

術前化学療法で病理学的完全奏効とならなかった
トリプルネガティブ乳癌に対する
術後カルボプラチン単独治療の第 3 相ランダム化比較試験

神戸大学大学院医学研究科・医学部 外科学講座

先進的がん医療・研究推進学

研究代表者：谷野 裕一

版数：1.0 版

作成日：2020 年 11 月 18 日

この臨床研究に参加するかどうかは、あなたご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。参加を決める前に十分に検討して、質問があればいつでも担当者にお尋ねください。また、研究に参加した後でも、いつでも自由にとり止めることができます。なお、参加を断ったり途中で取りやめたりしたことが原因で、気まづくなったり、治療が受けられなくなるなどの不利益を受けることはありません。

内容についてわからないこと、聞きたいことなどがありましたら、研究を担当するスタッフに遠慮なくご質問ください。

1.はじめに

これから参加をお願いする臨床研究の内容について説明します。十分にこの臨床研究の内容を理解して納得していただいたうえで、この臨床研究へ参加するかどうかをお決めください。

私たちは、患者さんに最新の治療を提供するために、優れた治療法の研究に取り組んでおります。臨床研究は客観的に正しく評価するために必要不可欠なもので、新しく開発された治療が本当に有効かどうか、安全かどうかを調べます。このことから研究的な意味合いがあります。

この研究については認定臨床研究審査委員会の審査にもとづく承認を受けた後に、各実施医療機関の管理者の承認を得て行います。認定臨床研究審査委員会の情報および問い合わせ先を以下のホームページ上で公開しておりますのでご参照ください。

- 名称：神戸大学臨床研究審査委員会
(Kobe University Clinical Research Ethical Committee)
- 認定番号：CRB5180009
- 住所：兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2
- ホームページアドレス：<http://www.hosp.kobe-u.ac.jp/ctrc/cerb/>
- 審査に対する苦情・問い合わせ窓口：
電話番号：078-382-6669
電子メール：cerb@med.kobe-u.ac.jp

また、この研究の実施に当たり、実施計画を厚生労働大臣に提出しています。研究計画の概要と進捗状況については厚生労働省の整備する臨床研究実施計画・研究概要公開システム jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) に登録し公開しています。この研究の結果の概要についても jRCT 上に公表する予定です。

- jRCT URL：<https://jrct.niph.go.jp/>

2.この臨床研究の目的

あなたの病気は乳がんです。乳がんにはいろいろなタイプがありますが、あなたの乳がんはトリプルネガティブ乳がんと呼ばれるタイプで、乳がん患者全体の 10-15% に認められます。トリプルネガティブ乳がんは、エストロゲン受容体 (ER) が陰性で、HER2 も陰性です。トリプルネガティブ乳がんに対してはホルモン療法やハーセプチンなどの抗 HER2 療法は効きません。現在トリプルネガティブ乳がんに対しては、抗がん薬は投薬せずに経過観察を行うことが標準とされています。

今回用いられるカルボプラチンもトリプルネガティブ乳がんに対する適用はありません。この薬は卵巣がんや肺がんの治療に古くから使われている薬であり、また、HER2 陽性乳がんに対して使われています。最近発表された研究報告によると、カルボプラチンは、トリプルネガティブ乳がんに対しての術前化学療法に加えることにより、手術時に乳がんが完全に消失している割合が上がることを示されています。しかし、カルボプラチンを用いて、再発率を低下させ、生存率を上げる研究結果はありません。

今回計画している研究の目的は、術前化学療法を受けたトリプルネガティブ乳がん患者さんで、術後病理検査の結果完全に消失していない（病理検査で浸潤がんが残っていると診断された）方を対象として、術後にカルボプラチンを投与するグループと従来通り経過観察を行うグループに分け、経過観察に加えてカルボプラチンを投与することにより、乳がん再発を抑える効果があるかどうかを検討することです。

この研究は多施設の共同研究であり、カルボプラチンを投与するグループと経過観察を行うグループには 1:1 の比率で割り振られます。つまり、あなたに対してカルボプラチン治療か経過観察のみのどちらに選ばれるかはそれぞれ 50% の確率になります。またこの割り振りは「無作為化」という方法で第三者によって決定されます。どちらに割り振られるかは我々にもわかりません。

主要な評価項目は無病生存期間（Disease Free Survival: DFS といいます。）であり、研究期間中定期的に診察して乳がんの再発や二次がんの発生の有無を評価します。

