

West Japan Oncology Group

西日本がん研究機構

[WJOG _15721B]

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性早期乳癌の

早期再発リスク因子を探索する後方視的多施設共同観察研究

A multicenter observational study to explore risk factors for early recurrence in patients with hormone receptor-positive HER2-negative early breast cancer

【WJOG 理事長】

中川 和彦

近畿大学病院 腫瘍内科

【グループ代表者】

高野 利実

がん研究会有明病院 乳腺センター・乳腺内科

【研究代表医師】

酒井 瞳

昭和大学 先端がん治療研究所

住所：〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

Tel: 03-3784-8146 Fax: 03-3784-2299

E-mail: sakai-h@med.showa-u.ac.jp

【研究事務局】

氏名：綿貫 瑠璃奈

施設名：国立がん研究センター東病院 乳腺外科

住所：〒277-8577

Tel: 04-7133-1111 (代) Fax: 04-7131-9960

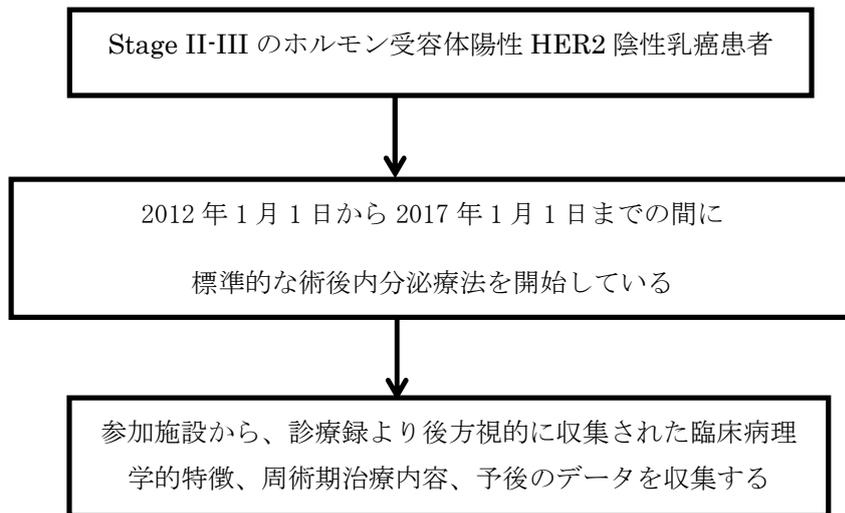
E-mail: rwatanuk@east.ncc.go.jp

作成日 2022年2月11日 Ver1.1

UMIN 試験 ID : UMIN000047049

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

本研究は、本邦の Stage II-III のホルモン受容体陽性 (hormone receptor-positive: HR 陽性) ヒト上皮細胞増殖因子受容体陰性 (human epidermal growth receptor 2-negative; HER2 陰性) 乳癌に対して術後内分泌療法を行っている患者における早期再発のリスク因子を明らかにすることを目的とする。

0.3. 対象

以下の条件を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 乳癌診断時に 20 歳以上の女性
- 2) 組織学的に浸潤性乳癌 (浸潤性乳管癌や特殊型を含む) と診断されている。
- 3) エストロゲン受容体 (estrogen receptor; ER) 陽性またはプロゲステロン受容体 (progesterone receptor; PgR) 陽性 (IHC で 1%以上の陽性細胞または Allred score で 3 点以上) であることが確認されている。

- 4) HER2 陰性 (IHC1+以下または FISH/DISH 陰性) であることが確認されている。
- 5) Stage(臨床病期) II-III の HR 陽性 HER2 陰性乳癌に対して初期治療として手術を施行している。術前・術後化学療法の実施の有無は問わない。
- 6) 2012 年 1 月 1 日から 2017 年 1 月 1 日までの間に、標準的な術後内分泌療法を開始している。術後内分泌療法の投与期間は問わない。

0.4. 症例数と研究期間

目標症例数：3000 例

研究期間：昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会審査後、委員会から発行される「審査結果通知書の承認日」より、研究機関の長の研究実施許可を得てから 2023 年 10 月 31 日まで

登録期間：昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会審査後、委員会から発行される「審査結果通知書の承認日」より、研究機関の長の研究実施許可を得てから 2022 年 9 月 30 日まで

予定解析期間：2022 年 10 月 1 日～2023 年 6 月 30 日

*参加施設より研究登録期間内に集積された症例を解析する。

0.5. 連絡先

研究事務局

国立がん研究センター東病院 乳腺外科 綿貫 瑠璃奈

Tel : 04-7133-1111 (代) Fax : 04-7131-9960 (代)

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

0.6. 試験運営費用

本研究に関わる研究費用は日本イーライリリー株式会社より提供を受ける。

目次	
West Japan Oncology Group	1
西日本がん研究機構	1
[WJOG_15721B]	1
0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 症例数と研究期間	3
0.5. 連絡先	3
0.6. 試験運営費用	3
1. 目的	7
2. 背景と研究計画の根拠	7
2.1. 対象	9
2.1.1. 対象疾患	9
2.1.2. 対象集団	9
2.1.3. 対象集団選択の根拠	9
2.2. 対象に対する標準治療	9
2.3. 試験デザイン	10
2.3.1. 本試験の臨床的仮説とデザイン設定	10
2.3.2. エンドポイントの設定根拠	10
2.3.3. 症例数設定根拠	10
2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	10
2.5. 症例数と研究期間	11
3. 本試験で用いる基準および定義	11
3.1. 病理診断の定義	11
3.2. 病期分類の定義	11
4. 試験参加申込み	11
4.1. WJOG 施設登録	11
4.2. 参加申し込みと必要書類提出	12
5. 患者の選択	12
5.1. 適格基準	12
5.2. 除外基準	13
6. 観察・調査項目	13
6.1. 調査項目	13

