

であるほてりや関節痛があるが(1-5%)、ほとんどの症状は軽微である。また重篤な有害事象として視力低下や血栓症、子宮内膜異常があるが、いずれも非常にまれである。

LH-RH agonist にはゴセレリン(4週に1回投与)とリュープロレリン(12週に1回投与)の2種類が存在するが、両者の有効性を直接比較した臨床試験はなく、日常診療において同等に使用されている。本試験においては参加施設の現在の薬剤の使用状況からゴセレリン(ゾラデックス<sup>®</sup> 3.6 mg デポ)を使用することとした。ただし、内分泌療法によって長期にわたって腫瘍の増大を認めない場合、二次登録後も長期間 LH-RH agonist を使用する状況が考えられ、その際には毎月投与が必要となるゴセレリンよりも3か月に1回の投与で済むリュープロレリンは薬価や患者への注射回数などの負担の面で有用であることから、二次登録後にリュープロレリン(リュープリン<sup>®</sup> 11.25 mg)に変更可能とした。LH-RH agonist の有害事象には、更年期様症状であるほてり、発汗、倦怠感があるが(1-5%)、いずれも症状としては軽微である。重篤な有害事象として肝機能異常や間質性肺炎が報告されているが極めてまれである。

一方、閉経後の患者には TAM と LH-RH agonist は使用されず、アロマターゼ阻害剤が用いられる。閉経後乳癌に対してアロマターゼ阻害剤を投与した場合、60%程度の患者で SD 以上の効果が6か月以上持続するとされている<sup>1415</sup>。アロマターゼ阻害剤としては、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタンの3種類が、現在日常診療において同等の有効性を持つものとして主治医の好みにより選択、使用されている。現在、閉経後の術後補助内分泌療法に関して、アナストロゾールとレトロゾールの2剤を直接比較するランダム化比較試験が進行中である(The FACE trial)。本試験においては、比較的病勢が進行している患者にも有効とされているレトロゾールをプロトコール治療として用いることとした。レトロゾールの有害反応には関節痛、ほてりなどがあり(6.6%)、骨粗鬆症・骨折(頻度不明)や血中コレステロール増加(8.7%)なども認められる。重篤な有害事象として血栓症、肝機能異常などが報告されているが極めてまれである。

閉経前、閉経後のいずれの場合でも、内分泌療法中に短期間で腫瘍の増大を認めた際には、治療を化学療法に変更するが、それ以外は Hortobagyi の治療指針に従って二次、三次内分泌療法を行うことが多い。

なお、HER2 陽性であったとしても、内分泌療法と Trastuzumab の併用は現在その有用性を明確に示すエビデンスはないため、本試験では行わない。

<ver1.2 での追記事項>

2014年3月に閉経前乳がんに対して LH-RH agonist であるゴセレリン 10.8 mg デポ製剤(以下、ゴセレリン 10.8 mg)が保険収載されたことを受け、二次登録後にゴセレリン 3.6 mg から変更する場合、リュープロレリン 11.25 mg だけでなく、ゴセレリン 10.8 mg にも変更可能とすることとした。なお、ゴセレリン 3.6 mg とゴセレリン 10.8 mg の ER 陽性進行再発乳がんに対する投与 24 週時点での無増悪生存期間における非劣性を検証するランダム化比較試験(PRESTIGE 試験、論文未、2014年欧州乳癌カンファレンスにて発表)において、ゴセレリン 10.8 mg はゴセレリン 3.6 mg と同等の有効性と安全性を有していることが示されている。

また、12週1回投与の LH-RH agonist に変更可能とするのは、飽くまでも内分泌療法中に腫瘍の増大を認めない場合に限るため、本試験では、腫瘍増大の有無を判定できない初期薬物療法においてゴセレリン 10.8 mg を使用することは許容しない。

## ② ホルモン感受性なし、生命を脅かす転移ありのいずれか、あるいは両方を満たす場合

この場合には、内分泌療法の適応とはならない、あるいは、より強い効果が必要という理由により化学療法が選択される。化学療法のレジメンとしては、乳癌診療ガイドラインでは、アンスラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤を含むいくつかの併用療法が標準治療のオプションとして推奨されている。

転移・再発乳癌に対する初期化学療法として、アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤のいずれを先行して用いるべきかについては、JCOG 乳がんグループによる JCOG9802<sup>17)</sup>において検証された。JCOG9802 では、アンスラサイクリン系レジメン(AC:ドキシソルピシン 40 mg/m<sup>2</sup>+シクロフォスファミド 500 mg/m<sup>2</sup>)とタキサン系レジメン(D:ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup>)の投与順序により、AC followed by D 群、D followed by AC 群、AC/D 交替療法群の3群にランダム化された。その結果、time to treatment failure (TTF)の中央値は3群で6.4か月、6.4か月、6.7か月とほとんど差を認めなかったものの、奏効割合ではそれぞれ30%、41%、35%とD followed by AC 群が最も良好で、MSTも22.6か月、25.7か月、25.0か月とD followed by AC 群が良好であった。この結果から、現在 JCOG 乳がんグループの多くの施設では

初期化学療法としてタキサン系レジメンが選択される傾向にある。

JCOG9802 で有用性が示唆されたタキサン系レジメンはドセタキセル単剤投与であるが、日常診療ではパクリタキセル(PTX)単剤投与と同じく頻用されている。ドセタキセルと PTX の 2 剤の比較については、術後補助化学療法としての有効性を比較したランダム化比較試験があり、結果は PTX (80 mg/m<sup>2</sup>) の毎週投与とドセタキセル(100 mg/m<sup>2</sup>) の 3 週 1 回投与が同等であるというものであった<sup>18</sup>。Stage IV 乳癌において両者の有効性を直接比較した試験はないが、Stage IV 乳癌においても有効性は同等であるとの世界的なコンセンサスがあり、いずれも同じ適応のもとに用いられているのが現状である。

ただし、ドセタキセルの投与量として日本で適応が認められているのは 75 mg/m<sup>2</sup> が上限であり、これは PTX との同等性が認められた 100 mg/m<sup>2</sup> という投与量よりはかなり少ない。実際、日本の日常診療では患者の状態にあわせて 40-70 mg/m<sup>2</sup> の範囲で用いられている。JCOG9802 におけるドセタキセルの投与量も 60 mg/m<sup>2</sup> であり、この点は論文投稿時にも欧米の査読者から問題視された。一方、PTX の投与量は日本においても欧米同様 80 mg/m<sup>2</sup> が基本である。このことから、両者の有効性が同等であることを示した術後補助化学療法のランダム化比較試験の用法・用量が、PTX (80 mg/m<sup>2</sup>) の毎週投与とドセタキセル(100 mg/m<sup>2</sup>) の 3 週 1 回投与であったことを考慮し、より有効性の期待できる PTX (80 mg/m<sup>2</sup>) の毎週投与を本試験の初期薬物療法における化学療法レジメンに設定した。PTX の有害事象には末梢神経障害であるしびれ(43.8%)や白血球減少(77.9%)、脱毛(92%)などがある。重篤な有害事象として肝機能異常、アナフィラキシー様症状、間質性肺炎などが報告されており、頻度は低いが注意を要する。