また、副次評価項目として全生存期間（Overall Survival: OS といいます。）を、定期的な診察の時にあなたの健在を確認することにより評価します。

研究期間は研究参加登録後 3 年（36 か月）です。生存についてはその後も 5 年まで報告されることとなっています。

3.あなたに研究参加をお願いする理由

大阪府済生会野江病院(以下当院)で手術前に化学療法を受けた乳がんの患者さんの中で、トリプルネガティブ乳がんと診断された患者さんにこの研究への参加をお願いしています。

私たちは患者さんに対して最良の治療を提供するとともに、さらに優れた治療法の確立を試みています。この研究は既に市販されている医薬品を使って行なう臨床研究です。

4.この研究の方法（治療内容）や期間について

【試験薬の投与方法】

カルボプラチンを投与するグループの患者さんは、カルボプラチンの点滴を 3 週間に一度合計 4 回受けます。副作用が発生した場合、カルボプラチンを減量するか、場合によっては中止します。経過観察のみのグループは、他の抗がん剤を投与することなく経過観察を行います。

【来院の時期について】

この研究は患者さんの登録をしてから 3 年間定期的に来院いただき、乳がんの再発の有無、乳がんやその他の症状、新たな乳がん治療開始の有無を確認します。

この研究のために来院いただくのは患者さんの登録後 12 週間、26 週間、39 週間、52 週間、78 週間、104 週間、130 週間及び 156 週間の 9 回になります。

但しカルボプラチンを投与するグループに入った患者さんは、最初の 12 週間は、3 週間ごと 4 回のカルボプラチンの点滴のための来院が必要です。

【検査項目とスケジュールについて】

以下の表に来院日と観察項目を示しました。主要評価項目として記載されている DFS は無病生存期間(Disease Free Survival) といって乳がんの再発や二次がんの発生がない期間の長さを評価します。また、副次評価項目である OS は全生存期間(Overall Survival) と言って患者さんの生存確認情報を集計します。3 か月 (W12) 後までに、カルボプラチンを投与するグループに入った人にはカルボプラチンの投与を 12 週間受けていただきます (通常 3 週間ごとに 4 回投与します)。経過観察を行うグループに入った人はこの期間も含めて抗がん薬は投与せず、経過観察を行います。

項目 \ 時期	投薬前 観察期 間	研究期間								
		3 か 月 W12	6 か 月 W26	9 か 月 W39	12 か 月 W52	18 か 月 W78	24 か 月 W104	30 か 月 W130	36 か 月 W156	中止 時
同意取得	●									
研究対象者背 景	●									
DFS (主要評価項 目)		●	●	●	●	●	●	●	●	●
OS (副次評価項 目)		●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸上腹部単純 CT			●		●		●		●	●
有害事象の観 察										
自他覚 症状観察	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
試験薬投与状 況・試験薬の 安全性の評価 *1)		●*2)								
併用薬の調査										

*1) カルボプラチンを投与するグループのみ開始 12 週間までに 4 回カルボプラチン投与のために来院いただきます。経過観察を行うグループは開始 12 週目が初めての来院となります。

*2) 経過観察を行うグループではこの項目の調査はありません。(W12 の試験薬投与状況・試験薬の安全性の評価の項目)

【研究期間】

この研究は、2020 年 4 月 1 日から 2026 年 3 月 31 日にかけて行いますが、登録期間が 3 年間で、実際にあなたに研究に参加していただく期間は 3 年間です。

5.この研究の参加予定者数

この研究はあなたと同じ病気の 270 人の患者さんに協力していただく予定です。

6.この研究終了後の対応について

この研究が終了した後の治療は、通常で行われている治療法の中で、あなたにとって最も良いと思われる治療を行います。

7.期待される効果について

この研究にご協力いただくことで直接あなたに利益が生じることはありませんが、この研究の成果によっては、今後のトリプルネガティブ乳がん患者さんに対して、手術後のカルボプラチンによる予防効果が確立される可能性が期待できます。

8.予想される副作用と危険性について

この研究にご協力いただくことで、カルボプラチン投与のグループに入った場合、あなたにはカルボプラチン投与による汎血球減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等の骨髄抑制、アナフィラキシーショック、間質性肺炎、急性腎不全、ファンコーニ症候群、肝不全、肝機能障害、黄疸、消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性腸炎、偽膜性大腸炎、麻痺性イレウス、脳梗塞、肺梗塞、血栓塞栓症、心筋梗塞、うっ血性心不全、溶血性尿毒症症候群(HUS)、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性膀胱炎、難聴、白質脳症、腫瘍崩壊症候群などの副作用が生じる可能性があります。また、カルボプラチンの点滴投与のために合計 4 日間の時間を取られます。経過観察のグループに入った場合、もしもカルボプラチン投与が乳がんの再発や二次がんの発症に効果があれば、その恩恵にあずかれない可能性があります。

