JCOG
Japan Clinical Oncology Group

特定臨床研究

Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）
乳がんグループ/放射線治療グループ
国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG2110

オリゴ転移を有する進行乳癌に対する根治的局所療法追加の意義を検証するランダム化比較試験実施計画書 ver. 1.3.0

a randomized trial for OLIGo metastases breast cAncer with or without Metastasis-dIrected therapy

略称： OLIGAMI

乳がんグループ代表者：枝園 忠彦
岡山大学病院 乳腺・内分泌外科
乳がんグループ研究代表者（研究代表医師）：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

放射線治療グループ代表者：溝脇尚志
京都大学医学部付属病院 放射線治療科
放射線治療グループ研究代表者：鹿間直人
順天堂大学医学部附属順天堂医院 放射線科
〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

乳がんグループ研究事務局：石場俊之
東京科学大学病院 乳腺外科
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

放射線治療グループ研究事務局：西淵いくの
広島大学病院 放射線治療科
〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

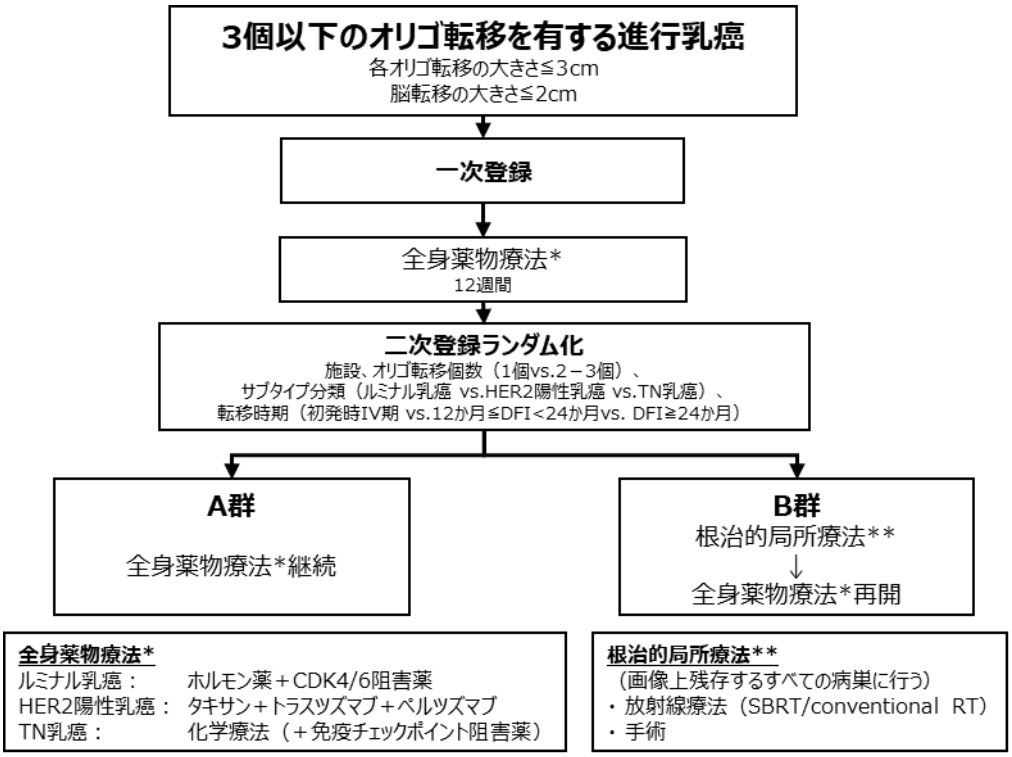
乳がんグループ研究事務局：原 文堅
愛知県がんセンター乳腺科
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

2022 年 2 月 3 日　JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認（PC2110）
2023 年 5 月 13 日　ver. 1.0.0. JCOG プロトコール審査委員会承認
2024 年 11 月 25 日　ver. 1.3.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会 承認
2025 年 1 月 9 日　国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認

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。
研究名称：「オリゴ転移を有する進行乳癌に対する根治的局所療法追加の意義を検証するランダム化比較試験」
平易な研究名称：「乳癌オリゴ転移に対する根治的局所療法のランダム化比較試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

3 個以下のオリゴ転移を有する進行乳癌（遠隔転移再発乳癌または初発時 Ⅳ 期）を対象に、全身薬物療法および全病巣への根治的局所療法を行う試験治療が、標準治療である全身薬物療法に対して全生存期間において優れていることを第 Ⅲ 相試験で検証する。

Primary endpoint: 二次登録後全生存期間
Secondary endpoints: 一次登録後全生存期間、無増悪生存期間
増悪部位（オリゴ転移、オリゴ転移以外の病変）
根治的局所療法毎の無オリゴ転移増悪生存期間（B 群のみ）
有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、HR-QOL 非悪化割合