6.2.	評価項目	16
7.	データの収集・報告	17
7.1.	データ収集の方法	エラー! ブックマークが定義されていません。
7.2.	データ報告の手順	エラー! ブックマークが定義されていません。
7.3.	データの修正・問い合わせ	17
7.4.	データマネジメント	17
8.	統計的事項	18
8.1.	解析対象集団	18
8.2.	データの取扱い	18
8.2.1.	試験実施計画書逸脱データの取扱い	18
8.2.2.	欠落、不採用および異常データの取扱い	19
8.3.	統計解析手法	19
8.3.1.	患者背景	19
8.3.2.	主解析	19
8.3.3.	副次的解析	20
8.4.	中間解析	21
9.	倫理的事項	21
9.1.	患者のプライバシーの保護	21
9.2.	同意の取得	21
9.3.	患者への説明事項	22
9.4.	被験者およびその関係者からの相談に対する対応	22
9.5.	施設審査機関の承認	22
9.6.	患者の健康被害に対する責任および補償	22
10.	品質管理及び品質保証	22
10.1.	モニタリング	22
10.2.	監査	23
10.3.	データの取扱い及び記録の保存	23
10.3.1.	データの取扱い	23
10.3.2.	記録の保存	23
11.	試験実施に関する変更、中止ならびに終了	23
11.1.	試験実施計画書の改訂	23
11.2.	メモランダム	24
11.3.	試験実施計画からの逸脱等	24
11.4.	試験実施中止および中断	24
12.	試験終了とその報告	25
13.	試験の費用負担	25

13.1.	試験運営費用.....	25
14.	利益相反（Conflict of Interest : COI）に関する事項	25
15.	試験結果の公表と成果の帰属	26
15.1.	結果の公表	26
15.2.	総括報告	26
15.3.	知的財産権	26
15.4.	データの二次利用	26
15.5.	データの提供	26
16.	試験計画の事前登録.....	27
17.	試験実施体制	27
17.1.	試験運営機関.....	27
17.2.	試験依頼者	27
17.3.	研究代表者	27
17.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）	28
17.5.	共同研究者	28
17.6.	プロトコール評価責任者.....	28
17.7.	データセンター	28
17.8.	統計解析責任者	29
17.9.	実施施設および実施施設の研究責任者	29
18.	文献	29
19.	実施計画書改訂履歴.....	31

1. 目的

本研究は、本邦の Stage II-III の HR 陽性 HER2 陰性乳癌に対して術後内分泌療法を行っている患者における早期再発のリスク因子を明らかにすることを目的とする。

[主要評価項目] 3 年の無浸潤疾患生存期間 (Invasive disease-free survival; IDFS) 割合

[副次的評価項目] IDFS、全生存期間 (overall survival; OS)、3 年無遠隔転移生存期間 (distant recurrence free survival; DRFS) 割合、DRFS

2. 背景と研究計画の根拠

乳癌患者のうち 9 割以上が手術や放射線治療を含む局所療法、薬物療法による全身治療の集学的治療により根治が得られる可能性のある早期乳癌である(1)。そのうち約 7 割を HR 陽性 HER2 陰性乳癌が占める(2)。HR 陽性乳癌では術後補助療法として、内分泌療法による再発率、死亡率の減少が複数の臨床試験で示され(3, 4)、標準治療となっている。また、HR 陽性 HER2 陰性乳癌のうち、luminal B と呼ばれる一部のサブタイプやリンパ節転移陽性例、病期や個別の再発リスクに応じて、術後内分泌療法に加えて化学療法が行われる(5, 6)。多くの HR 陽性 HER2 陰性乳癌においてこれらの標準治療のみで根治が得られる一方で、再発高リスクと考えられる 2-3 割の患者で術後 10 年以内に遠隔転移を伴う再発を認め、術後数年以内の内分泌療法中の再発も経験される(4, 7)。

このようなアンメット・メディカル・ニーズを受けて、近年サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase; CDK)4/6 阻害剤を標準的な術後内分泌療法に上乗せしたいくつかの第 III 相試験が実施されてきた。例えば、monarchE 試験は再発高リスクでリンパ節転移陽性、HR 陽性 HER2 陰性の早期乳癌患者 5637 名が対象となった無作為化第 III 相試験であり、術後補助療法として標準的な内分泌療法に加えてアベマシクリブを上乗せする群と内分泌療法のみで予後の比較が行われた。最終解析にて標準的な内分泌療法に加えてアベマシクリブを上乗せすることで浸潤性疾患の発生リスクを統計学的に有意に減少させ[ハザード比(hazard ratio; HR) 0.71, 95% 信頼区間(confidential interval; CI)0.58-0.87; nominal P < 0.001]、その後実施された追加解析においてもそのベネフィットは継続されていることが報告された (HR =0.70, 95% CI 0.59-0.82; nominal P < 0.0001 3 年時点の IDFS 割合 88.8% 対 83.4%) (8, 9)。本試験により標準的な治療を行なっても、術後内分泌療法中の早期に再発する高リスクの患者が、アベマシクリブを加えた初期治療によって、再発リスクを低減できることが明らかとなった。