しかし、このような副作用等が生じた場合や乳がんの再発や二次がんの発症には適切な医療措置を行うことにより、誠実に対応させていただきます。

9.この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。この研究により、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に健康保険と患者負担により、病状に応じた適切な対応をいたします。また、この研究は臨床研究保険に加入しており、この研究に伴い重度の健康被害が発生した場合は、臨床研究保険に該当する範囲内で補償を受けることができます。

10.遺伝子解析などの情報の開示と期待される利益および予想される不利益

について

トリプルネガティブ乳がんは、約半数の方の乳がん細胞において家族性乳がんの原因遺伝子の一つであるBRCA1の機能障害（BRCAnessといいます）があり、DNA傷害修復機能の異常が起きているといわれています。DNA修復機能障害があるとカルボプラチンが有効であるという報告があるため、この研究では手術標本の提供に同意いただき、BRCAnessの有無とカルボプラチンの効果を検討します。

今回のBRCAnessの計測では、家族性乳がんの原因遺伝子であるBRCA1の遺伝子型の結果は出て来ませんし、がん組織におけるDNA修復機能障害の有無を計測するものであるため、誤った理解をされないためにも開示しません。遺伝カウンセリングについては実施予定はありません。

11.この研究に関わる費用や謝礼について

この研究で用いる医薬品は、カルボプラチン注射液「日医工」を使用します。医薬品は日医工株式会社より提供されます。また、BRCAnessの測定に関する費用は株式会社ファルコバイオシステムズ（以下、ファルコ社）が負担します。

研究に参加することによる追加の費用負担は発生しません。あなたが負担する費用は、通常の保険治療に係る自己負担のみです。研究に参加していただいても、謝礼や交通費などの支給はございません。

12.この他の治療について

あなたがこの研究に参加されない場合には、無治療で経過観察となります。再発予防としては保険で承認された治療はありません。再発した場合には確立された治療法があるため、状態に最も適切と思われる治療を行います。

13.同意しない場合でも不利益は受けないこと

同意されなかったり、同意を撤回されたりしても、それによって診療上不利益になることは一切ありません。また、本研究に参加いただいたあとでも、理由に関係なく、中止を希望する場合や継続が難しい場合にはいつでも自由に同意を取り消していただくことができます。ご提供いただきました情報や腫瘍標本などはすべて廃棄され、それ以降は研究に用いられることはありません。ただし、同意を取り消された時点で、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合には、結果を廃棄できない場合もありますので、この点、ご了承ください。

14.同意後の撤回について

同意し参加された後でも、あなたの意思によりいつでも自由に同意を撤回し、やめることができます。やめた場合に今後の治療について不当な扱いを受けるなど不利益を受けることはありません。

15.試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

この研究で取得したあなたの治療に関する情報は、論文等の発表から10年間は保管され、その後はあなたを識別する情報を復元不可能な状態にして破棄されます。また、あなたが本研究に関する同意を撤回された際も、撤回された時点で本研究に関わる情報について、同様に復元不可能な状態で破棄いたします。ただし、同意を撤回された時点で、すでに結果の公表に用いた情報に関しては、破棄できない場合があります。

【データと試料の二次利用について】

腫瘍標本などの試料は、厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も2033年2月28日まで保管させていただきます。将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、適切な研究審査委員会の承認を受けてから実施します。

16.研究計画書等の開示について

この臨床研究の研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。ご希望がございましたら担当医(当院乳腺外科)まで遠慮なくお申し出ください。

17.個人情報保護について

ご提供いただきました試料・情報は、当院が神戸大学大学院医学研究科・医学部 外科学講座先進的がん医療・研究推進学 谷野裕一先生に提出する前に、氏名などが分からないよう番号をつけて管理します。この臨床研究の結果に関するデータの解析や学会・論文で報告された場合やjRCTに公表された場合にも、あなたのお名前などプライバシーにかかわる情報は、公表されることはありません。

また、あなたがあなたの個人情報が適切に利用されていないと感じたときなどには、個人情報の開示や、訂正、利用の停止を求めることができます。

18.カルテなどの閲覧について

あなたの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（この病院の職員、モニタリング担当者、監査担当者、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の関係者、研究事務局担当者など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

