

抗がん剤報告書： ドキソルビシン（乳癌 AC 療法）

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	乳癌の術前、術後化学療法におけるドキソルビシン / シクロフォスファミド併用療法（AC 療法）
未承認効能・効果を含む医薬品名	手術可能乳癌における術前、あるいは術後化学療法
未承認用法・用量を含む医薬品名	ドキソルビシン <u>1回 60 mg/m²</u> 、3 週間隔投与
予定効能・効果	乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)
予定用法・用量	ドキソルビシン 60 mg/m ² シクロフォスファミド 600 mg/m ² 3 週間隔、4 コース投与

2. 公知の取扱いについて

<p>無作為化比較試験等の公表論文</p> <p>1) Fisher, B, Brown, AM, Dimitrov, NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990; 8:1483</p> <p>2) Fisher, B, Anderson, S, Tan-Chiu, E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001; 19:931</p>
<p>教科書</p> <p>1) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the breast, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, p599, 2000</p> <p>2) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer Principles & practice of oncology, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, p1692, 2001</p>
<p>peer-review journal に掲載された総説、メタ・アナリシス</p> <p>1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast</p>

cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352:930

2) Hortobagyi GN. Drug Therapy: Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 1998; 339:974

3) Shapiro CL, Recht A. Drug Therapy: Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 2001; 344:1997

学会又は組織・機構の診療ガイドライン

1) 平成14年度厚生労働化学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業研究報告書 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン作成に関する研究 主任研究者 高嶋成光(乳癌学会乳癌診療ガイドライン原案) p142

2) Goldhirsh A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: updated international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 2003 ;21:3357

3) National Cancer Institute. Breast Cancer: Treatment (PDQ) ; last updated 01/20/2004. http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/healthprofessional/#Section_123

4) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. v.3.2003. http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html

総評

乳癌の術前あるいは術後化学療法における AC 療法について、今までに報告された試験結果を考察し、以下の理由より、用法・用量が DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m² (1 日目投与)、3 週間隔投与の AC 療法の有用性は認められると考えられる。また、米国の国立がん研究所(NCI)により作成された乳癌に関する診療ガイドライン、さらにその他の国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説の記載内容等からみて、乳癌の術前あるいは術後化学療法における AC 療法の有効性及び安全性は医学・薬学上公知であると考えられる。

- 1) 乳癌の術後化学療法において、従来の CMF 療法と AC 療法(DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与)の第 III 相比較試験では、AC 療法の無増悪生存期間、および生存期間は CMF 療法と比較して有意な差は認められなかった((J Clin Oncol 8:1483, 1990、J Clin Oncol 19:931, 2001)。また、乳癌に対する AC 療法(DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与)における術前と術後化学療法の比較試験では、術前療法の無増悪生存期間、および生存期間は術後療法と比較して有意な差は認められなかった(J Clin Oncol 16:2672, 1998)。さらに、乳癌術後の AC 療法における DOX、および CPA の用法・用量を検討した比較試験では、1 回投与量を DOX 60 mg/m²、および CPA 600 mg/m² よりも高用量投与しても治療成績の改善は認められなかった(J Clin Oncol 21:976 ,2003、J Clin Oncol 15:1858, 1997、J Clin Oncol 17:3374, 1999)。以上の結果より、乳癌術前、あるいは術後化学療法において、用法・用量が DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m² (1 日目投与)、3 週間隔投与の AC 療法の有効性は認められると考えられる。
- 2) 用法・用量が DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m² (1 日目投与)、3 週間隔投与の AC 療法の主な有害事象は、悪心・嘔吐、脱毛および白血球減少である。さらに、乳癌術後に対する化学療法の多施設共同試験である NSAS B02 の進捗状況より、用法・用量が DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m² (1 日目投与)、3 週間隔投与の AC 療法は既に国内において使用経験があると考えられる。このため、化学療法に熟知した医師が骨髄抑制、および悪心・嘔吐に十分な注意を払い、AC

療法を行うのであれば、安全性は担保できると考えられる。

3. 裏付けとなるデータについて

臨床試験の試験成績に関する資料

(a) 腋窩リンパ節転移陽性、タモキシフェンに感受性のない乳癌の術後化学療法におけるドキソルビシン/シクロフォスファミド療法とシクロフォスファミド/メソトレキセート/5-フルオロウラシル療法の第 III 相比較試験 (NSABP B-15 : J Clin Oncol 8:1483, 1990)