HR 陽性 HER2 陰性乳癌の特徴の一つである晩期再発が注目され、晩期再発のリスク因子についての研究は多く存在する一方で、HR 陽性 HER2 陰性乳癌における再発イベントの最初のピークである 2-3 年以内(10)における早期再発のリスク因子についての先行研究は少ない。閉経後の pStage I-IIIC の HR 陽性 HER2 陰性乳癌を対象にタモキシフェンの投与を行った 3844 人の患者での早期再発のリスク因子を探索した後方視的研究の結果では、2.5 年以内の再発のリスク因子として ER の低発現、リンパ節転移個数が示された(11)。しかし、本研究の治療を受けた患者は 1986 年から 1999 年と比較的古い研究であることや、閉経後に限定していることなどの限界が挙げられる。再発のリスク因子を調べた研究において閉経後の患者を対象にしていることが多いことから、本邦より 223 人の HR 陽性 HER2 陰性乳癌を対象に早期再発と晩期再発リスク因子を閉経状態と年齢毎に検証した後方視的研究が報告されている(12)。この研究では早期再発リスク因子として閉経前では T 因子や N 因子、グレード、閉経後では T 因子、N 因子、両側乳癌、PgR の低発現、Ki-67 が挙げられた。本研究では早期再発の定義は 5 年以内であることに留意する必要がある。本邦の HR 陽性 HER2 陰性乳癌における早期再発(術後 5 年以内)、晩期再発(術後 5 年以降)後の予後を比較した後方視的研究では、再発後の 5 年生存率は早期再発症例 37%、晩期再発症例 57%と有意に早期再発症例で予後不良であった(P=0.0074)(13)。さらに同研究では、早期再発症例における再発後の 5 年生存率は、初期治療後 3 年以内の再発例で 29%、3 年以降 5 年以内の再発例で 49%と報告されており(P=0.007)、初期治療後 3 年以内の再発症例は有意に再発後生存期間が短いことが示された(13)。

従来、術後 2-3 年以内の再発リスクのピークを抑えるために内分泌療法に化学療法を上乗せし、その効果が示されてきたが(14)、前述した本邦からの報告において術後 5 年以内に再発した患者の 3 分の 2 で術前・術後化学療法が施行されていることから(12)、更なる新しい治療戦略が必要である。術後内分泌療法に CDK4/6 阻害剤の上乗せ効果を示した monarchE 試験においても、対象患者の 9 割で術前・術後化学療法が施行されていた(8, 9)。

前述のように術後 2-3 年以内の早期再発に関連するリスク因子についての研究は限られており、十分に明らかになっているとは言えない。monarchE 試験の適格基準にとどまらずより詳細な臨床病理学的特徴などのリスク因子を明らかにする必要があると考えられる。そこで本邦の実臨床データより HR 陽性 HER2 陰性早期乳癌で術後内分泌療法を行っている患者を対象に臨床病理学的特徴や周術期治療、予後を後方視的に検討し、早期再発のリスク因子を明らかにすることを目的とした研究を計画した。英国の国民保健サービスが公開しているオンライン予後予測ツール「Predict」は過去の英国のデータに基づき、診断 15 年までの治療介入による生存率の変化を予測し(15)、日常臨床では HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者における抗癌剤使用有無の意思決定に使用されることが多い。しかし、この Predict の予測モデルに使用される因子は HR 発現の有無や Ki-67 が二項選択であった

り、HR 陽性 HER2 陰性乳癌の早期再発リスクを評価するには情報が不十分である。本研究を通じて、HR 陽性 HER2 陰性乳癌の早期再発を予測するリスク因子を同定し、予測スケールが確立できれば、早期再発リスク因子を有する患者に対してより細分化した治療選択を提供できる可能性が考えられる。

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

本邦において乳癌の新規罹患者数は増加傾向にあり、年間 9 万人にのぼり、女性の悪性腫瘍の中では最も頻度の高い癌種である(16)。また、乳癌は HR や HER2 の発現などの要因に基づいていくつかの分子・臨床上のサブタイプが存在する不均一な疾患であり、HR や HER2 の状態を評価することで、予後を判断し標的療法に対する反応を予測する(17)。乳癌のうち最も頻度の高いサブタイプが HR 陽性乳癌である。

2.1.2. 対象集団

2012年1月1日から2017年1月1日までの間に、Stage II-IIIのHR陽性HER2陰性乳癌に対して標準的な術後内分泌療法を開始している患者を対象とする。術後内分泌療法の投与期間は問わず、有害事象や患者希望等により術後数年以内の早期中止例も含まれる。また、術後内分泌療法実施中に、再発・死亡・二次癌などのイベントにより術後治療（術後内分泌療法以外の術後放射線療法や術後化学療法を含む）を終了した患者も含まれる。

2.1.3. 対象集団選択の根拠

HR 陽性 HER2 陰性早期乳癌の術後内分泌療法を施行している患者における実臨床での早期再発のリスク因子を明らかにすることが目的であり、手術適応となる Stage I-III の患者のうち、早期再発リスクが低いと考えられる Stage I 患者は除外した。また、観察期間は再発のイベント数の観点からも最低 5 年間は必要と考え、上記のように設定した。

2.2. 対象に対する標準治療

HR 陽性 HER2 陰性の早期乳癌に対する術後内分泌療法は閉経前にはタモキシフェン（± LH-RH アゴニスト）が、閉経後にはアロマターゼ阻害剤が推奨され、5年から10年間投与される(5)。一部の再発リスクが高いと考えられる患者に対しては内分泌療法に加えて化学

