

平 28 年 度 再 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Innovative Treatment of Cancer

研究開発課題名：(日本語) Stage IV 乳がんに対する標準治療の確立に関する研究
(英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer.

研究開発担当者 (日本語) 岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 助教 枝園忠彦
所属 役職 氏名：(英語) Department of Breast and Endocrine Surgery, Okayama University
Hospital. Assistant professor, Tadahiko Shien

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) Stage IV 乳がんに対する標準治療の確立に関する研究
開発課題名：(英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer.
研究開発分担者 (日本語) 愛知県がんセンター中央病院 副院長兼乳腺科部長
所属 役職 氏名：(英語) Aichi Cancer Center Hospital, Vice Director, Chief, Breast Oncology

分担研究 (日本語) Stage IV 乳がんに対する標準治療の確立に関する研究
開発課題名：(英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer
研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人静岡県立総合病院 主任医長兼緩和医療管理監
中上和彦
所属 役職 氏名：(英語) Department of Breast Oncology, Shizuoka General Hospital, Chief,
Kazuhiko Nakagami

分担研究 (日本語) Stage IV 乳がんに対する標準治療の確立に関する研究
開発課題名：(英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer.
研究開発分担者 (日本語) 聖路加国際大学 乳腺外科 副医長 吉田 敦
所属 役職 氏名：(英語) Department of Breast Surgery, St. Luke's International Hospital,
vice-chief physician, Atsushi Yoshida.

分担研究 (日本語) Stage IV 乳癌に対する標準治療の確立に関する研究
開発課題名: (英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer.
研究開発分担者 (日本語) 広島大学病院 乳腺外科 講師 角舎学行
所属 役職 氏名: (英語) Department of Breast Surgery, Hiroshima University Hospital,
Lecturer, Takayuki Kadoya.

分担研究 (日本語) Stage IV 乳癌に対する標準治療の確立に関する研究
開発課題名: (英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer.
研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 医長 高山伸
所属 役職 氏名: (英語) Department of Breast Surgery, National Cancer Center Hospital
Chief Surgeon, Shin Takayama.

分担研究 (日本語) Stage IV 乳がんに対する標準治療の確立に関する研究
開発課題名: (英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer
研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 乳腺科 准教授 藤田 崇史
所属 役職 氏名: (英語) Department of Breast Oncology, Jichi Medical University, Associate
professor. Takashi Fujita.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

(試験の概要)

本研究は JCOG 乳がんグループ (40 施設) による、初期薬物療法の効果が見られた Stage IV 乳癌患者に対する原発巣切除の有用性を確立する多施設共同第 III 相試験 (JCOG1017)。未治療の Stage IV 乳癌患者を一次登録し、感受性を考慮した初期薬物療法を行った後、増悪がない患者に対して「薬物療法継続群」と「原発巣切除を行った後に薬物療法を再開継続する群」にランダム割付を行い原発巣切除が薬物療法継続群と比べて生存期間を 6 か月延長することを確認する優越性試験である。

Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は、遠隔転移無増悪割合、年次無局所再発生存割合等である。登録期間 7 年 (平成 28 年度 6 月 2 年延長)。予定登録数は二次登録ランダム化例として 410 例。試験が安全かつ適切に実施され、データが正確に収集されている事を確認するため年 2 回の定期モニタリングを行い、施設訪問監査を参加施設に対して行う。

① 患者登録

本試験は 2011 年 5 月に患者登録が開始され、2017 年 3 月末までに 479 例が一次登録され、そのうち 324 例が二次登録後 標準治療群と試験治療群 にランダム化割り付けされている。2016 年 3 月 12 日には JCOG 効果安全性評価委員会により、中間解析が施行され試験が安全に行われていることが確認され、有効または無効中止されることなく完遂を目指して継続することが決まった。ただし、本研究の予定症例登録期間の 5 年 (2016 年 5 月まで) までに、登録完遂は困難であることが明確となったため 6 月プロトコル改訂し 2 年の登録期間延長とした。その後の登録は順調に進んでおり、残り 1 年で約 70 例の 2 次登録を行うことで予定通り登録終了できると思われる。

② 附随研究

附随研究「Stage IV 乳癌に対する原発巣切除が血中循環乳癌細胞に及ぼす影響に関する研究」に 21 例が登録された。しかし、平成 28 年 12 月の時点で検査会社である SRL より当初の予定より早く検査終了の通告がありそこで研究終了となった。本研究結果は現時点で得られたものを報告するとともに、統合解析予定である海外の同様の試験 (ECOG2101) で測定された結果と合わせて解析できるように検討を進める予定である。

また、未治療の Stage IV 乳癌 500 例のデータは他に類を見ない大きなものであることから、予定登録終了後集められたデータを副次解析し随時新しい知見を得るために検討案を現在作成中である。

③ 患者モニタリング・班会議による試験の精度管理

平成 28 年度 2 回の Case report form 検討会を研究事務局・研究代表・グループ事務局の参加のもと執り行い、精度管理を行った。また 1 月 5 月 10 月と 3 回の JCOG 乳がんグループ班会議を行い、グループ参加施設に対して、症例の登録促進・精度管理を行った。

This trial is being conducted to investigate the efficacy of primary tumor resection during systemic therapy for stage IV breast cancer. Patients with cancers resistant to primary systemic therapy have substantial risk of tumor progression during peri-operative period. Thus, we randomize only stage IV breast cancer which is still sensitive to systemic therapy in this study.