米国の臨床試験グループである National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) により、59 歳以下の stage II、タモキシフェン感受性なし、腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後にドキソルビシン (DOX)/シクロフォスファミド (CPA) 併用 (AC 療法) × 4 コース (AC 群)、CPA/メソトレキセート (MTX)/5-フルオロウラシル (5-FU) 併用 (CMF 療法) × 6 コース (CMF 群)、および AC 療法 × 4 コース終了 6 ヶ月後に静脈投与 CMF 療法 × 3 コース (AC CMF 群) の第 III 相無作為化比較試験が行われた。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間であった。

本試験における無増悪生存期間は、局所、遠隔、乳房温存術例の同側乳房内再発、2 次がん、あるいは死亡のいずれかを最初に認めるまでの期間と定義されていた。また、タモキシフェン (TAM) 感受性なしの定義は、49 歳以下、50 から 59 歳で、エストロゲン受容体状況にかかわらず、プロゲステロン受容体の発現が 10 fmol/mg 未満 (腫瘍組織の cytosol を enzyme immunoassay により測定) のいずれかを満たす症例であった。

それぞれの治療群の用法・用量は、AC 療法 : 1 回投与量は DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与)、CMF 療法 : CPA 1 日投与量 100 mg/m²、経口、1 から 14 日目まで投与、MTX 1 回投与量 40 mg/m²、1 および 8 日目投与、5-FU 1 回投与量 600 mg/m²、1 および 8 日目投与、これらの薬剤を 28 日間隔で投与した。また、AC 静脈投与 CMF 群における CMF 療法の用法・用量は CPA 1 回投与量 750 mg/m²、1 日目投与、MTX 1 回投与量 40 mg/m²、1 および 8 日目投与、5-FU 1 回投与量 600 mg/m²、1 および 8 日目投与、これらの薬剤を 28 日間隔で投与した。

AC 療法における次コース投与開始について、顆粒球数 1,000/mm³ 以上、血小板 100,000/mm³ 以上を満たす、あるいは消化器毒性が治療開始に対して耐えられる程度まで回復した場合とし、これらの規準を満たさない場合には、投与開始を延期した。また、前コースにおいて、38.5 を越える発熱や顆粒球減少に伴う全身性感染症を認めた際には次コースの DOX および CPA の投与量を 75% に減量した。CMF 療法における次コースの投与開始、および投与量について、1 日目に白血球数 2,500/mm³ 未満、あるいは血小板 75,000/mm³ 未満の場合、白血球数 2,500/mm³ 以上、および血小板 75,000/mm³ 以上に回復するまで投与を延期し、75% に減量して投与を開始し、さらに 1 日目に減量して投与開始後 8 日目の白血球数 3,500/mm³ 以上、および血小板 100,000/mm³ 以上であれば、100% の投与量にて治療を行う設定であった。また、8 日目の白血球数 2,500/mm³ 未満、あるいは血小板 75,000/mm³ 未満の場合は、8 日目の投与を中止していた。さらに、消化器毒性を認めた場合、適宜投与量の減量を行った。乳房部分切除を受けた症例は術後に温存乳房に対する放射線照射を

受けた(AC群では4コース終了後、CMF群では、1コース終了後より開始)。

1984年10月から1988年10月までに2,338例が試験に登録され、20例が不適格で、2,318例のうち124例は追跡期間が短いために解析対象より除外された。患者背景について、AC群(734例)、CMF群(732例)、およびAC 静脈投与CMF群(728例)でそれぞれ、年齢は、49歳以下79%、81%、および77%、50~59歳21%、19%、および23%、腋窩リンパ節転移個数は、1~3個56%、56%、および56%、4~9個30%、30%、および30%、10個以上14%、14%、および15%、術式は、乳房部分切除27%、27%、および28%、乳房切除73%、73%、および72%、エストロゲン受容体(fmol)は、10未満46%、49%、および44%、10以上54%、51%、および56%、プロゲステロン受容体(fmol)は、10未満53%、55%、および53%、10以上47%、45%、および47%、腫瘍径は、2.0cm以下28%、29%、および28%、2.1~5.0cm48%、44%、および46%、5.1cm以上8%、8%、および7%、不明16%、19%、および19%であった。