療法が選択されることがあり、術前および術後にアンスサクリン系およびタキサン系抗がん剤が行われる(5)。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. 本試験の臨床的仮説とデザイン設定

本研究は、本邦の Stage II-III の HR 陽性 HER2 陰性乳癌に対して術後内分泌療法を行っている患者における早期再発のリスク因子を探索する後方視的多施設共同観察研究である。

2.3.2. エンドポイントの設定根拠

[主要評価項目] 3年の無浸潤疾患生存 (Invasive disease-free survival; IDFS) 割合

[副次的評価項目] IDFS、全生存期間 (overall survival; OS)、3年無遠隔転移生存(distant recurrence free survival; DRFS) 割合、DRFS

乳癌術後の早期再発については明確な定義が存在しないが、過去の研究より HR 陽性 HER2 陰性乳癌の再発イベントは最初の 2 年でピークを迎えることが示されており、早期再発とは術後 2-3 年以内が妥当と考えた。今回は早期再発のリスク因子を探索する研究であり、イベント発生数の観点から主要評価項目は 3 年時の IDFS 割合とした。副次的評価項目として、3 年以降の IDFS、OS、DRFS についても検討することとする。

2.3.3. 症例数設定根拠

本研究は後方視的観察研究であり、統計学的な症例数設定は行わない。参加施設において選択基準を満たす全症例を登録する。参加施設に対する事前調査により、目標症例数は 3,000 例と設定した。

2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は後方視的観察研究であるため、本研究に参加することによる研究対象者個々への直接的な利益はなく、本研究に参加する事による研究対象者に生じる負担ならびにリスクはない。

2.5. 症例数と研究期間

目標症例数：3000 例

研究期間：昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会審査後、委員会から発行される「審査結果通知書の承認日」より、研究機関の長の研究実施許可臨床研究審査委員会承認後～を得てから 2023 年 10 月 31 日まで

登録期間：昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会審査後、委員会から発行される「審査結果通知書の承認日」より、研究機関の長の研究実施許可を得てから 2022 年 9 月 30 日まで

予定解析期間：2022 年 10 月 1 日～2023 年 6 月 30 日

* 参加施設より研究登録期間内に集積された症例を解析する。

3. 本試験で用いる基準および定義

3.1. 病理診断の定義

診断時の最新の「乳癌取扱い規約」に従う。

3.2. 病期分類の定義

診断時の最新の「乳癌取扱い規約」に従う。

4. 試験参加申込み

4.1. WJOG 施設登録

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

4.2. 参加申し込みと必要書類提出

- 1) 本試験に参加を希望する施設の研究責任者は、参加申込書および試験実施計画書合意書を WJOG 宛に提出する。
- 2) 本研究への参加が研究事務局、研究代表者、グループの責任者によって承認された後、研究代表者は、一括審査を依頼する倫理審査委員会に施設の追加について申請を行う。研究事務局は倫理審査委員会の審査結果を WJOG に E-mail で送信する。
- 3) 参加施設は、施設長の承認に基づく施設の研究参加承認書を WJOG に E-mail にて送付する（各施設の状況等を踏まえ、個別の施設の倫理審査委員会の意見を聴くことを妨げるものではない）
- 4) WJOG は施設の研究参加承認書のコピーを研究事務局に送付する。
- 5) 研究事務局は施設の研究参加承認書を確認後、データ収集の開始を施設へ連絡する。
- 6) WJOG は参加手続き完了を確認した後、WJOG と研究機関は、研究費支払いに関する契約を締結する。

5. 患者の選択

5.1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 乳癌診断時に 20 歳以上の女性
- 2) 組織学的に浸潤性乳癌（浸潤性乳管癌や特殊型を含む）と診断されている
- 3) ER 陽性または PgR 陽性（IHC で 1%以上の陽性細胞または Allred score で 3 点以上）であることが確認されている。
- 4) HER2 陰性（IHC1+以下または FISH/DISH 陰性）であることが確認されている。
- 5) Stage(臨床病期) II-III の HR 陽性 HER2 陰性乳癌に対して初期治療として手術を施行している。術前・術後化学療法の実施の有無は問わない。

6) 2012年1月1日から2017年1月1日までの間に、標準的な術後内分泌療法を開始している。術後内分泌療法の投与期間は問わない。

5.2. 除外基準

1) 研究対象として不適切な治療を行なっている可能性がある等、医師の判断により対象として不適当と判断された患者

6. 観察・調査項目

6.1. 調査項目

以下の項目を各施設で集積された既存のデータベース（以下、施設データベース）より抽出する

- 1) 患者基本情報
 - a. 診断時年齢
 - b. 診断時 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status: 0, 1, 2, 3, 4, 不明
 - c. 併存疾患：特になし, 冠動脈疾患・心筋疾患, 脳血管・末梢血管疾患, 乳癌以外の悪性腫瘍・悪性血液疾患, 心不全, COPD, 膠原病, B型・C型肝炎・その他慢性肝疾患, 糖尿病（定義：内服・インスリン治療中）, 高血圧（定義：内服治療中）, 腎機能障害（定義：血清 Cr 1.0mg/dl 以上、または、eGFR 60ml/min/1.73ml²未満）
 - d. 診断時閉経状態：閉経前, 閉経後, 不明
 - e. 診断契機：検診発見, 症状自覚, 偶発的発見, その他
- 2) 臨床病理学的特徴
 - a. 両側乳癌：なし, 同時, 異時
 - b. 臨床病期：T因子(T0, T1, T2, T3, T4)、N因子(N0, N1, N2, N3)、病期（IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC）