PTX の使用期間は、3 か月から 6 か月毎に行われる効果判定の結果と有害事象の発現状況に応じて決定される。効果判定において腫瘍が増大していた場合、あるいは治療継続が困難な有害事象が発現した場合は、PTX による一次化学療法が中止され、次の二次化学療法が行われる。二次化学療法のレジメンは、その時点の患者の全身状態と有害事象の程度を考慮して選択されるが、一次化学療法が PTX であった場合にはアンスラサイクリン系薬剤を含むレジメンが行われることが多い。

なお、HER2 陽性の場合には、Stage IV 乳癌に対して化学療法単独と化学療法+Trastuzumab 併用療法を比較した複数のランダム化比較試験の結果から、化学療法+Trastuzumab 併用療法が標準となっている<sup>19,20</sup>。ただし、Trastuzumab の有害反応として心機能低下に注意する必要があるため、治療前の心エコー検査により駆出率(ejection fraction: EF)が 50%以上であることを確認した上で、PTX に Trastuzumab を併用することとした。Trastuzumab の有害事象として初回投与時の infusion reaction に注意が必要である。また心筋に作用することで心機能低下を認めることがあり、高齢や心機能異常の既往があるなどハイリスクな患者には心エコーなどの検査による厳重な観察が必要となる。

<ver1.1 での追記事項>

日本を含む多国籍ランダム化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験(CLEOPATRA 試験)では、HER2 陽性の手術不能または再発乳癌に対して、Pertuzumab + Trastuzumab + ドセタキセル(Pertuzumab 併用群)が、Trastuzumab + ドセタキセル(プラセボ群)よりも有効であることが確認された。全生存期間中央値はプラセボ群で 37.6 か月(95%信頼区間 34.3-推定不能)、Pertuzumab 併用群では中央値に至らず(95%信頼区間 42.4-推定不能)、Pertuzumab の追加により有意な生存期間の延長が得られた。また無増悪生存期間中央値においてもプラセボ群で 12.4 か月(95%信頼区間 10.4-13.5)、Pertuzumab 併用群で 18.7 か月(95%信頼区間 16.6-21.6)と良好な結果が報告された。さらに、Pertuzumab 併用による重篤な有害事象の増加は認められなかった。この結果により、Pertuzumab は日本でも 2013 年 9 月に保険適用されるようになり、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する 1st line の標準治療は、従来の Trastuzumab + パクリタキセルから Pertuzumab + Trastuzumab + ドセタキセルに変更となった。そのため、本試験でも、ver1.1 へのプロトコール改訂により、HER2 陽性の場合の化学療法レジメンを Pertuzumab + Trastuzumab + ドセタキセルに変更することとした。

また、CLEOPATRA 試験では、ベースラインの LVEF が少なくとも 50%あれば登録可能であり、心臓への安全性も示されていた。そのため、ver1.1 からは、LVEF が 50%以上あることを確認できれば、Trastuzumab と Pertuzumab の投与を行うこととした。

## 2.2.2. 放射線治療

本試験は対象の一部として骨転移を伴う StageIV 乳癌を含む。骨転移による病的骨折の危険性がある場

合、特に骨転移が脊椎に存在する場合には、脊椎神経損傷につながり麻痺の可能性が生じる。また、日常生活において動かすことの多い四肢や脊椎への転移は時に激しい疼痛を伴う。これらに対して、薬物療法による治療では迅速に病勢をコントロールすることは困難であり、放射線治療による迅速な病的骨折リスクの回避、疼痛の緩和が行われる。そのため、本試験においても一次登録前に病的骨折やその危険性、麻痺の危険性、高度な疼痛を伴う骨転移に対して放射線治療が行われた患者の登録を可能とした。

このような骨転移に対する放射線治療の総線量や分割法は、転移の個数や部位、目的によって様々である。これらの照射は、いずれも症状緩和を目的としており、照射の有無、あるいは照射法の違いで全生存期間への影響はほとんどないと考えられるが、初期薬物療法への影響を最小限にとどめるため、総線量が 30 Gy 以下かつ照射回数が 10 回以下の場合のみ本試験で適格とした。

放射線治療と化学療法の併用は、有害事象が増強することから推奨されない。内分泌療法と放射線治療の併用は、有害事象を増強させることはなく、早期に全身治療を開始するという観点から日常診療においては行われることが多い。この症状緩和目的で行われる放射線治療による有害事象は、骨転移の部位によって異なるが重篤なものはほとんどなく、薬物療法の使用や選択に影響を与えるものではない。ただし、内分泌療法と放射線治療により、症状緩和効果が増強するという明確なエビデンスはなく、加えて 3 週間以内の治療期間では生存期間に与える影響も非常に軽微と考えられることから、内分泌療法の併用の有無は問わないこととした。

### 2.2.3. 原発巣切除

Stage IV 乳癌に対する標準治療は、これまで述べてきたとおり、Hortobagyi のアルゴリズムに従った内分泌療法あるいは化学療法である。Stage IV 乳癌に対してはこれまで標準治療として原発巣切除が行われることはなかった。Stage IV 乳癌において、原発巣からの出血や潰瘍などの局所合併症を生じた場合に乳房切除術や乳房部分切除術が行われることはあったが、それらはあくまで局所の症状改善を目的とした対症療法であり、生命予後の延長を期待して行われたものではなかった。

しかし、近年の薬物療法の進歩により転移巣が比較的長期間増大することなく経過し、かつ、原発巣が縮小することにより低侵襲に原発巣切除が可能である患者が増加している。特に HER2 陽性乳癌に初期薬物療法として Trastuzumab を用いた場合、7-11%の患者で原発巣の縮小に加えて転移巣が画像上消失することが報告されている<sup>1920</sup>。このように初期薬物療法の有効性が向上し、低侵襲に原発巣切除が可能となった状況で、より積極的に原発巣切除を行うことが、生命予後の延長に寄与するかどうかを検証することが本試験の目的である。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 原発巣切除術

#### 1) 原発巣切除に関する過去の報告

##### ① 欧米・日本からの retrospective な報告

このような現状の中で、retrospective な研究ではあるが Stage IV 乳癌において原発巣の完全切除が生存を延長させるという結果が複数報告された<sup>9102122</sup>(表 2.3.1)。

表 2.3.1. Stage IV 乳癌における原発巣切除/非切除による生存期間の報告 (対象が 200 名以上の報告)

報告者	n	MST*(非切除群 vs. 原発巣切除群)	p 値
Rapiti et al	300	12%(5y-OS) vs. 27%(5y-OS)	0.0002
Gnerlich et al	9,734	21 か月 vs. 36 か月	<0.001
Babiera et al	224	79%(3y-OS) vs. 95%(3y-OS)	0.091
Shien et al	344	22 か月 vs. 27 か月	0.049
Khan et al	16,023	17.3%(3y-OS) vs. 27.7-31.8%(3y-OS)	<0.0001
Fields et al <sup>23</sup>	409	12.6 か月 vs. 26.8 か月	0.0005
Blanchard et al <sup>24</sup>	395	16.8 か月 vs. 27.1 か月	<0.0001
Cady et al <sup>25</sup>	622	24%(3y-OS) vs. 44%(3y-OS)	<0.0001
Ruiterkamp et al <sup>26</sup>	728	13.1%(5y-OS) vs. 24.5%(5y-OS)	<0.0001