観察期間が3年の時点で、3年無増悪生存率は、AC群62%、およびCMF群63%で両群に有意な差は認められなかった(p=0.5)。また、3年生存率は、AC群83%、およびCMF群82%で両群に有意な差は認められなかった(p=0.8)。なお、AC CMF群の無増悪生存期間および生存期間は他の治療群と比較して有意には優れておらず、AC療法施行6ヶ月後に静脈投与でCMF療法を追加することの意義は認められなかった。

すべての治療コースにおいて認められた有害事象の頻度について、AC群(1,492例、総コース数5,676、1例あたり平均3.8コース)、およびCMF群(739例、総コース数4,068、1例あたり平均5.5コース)でそれぞれ、白血球減少は、1,000~1,999/mm³ 3.4%、および9.4%、1,000/mm³未満0.3%、および0.3%、血小板減少は、25,000~49,999/mm³ 0%、および0.3%、25,000/mm³未満0.1%、および0%、悪心・嘔吐は、悪心のみ、15.5%、および42.8%、持続時間が12時間以内の嘔吐34.4%、および25.2%、持続時間が12時間を超える嘔吐36.8%、および12.0%、耐えられない嘔吐4.7%、および1.6%、下痢は、1日4回を超えるもの2.6%、および4.5%、脱水を伴う下血0.3%、および0.3%、完全な脱毛は、69.5%、および15.1%、心血管系は、無症状0.2%、および0.1%、一過性0.1%、および0%、症候性0.1%、および0%、静脈炎は、表在性0.5%、および1.1%、深在性0.1%、および0.3%、血栓症0.1%、および0.3%、感染症は、全身性は、全身性0.9%、および0.3%、敗血症1.5%、および0.9%、出血性膀胱炎は、軽度0.3%、および1.6%、重篤0%、および0.1%、体重増加は、5~10% 10.6%、および27.9%、10~20% 2.1%、および12.0%、20%を超える1.7%、および2.3%、体重減少は、5~10% 6.2%、および5.7%、10~20% 1.4%、および2.3%、20%を超える1.0%、および0.5%、発熱は、38~40 5.1%、および3.2%、40 を超える0.4%、および0.3%であった。

AC x 4コース、およびCMF x 6コースを受けた際に認められる主な有害事象が認められるコース数は、100例あたり、それぞれ、悪心84、および211、嘔吐206、および83、下痢39、および65、粘膜炎54、および51、神経毒性4、および8、皮膚反応10、および11、発熱10、および7、感染16、および16であった。

血液毒性、または消化器毒性による投与の延期について、AC群(1,492例、総コース5,676)、およびCMF群(739例、総コース4,068)において、それぞれ、投与延期を行ったコース数342(6.0%)、および408コース(10%)、投与延期を行った症例数233(15.6%)、および234(31.7%)であった。計

画された薬剤の総投与量を受けた症例の割合、および月あたりの dose intensity は、それぞれ、AC 群(558 例)で、DOX 99.8%、および 98.9%、CPA 99.7%、および 98.9%、CMF 群(術後に放射線照射を受けない乳房切除 413 例)は、CPA 87.6%、および 87.0%、MTX 91.7%、および 90.5%、5-FU 90.9%、および 88.5%であった。

(b) 腋窩リンパ節転移陰性、エストロゲン受容体陰性の乳癌の術後化学療法におけるドキソルビシン/シクロフォスファミド療法 ± タモキシフェンとシクロフォスファミド/メソトレキセート/5-フルオロウラシル療法 ± タモキシフェンの第 III 相比較試験 (NASBP B-23: J Clin Oncol 19:931, 2001)