- c. 病理病期：T 因子(T0, T1, T2, T3, T4)、N 因子(N0, N1, N2, N3)、病期 (IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC)
- d. 組織型 (術前診断)：
- 浸潤性乳管癌：乳頭腺管癌, 充実腺管癌, 硬癌, 分類不能
- 特殊型：浸潤性小葉癌, 粘液癌, 髓様癌, 管状癌, 浸潤性微小乳頭癌, 扁平上皮癌, 紡錘細胞癌, アポクリン癌, 腺様嚢胞癌, 骨・軟骨化生を伴う癌, 分泌癌, 基質産生癌, その他
- 混合型については優位な組織型を登録する
- e. 核グレード (術前診断)：1, 2, 3, 不明
- f. 組織学的グレード (術前診断)：1, 2, 3, 不明
- g. ER (術前診断)：陽性細胞占拠率%, Allred score の Total score (0-8), J-score (0, 1, 2, 3a, 3b)
- h. PgR (術前診断)：陽性細胞占拠率%, Allred score の Total score (0-8), J-score (0, 1, 2, 3a, 3b)
- i. HER2 (術前診断)：0, 1+, 2+ かつ FISH 増幅なし
- j. Ki-67 (術前診断)：(%)
- k. 組織型 (術後診断)：
- 浸潤性乳管癌：乳頭腺管癌, 充実腺管癌, 硬癌, 分類不能
- 特殊型：浸潤性小葉癌, 粘液癌, 髓様癌, 管状癌, 浸潤性微小乳頭癌, 扁平上皮癌, 紡錘細胞癌, アポクリン癌, 腺様嚢胞癌, 骨・軟骨化生を伴う癌, 分泌癌, 基質産生癌, その他
- 混合型については優位な組織型を登録する
- l. 核グレード (術後診断)：1, 2, 3, 不明
- m. ER (術後診断)：陽性細胞占拠率%, Allred score の Total score (0-8), J-score (0, 1, 2, 3a, 3b)
- n. PgR (術後診断)：陽性細胞占拠率%, Allred score の Total score (0-8), J-score (0, 1, 2, 3a, 3b)

- o. HER2（術後診断）：0, 1+, 2+ かつ FISH 増幅なし
- p. Ki-67（術後診断）：（%）
- q. リンパ管侵襲：-, +, ±
- r. 静脈侵襲：-, +, ±
- s. 病理学的浸潤径(cm)
- t. 病理学的リンパ節転移個数：（個）
- u. 病理学的治療効果判定：Grade 0, 1, 2, 3

3) 治療内容

- a. 乳房術式：部分切除術, 全切除術
- b. 腋窩術式：センチネルリンパ節生検, 腋窩郭清
- c. 放射線治療：なし, あり
- d. 術前化学療法：なし, あり

治療レジメン：CMF（シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル）, AC（ドキシソルビシン+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）, CAF（シクロホスファミド+ドキシソルビシン+フルオロウラシル）, CEF（シクロホスファミド+エピルビシン+フルオロウラシル）, TAC（ドセタキセル+ドキシソルビシン+フルオロウラシル）, TC（ドセタキセル+シクロホスファミド）, ドセタキセル, パクリタキセル, ナブパクリタキセル, その他

- e. 術前内分泌療法：なし, あり

治療レジメン：タモキシフェン, トレミフェン, ゴセレリン, リュープロレリン, アナストロゾール, レトロゾール, エキセメスタン, その他

- f. 術後化学療法：なし, あり

治療レジメン：CMF（シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル）, AC（ドキシソルビシン+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）, CAF（シクロホスファミド+ドキシソルビシン+フルオロウラシル）, CEF（シクロホスファミド+エピルビシン+フルオロウラシル）, TAC（ドセタキセル+ドキシソル

ビシン+フルオロウラシル), TC (ドセタキセル+シクロホスファミド), ドセタキセル, パクリタキセル, ナブパクリタキセル, その他

g. 術後内分泌療法;

治療レジメン: タモキシフェン, トレミフェン, ゴセレリン, リュープロレリン, アナストロゾール, レトロゾール, エキセメスタン, その他

投与期間: 投与開始年月 (レジメンを問わず最初の術後内分泌療法の開始年月)、投与最終年月 (レジメンを問わず最後の術後内分泌療法の終了年月、但し、投与継続中の場合には観察期間内の最終投与日とする)

但し、本研究での観察期間が5年以上かつ術後内分泌療法の投与期間が5年以上 (レジメンは問わない) である患者の場合、上記投与開始年月及び最終年月を記録する必要はない。その場合は「5年以上投与」と登録する。

4) 予後

a. イベント発生: なし, あり (死亡, 再発, 二次癌)

b. 再発形式: 局所領域, 骨, 肺, 胸膜, 肝, 脳, 遠隔リンパ節, 皮膚, その他

6.2. 評価項目

[主要評価項目] 3年の無浸潤疾患生存 (Invasive disease-free survival; IDFS) 割合

[副次的評価項目] IDFS、全生存期間 (overall survival; OS)、3年無遠隔転移生存 (distant recurrence free survival; DRFS) 割合、DRFS

エンドポイント	起点	イベント (いずれか早いもの)			打ち切り日
無浸潤疾患生存期間	手術日	あらゆる死亡	再発*1	二次癌	最終生存確認日
無遠隔転移生存期間	手術日	あらゆる死亡	再発*2	—	最終生存確認日
全生存期間	手術日	あらゆる死亡	—	—	最終生存確認日