\* MST: 生存期間中央値、OS: overall survival

Rapiti らは 1977 年から 1996 年にスイスのジュネーブの施設に登録された Stage IV 乳癌患者 300 名

の retrospective な検討を行い、原発巣非切除群と比較して原発巣切除群では生存期間が統計学的に有意に延長していると報告した(ハザード比 0.6; 95%CI, 0.4-1.0)。また、Gnerlich らは米国における 1988 年から 2003 年の Stage IV 乳癌患者 9,734 名を対象として、原発巣非切除群に比べ、原発巣切除群では生存期間が統計学的に有意に延長していたと報告している(ハザード比 0.63)。また、日本からのデータとして、Shien らが 344 名の Stage IV 乳癌患者を retrospective に解析し、原発巣非切除群の生存期間中央値 22 か月に比べ、原発巣切除群は 27 か月と生存期間が長い傾向にあることを報告した。他にも 2009 年までに同様の報告が 13 報なされ、対象が 200 名以上の報告においては Babiera ら以外のすべての報告において、統計学的に有意な生存期間の延長を認めている。

ただし、これらの報告はすべて選択バイアスを有する retrospective なデータであり、検証的な臨床試験はこれまでに行われていない。このような状況の中、米国臨床腫瘍学会(ASCO)や St. Gallen Consensus Meeting(2 年?に 1 回開かれる乳がんの標準治療を決める国際会議)など多くの学会でも、多数の retrospective な報告を受ける形で Stage IV 乳癌に対する原発巣切除の有用性についての議論がなされるようになり、前向きなランダム化比較試験が必要と考えられるようになった。

## ② 他がん種における原発巣切除の有効性

なお、乳癌以外のがん種においては、腎癌で Flanigan らがランダム化比較試験により、原発巣非切除群に比べ原発巣切除群で統計学的に有意に生存期間が延長したことを報告しており(全生存期間: 8.1 か月 vs. 11.1 か月、 $p=0.05$ )<sup>27</sup>、その理由として腫瘍量の減少により薬物療法への感受性が向上する可能性を示唆している。そのほか retrospective な研究結果としては、卵巣癌、大腸癌、胃癌において、同じく原発巣切除による生存期間の延長を示唆する報告がなされている<sup>28, 29, 30</sup>。

## ③ 原発巣切除の有効性を示唆する理論的根拠

原発巣切除が予後を改善する理論的根拠としては、原発巣切除による循環腫瘍細胞量の減少、免疫能の正常化、栄養状態の改善などが挙げられる。それらに加え、近年 Kim らは腫瘍の「self seeding」の概念を提唱している。彼らは基礎研究により、原発巣から血液中へ散布された腫瘍細胞は、血液中を循環しながら原発巣の腫瘍床へいったん戻り、そこで再度選択されて血液中に散布されることを繰り返しながら悪性度を増し、転移巣を形成していく可能性を示した<sup>31</sup>。これらの基礎的な理論からも原発巣切除が予後を改善する可能性は十分に考えられる。

## ④ JCOG 乳がんグループ参加施設における現在の治療方針

これら乳癌における retrospective な研究結果、他がん種の研究結果、基礎的な理論から、乳癌においても原発巣切除が生存期間を延長する可能性は十分にあると考えられる。日常診療でも、初期薬物療法により急速な増悪を見ることなく低侵襲な手術により原発巣切除が可能と考えられる患者は増加しており、これらの患者に対して原発巣切除の必要性を検討することは臨床的な意義が大きい。JCOG 乳がんグループで行ったアンケート調査では、このような、薬物療法により良好にコントロールされた Stage IV 乳癌に対して原発巣切除をすでに行っている、または検討している施設は 57%と約半数存在し、残りの施設では原発巣切除が行われていない。このように JCOG 乳がんグループ内でも治療方針は一定ではなく、Stage IV 乳癌に対する原発巣切除の有用性を検証することで、確固たる治療方針が得られることが期待される。

## 2) 手術方法

原発巣切除は、周囲臓器の合併切除や再建術を伴わない乳房部分切除術または乳房切除術により行う。最近では、遠隔転移を有さない乳癌に対しても、周囲臓器の合併切除や再建術といった侵襲の大きな手術が行われることはほとんどなく、周囲臓器の合併切除が必要な乳癌に対しては一般に術前化学療法が行われる。治癒が見込めない Stage IV 乳癌に対してこれらの過侵襲な手術を行うことはリスク・ベネフィットバランスを欠いており、本試験においては周囲臓器の合併切除や再建術は行わず、これらが必要と術前に予想される場合には不適格とすることとした。ただし、本試験の結果、原発巣切除により生存期間が延長することが示された場合には、次の段階として侵襲の大きな手術の有用性を検討する必要があると考えられる。

また、原発性乳癌において腋窩リンパ節郭清は生存期間を延長させないことが示されており<sup>32</sup>、本試験においても腋窩リンパ節の予防的郭清は行わない。ただし、原発巣切除時に明らかに転移と考えられるリンパ節腫大を腋窩に認め、今後疼痛などの症状が発現する可能性があり、かつ、周囲組織の合併切除なしに切除可能と判断した場合には、症状コントロール目的に腋窩リンパ節を摘出することは許容することとした。腋窩以外のリンパ節切除術は切除による侵襲が大きくなるために許容しない。

原発巣切除後に病理検査で切除断端陽性など腫瘍の残存が疑われた場合には、全身麻酔による再手術は患者負担がさらに増加するだけでなく、再手術により完全切除できるかどうか不確定と考えられることから、追加切除術は行わない。

### 3) 試験治療(原発巣切除)群に想定されるリスク

原発巣切除による侵襲は比較的小さい。通常入院期間は乳房切除術で1週間以内であり、乳房部分切除術であれば3日以内、場合によっては局所麻酔により外来手術で行われる場合もある。合併症も非常に少なく、全身麻酔による乳房切除術または乳房部分切除術において、手術関連死亡割合はそれぞれ0.24%および0%と報告されている。また、最も多い術後合併症である創部感染(抗生剤治療を必要とする)も、それぞれ4.34%、1.97%と頻度は低い<sup>7)</sup>。

本試験では初期薬物療法後に原発巣切除を行うが、術前の薬物療法が手術合併症のリスクを増やすという報告はなく、行わなかった場合と比べても術後の創部感染の発生頻度は変わりなかった<sup>33,34)</sup>。唯一、全身麻酔で問題となる血栓塞栓症の頻度が術前薬物療法により増加する(2.1-2.3%)との報告があるが<sup>33,34)</sup>、これらはいずれも血栓塞栓症のリスクが高い欧米からの報告であり、比較的小柄な日本人が欧米人と同様の血栓塞栓症のリスクを有するとは考えにくい。また、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症ガイドラインによれば、癌化学療法を行っている患者は中等度リスクとされ、症候性血栓症の発生頻度は1-2%、重篤な血栓症の発生頻度は0.2-0.4%とされている<sup>35)</sup>。国立がん研究センター中央病院において、術前薬物療法後に術後血栓症が起こった患者は2000年以降2010年現在まで1名も存在せず、日本では術前薬物療法により血栓塞栓症が増えるリスクは極めて小さいと考えられる。