米国の臨床試験グループである NSABP により、腋窩転移陰性、エストロゲン受容体陰性の乳癌術後に DOX/CPA 併用(AC 療法) x 4 コース (AC 群)、AC 療法 x 4 コース+TAM x 5 年内服(AC/TAM 群)、CPA/メソトレキセート(MTX)/5-フルオロウラシル(5-FU)併用(CMF 療法) x 6 コース(CMF 群)、CMF 療法 x 6 コース+TAM x 5 年内服(CMF/TAM 群)の第 III 相無作為化比較試験が行われた。本試験の主要評価項目は生存期間であった。本試験における無再発生存期間は、局所、遠隔、乳房温存術例の同側乳房内再発のいずれかを最初に認めるまでの期間と定義されていた。AC 療法、および CMF 療法の用法・用量、投与の延期、投与量の減量規準は NSABP B-15 と同一であった。TAM の非投与群は、プラセボの投与を受けた。また、乳房部分切除を受けた症例は術後に温存乳房に対する放射線照射を受けた(AC 群では 4 コース終了後、CMF 群では、1 コース終了後より開始)。

1991 年 5 月から 1998 年 12 月までに 2,008 例が試験に登録され、34 例が不適格で、26 例が追跡不能例であった。患者背景について、AC 群(501 例)、AC/TAM 群(502 例)、CMF 群(503 例)、および CMF/TAM 群(502 例)でそれぞれ、年齢は、49 歳以下 55%、55%、55%、および 54%、50~59 歳 28%、27%、30%、および 30%、術式は、乳房部分切除 55%、55%、56%、および 55%、乳房切除 44%、45%、45%、および 45%、エストロゲン受容体(fmol)は、10 未満 97%、98%、97%、および 98%、10 以上 3%、2%、3%、および 2%、プロゲステロン受容体(fmol)は、10 未満 86%、88%、87%、および 88%、10 以上 14%、12%、13%、および 12%、腫瘍径は、2.0cm 以下 54%、53%、55%、および 58%、2.1~4.0cm 35%、34%、36%、および 33%、4.1cm 以上 4%、5%、5%、および 6%、不明 5%、4%、6%、および 7%であった。

追跡期間の平均が 65 ヶ月の時点で、5 年の無再発生存率は、AC 群、AC/TAM 群、CMF 群、および CMF/TAM 群でそれぞれ、87%、87%、88%、および 87%で有意な差は認められなかった(p=0.96)。さらに、AC ± TAM 群、および CMF ± TAM 群では、87%、および 87%で有意な差は認められなかった(p=0.6)。5 年の生存率は、AC 群、AC/TAM 群、CMF 群、および CMF/TAM 群でそれぞれ、90%、90%、89%、および 89%で有意な差は認められなかった(p=0.8)。さらに、AC ± TAM 群、および CMF ± TAM 群では、90%、および 90%で有意な差は認められなかった(p=0.8)。

有害事象の程度について、grade 0/1/2/3/4/死亡例の頻度(%)はそれぞれ、AC 群(495 例):5/18/50/18/8/0、AC/TAM 群(491 例):3/18/52/16/11/1%未満、CMF 群(499 例):2/10/50/26/11/1、および CMF/TAM 群(498 例):2/10/51/24/12/1%未満であった。重篤な有害事象の頻度(%)について、AC 群、AC/TAM 群、CMF 群、および CMF/TAM 群でそれぞれ、顆粒球減少は、grade3(500-999 /mm³):

6/6/13/10、grade4(500/mm³未満):1/1/4/2、感染症は、grade3(重篤なもの):3/4/3/3、grade4(生命を脅かす):1/1/0/1、敗血症:5/7/5/6、悪心 grade3(経口摂取不能):7/7/3/5、嘔吐は、grade3(24時間以内に6-10回):6/5/1/2、grade4(補液を必要とする):2/2/1/2、下痢は、grade3(24時間以内に7-9回):1/2/2/3、grade4(24時間以内に10回以上、あるいは補液を必要とする):0/1/1/1%未満、粘膜炎 grade4:0/1%未満/1%未満/1%未満、脱毛は、82/81/43/40、心血管系(不整脈、心不全、虚血性疾患)は、grade3:7例/3例/1例/3例、grade4:1例/1例/3例/4例、死亡は、0例/1例/2例/1例であった。

薬剤投与に関する記録を回収可能であった1,983例のうち、AC±TAM群(986例)は、合計3,864コースの治療を受け(1例あたり平均3.9コース)、CMF±TAM群(997例)は、合計5,606コースの治療を受けた(1例あたり平均5.7コース)。化学療法を開始しなかった症例、および中止した症例は、それぞれ、AC±TAM群983例中10例および13例、CMF±TAM群990例中9例および24例であった。