*1 但し、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌およびその他全ての上皮内癌は除く

*2 遠隔転移再発とする

7. データの収集・報告

7.1. 原資料

研究参加施設の研究責任者又は研究分担者は、「4.2 参加申し込みと必要書類提出」において、施設の研究参加承認書を確認した研究事務局からデータ収集開始の連絡を受けた後に、所属施設の医療情報管理部門に依頼して、適格症例についてのデータを含む CSV ファイルまたは Excel ファイルを作成する。この CSV ファイルまたは Excel ファイルを原資料として保管する。

7.2. 施設データセットの作成

研究参加施設の研究責任者又は研究分担者は、「4.2 参加申し込みと必要書類提出」において、施設の研究参加承認書を確認した研究事務局からデータ収集開始の連絡を受けた後に、別に作成する手順書に従って、施設データセットを作成する。7.1 の原資料から、プロトコルに規定した必要項目のみを抽出し、項目名を本研究のために統一した項目名に変更し、カルテ番号を削除して、本研究固有の患者識別コードを付与して作成した CSV ファイルまたは Excel ファイルのデータセットを「施設データセット」として定義する。症例の識別には患者識別コードを用いる。研究責任者または研究分担者は対応表を作成して、患者識別コードを管理する。

7.3. 施設データセットの提出

別に作成する手順書に従って、研究責任者または研究分担者は、施設データセットを EP クルーズデータセンターに提出する。施設データセットは研究責任者が最終確認を行い、指定の様式（施設データセット確認書）に確認した日付を記載の上、署名もしくは記名捺印を行う。施設データセットはパスワードをかけて、提出する。

7.4. データの修正

EP クルーズデータセンターからクエリが発行され、施設データセットの修正を必要とする場合、研究責任医師または研究分担医師が修正を行う。施設データセットの修正を必要としない場合は、その旨を報告する。

7.5. データの削除

研究責任者又は研究分担者は、研究対象者よりデータ利用について拒否の申し入れがあった場合は、データセットから当該患者の情報を削除するようデータセンターに依頼する。

ただし、既に使用されている場合（学会発表、論文投稿、解析済みの場合など）に関しては除外しない。

7.6. データマネジメント

データ収集からデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は別途「日本イーライリリー株式会社との共同研究におけるデータマネジメントおよび統計解析業務手順書」及び「データマネジメント計画書」に定める。

- 1) 研究代表者及びデータセンターは施設データベースからのデータ抽出条件及び抽出したデータのクリーニング条件について協議を行い、抽出すべき症例及び変数、導出変数とその導出定義、クリーニング条件等を明記したデータ仕様書を作成する。
- 2) データセンターは提出された施設データセットの CSV ファイルまたは Excel ファイルを EDC にインポートする
- 3) データセンターは予め規定された仕様に基づきデータのクリーニングを実施する。
- 4) データマネジメント責任者は固定されたデータセットを研究代表者及び共同研究者に提出する。

8. 統計的事項

統計解析の概要を以下に示す。詳細は統計解析実施前に作成する統計解析計画書に記載する。

8.1. 解析対象集団

本試験における解析対象集団は、「5.1. 適格基準」のすべてを満たし、かつ「5.2. 除外基準」のいずれにも該当しない全患者（全適格例）とする。

8.2. データの取扱い

8.2.1. 試験実施計画書逸脱データの取扱い

研究代表者、研究事務局、統計解析責任者および EP クルーズが協議を行い、取扱いを決定する。

8.2.2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

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

8.3. 統計解析手法

全適格例を解析対象として、以下の解析を実施する。

8.3.1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。カテゴリ変数は割合を算出し、連続変数は、一般的な要約統計量（平均値、中央値、最小値、最大値、第1四分位点、第3四分位点など）を算出する。

8.3.2. 主解析

累積IDFS曲線、IDFS中央値、時点IDFS割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Brookmeyer and Crowleyの方法を用いてIDFS中央値の95%信頼区間を求め、Greenwoodの公式を用いて3年時点をはじめとして時点IDFS割合の95%信頼区間を求める。

リスク因子の探索として、「6.1. 調査項目」に記載した因子を説明変数として、単変量および多変量Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比とその信頼区間を求める。Cox比例ハザードモデルにおけるタイデータの処理方法はExact法とする。候補となるリスク因子に対してイベント数が小さいことが想定される場合は、必要に応じて、変数選択（目安として変数の取り入れ基準および取り出し基準を $p=0.05$ とする）を伴う多変量解析を実施する。

なお、3年以内の早期IDFSイベントのリスク因子を探索する場合は、3年以降のイベントを打ち切りと扱い、同様の解析を実施する。

死亡、二次がんを競合リスクと扱ったCumulative incidence function (CIF) 曲線による再発（局所再発もしくは遠隔転移）の累積発生割合とその95%信頼区間を推定する。再発発生に関するリスク因子の探索にはFine & Grayモデルによるハザード比とその95%信頼区間を推定する。

8.3.3. 副次的解析

① 全生存期間 (OS)

累積生存曲線、生存期間中央値、時点生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて時点生存割合の 95%信頼区間を求める。

リスク因子の探索として、「7.1. 調査項目」に記載した因子を説明変数として、単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその信頼区間を求める。Cox 比例ハザードモデルにおけるタイデータの処理方法は Exact 法とする。候補となるリスク因子に対してイベント数が小さいことが想定される場合は、必要に応じて、変数選択 (目安として変数の取り入れ基準および取り出し基準を $p=0.05$ とする) を伴う多変量解析を実施する。

