

日本医療研究開発機構 委託研究開発費革新的がん医療実用化研究事業

「StageIV 乳癌に対する標準治療の確立に関する研究」

国立がん研究センター研究開発費 26-A-4

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」

# JCOG1017

## 薬物療法非抵抗性 Stage IV 乳癌に対する 原発巣切除の意義(原発巣切除なし versus あり)に関する ランダム化比較試験実施計画書 ver1.3

A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic  
therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer

略称: PRIM-BC

グループ代表者: 岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

研究代表者: 岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

〒464-8661 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

研究事務局: 枝園 忠彦

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

2008 年 4 月 1 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC706)

2011 年 3 月 2 日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

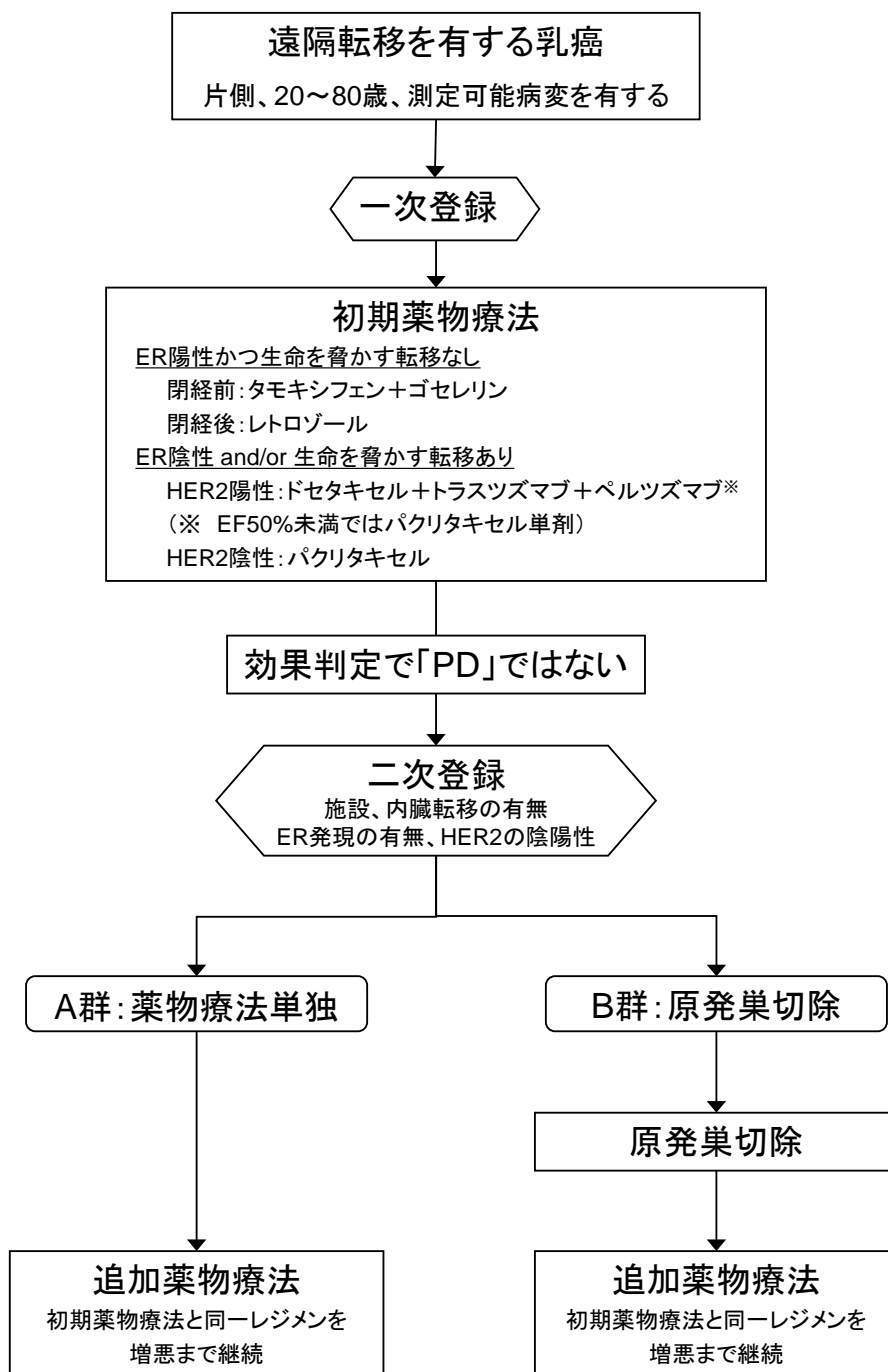
2014 年 1 月 29 日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2 月 3 日発効

2015 年 1 月 13 日 ver1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 1 月 22 日発効

2016 年 6 月 10 日 ver1.3 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 6 月 14 日発効

## 0. 概要

## 0.1. シェーマ



※ ER: Estrogen Receptor

## 0.2. 目的

薬物療法抵抗性ではない Stage IV 乳癌 に対して、試験治療である原発巣切除の全生存期間における優越性を標準治療である薬物療法単独とのランダム化比較試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 遠隔転移無増悪割合、年次無局所再発生存割合、局所潰瘍形成・局所出血発生割合、年次無原発巣切除生存割合、有害事象発生割合、手術合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合