0.3. 対象

0.3.1. 一次登録適格規準

※患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

1) 組織学的に乳癌（浸潤癌）と診断されている。オリゴ転移からの生検はあることが望ましいが必須とはしない。
2) 組織学的に ER、PgR、HER2 の陽性/陰性が診断されており、ルミナル乳癌、HER2 陽性乳癌、TN 乳癌のいずれかに分類されている（3.5.参照）。
3) 乳癌の既往について、以下の①～④のいずれかを満たす。
   ① 過去に乳癌の既往がない場合、以下の(i)、(ii)のいずれかを満たす（初発時 IV 期）。
      i) 登録時に片側の非浸潤性乳癌を認め、オリゴ転移からの生検で乳癌（浸潤癌）と診断されている。
      ii) 登録時に片側の浸潤性乳癌を認める。
   ② 過去に片側乳房の非浸潤性乳癌の既往があり、乳房全切除術または部分切除術により遺残なく切

除が行われている場合、以下の(i)、(ii)のいずれかを満たす。(初発時 IV 期)
i) 登録時に乳房/胸壁に病変がなく、オリゴ転移からの生検で乳癌(浸潤癌)と診断されている。
ii) 登録時に片側の浸潤性乳癌を認める(過去の乳癌と同側/対側を問わない。

③ 過去に片側乳房の浸潤性乳癌の既往があり、乳房全切除術または部分切除術により遺残なく切除が行われている場合、以下の(i)、(ii)のいずれかを満たす(遠隔転移再発乳癌)※。
i) 登録時に乳房/胸壁に病変がない。
ii) 登録時に過去の乳癌と同側の乳房/胸壁に非浸潤性乳癌または浸潤性乳癌があり、乳房/胸壁再発と診断できる。

④ 過去に片側乳房の非浸潤性乳癌、対側乳房の浸潤性乳癌の既往があり、乳房全切除術または部分切除術により遺残なく切除が行われており、登録時に乳房/胸壁に病変を認めない(遠隔転移再発乳癌)※。
※ 乳房/胸壁再発または領域リンパ節再発の切除の既往はあってもよい。

4) 頸部～骨盤造影 CT※1、FDG-PET(PET/CT または PET/MRI)、頭部造影 MRI※2 のすべての検査を行い、オリゴ転移を有する進行乳癌(遠隔転移再発乳癌または初発時 IV 期)と診断されている。
※1 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT を許容する。
※2 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息で造影が不可能な場合は単純 MRI を許容する。ペースメーカーや閉所恐怖症などで MRI が不可能な場合は CT での評価を許容する。

5) オリゴ転移※について、以下のすべてを満たす。
① 腫瘍の最大径がいずれも 3 cm 以下である。
② 合計 3 個以下。
③ 脳転移がある場合、最大径が 2 cm 以下かつ無症候性の脳転移である。なお、これを満たす脳転移もオリゴ転移とカウントするが、オリゴ転移が脳転移のみの場合は適格としない。
※ 乳房/胸壁再発、領域リンパ節再発、原発巣病変、領域リンパ節転移はオリゴ転移としてカウントしない。

6) オリゴ転移以外の遠隔転移を認めない。なお、オリゴ転移以外に、乳房/胸壁再発、領域リンパ節再発、原発巣病変、領域リンパ節転移はあってもよい。

7) すべてのオリゴ転移に対して、関連診療科と協議して、根治的局所療法(放射線治療または手術)を行うことが可能と判断される。乳房/胸壁再発、領域リンパ節再発、原発巣病変、領域リンパ節転移がある場合はそれらに対しても根治的局所療法が可能と判断される。

8) 骨転移がある場合、以下のいずれにも該当しない。
① 連続する 3 椎体の転移である。
② 脊柱管内への進展を認める脊椎転移(Bilsky grade が 1b 以上)である。
③ 大腿骨骨頭・頸部・転子部に及ぶ長管骨転移である。
④ 骨皮質の欠損が 1/3 以上の長管骨転移である。
⑤ 薬剤でコントロール不良な著しい疼痛を伴う。

9) 登録日の年齢が 18 歳以上である。

10) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0-2、75 歳以上は PS 0 または 1 である。

11) 測定可能病変の有無は問わない。

12) 遠隔転移に対する手術、薬物療法、放射線治療の治療歴がない。ただし、登録前のビスフォスファネート製剤や RANKL 阻害薬の使用、転移診断目的の手術※は許容する。
※ 手術の実施前後で適格規準 5)の①②を満たすこと

13) 遠隔転移再発乳癌または初発時 IV 期乳癌の診断から登録までに原発巣や領域リンパ節の根治的手術が実施されていない。

14) 遠隔転移再発乳癌の場合、乳癌に対する初期治療の手術、乳房/胸壁再発または領域リンパ節再発の切除の手術、周術期化学療法、分子標的療法の最終投与日から 12 か月以上の無病期間がある。術後内分泌療法は周術期化学療法に含めない。

15) 他のがん種に対して、5 年以内に抗がん薬(免疫チェックポイント阻害薬、分子標的治療薬を含む)の既往がない(術後補助化学療法としての薬物療法は、最終投与日から 5 年以上経過している場合は許容