一方、原発巣切除のコストについては、入院期間が約1週間の場合、手術費と入院費をあわせた患者自己負担分は約15万円(3割負担)となる。

以上より、これまで薬物療法単独が標準治療であったStage IV乳癌に対して原発巣切除を加えることによる合併症リスクの増加は比較的軽微と考えられるが、1週間以内の入院期間と約15万円のコスト、手術により1~2か月薬物療法を行えなくなることが、原発巣切除のデメリットと考えられる。

原発巣切除によるメリット、デメリットのまとめは以下のとおりである。

#### メリット

- ・ 原発巣切除による生存期間延長の可能性
- ・ 原発巣切除による、局所(胸壁・乳房)の出血、潰瘍、疼痛の緩和

#### デメリット

- ・ 全身麻酔による術中合併症の可能性
- ・ 手術に伴う術後合併症の可能性
- ・ 手術に伴う入院、およびそれに伴う費用
- ・ 手術に伴う、薬物療法の休業(内分泌療法では約1か月、化学療法では約2か月)

### 2.3.2. 原発巣切除後の薬物療法

原発巣切除群においては、原発巣切除による1~2か月の中断期間を除き、薬物療法単独群と同様に「2.2.1. 薬物療法」で示したとおりHortobagyiの治療方針に従って薬物療法を行う。薬物療法の治療レジメンの選択についても同様で、原発巣切除により治療レジメンが変更されることはない。すなわち、原発巣切除後は、切除前まで継続していた治療レジメンを再開し、継続する。

### 2.3.3. 原発巣切除後の放射線治療

切除可能乳癌に対して乳房部分切除術が行われた場合、乳房内再発予防目的に残存乳房への予防的放射線治療が行われるが、Stage IV乳癌では既に遠隔転移を有するために、乳房内再発のみを予防する意義は乏しく、原発巣切除群において乳房部分切除術が行われた場合、残存乳房への予防的放射線照射は行わない。

### 2.3.4. 後治療

本試験においては、薬物療法単独群、原発巣切除群のいずれの群においても、プロトコール治療中止となるまで初期薬物療法と同じ治療レジメンにより追加薬物療法を継続する。プロトコール治療中止後は、Hortobagyiの治療指針および乳癌診療ガイドラインに基づいて治療を継続する。すなわち、内分泌療法が行われている場合には、閉経前、閉経後を問わず、急速な腫瘍の増大を認めない限りは二次、三次内分泌療法が行われる。PTXによる一次化学療法が行われている場合には、アンスラサイクリン系薬剤を含むレジメ

ンが行われることが多い。

本試験の目的は治療早期における原発巣切除の意義を問うものであり、薬物療法単独群における原発巣、あるいは原発巣切除群の残存乳房に、出血や潰瘍形成を来した場合には、いずれの群においても症状緩和目的の手術を行ってもよい。これら出血・潰瘍形成の有無や、局所再発の有無は secondary endpoints として評価を行う。ただし、二次・三次内分泌療法や二次・三次化学療法が奏効して腫瘍が縮小した時に、原発巣切除を行うことについては、原発巣切除により延命効果が得られる科学的根拠は存在しないため、こうした原発巣切除は許容しない。

また、骨転移の増悪や、新たに生じた脳転移などに対して放射線治療を行ってもよい。これらの後治療の方針が両群で異なることはなく、Hortobagyi の治療指針および乳癌診療ガイドラインに基づいて Stage IV 乳癌に対する標準治療が行われる。

## 2.4. 試験デザイン

### 2.4.1. 二段階登録とする理由

本試験では初期薬物療法で増大が見られない乳癌を対象として、薬物療法単独群と原発巣切除群のランダム化比較を行う。Stage IV 乳癌の治療は、前述のとおり乳癌診療ガイドラインや Hortobagyi の治療指針に従って行うことが基本であるが、術後補助療法に比べ初期薬物療法に関するエビデンスは比較的少なく、日常診療では様々なレジメンによる初期薬物療法が行われているのが現状である。そのため、本試験では Stage IV 乳癌と診断された時点で一次登録を行い、現在もっともエビデンスが確立したレジメンにより統一した初期薬物療法を行う。その上で、初期薬物療法で増大の見られなかった患者を二次登録し、薬物療法単独群と原発巣切除群にランダム化することとした。

### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験の目的は、これまで薬物療法単独が標準治療であった Stage IV 乳癌を対象として原発巣切除が生存期間延長に寄与するかどうかを検証することであるため、primary endpoint は二次登録日を起算日とした全生存期間とする。

Secondary endpoints は、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とする。

Stage IV 乳癌に対してこれまで原発巣切除がされてこなかった理由のひとつとして、原発巣切除術により遠隔転移の増悪を助長するのではないかという仮説の存在がある。また、原発巣切除術による薬物療法の休薬が遠隔転移増悪の原因だという仮説もある。これらの仮説の可否を検証するために、secondary endpoint として遠隔転移無増悪割合を設定する。具体的には二次登録後 3 か月から 4 か月の間に遠隔転移についての効果判定を行い、増悪を来していない患者の割合についての群間比較を行うこととした。局所増悪もイベントに含む通常の無増悪生存期間は、本試験の場合、試験治療群のみ原発巣切除を受けるため局所増悪が標準治療群で観察されやすく、試験治療群に有利なエンドポイントとなってしまうことから比較可能性に乏しく、secondary endpoint としなかった。

年次無局所再発生存割合は原発巣切除群でのみ検討を行う。これまで Stage IV 乳癌に対して原発巣切除術を行った臨床試験はほとんどなく、原発巣切除後に、どの程度残存乳房あるいは胸壁に局所再発が出現するかについてはわかっていない。その頻度を明らかにするとともに、原発巣切除術後の年次無局所再発生存割合が予想よりも低ければ、原発巣切除術による局所制御の意義は少ないこととなるため、年次無局所再発生存割合を secondary endpoints のひとつとして設定した。なお、原発巣切除群における年次無局所再発生存割合は 70%以上であることを期待する。

薬物療法単独群において、原発巣をそのまま切除せずに薬物療法を継続することで、原発巣における潰瘍形成や原発巣からの出血を来すことは患者にとっての重大なデメリットのひとつである。そのため薬物療法単独群における有害事象の、特に重要な項目として局所潰瘍形成および局所出血の発生頻度を算出する。これらの頻度はこれまでにまとまった報告がされていない。また、これらの有害事象により、結果的に原発巣切除を行った患者が薬物療法単独群で多く観察されれば、結果の解釈に影響を与えるため、薬物療法単独群における年次無原発巣切除生存割合を secondary endpoints のひとつとして設定した。なお、薬物療法単独群における年次無原発巣切除生存割合は 70%以上であることを期待する。

手術合併症発生割合は原発巣切除術の安全性のエンドポイントとして、有害事象発生割合は初期薬物療法および追加薬物療法の安全性のエンドポイントとして設定した。

### 2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「初期薬物療法で増悪が見られない Stage IV 乳癌に対して、試験治療(原発巣切除術)群の全生存期間が標準治療(薬物療法単独)群の全生存期間を統計学的に有意に上回る」であり、これが検証された場合、原発巣切除術をより有用な治療法と判断する。