### 0.3. 対象

#### 0.3.1. 一次登録適格規準

- 1) 乳房原発巣からの生検にて組織学的に乳癌(浸潤性乳管癌および特殊型)と診断されている。
- 2) 生検組織のIHC法またはFISH法またはDISH法によりEstrogen Receptor(ER)発現の有無およびHER2の陰陽性(3.5.参照)が調べられている(ERの陰陽性やHER2の陰陽性は問わない)。ただし、HER2蛋白発現が2+の場合はFISH法またはDISH法により遺伝子増幅が調べられている。
- 3) 両側乳癌ではなく、かつ、原発巣の対側乳房への進展・転移を認めない<sup>※</sup>。  
※原発巣の対側乳房に非浸潤性乳管癌(ductal carcinoma in situ: DCIS)が存在する場合にも、両側乳癌として不適格とする。
- 4) 一次登録前のCTあるいはMRIにより、原発巣、同側腋窩リンパ節以外に、少なくとも一箇所の測定可能病変(「11.1.2. 測定可能病変の定義」参照)を有すると診断されている。骨病変に関しては、軟部組織成分を含む溶骨性骨病変または溶骨性造骨性混合骨病変が「11.1.2. 測定可能病変の定義」を満たせば適格であるが、造骨性骨病変は不適格。
- 5) 脳転移を有さない(脳神経症状がない場合には一次登録前の脳転移の検索は必須とはしない)。
- 6) 登録日の年齢が20歳以上80歳以下の女性である。
- 7) PS(ECOG)0または1。ただし、骨転移による症状によってのみPS2と判断された場合は登録可能。
- 8) 一次登録前5年間に、他のがん種に対する手術、化学療法、放射線治療、いずれの既往もない。
- 9) 浸潤性乳癌の既往がない。非浸潤性乳癌の既往がある場合には、同側か対側かを問わず、乳房部分切除術により遺残なく手術が行われていれば適格とする(残存乳房に対して術後補助放射線療法を行っている場合には、対側の場合のみ適格。10)参照)。
- 10) 乳癌に対する薬物療法の既往、同側乳房に対する放射線治療の既往がない(以下の例外を除く)。
  - ・ 一次登録前のビスフォスフォネート製剤またはRANKL阻害剤の使用は行ってもよい。
  - ・ 病的骨折もしくはその危険性・麻痺もしくはその危険性、高度な疼痛のいずれかを伴う骨転移がある場合には、登録前に総線量30 Gy以下かつ照射回数が10回以下の放射線治療を行ってもよい。
  - ・ 上記、登録前の放射線治療には内分泌療法が併用されていてもよい。
  - ・ 照射部位が唯一の測定可能病変で、他に測定可能病変を有さない場合は不適格とする。
- 11) 主要臓器機能が保たれている
- 12) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

#### 0.3.2. 二次登録適格規準

- 1) 一次登録後、「6.1.3.初期薬物療法」に規定された初期薬物療法が行われ、二次登録日までにプロトコール治療中止となっていない。
- 2) 「11.1.効果判定」で規定する初期薬物療法時の効果判定で「PD」もしくは「NE」と判定されていない。
- 3) 二次登録日が効果判定日より28日以内である。
- 4) 主要臓器機能が保たれている。
- 5) 乳腺周囲臓器(小胸筋、胸壁、腋窩動静脈、鎖骨下動静脈)の合併切除や広範囲の皮膚移植(25 cm<sup>2</sup>以上を目安とする)を行うことなく、乳房部分切除術または乳房切除術によって原発巣が遺残なく切除可能であると判断される。
- 6) 二次登録から28日前までの輸血を必要とする原発巣からの出血を認めていない。

### 0.4. 治療

#### 初期薬物療法(両群共通)

以下のアルゴリズムに従って初期薬物療法を選択する。

- ① 「Estrogen Receptor(ER)陽性」かつ、「生命を脅かす転移を認めない」場合(4週1コース)
  - ・ 閉経前 TAM(20 mg/body、連日投与)+LH-RH agonist(ゴセレリン 3.6 mg/body、day 1)
  - ・ 閉経後 Aromatase inhibitor(レトロゾール 2.5 mg/body、連日投与)
- ② 「Estrogen Receptor(ER)陰性」、「生命を脅かす転移を認める」のいずれか、あるいは両方を満たす場合
  - a) HER2 陽性\*(3週1コース)

- DTX(75 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + Trastuzumab(6 mg/kg<sup>※1</sup>, day 1) + Pertuzumab(420 mg/body<sup>※2</sup>, day 1)
  - ※1 初回の投与量のみ 8 mg/kg
  - ※2 初回の投与量のみ 840 mg/body
  - \* EF が 50%未満の場合は、Weekly PTX 療法(80 mg/m<sup>2</sup>, 3 週投与 1 週休薬)を行う。
- b) HER2 陰性(4 週1コース)
  - Weekly PTX 療法(80 mg/m<sup>2</sup>, 3 週投与 1 週休薬)

#### 原発巣切除(B 群:原発巣切除群のみ)

乳房の病変を肉眼的に完全切除することを目的に、乳房切除術か乳房部分切除術を行う。腋窩リンパ節の予防的郭清、周囲組織の合併切除、広範な皮膚切除は行わない。

#### 追加薬物療法(両群共通)

初期薬物療法と同一レジメンを増悪まで繰り返す。二次登録後はゴセレリン 3.6 mg(4 週 1 回投与)から、ゴセレリン 10.8 mg(12 週 1 回投与)またはリュープロレリン 11.25 mg(12 週 1 回投与)に変更してもよい。

### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:一次登録 600 名

二次登録 各群 205 名 計 410 名

登録期間:7 年

追跡期間:登録終了後 4 年(主たる解析)、6 年(最終解析)

解析期間:1 年

総研究期間:14 年

### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)