する)。

16) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
   ① 好中球数≧1,500/mm^3
   ② ヘモグロビン≧9.0 g/dL(登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
   ③ 血小板数≧10×10^4/mm^3
   ④ 総ビリルビン≦1.5 mg/dL
   ⑤ AST≦100 U/L
   ⑥ ALT≦100 U/L
   ⑦ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL(ルミナル乳癌の場合は≦2.3 mg/dL)
17) HER2 陽性乳がんの場合、最新の心臓超音波検査にて左室駆出率が 50%以上である。
18) 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) 本試験に一次登録され、サブタイプ別の「一次登録後の全身薬物療法」が予定通りのコース数(6.1.1.参照)行われている(最終コースの day 1 投与がなされている)。
2) 一次登録後の全身薬物療法開始後の効果判定で、いずれかの病変が明らかな増大※や新規の遠隔転移を認めない。
   ※ 「明らかな増大」とはいずれかの病変の長径が治療前の長径に比して 10%以上かつ 5 mm 以上の増大に相当する増大であることを目安とする。ただし、リンパ節については短径で評価する。すべての病変が一次登録後全身薬物療法前の CT と比べて縮小傾向にあると判断されることを目安とし、測定誤差の範囲内と思われるわずかな径の増大(5 mm 未満を目安とする)や過去に一過性の増大を示した病変はあっても全体として縮小傾向にあると判断されれば「病変の明らかな増大を認めない」としてよい。
3) 二次登録日が「一次登録後の全身薬物療法開始後の効果判定」の判定日を day 1 として 28 日(day 29)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) 一次登録日を day 1 として day 85 以降 day 127 以内である。
5) 1 個以上のオリゴ転移が画像上残存しており、そのすべてに根治的局所療法が可能であると判断される。
6) 一次登録後に乳癌に対する局所療法を行っていない。
7) 二次登録前 14 日以内の最新の PS は ECOG の規準で 0-1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
8) 二次登録前 14 日以内の最新の検査値(二次登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
   ① 好中球数≧1,500/mm^3
   ② ヘモグロビン≧9.0 g/dL(登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
   ③ 血小板数≧10×10^4/mm^3
   ④ 総ビリルビン≦1.5 mg/dL
   ⑤ AST≦100 U/L
   ⑥ ALT≦100 U/L
   ⑦ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL(ルミナル乳癌の場合は≦2.3 mg/dL)

0.4. 治療

全身薬物療法

1)ルミナル乳癌の全身薬物療法

	初発時 IV 期	術後内分泌療法終了後	術後内分泌療法中
閉経後	AI＋CDK4/6i	AI/FUL＋CDK4/6i	FUL/AI＋CDK4/6i
閉経前	AI/FUL＋CDK4/6i＋LHRH または TAM＋パルボシクリブ＋LHRH	AI/FUL＋CDK4/6i＋LHRH または TAM＋パルボシクリブ＋LHRH	FUL/AI＋CDK4/6i＋LHRH

AI:アロマターゼ阻害薬(レトロゾールまたはアナストロゾール)
CDK4/6i:CDK4/6 阻害薬(アベマシクリブまたはパルボシクリブ)

FUL:選択的エストロゲン受容体分解薬(フルベストラント)、
TAM:抗エストロゲン薬(タモキシフェン)
LHRH:黄体形成ホルモン放出ホルモン作動薬(リュープロレリンまたはゴセレリン)

2)HER2 陽性乳癌の全身薬物療法

ペルツズマブ+トラスツズマブ+タキサン系薬剤(ドセタキセルまたはパクリタキセル)

3)トリプルネガティブ(TN)乳癌の全身薬物療法

① PD-L1 陰性(a または b のいずれか)
   a. 初回治療の場合タキサン系薬剤(ドセタキセルまたはパクリタキセル)
   b. 周術期タキサン系薬剤既治療例(S-1、カペシタビン、エリブリンのいずれか)
② PD-L1 陽性の場合(免疫チェックポイント阻害薬+化学療法)
   a. ペムブロリズマブ+ゲムシタビン+カルボプラチン
   b. アテゾリズマブ+Nab-パクリタキセル
③ BRCA 変異陽性の場合
   a. オラパリブ

A 群:標準治療群

追加全身薬物療法の継続

B 群:試験治療群

根治的局所療法(放射線治療または手術)+追加全身薬物療法

0.5. 予定登録数と研究期間

一次登録の予定登録患者数:340 人
二次登録の予定登録患者数:270 人
予定登録期間:3.25 年(一次登録から二次登録までの 12 週[0.25 年]を含む)。
追跡期間:二次登録終了後 5 年。解析期間:1 年。総研究期間は 9.25 年。
臨床研究の開始日　2023 年 11 月 8 日
臨床研究の終了予定日　2033 年 2 月 7 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、CRF 入力など:JCOG データセンター(16.14.)
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(16.11.)