4. 本療法の位置づけについて

手術可能な乳癌は局所性疾患と全身性疾患に分類され、局所性疾患は局所療法のみで治癒し、全身性疾患は微小転移を伴う。微小転移巣は、術後数ヶ月～数年の間に明らかな病巣を形成し再発と診断される。手術時、既に微小転移のある可能性、すなわち再発リスクを予測する因子として、腋窩リンパ節の転移状況、年齢、腫瘍の浸潤径、組織型異型度(あるいは核異型度)、ホルモン受容体状況(エストロゲン/プロゲステロン受容体:ER/PgR)、HER2 蛋白発現状況が挙げられている(Disease of the Breast, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, p489, 1999)。乳癌の術後に再発抑制を目的として行われる術後薬物療法は、個々の症例の予後・予測因子を考慮した上で、化学療法と内分泌療法を適切に組み合わせ施行されている。

腋窩リンパ節の転移状況は最も重要な予後因子である。乳癌の術後薬物療法を検討する際には、まず腋窩リンパ節転移陰性と陽性の2つの群に分ける。腋窩リンパ節陰性例においては、予後因子によって再発のリスクの高い群が存在し、ホルモン受容体状況、腫瘍の浸潤径、組織学的異型度および年齢により、Minimal risk と Average risk の2群に分類されている(J Clin Oncol 21:3357,2003)。現時点では、腋窩リンパ節転移陽性、および腋窩リンパ節転移陰性 Average risk に対して術後薬物療法として原発巣のホルモン受容体状況に応じて化学療法と内分泌療法を組合わせた治療が行われている。また、最近では、手術可能乳癌の術前に化学療法を行い腫瘍の縮小をはかり、乳房温存術の向上を目指した術前化学療法も一般臨床として行われている(J Clin Oncol 21:2600,2003)。

1970年代より腋窩リンパ節転移陽性乳癌に対する無治療とCMF療法の第III相比較試験にてCMF療法による再発抑制効果を示されたことにより(N Engl J Med 332:901,1995)、CMF療法は乳癌の術後化学療法における標準的治療レジメンと位置づけられてきた。さらに1980年代には、

anthracycline 系抗がん剤が術後化学療法に導入された。

AC 療法と CMF 療法の比較に関して、59 歳以下の stage II、TAM 感受性なし、腋窩リンパ節転移陽性乳癌に対しする AC x 4 コース群(734 例)、CMF x 6 コース群(732 例)、および AC x 4 コース 静脈投与 CMF x 3 コース群(728 例)の第 III 相比較試験が行われた(NSABP B-15: J Clin Oncol 8:1483, 1990)。この試験結果によれば、AC 群と CMF 群の再発率、および生存期間に有意な差は認められなかった(3 年無増悪生存率: AC 群 62%、CMF 群 63%、 $p=0.5$ 、および、3 年生存率: AC 群 83%、CMF 群 82%、 $p=0.8$)。

さらに、手術可能、エストロゲン受容体(-)、腋窩リンパ節転移陰性乳癌に対して、AC x4 コース ± TAM 群(1,003 例)と CMF x 6 コース ± TAM 群(1,005 例)の第 III 相試験が行われた(NSABP B-23: J Clin Oncol 19:931, 2001)。両群で無増悪生存期間、および生存期間に有意な差は認められず、また TAM の追加効果も認められなかった(5 年無再発生存率: AC 群、AC/TAM 群、CMF 群、および CMF/TAM 群でそれぞれ、87%、87%、88%、および 87%、 $p=0.96$ 、および 5 年生存率: AC 群、AC/TAM 群、CMF 群、および CMF/TAM 群でそれぞれ、90%、90%、89%、および 89%、 $p=0.8$)。なお、ここで示した AC、および CMF 療法の用法・用量は、AC 療法: 1 回投与量は DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与)、CMF 療法: CPA 1 日投与量 100 mg/m²、経口、1 から 14 日目まで投与、MTX 1 回投与量 40 mg/m²、1 および 8 日目投与、5-FU 1 回投与量 600 mg/m²、1 および 8 日目投与、これらの薬剤を 28 日間隔である。