「2.1.4.病期別の標準治療と予後の概略」に述べたように、本試験の対象である Stage IV 乳癌の MST は一般に 24 か月程度である<sup>6,7,8</sup>。一次登録から二次登録までの期間が約 4 か月であることを考慮すると、標準治療群の二次登録後の MST は 20 か月と推定できる。一方、試験治療群には「2.3.1.原発巣切除術」で述べた、原発巣切除術に伴う有害事象発現のリスクや、入院を要し手術費用がかかるといったデメリットが存在する。今回 JCOG 乳がんグループ参加施設に対して、これらの原発巣切除術に伴うリスクやデメリットに見合うだけのベネフィットが、生存期間の延長としてどの程度必要かということについてアンケート調査を行ったところ、21 施設中 19 施設(90%)で 6 か月以上であるとの回答を得た。これらの結果をもとに、本試験では標準治療群の MST を 20 か月と見込み、試験治療群の全生存期間がこれを 6 か月上回るかどうか(ハザード比 0.77)を優越性試験として検証することとした。

以上のパラメータを用いて後述(「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録 5 年、追跡 4 年、 $\alpha=0.05$ (片側)、検出力 80%以上とすると、二次登録例として各群 202 名、両群計 404 名が必要となる。若干の追跡不能例を想定し、両群合計 410 名を登録する。なお、国立がん研究センター中央病院のデータでは、未治療 Stage IV 乳癌のうち初期薬物療法で増悪を認める患者が約 20%存在するため、一次登録例としては約 500 名必要となる。

<ver1.2 での追記事項>

本試験では二次登録時点でランダム化が行われるため、二次登録患者数により主たる解析の検出力を担保している。本プロトコール作成時には、一次登録後に二次登録に至らない患者が約 20%存在すると見込んで一次登録予定登録数を両群合計 500 名としていた。しかし、2014 年 6 月の時点で、一次登録後に二次登録に至らない患者が約 30%(一次登録患者数 237 名、二次登録患者数は 164 名)存在していることが分かった。このままのペースで登録が進むと、一次登録の予定登録数である 500 名を満たしても二次登録数は 350 名程度と予定二次登録数である 410 名に満たさない。このため、二次登録患者数が 410 名になるよう、予定一次登録数を変更した。具体的には、一次登録後に二次登録に至らない患者が約 30%存在すると仮定すると予定一次登録数は 585 名、若干の不適合例を見込んで、予定一次登録数を 600 名に変更した。ただし、二次登録患者数が 410 名になり次第、一次登録患者数が 600 名を満たさなくても一次登録を中止する。

### 2.4.4. 患者登録見込み

JCOG 乳がんグループ参加施設に事前アンケート調査を行った結果、本試験の対象となる Stage IV 乳癌患者は年間約 360 名という結果であった。本試験ではインフォームドコンセントの取得がやや困難なことも予想されるが、二段階登録とすることで治療の流れを説明しやすくなっていること、試験治療以外の薬物療法の使用方法は現在の診療に即していることから、約 3 割の患者(年間 100 名)から同意取得が可能と考えた。年間 100 名の登録が得られれば、5 年間で 500 名の登録が可能である。なお、国内で本試験と適格規準が重複し優先順位を明確にする必要のある臨床試験は現在存在しない。

<ver1.2 での追記事項>

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」の<ver1.2 での追記事項>に記載した通り、予定一次登録数を 600 名に変更した。

### 2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

本試験では施設、内臓転移の有無、Estrogen Receptor(ER)発現の有無、HER2 の陰陽性の 4 つを割付調整因子として設定した。登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設による調整は JCOG における標準となっている。また、「2.1.7.予後因子/予測因子」で述べたとおり Stage IV 乳癌の予後因子として、初期治療での DFI、PS、Estrogen Receptor(ER)発現の有無、内臓転移の有無が知られている。本試験は今回 StageIV 乳癌のみを対象としているため DFI は不明であり、PS は対象を PS0-1 と限定しているため予後因子として有用ではない。そのため、内臓転移の有無、Estrogen Receptor(ER)発現の有無、を割付調整因子に設定した。HER2 の陰陽性は、比較的新しい薬剤であることから現在のところ予後因子としての報告はないが、Trastuzumab および Pertuzumab の治療効果予測因子であり、予後因子ともなる可能性が高いことから割付調整因子とした。

#### 2.4.6. 病理中央診断について

本試験では病理中央診断は行わない。

### 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

#### 2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

#### 2.5.2. 予想される危険と不利益

「2.2.1.薬物療法」、「2.3.1. 原発巣切除術」で述べたような有害事象の発現が予想されるとともに、原発巣切除群においては1週間程度の入院期間と手術および入院費用が必要となるが、これらは日常診療と同じ治療を受けた場合に予想されるものと同様であり、本試験に参加することで特別なリスクや不利益が生じるわけではない。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

### 2.6. 本試験の意義

Stage IV 乳癌における原発巣切除術の意義に関しては、現在トルコのグループが初期薬物療法を行わない初期治療としての原発巣切除術の有無に関するランダム化比較試験を行っている<sup>36</sup>のみであり、本試験のように初期薬物療法を規定した上で原発巣切除術の意義を検討するランダム化比較試験は行われていない。原発巣切除術の有用性を示唆する retrospective な研究が複数報告され、ASCO や St. Gallen Consensus Meeting など多くの学会で Stage IV 乳癌に対する原発巣切除の有用性についての議論がなされている中で、原発巣切除術の意義を問うランダム化比較試験の意義は大きい。

本試験により、薬物療法単独に対する原発巣切除術の全生存期間における優越性が示されれば、初期薬物療法によりコントロールされた Stage IV 乳癌 に対する標準治療として原発巣切除術の意義が確立し、全世界に対して新しいガイドラインの指標となるデータを示すことができる。逆に原発巣切除術の有用性が示されなければ、標準治療が薬物療法単独であるという現在のガイドラインの妥当性を証明するエビデンスのひとつとなり、現在明確なエビデンスなしに行われている Stage IV 乳癌に対する原発巣切除術に対して歯止めをかけることができる。このように、いずれの結果が得られたとしても、Stage IV 乳癌に対する治療について臨床的に重要な情報が得られる。

### 2.7. 附随研究

本試験開始時に予定されている附随研究はない。

### 2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

JCOG バイオバンクプロジェクトは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。

収集する試料は全血と日常診療における保存病理組織である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。また、手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も収集予定であるが、当該患者の診療に支障なく提供可能な保存組織の有無の判断や、病理組織の種類、標本作製方法および組織量等、また収集の時期・方法等の具体的運用方法は現時点では未定である。したがって、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、後述の JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書の改訂を行い、詳細を定めたくうえで開始する。



試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」に定められている。JCOG バイオバンクプロジェクトに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

なお、将来 JCOG バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成のうえ、JCOG プロトコル審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

### 3. 本試験で用いる規準・定義

#### 3.1. 病期分類規準

##### 3.1.1. TNM 臨床分類(2009 年第 7 版)

病期分類(staging)には TNM 分類第 7 版(2009 UICC)を用いる。

		T0	T1	T2	T3	T4
M0	N0	X	IA	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

\* N1mi(最大径が 0.1 cm 以下の微小浸潤)の場合は Stage IB となる。

##### 1) T:原発腫瘍

	大きさ(cm)	胸壁固定	皮膚の浮腫、潰瘍、 衛星皮膚結節
TX	評価不可能		
Tis	非浸潤癌あるいは腫瘍を認めない Paget 病		
T0	原発巣認めず		
T1	≤2.0	-	-
T2	2.0<、≤5.0	-	-
T3	5.0<	-	-
T4	a	大きさを問わず	-
	b		+
	c		+
	d	炎症性乳癌	

