用廃棄物として廃棄する。DNA 試料については、次亜塩素酸ナトリウムなどで DNA を破壊した上で医療用廃棄物として廃棄する。

15.3 試料・情報の新たな研究での利用

本研究で得られた試料・情報を、将来の研究のために二次利用、又は、共同研究先の中外製薬株式会社や他の研究機関に提供する可能性がある。本研究で得られた試料・情報を二次利用する場合は、研究計画書を作成した上で倫理審査委員会の承認を得るものとし、研究対象者の同意撤回（廃棄の請求）があった場合は、速やかに対応する。

16 研究成果の発表

研究成果の発表は、試験実行委員会で協議の上で行う。本試験に関する発表は、最終報告として行う。発表形式は、学会発表および医学雑誌への論文投稿とする。試験計画報告は、適切な時期に本試験計画書に基づき試験の概要を公表する。学会発表および論文投稿のいずれにおいても、著者名とその順は試験実行委員会で協議し、発表前に実行委員会の審査・承認を得る。UMINに登録することで、試験内容や進捗を隨時公表する。

17 利益相反（conflict of interest）と研究資金源

本研究は公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターの支援、中外製薬株式会社、スペインのREVEAL GENOMICS社との共同研究として行い、それらの資金提供により実施するが、研究の計画実施、発表に関する意思決定は行わない。

利益関係等の内容については、各機関の規定により適正に管理される。

18 研究組織

本試験は公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業（Comprehensive Support Project for Oncology Research ; CSPOR）の一環として実施される臨床試験の一つである。最初に本試験に固有の組織である実行委員会、続いて支援業務の組織等について記載する。

18.1 N-SAS BC 07 実行委員会

委員長（研究代表者）

澤木 正孝

（国立病院機構名古屋医療センター ブレストセンター・乳腺外科）*2024年11月1日より
（愛知県がんセンター 乳腺科）*2024年10月31日まで

研究事務局

能澤 一樹

（名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター）*2024年4月1日より
（愛知県がんセンター 乳腺科）*2024年3月31日まで

試験統計家（生物統計解析責任者）

上村夕香理（国立国際医療研究センター 臨床研究センター）

実行委員（50音順）

岩田 広治

（名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター）*2024年4月1日より
（愛知県がんセンター 乳腺科）*2024年3月31日まで

柏葉 匠寛（ハートライフ病院 乳腺外科センター）

川嶋 啓明（青森市民病院 外科）

小林 心（さいたま赤十字病院 腫瘍内科）

平 成人（川崎医科大学附属病院 乳腺甲状腺外科）

高島 勉（奈良県西和医療センター 乳腺外科）

高橋 將人（北海道大学病院 乳腺外科）

常泉 道子（静岡県立総合病院 乳腺外科）

中山 貴寛（大阪国際がんセンター 乳腺・内分泌外科）

馬場 信一（足立乳腺クリニック）

坂東 裕子（筑波大学附属病院 乳腺・甲状腺・内分泌外科）

水野 聰朗（三重大学医学部附属病院 腫瘍内科）

山口 美樹（JCHO 久留米総合病院 外科・乳腺外科）

山本 豊（熊本大学病院 乳腺・内分泌外科）

18.2 データセンター

株式会社 Zenbe

〒134-0084 東京都江戸川区東葛西 6-2-13 フローラル東葛西 7-2F

TEL : 03-5667-3918 FAX : 03-5667-3919

E-mail : dc-trans-respect@higgdb-a.jp

CSPOR が委託するデータセンター業務については、個人情報等に配慮し、厳重なデータセキュリティが確保された環境で実施することを委託契約書において規定する。委託業務の実施状況等は、委受託契約書に基づいて監督する。

18.3 検体回収・保管・発送業務

株式会社 L S | メディエンス

〒105-0023 東京都港区内芝浦一丁目2番3号シーバンス S 館8F

電話（事業推進部代表）：03-6400-2202

E-mail（事業推進部長：大竹史郎）：ootake.shirou@mk.medience.co.jp

CSPOR が委託する検体回収・保管・発送業務については、個人情報等に配慮し、厳重なデータセキュリティが確保された環境で実施することを委託契約書において規定する。委託業務の実施状況等は、委受託契約書に基づいて監督する。

18.4 HER2DX 測定

REVEAL GENOMICS、S.L.

責任者：Patricia Villagrasa

Carrer de Villarroel、170. Escala 2. Planta 5. 08036 Barcelona. Spain

E-mail : info@reveal-genomics.com

18.5 運営事務局

公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター

がん臨床研究支援事業事務局（CSPOR 事務局）

〒169-0051 東京都新宿区西早稲田 1-1-7 3F

電話：03-5287-2636

FAX：03-5287-2634

E-mail : trans-respect@csp.or.jp

19 参加医療機関一覧

別紙参照

20 参考文献

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast Cancer Guideline, Version 1. 2009.
3. Sawaki M, Taira N, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, et al. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3743-3752.
4. The Editorial Board of the Cancer Statistics in Japan. Cancer Statistics in Japan 2008. Tokyo: Foundation for Promotion of Cancer Research (FPCR) 2008. Available from: www.fpcr.or.jp/
5. 日本乳癌学会. 全国乳がん患者登録調査報告. Available from: <http://www.jbcs.gr.jp/>
6. Kawamura T, Sobue T. Comparison of breast cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, the UK and the USA from the WHO mortality database (1960-2000). *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:758-9.
7. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:14-20.
8. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:29-36.
9. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29:3366-3373.
10. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New Eng J Med*. 2011;365:1273-83.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
12. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244:707-12.
13. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1677-1683.
14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-121.
15. Prat A, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine*. 2022 Jan;75:103801.
16. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y, Masuda N, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast

- cancer: the JO17360 Trial Group. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):127-136.
- 17. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808-15.
 - 18. Patt DA, Duan Z, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol.* 2007;25:3871-6.
 - 19. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med.* 2008;358:1663-71.
 - 20. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, Manzione L, Zagonel V, Fratino L, et al; Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol.* 2005;16:253-8.
 - 21. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, Masuda N, Aogi K, Oono S, et al. Phase III two by two factorial comparison of doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxan vs. a taxan alone, and paclitaxel vs. docetaxel in operable node positive breast cancer results of the first interim analysis of NSASBC02 trial. *Cancer Res* 2009;69(2 Suppl):Abstract nr 4103.
 - 22. 厚生労働省. 第20回生命表（完全生命表）. 2007. Available from:
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/20th/index.html>
 - 23. トラスツズマブ病理部会. HER2 検査ガイド: ハーセプチニの適正な症例選択のための, 改訂第3版. 2009.
 - 24. Tolaney SM, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1868-1875.