1976 年から 89 年に公表された anthracycline 系抗がん剤を含むレジメン(DOX や Epirubicin(EPI))と CMF 療法の第 III 相試験(11 試験、7,250 例)のメタナリシスでは、anthracycline 系抗がん剤を含むレジメンにより、5 年無再発および生存率は、54.1%から 57.3% および 68.8%から 71.5%へ改善されたことが示されている(Lancet 352:930, 1998)。

現在、乳癌の術後化学療法において、最も広く用いられている anthracycline 系抗がん剤を含むレジメンは、AC 療法、CAF 療法(CPA/DOX/5-FU)、および CEF 療法(CPA/EPI/5-FU)であるが(J Clin Oncol 21:3357, 2003)、これらのレジメンをそれぞれ、直接比較検討した臨床試験は存在せず、どのレジメンが最も優れているのか不明である。

また、T1-3、および N0-1 の乳癌に対して、4 コースの AC 療法(DOX 60 mg/m²、CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与)を術前と術後に行う治療(1,523 例)を比較した第 III 相試験では、術前化学療法は術後と比較して、無増悪生存期間(5 年無増悪生存率: 67%、および 67%、 $p=0.9$)および生存期間(5 年生存率: 80%、および 80%、 $p=0.8$)に有意な差は認められなかった(J Clin Oncol 16:2672, 1998)。この試験結果より、現時点では、術前化学療法においても AC 療法は主要なレジメンの一つであると見なされている(J Clin Oncol 21:2600, 2003)。

以上、述べたように、乳癌の術前、および術後化学療法において、現時点では AC 療法は標準的治療レジメンの一つであり、また、術後化学療法における CMF 療法との比較試験である NSABP B-15 と B-23 の試験結果より、AC 療法の標準的な用法・用量は、DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与であると考えられている。

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

国内において、多施設共同の臨床試験である乳癌の術後化学療法における第 III 相試験が 2001 年 10 月より開始され、現在登録中である(財団法人パブリックヘルスリサーチセンター乳がん臨床研究支援事業 乳がん補助療法研究グループによる NSAS B02 試験 : <http://www.csp.or.jp/>)。この試験は、70 歳以下の腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後化学療法において、AC 療法(DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与)x 4 コース Paclitaxel(PTX) x 4 コース、AC 療法 x 4 コース Docetaxel (DTX) x 4 コース、PTX x 8 コース、DTX x 8 コースの無作為化比較試験であり、主要評価項目は無病生存期間、予定症例数は各群 300 例、合計 1,200 例、登録期間は 3 年を予定している。全国の医療機関 101 施設が参加しており、現在登録中である。国内で、AC 療法を用いた大規模な多施設共同試験が進行中であることより、乳癌の術後に対する用法・用量が DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与である AC 療法は既に国内において使用経験があると考えられる。

6. 本剤の安全性に関する評価

乳癌の術前、あるいは術後化学療法における AC 療法(DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与 x 4 コース)の主な有害事象は、悪心・嘔吐、脱毛および白血球減少である。その他、発熱性好中球減少、感染、口内炎、下痢、出血性膀胱炎、肝機能異常、皮膚の色素沈着および爪の変色などである(J Clin Oncol 8:1483, 1990、J Clin Oncol 19:931, 2001、J Clin Oncol 16:2672, 1998)。さらに、晩期に認められる有害事象は、心不全、無月経および治療関連白血病などである(N Engl J Med 344:1997, 2001)。腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした NSABP B-15 試験では、4 コースの AC 療法を受けた 1,492 例のうち、血液あるいは消化器毒性のため、投与間隔を延長したのは、233 例(15.6%)、治療の総 5,676 サイクル中 322 サイクル(6.0%)であった(J Clin Oncol 8:1483, 1990)。さらに、99%以上の症例で、DOX および CPA について予定された量の薬剤を投与されていた。この試験結果より、DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与 x 4 コースの AC 療法の治療の認容性が不良であるとは判断できない。化学療法に熟知した医師が、主な有害事象である骨髄抑制、および悪心・嘔吐に十分に注意して治療を行えば、AC 療法の安全性は担保できると考えられる。