##### 2) N:所属リンパ節

	同側腋窩リンパ節		胸骨傍 リンパ節	同側鎖骨下 リンパ節	同側鎖骨上 リンパ節
	可動	固定(周囲組織または リンパ節相互間)			
NX	評価不能				
N0	-	-	-	-	-
N1	+	-	-	-	-
N2	a	+	-	-	-
	b	-	+	-	-
N3	a	+/-	+/-	+	-
	b	+		-	-
		-		+	-
	c	+/-	+/-	+/-	+

##### 3) M:遠隔転移

- MX 評価不能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

### 3.2. 組織学的分類(WHO 分類 1984)

乳腺腫瘍は組織型により以下のごとく分類される。本試験の対象は網掛け部分である。

- I. 上皮性腫瘍
  - A. 良性
  - B. 悪性(癌腫)
    - 1) 非浸潤癌
    - 2) 浸潤癌
      - 浸潤性乳管癌
      - 特殊型
    - 3) Paget 病
- II. 結合織性および上皮混合腫瘍
- III. 非上皮性腫瘍
- IV. 分類不能腫瘍
- V. 乳腺症
- VI. 腫瘍様病変

### 3.3. 組織学的治療効果の判定規準(乳癌取扱い規約 第16版<sup>37)</sup>)

Grade 0 無効:癌細胞に治療による変化がほとんど認められない場合

Grade1 やや有効

1a)軽度の効果:面積に関係なく癌細胞に軽度の変化が認められる場合、もしくは約 1/3 未満の癌細胞に高度の変化が認められる場合

1b)中等度の効果:約 1/3 以上 2/3 未満の癌細胞に高度の変化が認められる場合

Grade2 かなり有効

2a)高度の効果:約 2/3 以上の癌細胞に高度の変化が認められる場合。ただし、明らかな癌巣を認める

2b)極めて高度の効果:完全奏効(Grade3)に非常に近い効果があるが、ごく少数の癌細胞が残存している

Grade3 完全奏効 :すべての癌細胞が壊死に陥っているか、または、消失した場合。肉芽腫様組織あるいは線維化巣で置き換えられている場合

### 3.4. 骨軟部転移と内臓転移

骨軟部転移とは全身の骨、リンパ節、皮膚への転移を指す。内臓転移とは骨軟部転移以外のすべての転移を指す。リンパ節転移は縦隔、腹腔内などに存在する場合でも内臓転移とはせず骨軟部転移とする。内臓転移と骨軟部転移の両者が存在する場合は、割付調整因子としては内臓転移「あり」とする。

### 3.5. 免疫病理学的因子

#### 3.5.1. HER2 陰陽性の判定規準

乳癌細胞における HER2 陰陽性の判定方法は、IHC 法(免疫組織化学法)で蛋白過剰発現の有無を調べる方法と FISH 法(fluorescence in situ hybridization)で遺伝子増幅を調べる方法があり、「IHC にて 3+と判定」および/または「FISH 法で陽性(HER2 遺伝子の増幅が 2.2 以上)」を「HER2 陽性」と定義する。ただし、IHC2+の場合には、FISH 法における陰陽性を確認し、FISH 法で陽性の場合に「HER2 陽性」とし、FISH 法で陰性の場合には「HER2 陰性」とする。IHC1+以下の場合には FISH 法での確認は不要であり FISH 法を行っていない、あるいは陰性の場合には「HER2 陰性」とする。IHC1+以下で、FISH 法が陽性であった場合には「HER2 陽性」とする。

#### 3.5.2. 原発巣におけるホルモン感受性(エストロゲンレセプター発現)の有無

原発巣より採取された組織における IHC 法にて 1%以上 ER 陽性細胞が存在した場合ホルモン感受性「あり」とする。ホルモン感受性が Allred score で示されている場合、total score が 3 点以上のものをホルモン感受性「あり」とする。なお、Allred score は IHC 法で染色された細胞の割合(Proportion score:0-5 点)と染色強度(Intensity score:0-3 点)を合計したもので、0-8 点で scoring される。

### 3.6. Histological grade の定義 (Scarff-Bloom-Richardson 分類)

以下の「管腔形成の割合」、「核異型度」、「核分裂像」を、それぞれ 1-3 点で評価し、合計点で Grade を判定する。

Grade 1: 3-5 点

Grade 2: 6-7 点

Grade 3: 8-9 点

	1 点	2 点	3 点
管腔形成の割合	>75%	10-75%	<10%
核異型度	核の大きさ形態が一様でクロマチンが目立たない	1 点と 3 点の間	核の大小不同、形態不整が目立つ。 クロマチンの増量。 不均等分布が目立ち大型の核小体を有することがある。
核分裂像	400 倍 10 視野で 核分裂像が 5 個未満	5~10 個	11 個以上

### 3.7. 閉経の定義

以下のいずれかを満たす場合「閉経」とする。

- 1) 最終月経より 1 年経過している
- 2) 血清 E2 が測定感度未満
- 3) FSH が 20 mIU/mL 以上

### 3.8. 「生命を脅かす転移」の定義

「生命を脅かす転移」とは、生命を維持するための積極的な治療を要し外来での通院治療が医学的に困難であるような状態の転移性病変を指す。以下は「生命を脅かす転移」の例であり、これらを参考に「生命を脅かす転移」か否かを判断する。

- ・ 画像診断上、肝臓の 50%以上を占める肝転移
- ・ 労作時呼吸困難を伴う肺転移・癌性胸膜炎

## 4. 患者選択規準

以下の一次登録適格規準をすべて満たし、一次登録除外規準のいずれにも該当しない患者を一次登録適格例とする。

### 4.1. 一次登録

#### 4.1.1. 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 法により Estrogen Receptor(ER)発現の有無および HER2 の陰陽性が調べられている(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) 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いてもよい。
  - ・ 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いてもよい。
  - ・ 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) 一次登録前 28 日以内の最新の検査値(一次登録日の 4 週間前の同じ曜日の検査は許容)が、下記のすべての条件を満たす。
 

① 白血球数	≥ 3,000 /mm <sup>3</sup> かつ	≤ 12,000 /mm <sup>3</sup>
② 好中球数	≥ 1,500/mm <sup>3</sup>	
③ ヘモグロビン	≥ 8.0 g/dL	
④ 血小板数	≥ 10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	
⑤ 血清クレアチニン	≤ 1.2 mg/dL	
⑥ AST(GOT)	≤ 99 IU/L	
⑦ ALT(GPT)	≤ 99 IU/L	
⑧ 総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dL	
- 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

#### 4.1.2. 一次登録除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)をもつ患者。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する
- 3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性のある、または授乳中の女性

- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- 6) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている
- 7) 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 8) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 9) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。