To confirm the superiority, in overall survival, of primary tumor resection plus systemic therapy over systemic therapy alone in untreated breast cancer patients with metastatic lesions (stage IV) who are not refractory to conventional primary systemic therapy. Primary endpoint is overall survival and secondary endpoints are the proportion of patients without tumor progression at the metastatic sites and yearly local recurrence-free survival. Planned sample size are 410 patients (359 events) for the 2nd registration. Accrual and follow-up periods are 7 and 4 years respectively.

Accrual speed in JCOG1017

This trial started to accrual from May 2011. 479 (1st registration) and 324 (2nd registration) patients were joined this trial until March 2017. Interim analysis was performed at March 2016 and confirmed the safety and continue of this trial. The accrual time was prolonged from 5 to 7 years to complete the planned sample size (410 pts). This trial will finish before May 2018.

Ancillary analysis

The circulating tumor cell (CTC) were examined for 21 patients as ancillary analysis. We will report about the results of them and pooled analysis with ECOG 2101, which is the similar American study, will be performed. Moreover, we will plan the supplementary analyses about Stage IV breast cancer patients from this trial data.

Monitoring of case report form and audit

We performed the monitoring of case report form two times during 2018.

Audit committee of JCOG performed audit for active member of breast cancer study group.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Shien T, Iwata H. Significance of primary lesion resection in Stage IV breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2017, 47(5):381-384
2. Shien T, Tanaka T, Tanabe M, Okumura Y, Masuda N, Yoshida A, Arima N, Komoike Y, Tanaka S, Iwase T, Taguchi T, Nakatsukasa K, Inaji H, Ishitobi M. Evaluation of ALDH1 expression in ipsilateral breast cancer recurrence. *Oncol Lett.* 2017, 13(3):1071-1077.
3. Miyoshi Y, Shien T, Ogiya A, Ishida N, Yamazaki K, Horii R, Horimoto Y, Masuda N, Yasojima H, Inao T, Osako T, Takahashi M, Tomioka N, Endo Y, Hosoda M, Doihara H, Miyoshi S, Yamashita H. Differences in expression of the cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 among estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor type 2-negative breast cancer cases with early, late, and no recurrence. *Breast Cancer Res.* 2016, 18(1):73.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Prospective cohort study of lung oligometastasis of breast cancer. Poster. Hatono M, Shien T, Kawada K, Takahashi Y, Tsukioki T, Nogami T, Iwamoto T, Motoki T, Taira N, Matsuoka J, Doihara H. St.Gallen consensus meeting 2017.Wien. 2017/03/15-18. 国外
2. The current multidisciplinary approach to fertility preservation for breast cancer patients. Poster. Takahashi Y, Shien T, Kawada K, Hatono M, Tsukioki T, Nogami T, Iwamoto T, Motoki T, Taira N, Matsuoka J, Doihara H. St.Gallen consensus meeting 2017.Wien. 2017/03/15-18. 国外
3. HER2 陽性乳癌の術前療法後の局所療法個別化を目指した治療効果予測ツール開発と今後の課題について（愛知県がんセンターにて治療した乳癌患者のデータが含まれている）,ワークショップ,高田正泰、第 116 回日本外科学会定期学術集会,2016/4/14-16,国内
4. 遺伝子多型に依る乳癌患者の予後への影響について,小谷はるる,ポスター,39th Annual SABCS,2016/12/9,海外
5. 乳癌化学療法による有害事象について,ポスター,服部正也, 15th St.Gallen International Breast Cancer Conference,2017/3/14,海外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Innovative Treatment of Cancer

研究開発課題名： (日本語) Stage IV 乳がんに対する標準治療の確立に関する研究
(英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer.

研究開発担当者 (日本語) 岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 助教 枝園忠彦
所属 役職 氏名： (英語) Department of Breast and Endocrine Surgery, Okayama University
Hospital. Assistant professor, Tadahiko Shien

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) Stage IV 乳がんに対する標準治療の確立に関する研究
開発課題名： (英語) Establishment of new standard treatment for Stage IV breast cancer

研究開発分担者 (日本語) 埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科 科長兼部長 井上賢一
所属 役職 氏名： (英語) Department of Breast Oncology, Saitama Prefectural Cancer Center,
Chief Physician. Kenichi Inoue.

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 枝園忠彦 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 1件）

1. AMED 15ck0106046h0002, AMED 15ck0106049h0002. Phase II clinical study of eribulin monotherapy in Japanese patients with metastatic breast cancer who had well-defined taxane resistance Breast Cancer Research and Treatment. 2016, 157, 295–305

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 臨床第 II 相試験:HER2 陰性転移性乳癌の paclitaxel+bevacizumab 治療後 eribulin 維持療法, 口頭, 井上賢一, 二宮淳, 斎藤毅, 君塚圭, 黒住昌史, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願