7. 本剤の投与量の妥当性について

乳癌の術後化学療法における DOX の用法・用量について、現在までにいくつかの検討が行われ

てきた。Stage II、腋窩リンパ節転移陽性乳癌術後に、4週間隔投与のCAF(CPA/DOX/5-FU)療法を、low dose (L)群 (CPA 300 mg/m²(1 日目)/DOX 30 mg/m²(1 日目)/5-FU 300 mg/m²(1、8 日目)、28 日間隔) x 6 コース、moderate dose(M)群(CPA 400 mg/m²(1 日目)/DOX 40 mg/m²(1 日目)/5-FU 400 mg/m²(1、8 日目)、28 日間隔) x 6 コース、high dose(H)群 (CPA 600 mg/m²(1 日目)/DOX 60 mg/m²(1 日目)/5-FU 600 mg/m²(1、8 日目)、28 日間隔) x 4 コース、3 群(1,572 例)の第 III 相試験では、無増悪生存期間(5 年無増悪生存率(L 56%、M 61%、H 66%、L vs H:p=0.0002、H vs M:p=0.11)、および生存期間(5 年生存率(L 72%、M 77%、H 78%、L vs H:p=0.0034、H vs M:p=0.85)ともに low dose と比較して、moderate および high dose が有意に優れており、また moderate と high dose では有意な差は認められなかった(N Engl J Med 330: 1253,1994、J Natl Cancer Inst 90:1205,1998)。この試験結果より、乳癌の術後化学療法の有効性に関して、DOX の総投与量に閾値が存在することが示された。

AC 療法における DOX の投与量について、stage II、腋窩リンパ節転移陽性乳癌術後に、AC 療法 x 4 コース(3 週間隔投与)を、CPA の 1 回投与量は 600mg/m²とし、DOX の 1 投与量を 60、75、および 90 mg/m²の 3 群(3,121 例)の第 III 相試験では、DOX の 1 回投与量を 60 mg/m²以上増量しても、無増悪生存期間(5 年無増悪生存率は、それぞれ、69%、66%、および 67%、p=0.6)および生存期間(5 年生存率は、それぞれ、79%、79%、77%、p=0.31)の延長は認められなかった(J Clin Oncol 21:976 ,2003)。

AC 療法における CPA の投与量について、stage II、腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後に、DOX 60 mg/m²、3 週間隔 x 4 コースに加え、CPA 600 mg/m²、3 週間隔 x 4 コース(CPA600 群)、CPA 1,200 mg/m²、3 週間隔 x 2 コース(CPA1,200 群)、CPA 1,200 mg/m²、3 週間隔 x 4 コース(CPA2,400 群)を併用する 3 群(2,305 例)の第 III 相試験では、CPA の 1 回投与量を 600 mg/m²以上増量しても、無増悪生存期間(5 年無増悪生存率は、それぞれ、62%、60%、および 64%、CPA 600 vs 1,200:p=0.48、CPA 600 vs 2,400:p=0.48)、および生存期間(5 年生存率は、それぞれ、78%、77%、および 77%、CPA 600 vs 1,200:p=0.98、CPA 600 vs 2,400:p=0.86)の延長は認められなかった(J Clin Oncol 15:1858, 1997)。さらに、DOX 60 mg/m²、3 週間隔 x 4 コースに加えて、CPA 1,200 mg/m² x 4 コース、CPA 2,400 mg/m² x 2 コース、CPA 2,400 mg/m² x 4 コースを併用する 3 群(2,548 例)の第 III 相試験が行われたが、CPA 増量による治療効果の向上は認められなかった(J Clin Oncol 17:3374,1999)。なお、乳癌の術前、あるいは術後における AC 療法について、4 コースを越える治療コース数に関する比較試験は行われていない。

以上の検討より、現時点では、乳癌の術後化学療法における AC 療法の標準的な用法・用量は、DOX 60 mg/m² および CPA 600 mg/m²、3 週間隔を 4 コースと判断される。