## 4.2. 二次登録

以下の二次登録の適格規準をすべて満たす患者を二次登録適格例とする。

### 4.2.1. 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が行われ、かつ、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(効果判定に用いた画像検査が複数存在した場合、最も遅い検査日を効果判定日とする)。
- 4) 以下のいずれかを満たす
  - ・ 初期薬物療法が内分泌療法の場合、二次登録日に TAM/レトロゾールの投与が継続されていてもよいが、二次登録前 14 日以内の最新の検査値(一次登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容)が、下記の①～⑦のすべてを満たす。
  - ・ 初期薬物療法が化学療法の場合、PTX(パクリタキセル)または DTX(ドセタキセル)の最終投与日以降かつ二次登録前 14 日以内の最新の検査値(一次登録日の 2 週前の同じ曜日の検査は許容)が、下記のすべての条件を満たす。
 

① 好中球数	$\geq 1,000 /\text{mm}^3$
② ヘモグロビン	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$
③ 血小板数	$\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
④ 血清クレアチニン	$\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
⑤ AST(GOT)	$\leq 99 \text{ IU/L}$
⑥ ALT(GPT)	$\leq 99 \text{ IU/L}$
⑦ 総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 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。

## 5. 登録・割付

### 5.1. 一次登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

#### 患者登録

JCOG Web Entry System

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (24 時間登録可能)

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

E-mail: JCOGdata@mljcog.jp

患者選択規準に関する問い合わせ先

外科手術/薬物療法 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

TEL: 086-235-7265

E-mail: tshien@md.okayama-u.ac.jp

#### 5.1.1. 登録に際しての注意事項(一次登録・二次登録共通)

- ① 一次登録では初期薬物療法開始後、二次登録では追加化学療法開始後あるいは原発巣切除後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1. の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- ⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ⑧ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ⑨ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m<sup>2</sup>) = 体重(kg)<sup>0.425</sup> × 身長(cm)<sup>0.725</sup> × 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

## 5.2. 二次登録の手順

一次登録を行った患者が二次登録の適格規準をすべて満たすことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

### 患者登録

JCOG Web Entry System

URL: <https://securejcog.jp/dc/> (24 時間登録可能)

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

E-mail: JCOGdata@mljcog.jp

患者選択規準に関する問い合わせ先

外科手術/薬物療法 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

TEL: 086-235-7265

E-mail: tshien@md.okayama-u.ac.jp

## 5.3. ランダム割付と割付調整因子

二次登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②内臓転移(なし vs あり)、③Estrogen receptor(ER)発現(なし vs あり)、④HER2 の陰陽性(陰性 vs 陽性)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。なお、内臓転移と骨軟部転移の両方存在する場合は、割付調整因子としては内臓転移「あり」とする。

ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。



## 6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療及び治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.4.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

### 6.1. プロトコル治療

各群におけるプロトコル治療は以下のとおり。

#### A 群: 標準治療群(薬物療法単独群)

- ・「6.1.3. 初期薬物療法」(一次登録～二次登録まで)
- ・「6.1.4. 追加薬物療法」(二次登録～プロトコル治療中止まで)

#### B 群: 試験治療群(原発巣切除群)

- ・「6.1.3. 初期薬物療法」(一次登録～原発巣切除術まで)
- ・「6.1.5. 原発巣切除術」
- ・「6.1.6. 手術後の追加薬物療法」(原発巣切除後～プロトコル治療中止まで)

#### 6.1.1. 一次登録から二次登録までの手順

- 1) 一次登録後 14 日以内に「6.1.3.初期薬物療法」を開始する。
  - ・ なんらかの理由で開始が登録後 15 日以降になった場合は、その理由を治療経過記録用紙に記載すること。また、治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
  - ・ 一次登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して一次登録適格規準を満たさなくなった場合、プロトコル治療を中止するかどうかは担当医が判断する。
  - ・ 初期薬物療法 1 コース開始時にも、6.3.2、6.3.3、6.3.4.に定めるコース開始規準を適用する。初期薬物療法開始 1 コース開始時にはコース開始前 14 日以内の最新のデータを用いてコース開始の可否を判断する。
  - ・ 一次登録前に骨転移に対して放射線治療が行われ内分泌療法が併用されていた場合にも、一次登録後にあらためて「6.1.3.初期薬物療法」のアルゴリズムに従った初期薬物療法を開始する。
- 2) 初期薬物療法が内分泌療法、化学療法いずれの場合でも、3コースの day 1 から day 28 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行う。
 

<ver1.1 での追記事項>

初期薬物療法が DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法の場合、4コースの day 1 から day 21 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行う。
- 3) 効果判定日の翌日を 1 日目として 28 日以内に「4.2.1.二次登録適格規準」をすべて満たすことを確認の上、二次登録を行う。
- 4) 二次登録日に TAM もしくはレトロゾールが継続されていてもよいが、それ以外の薬剤は休薬されていなければならない（「4.2.1.二次登録適格規準」参照）。

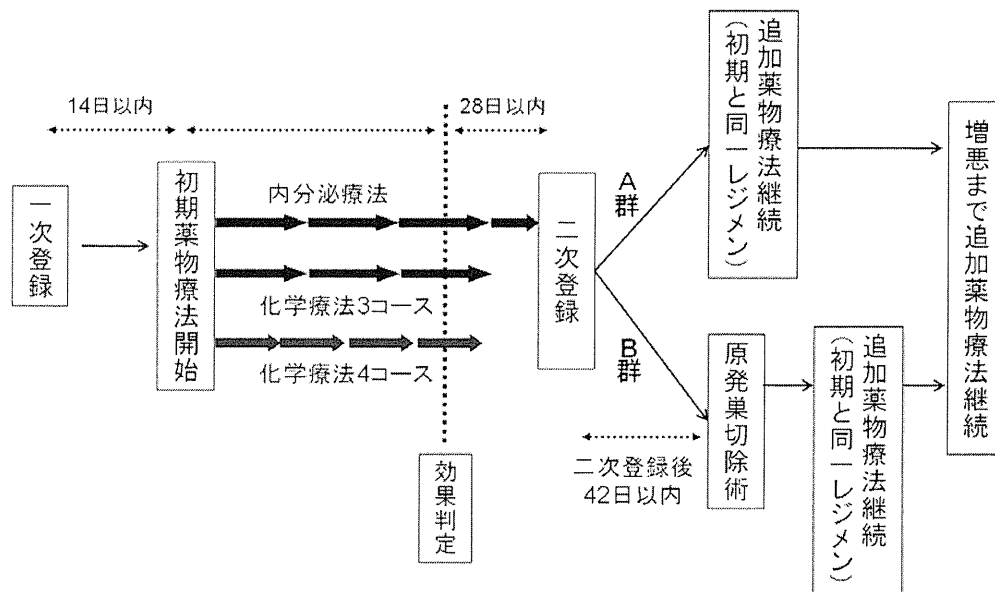


図 6.1.1. プロトコール治療の流れ

#### <ver1.1 での追記事項>

初期薬物療法がゴセリン、レトロゾール、Weekly PTX のいずれかの場合、3 コースの day 1 から day 28 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行い、初期薬物療法が DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法の場合、4 コースの day 1 から day 21 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行う。