この研究への参加に同意をしていただくことで、上記の関係者による医療記録の閲覧に同意していただいたことになります。

19.知的財産権の帰属について

この研究により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許権等の知的財産権は、提供されたデータに対してではなく、研究者に対するものです。従いまして、この研究の結果によって生じる特許権等の知的財産権は神戸大学または研究者に帰属します。あなたには帰属されません。

なお、この研究により、トリプルネガティブ乳がんに対するカルボプラチンの有効性をBRCAnessの有無により予測可能であることを示すことができた場合、ファルコ社は体外診断用医薬品の製造販売承認申請あるいは保険適用希望書等の作成に使用することがあります。

20.本研究に係る資金源、利益相反について

この研究は、研究代表者の奨学寄附金にて行います。

本研究の研究者はこの研究に関連して開示すべき利益相反関係になる企業などはございません。本研究における利益相反は、研究代表医師が利益相反の管理基準を定め、各研究責任医師がその管理基準に基づき管理計画を立てて管理します。

また、管理基準、管理計画については認定臨床研究審査委員会の審査を受けています。

21.あなたに守っていただきたいこと

1) 定期的に来院してください

研究を担当する医師の指示に従って定期的に来院してください。ご都合が悪くなったときは、電話でご連絡をお願いします。

2) 他の薬を使用する場合はご相談ください

現在、服用している他の薬剤や、本研究と別に受けている治療がある場合には、必ず治療の内容を、研究を担当する医師にお伝えください。また、それらが続けるかどうかについては研究を担当する医師とご相談下さい。

3) いつもと体調が違うときはご連絡ください

この研究の間で、身体に何らかの異常を感じた時は、すぐに **22. 問い合わせ窓口** に記載のある研究を担当する医師の連絡先にご連絡ください。適切に対応いたします。

4) 連絡先が変更になる場合

引越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず研究を担当する医師までお知らせ下さい。

5) 転院する場合

治療の日程などを調整する必要がありますので、研究を担当する医師にご相談ください。

6) この臨床研究の治療中に新たに他院を受診される場合

この研究に参加されていることをお伝えください。そして、その病院名、病名、投与された薬剤名をお知らせください。

また、受診された病院にあなたが本臨床研究に参加されていることをお知らせしたり、他院におけるあなたの診療情報を提供していただいたりすることがありますので、ご了承ください。

22. 問い合わせ窓口

あなたがこの研究について知りたいことや、心配なこと、および苦情などがありましたら、遠慮なくご相談下さい。

大阪府済生会野江病院 乳腺外科
電話番号 06-6932-0401(代)
電話受付時間：9 時～17 時、平日

23. 研究機関、研究責任医師について

この研究は以下の 16 研究機関と責任者のもとで実施いたします。

【研究代表者】

神戸大学大学院医学研究科・医学部 外科学講座 先進的がん医療・研究推進学
特命教授 谷野 裕一

【研究代表医師】

神戸大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科
特命講師 國久 智成

24.実施施設・研究責任医師

施設	所属	研究責任医師
弘前市立病院	乳腺外科	長谷川 善枝
千葉医療センター	乳腺外科	鈴木 正人
東京医科大学茨城医療センター	乳腺外科	海瀬 博史
東京医科大学八王子医療センター	乳腺科	山田 公人
東京医科大学病院	乳腺科	石川 孝
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	成井 一隆
横浜労災病院	乳腺外科	千島 隆司
北里大学	乳腺・甲状腺外科	小坂 愉賢
新潟大学	乳腺・内分泌外科	永橋 昌幸
岐阜大学	腫瘍外科	二村 学
神戸海星病院	乳腺外科	河野 範男
甲南病院	乳腺外科	宮下 勝
神鋼記念病院	乳腺科	山神 和彦
兵庫医科大学病院	乳腺・内分泌外科	三好 康雄
明和病院	乳腺・内分泌外科	岸本 昌浩
神戸大学医学部附属病院	乳腺内分泌外科	國久 智成
兵庫県立がんセンター	乳腺外科	高尾 信太郎
熊本大学病院	乳腺・内分泌外科	山本 豊
秋田大学医学部附属病院	乳腺・内分泌外科	寺田 かおり
淀川キリスト教病院	乳腺外科	箕畑 順也
昭和大学病院	乳腺外科	明石 定子
大阪医科大学附属病院	乳腺・内分泌外科	岩本 充彦
日本医科大学付属病院	乳腺科	武井 寛幸
大阪ブレストクリニック	乳腺外科	柳沢 哲
高知大学医学部附属病院	乳腺センター	杉本 健樹
関西電力病院	乳腺外科	佐藤 史顕
大阪府済生会野江病院	乳腺外科	藤澤 憲良