乳癌の術後化学療法における Ccyclophosphamide (CPA)の投与量について

乳癌の術後化学療法の標準的レジメンであるAC(Doxorubicin(DOX)/CPA)療法におけるCPAの投与量について、stage II、腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後に、DOX 60 mg/m²、3週間隔x4コースに加え、CPA 600 mg/m²、3週間隔 x4コース(CPA600群)、CPA 1,200 mg/m²、3週間隔 x2コース(CPA1,200群)、CPA 1,200 mg/m²、3週間隔 x4コース(CPA2,400群)を併用する3群(2,305例)の第III相試験では、CPAの1回投与量を600 mg/m²以上増量しても、無増悪生存期間(5年無増悪生存率は、それぞれ、62%、60%、および64%、CPA 600 vs 1,200:p=0.48、CPA 600 vs 2,400:p=0.48)、および生存期間(5年生存率は、それぞれ、78%、77%、および77%、CPA 600 vs 1,200:p=0.98、CPA 600 vs 2,400:p=0.86)の延長は認められなかった(J Clin Oncol 15:1858, 1997)。さらに、DOX 60 mg/m²、3週間隔x4コースに加えて、CPA 1,200 mg/m² x4コース、CPA 2,400 mg/m² x2コース、CPA 2,400 mg/m² x4コースを併用する3群(2,548例)の第III相試験が行われたが、CPA増量による治療効果の向上は認められなかった(J Clin Oncol 17:3374,1999)。なお、乳癌の術前、あるいは術後におけるAC療法について、4コースを越える治療コース数に関する比較試験は行われていない。以上の検討より、現時点では、乳癌の術後化学療法におけるAC療法の標準的な用法・用量は、DOX 60 mg/m²およびCPA 600 mg/m²、3週間隔を4コースと考えられている。

また、乳癌の術後化学療法におけるCPAとEpirubicin(EPI)の併用については、腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした6コースのCEF療法(CPA 500 mg/m²、および5-fluorouracil(5-FU) 500 mg/m²、3週間隔投与)におけるEPI1回投与量50(278例)と100 mg/m²(268例)の比較試験では、5年無再発生存率、および生存率は、それぞれ、CEF50群54.8%、および65.3%、CEF100群66.3%(p=0.03)、および77.4%(p=0.007)で、CEF100群が有意に優れていた。さらに、腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした6コースのCMF療法(255例)と8コースのEC60(EPI 60 mg/m²/CPA 500 mg/m²、3週間隔投与、267例)、およびEC100(EPI 100 mg/m²/CPA 830 mg/m²、3週間隔投与、255例)の比較試験(J Clin Oncol 19:3103,2001)では、EC100群とCMF群の無再発生存期間、および生存期間に有意な差は認められなかった(3年無再発生存率:EC100群80%、CMF群78%、p=0.8、および3年生存率:EC100群92%、CMF群91%、p=0.87)。一方、EC60群はEC100群と比較して、無再発生存期間、および生存期間が劣っていた(3年無再発生存率:EC100群80%、EC60群72%、p=0.04、および3年生存率:EC100群92%、EC60群89%、p=0.05)。また、これらの比較試験では、EPIの1回投与量を増量することにより骨髄抑制、悪心・嘔吐、および粘膜炎の頻度、および重篤度が高くなることが示されたが、EPI 100 mg/m²の治療コンプライアンスが低用量と比べて特に劣っていなかった。今まで行われた臨床試験の結果より、CEF療法の標準的な用法・用量はCPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²(1日目投与)、3週間隔投与であり、さらにEC療法の標準的な用法・用量はEPI 100 mg/m²/CPA 600 mg/m²(1日目投与)と考えられる。

乳癌の術前、あるいは術後におけるEPIの1回投与量が100 mg/m²のCEF、およびEC療法について、治療コース数に関する比較試験は行われていない。乳癌術後に対するAC療法x4コ

ースとCMF療法 x 6 コースの比較試験(J Clin Oncol 8: 1483, 1990、J Clin Oncol 19: 931, 2001)、およびCEF療法とCMF療法の比較試験(J Clin Oncol 16:2651, 1998)、および転移性乳癌に対するDOXとEPIの比較試験(J Clin Oncol 6: 679, 1988、J Clin Oncol 6:976, 1988、J Clin Oncol 9:2148, 1991)より、乳癌に対してEPIはDOXとほぼ同等の効果を有していると考えられること、より、乳癌術後に対するCEF、およびEC療法の標準的コース数は 4~6 コースと考えられる。

以上の検討より、現時点では、乳癌の術後化学療法におけるEC療法：EPI 100 mg/m²およびCPA 600 mg/m²(1 日目投与)、3 週間隔投与、およびCEF療法：CPA 500 mg/m²、EPI 100 mg/m² および 5-FU 500 mg/m²(1 日目投与)、3 週間隔投与、それぞれ、4~6 コースが標準的な用法・用量と判断される。