#### 6.1.2. 二次登録適格規準(4.2.1.を再掲)

- 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が行われ、かつ、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(効果判定に用いた画像検査が複数存在した場合、最も遅い検査日を効果判定日とする)。
- 4) 以下のいずれかを満たす
  - ・ 初期薬物療法が内分泌療法の場合、二次登録日に TAM/レトロゾールの投与が継続されていてもよいが、二次登録前 14 日以内の最新の検査値(一次登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容)が、下記のすべての条件を満たす。
  - ・ 初期薬物療法が化学療法の場合、PTX(パクリタキセル)または DTX(ドセタキセル)の最終投与日以降かつ二次登録前 14 日以内の最新の検査値(一次登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容)が、下記の①～⑦のすべてを満たす。
    - ① 好中球数  $\geq 1,000 /\text{mm}^3$
    - ② ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
    - ③ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
    - ④ 血清クレアチニン  $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
    - ⑤ AST(GOT)  $\leq 99 \text{ IU/L}$
    - ⑥ ALT(GPT)  $\leq 99 \text{ IU/L}$
    - ⑦ 総ビリルビン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

- 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。

### 6.1.3. 初期薬物療法

#### 1) レジメンの選択

初期薬物療法は以下のアルゴリズムに従って選択する。どの薬物を選択するかは一次登録前に決定し、一次登録適格性確認票に記入すること。

- ① 「Estrogen Receptor(ER)陽性」かつ、「生命を脅かす転移を認めない」場合、初期薬物療法は以下の「内分泌療法」を行う。
  - ・ 閉経前 TAM+LH-RH agonist(ゴセレリン)
  - ・ 閉経後 Aromatase inhibitor(レトロゾール)
- 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、初期薬物療法は以下の「化学療法」を行う。
  - a) HER2 陽性
 

<ver1.1 での追記事項: ver1.1 からは以下の化学療法を行う\*>

    - ・ DTX(3週1回投与)+Trastuzumab(3週1回投与)+Pertuzumab(3週1回投与)
    - ・ 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)

\* ver1.1 に改訂する前に、PTX+Trastuzumab の投与を開始していた患者は、薬物療法レジメンを切り替えずそのままPTX+Trastuzumabを継続する。
  - b) HER2 陰性
    - ・ Weekly PTX療法(3週投与1週休薬)

※ TAM:タモキシフェン、PTX:パクリタキセル、DTX:ドセタキセル

※ Estrogen Receptor(ER)陰陽性や、HER2の陰陽性の判断規準は「3.5. 免疫病理学的因子」を参照。

※ 「生命を脅かす転移」とは、肝臓の50%以上を占める肝転移や労作時呼吸困難を伴う肺転移・癌性胸膜炎など、生命を維持するための積極的な治療を要し外来での通院治療が医学的に困難であるような状態を指す(『3.8.生命を脅かす転移』の定義)参照)。

※ ②a)に該当する場合は一次登録前28日以内に心エコー検査を行い、EFが50%以上であることを確認すること。EFが50%未満の場合には、TrastuzumabやPertuzumabの投与は行わず、Weekly PTX療法(80 mg/m<sup>2</sup>、3週投与1週休薬)を行う。

#### 2) 使用薬剤

- ① TAM:タモキシフェン(アストラゼネカ:ノルバデックス<sup>®</sup>錠)10 mg、20 mg
- ② LH-RH agonist:ゴセレリン(アストラゼネカ:ゾラデックス<sup>®</sup>3.6 mg デポ)、リユープロレリン(武田薬品:リユープリン<sup>®</sup>11.25 mg)、ゾラデックス<sup>®</sup>LA 10.8mg デポ
- ③ Aromatase inhibitor:レトロゾール(ノバルティスファーマ:フェマーラ<sup>®</sup>錠)2.5 mg
- ④ Trastuzumab (中外・ロシュ製薬:ハーセプチン<sup>®</sup>注)60 mg、150 mg
- ⑤ PTX:パクリタキセル(プリストルマイヤーズ:タキソール<sup>®</sup>注)30 mg、100 mg
- ⑥ DTX:ドセタキセル(サノフィ:タキソテール<sup>®</sup>注)20 mg、80 mg
- ⑦ Pertuzumab (中外製薬:パージェタ<sup>®</sup>注)420 mg

#### 3) 各レジメンの詳細

##### ① TAM+LH-RH agonist(ゴセレリン)

- ・ 以下のレジメンを4週1コースとして繰り返す。
- ・ 3コースのday1からday28までの間に効果判定を行い、効果判定日の翌日を1日目として28日以内に二次登録を行う。
- ・ 二次登録日を含め、二次登録日までTAMの投与を継続する。
- ・ ゴセレリン(3.6 mg)は4週毎に投与を行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
TAM	20 mg/body	po	連日
LH-RH agonist(ゴセレリン*)	3.6 mg/body	sc	day 1

\*追加薬物療法(A群では二次登録後、B群では原発巣切除後)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。その場合、3コース毎の day 1 にゴセレリン 10.8 mg またはリュープロレリン 11.25 mg を皮下注射する。

## ② Aromatase inhibitor(レトロゾール)

- 以下のレジメンを4週1コースとして繰り返す。
- 3コースの day 1 から day 28 までの間に効果判定を行い、効果判定日の翌日を1日目として28日以内に二次登録を行う。1~2コースで治療が延期された場合にも3コースの day 1 から day 28 までの間に効果判定を行う。
- 二次登録日を含め、二次登録日までレトロゾールの投与を継続する。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Aromatase inhibitor(レトロゾール)	2.5 mg/body	po	連日

## ③ Weekly PTX 療法+Trastuzumab

- 以下のレジメンを4週1コースとして3コース行う。
- 3コースの day 1 から day 28 までの間に効果判定を行い、効果判定日の翌日を1日目として28日以内に二次登録を行う(二次登録は3コースの最終化学療法投与日以降に行う)。1~2コースで治療が延期された場合にも3コースの day 1 から day 28 までの間に効果判定を行う。
- PTXの延期が行われた場合にも、PTXの3回投与と1週休薬をもって1コースとカウントする。PTXが延期された場合には Trastuzumab の単独投与が行われるため、その場合にはコース中の Trastuzumab 投与回数が5回以上となることもあり得る。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
PTX	80 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1,8,15
Trastuzumab	2 mg/kg (1コース day 1 <sup>※1</sup> のみ 4 mg/kg <sup>※2</sup> )	div	day 1,8,15,22

※1 初期薬物療法の1コース day1を指す。

※2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量 4 mg/kg で投与する。その後は 2 mg/kg を1週間間隔で投与する。

- 体表面積から計算された投与量は、PTXは1 mg/body(0.17 mL)単位で切り捨てて決定する。
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- 治療開始の後の体重変動については、一次登録時の体重に比べて5 kgを超える体重減少が見られた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。

## ④ Weekly PTX 療法

- 以下のレジメンを4週1コースとして3コース行う。
- 3コースの day 1 から day 28 までの間に効果判定を行い、効果判定日の翌日を1日目として28日以内に二次登録を行う(二次登録は3コースの最終化学療法投与日以降に行う)。1~2コースで治療が延期された場合にも3コースの day 1 から day 28 までの間に効果判定を行う。
- PTXの延期が行われた場合にも、PTXの3回投与と1週休薬をもって1コースとカウントする。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
PTX	80 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1,8,15

- 体表面積から計算された投与量は、PTXは1 mg/body(0.17 mL)単位で切り捨てて決定する。