

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
「Stage IV 乳癌に対する予後の改善を目指した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 29-A-3
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」

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 ver.1.42

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(研究代表医師): 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	ver. 1.1 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	ver. 1.2 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	ver. 1.3 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 6月14日発効
2018年9月20日	ver. 1.4 改訂(臨床研究法対応) JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2018年10月26日	ver. 1.41 修正 JCOG データセンター長承認
2018年11月16日	ver. 1.42 修正 JCOG データセンター長承認
2018年12月4日	国立研究開発法人がんセンター東病院臨床審査委員会承認

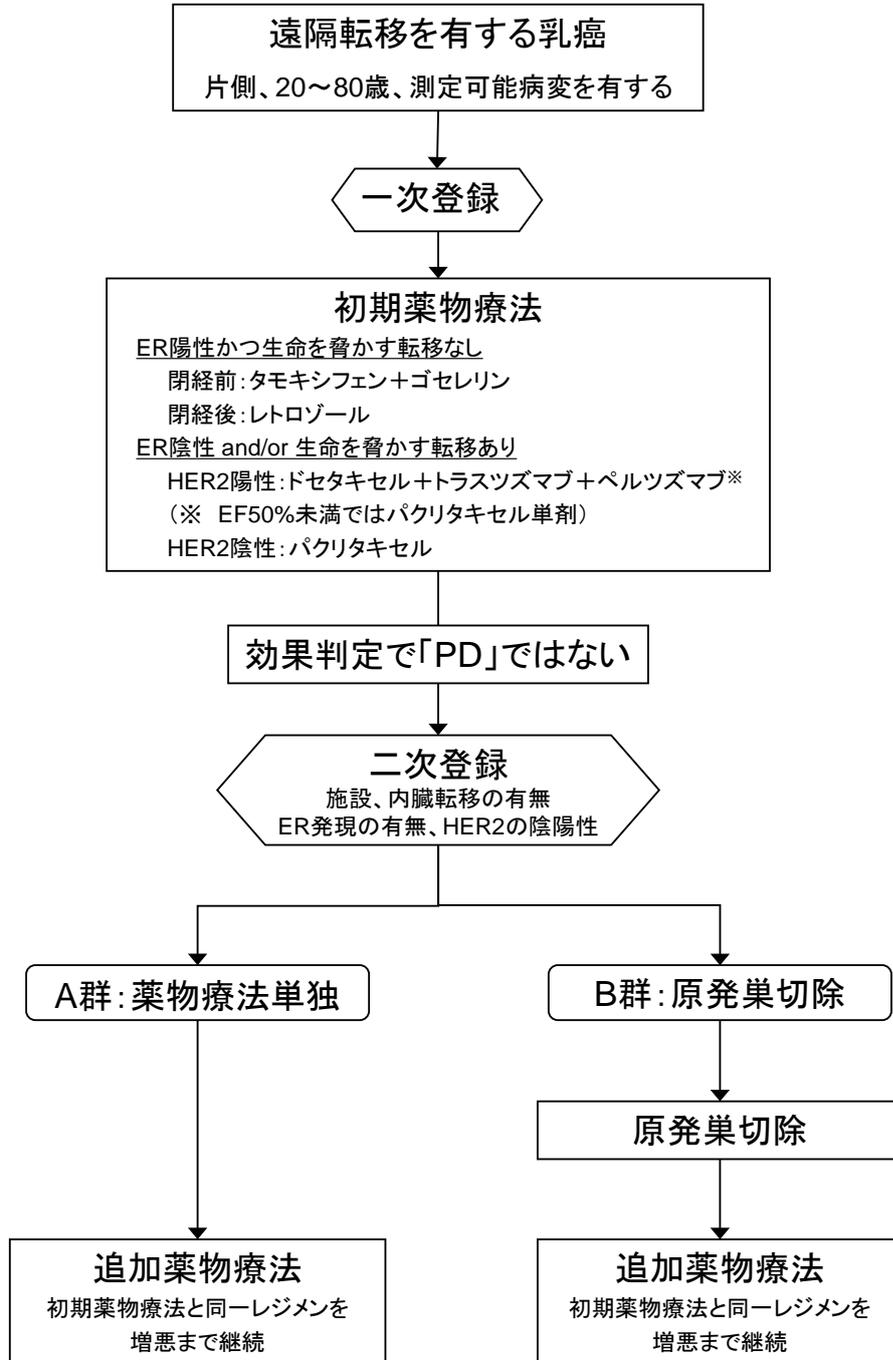
0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。
 本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「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」

平易な研究名称:「薬物療法非抵抗性 Stage IV 乳癌に対する原発巣切除に関するランダム化比較試験」

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*。
※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 PS 2 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 cm² 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/m²、day 1) + Trastuzumab(6 mg/kg^{*1}、day 1) + Pertuzumab(420 mg/body^{*2}、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/m²、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/m²、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

研究開始日 2011年5月11日

研究終了予定日 2025年5月11日

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.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.9.)