【研究事務局】

神戸大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科医局
〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2
電話：078-382-5111、FAX：078-382-6275
E-mail：htanino@med.kobe-u.ac.jp（谷野裕一）

同意書

大阪府済生会野江病院
病院長 三嶋 理晃殿

研究課題「術前化学療法で病理学的完全奏効とならなかったトリプルネガティブ乳癌に対する術後カルボプラチン単独治療の第3相ランダム化比較試験」

私は、上記研究への参加に関して説明文書の記載事項について説明を受け、理解しました。この研究に参加することに同意します。

- 1.はじめに
- 2.この臨床研究の目的
- 3.あなたに研究参加をお願いする理由
- 4.この研究の方法（治療内容）や期間について
- 5.この研究の参加予定者数
- 6.この研究終了後の対応について
- 7.期待される効果について
- 8.予想される副作用と危険性について
- 9.この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
- 10.遺伝子解析などの情報の開示と期待される利益および予想される不利益について
- 11.この研究に関わる費用や謝礼について
- 12.この他の治療について
- 13.同意しない場合でも不利益は受けないこと
- 14.同意後の撤回について
- 15.試料等の保存及び使用方法並びに保存期間
- 16.研究計画書等の開示について
- 17.個人情報保護について
- 18.カルテなどの閲覧について
- 19.知的財産権の帰属について
- 20.本研究に係る資金源、利益相反について
- 21.あなたに守っていただきたいこと
- 22.問い合わせ窓口
- 23.研究機関、研究責任医師について

データと試料の二次利用について

同意します 同意しません

20 年 月 日

説明者氏名

20 年 月 日

氏名（研究参加者本人）（自署）

版数：1.0 版 作成日：2020 年 11 月 18 日

同意書

大阪府済生会野江病院
病院長 三嶋 理晃殿

研究課題「術前化学療法で病理学的完全奏効とならなかったトリプルネガティブ乳癌に対する術後カルボプラチン単独治療の第3相ランダム化比較試験」

私は、上記研究への参加に関して説明文書の記載事項について説明を受け、理解しました。この研究に参加することに同意します。

- 1.はじめに
- 2.この臨床研究の目的
- 3.あなたに研究参加をお願いする理由
- 4.この研究の方法（治療内容）や期間について
- 5.この研究の参加予定者数
- 6.この研究終了後の対応について
- 7.期待される効果について
- 8.予想される副作用と危険性について
- 9.この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
- 10.遺伝子解析などの情報の開示と期待される利益および予想される不利益について
- 11.この研究に関わる費用や謝礼について
- 12.この他の治療について
- 13.同意しない場合でも不利益は受けないこと
- 14.同意後の撤回について
- 15.試料等の保存及び使用方法並びに保存期間
- 16.研究計画書等の開示について
- 17.個人情報保護について
- 18.カルテなどの閲覧について
- 19.知的財産権の帰属について
- 20.本研究に係る資金源、利益相反について
- 21.あなたに守っていただきたいこと
- 22.問い合わせ窓口
- 23.研究機関、研究責任医師について

データと試料の二次利用について

同意します 同意しません

20 年 月 日

説明者氏名

20 年 月 日

氏名（研究参加者本人）（自署）

版数：1.0 版 作成日：2020 年 11 月 18 日

同意撤回書

大阪府済生会野江病院
病院長 三嶋 理晃殿

研究課題「術前化学療法で病理学的完全奏効とならなかったトリプルネガティブ乳癌に対する術後カルボプラチン単独治療の第3相ランダム化比較試験」

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、研究者から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

20 年 月 日

氏名（研究参加者本人）（自署）

版数：1.0 版 作成日：2020 年 11 月 18 日

同意撤回書

大阪府済生会野江病院
病院長 三嶋 理晃殿

研究課題「術前化学療法で病理学的完全奏効とならなかったトリプルネガティブ乳癌に対する術後カルボプラチン単独治療の第3相ランダム化比較試験」

私は、上記研究題目における研究に参加するにあたり、研究者から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

20 年 月 日

氏名（研究参加者本人）（自署）