② 無遠隔転移生存期間 (DRFS)

累積 DRFS 曲線、DRFS 中央値、時点 DRFS 割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて DRFS 中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて 3 年時点をはじめとして時点 DRFS 割合の 95%信頼区間を求める。

リスク因子の探索として、「7.1. 調査項目」に記載した因子を説明変数として、単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比とその信頼区間を求める。Cox 比例ハザードモデルにおけるタイデータの処理方法は Exact 法とする。候補となるリスク因子に対してイベント数が小さいことが想定される場合は、必要に応じて、変数選択 (目安として変数の取り入れ基準および取り出し基準を $p=0.05$ とする) を伴う多変量解析を実施する。

なお、3 年以内の早期 DRFS イベントのリスク因子を探索する場合は、3 年以降のイベントを打ち切りと扱い、同様の解析を実施する。

死亡、局所再発、二次がんを競合リスクと扱った Cumulative incidence function (CIF) 曲線による遠隔転移の累積発生割合とその 95%信頼区間を推定する。遠隔転移発生に関するリスク因子の探索には Fine & Gray モデルによるハザード比とその 95%信頼区間を推定する。

8.4. 中間解析

本研究では中間解析は実施しない。

9. 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(試験実施時における最新版を適用する)、および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年3月23日)に従い本試験を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

9.1. 患者のプライバシーの保護

研究対象者の情報は個人の氏名、生年月日、電話番号、また診療情報等、個人を識別できる情報を削除し患者識別コードを付与する。患者識別コードとは、施設が患者情報を外部に提供する際に使用している番号(符号)のことをいう。

本研究において、患者の氏名が参加施設から WJOG 及び EP クルーズへ知らされることはない。患者の同定や照会は、患者識別コードを用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報がデータベースに登録されることはない。患者識別コードと個人識別情報(氏名やカルテ番号など)を結ぶ対応表は、各施設の研究責任者が管理し、容易に個人を特定できないようにした状態のデータのみを収集する。

研究責任者は外部とは独立したパーソナルコンピュータでデータを管理し、研究責任者しか知らないパスワードを設定し、コンピュータをセキュリティの厳重な部屋に保管することにより、情報の漏洩に対する安全対策を講じる。また、対応表は外部には提供することはない。また、研究結果の報告、発表に関しては個人を特定される形では公表しない。

9.2. 同意の取得

本研究は侵襲及び介入を伴わない研究であり、利用する情報はいずれも過去の診療情報であり、既に通院していない患者も含まれることから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の同意取得が困難な場合に該当すると考える。

倫理指針に基づき、診療情報を提供する機関及び提供を受ける機関の双方において、掲示あるいは容易に到達できるホームページ等に本研究の実施を公開し、研究対象者に拒否の機会を与える。公開する事項は 9.3. の事項を含む。

9.3. 患者への説明事項

- 1) 研究課題名
- 2) 研究責任者（所属・職名・氏名）
- 3) 研究概要（背景、対象者、調査試料・情報（項目）、調査対象期間）
- 4) 外部への試料・情報の提供
- 5) 研究実施期間
- 6) 問い合わせ先

9.4. 被験者およびその関係者からの相談に対する対応

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

9.5. 施設審査機関の承認

本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(2021年6月30日施行)」に定められた多機関共同研究の一括した倫理審査を受けるものとする。承認が得られた場合、承認文書の原本は研究事務局にて適切に保管し、その写しを WJOG へ送付する。

9.6. 患者の健康被害に対する責任および補償

本研究は、後ろ向き観察研究であり、本研究に起因する健康被害は想定されない

10. 品質管理及び品質保証

10.1. モニタリング

本研究は後ろ向き観察研究であり、モニタリングは実施しない

10.2. 監査

本研究は後ろ向き観察研究であり、監査は実施しない

10.3. データの取扱い及び記録の保存

10.3.1. データの取扱い

研究代表者、研究事務局、共同研究者、データセンター、及び統計解析担当者は、日本イーライリリー株式会社との共同研究におけるデータマネージメントおよび統計解析業務手順書(ver1.0)に従う。データの取扱いにおいては、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

10.3.2. 記録の保存

以下に定める期日まで保管する。

1) 試験実施施設

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、施設の研究責任医師とする。

2) WJOG

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、データセンター長とする。

11. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了

11.1. 試験実施計画書の改訂

試験実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および試験の評価への影響について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行う。

WJOG は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

WJOG は、試験実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設責任医師に連絡する。各施設責任医師は、施設で定められた手続きを行う。

11.2. メモランダム

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

11.3. 試験実施計画からの逸脱等

各施設の施設責任医師または試験分担医師は、施設責任医師が WJOG との事前の文書による合意および施設審査機関の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、試験実施計画書からの逸脱を行ってはならない。

ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ない場合、この限りではない。

11.4. 試験実施中止および中断

WJOG は、試験自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに施設責任医師に通知する。

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

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

- 1) 本試験の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本試験の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 5) 本試験以外の情報に基づき、本試験の意義が否定された場合
- 6) 症例登録の遅延等により、本試験の完遂が困難と判断された場合

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

12. 試験終了とその報告

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

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

本試験終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設責任医師に通知する。

13. 試験の費用負担

13.1. 試験運営費用

本研究は、日本イーライリリー株式会社からの研究費用の提供を受けて実施する（予定）。

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

本試験に関わる研究者や WJOG 臨床試験を支援する者の利益相反は以下のように管理する。

1. 施設の責任医師あるいは試験担当医師等参加施設での診療において、本試験に関わる者の利益相反 については、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」及び各施設の規定に従って管理する。
2. 研究代表者や研究事務局、グループ代表者、理事長、データセンター長等 本試験に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委員会が管理する。
3. この他、WJOG の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床試験に関わる WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても WJOG 倫理委員会 が管理する。

15. 試験結果の公表と成果の帰属

15.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。

15.2. 総括報告

総括報告は、最終報告書、もしくは発表した論文をもってこれに代えるものとする。

15.3. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。

本試験の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG と参加施設及び日本イーライリリー株式会社の間でその寄与度に応じて分配する。

15.4. データの二次利用

本試験で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益であると WJOG が判断し、日本イーライリリー株式会社と事前に合意した場合、(常任) 理事会の承認のもとに個人情報を除いたデータの二次利用ができるものとする。

15.5. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、個人の氏名、生年月日、電話番号、また診療情報等、個人を識別できる情報を削除し符号化された本試験データおよび帳票類を有償または無償で提供することがある。

16. 試験計画の事前登録

本試験は、試験実施に先立ち、WJOG が事前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

17. 試験実施体制

17.1. 試験運営機関

西日本がん研究機構 (WJOG) が本試験を運営する。

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

17.2. 試験依頼者

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

理事長 中川 和彦

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

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

17.3. 研究代表者

酒井 瞳

昭和大学先端がん治療研究所

住所 〒142-8555 東京都品川区旗の台 1 丁目 5-8

Tel: 03-3784-8145 (代)

Fax: 03-3784-2299 (代)

E-mail: sakai-h@med.showa-u.ac.jp

17.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）

綿貫 瑠璃奈

国立がん研究センター東病院 乳腺外科

住所 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

Tel: 04-7133-1111（代）

Fax: 04-7131-9960（代）

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

17.5. 共同研究者

日本イーライリリー株式会社

住所 〒651-0086 兵庫県神戸市中央区磯上通 5 丁目 1-28 LILLY PLAZA ONE BLDG

研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

川口 耕、谷澤 欣則、始平堂 弘和、飯田 真由美

本研究は、日本イーライリリー株式会社との、共同研究契約に基づき実施する。日本イーライリリー株式会社は、研究開始前の研究計画書の作成への関与、研究計画書完成後の業務（統計解析計画の立案など）に係る。各参加施設の施設データベースを直接閲覧する権限はもたず、統計解析の実施には直接関与しない。研究結果の公表に関する事前確認の権利を有する。

17.6. プロトコール評価責任者

武田 晃司 西日本がん研究機構

17.7. データセンター

EP クルーズ株式会社

データマネジメント責任者：データソリューションセンター 池田 玲

役割：試験参加施設の施設データベース回収、データ抽出、データクリーニング、データセット作成

17.8. 統計解析責任者

若林 将史 国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部/東病院臨床研究支援部門 研究企画推進部 生物統計室

17.9. 実施施設および実施施設の研究責任者

施設	診療科	研究責任者
国立がん研究センター東病院	乳腺外科	綿貫 瑠璃奈
がん・感染症センター 東京都立駒込病院	乳腺外科	有賀 智之
東京慈恵会医科大学附属病院	乳腺・甲状腺・内分泌外科	伏見 淳
聖路加国際病院	乳腺外科	林 直輝
がん研究会有明病院	乳腺内科	高野 利実

18. 文献

- Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast*. 2018;39:131-8.
- Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone

receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.

4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
5. 日本乳癌学会（編）．乳癌診療ガイドライン（1. 治療編）2018年版．金原出版．2018.
6. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-57.
7. Mamounas EP, Tang G, Paik S, Baehner FL, Liu Q, Jeong JH, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):69-77.
8. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
9. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of Oncology*. 2021.
10. Arimidex TAOiCTG, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):45-53.
11. Kennecke H, McArthur H, Olivotto IA, Speers C, Bajdik C, Chia SK, et al. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*. 2008;112(7):1437-44.
12. Yamashita H, Ogiya A, Shien T, Horimoto Y, Masuda N, Inao T, et al. Clinicopathological factors predicting early and late distant recurrence in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer*. 2016;23(6):830-43.

13. Ogiya A, Yamazaki K, Horii R, Shien T, Horimoto Y, Masuda N, et al. Post-relapse survival in patients with the early and late distant recurrence in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer*. 2017;24(3):473-82.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. 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(9472):1687-717.
15. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(1):R1.
16. Nakamura K, Okada E, Ukawa S, Hirata M, Nagai A, Yamagata Z, et al. Characteristics and prognosis of Japanese female breast cancer patients: The BioBank Japan project. *J Epidemiol*. 2017;27(3S):S58-S64.
17. Pritchard KI, Chia SK, Simmons C, McLeod D, Paterson A, Provencher L, et al. Enhancing Endocrine Therapy Combination Strategies for the Treatment of Postmenopausal HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist*. 2017;22(1):12-24.

19. 実施計画書改訂履歴

版数	作成日	改訂履歴
1.0	2021年11月17日	初版
1.1	2022年2月11日	<p>6.1. 調査項目の記載の修正</p> <p>7. データの収集・報告において、CSV ファイルの記載を修正</p> <p>8.3.2. 主解析の誤植を修正</p> <p>9.1. 患者のプライバシーの保護, 9.2. 同意の取得の記載を変更</p>

		17.9. 実施施設および実施施設の研究責任者 について、東京都立駒込病院の研究責任者を変更
--	--	---