

抗がん剤報告書：エピルビシン（乳癌 EC 療法、CEF 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エピルビシン / シクロホスファミド併用療法（EC 療法）あるいはシクロホスファミド / エピルビシン / フルオロウラシル併用療法（CEF 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	エピルビシン 1回 100 mg/m^2 、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	<p>EC 療法</p> <p>エピルビシン 100 mg/m^2</p> <p>シクロホスファミド 600 mg/m^2</p> <p>3週間隔投与、4～6コース反復</p> <p>CEF 療法</p> <p>シクロホスファミド 500 mg/m^2</p> <p>エピルビシン 100 mg/m^2</p> <p>フルオロウラシル 500 mg/m^2</p> <p>3週間隔投与、4～6コース反復</p> <p>なお、エピルビシンの投与量は年齢、症状により適宜減量する。</p>

2．公知の取扱いについて

無作為化比較試験等の公表論文

1) Levine, MN, Bramwell, VH, Pritchard, KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 16:2651, 1998

<p>2) French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. J Clin Oncol 19:602, 2001</p> <p>3) Piccart, MJ, Di Leo, A, Beauduin, M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 19:3103, 2001</p>
<p>教科書</p> <p>1) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the breast, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, p893, 2004</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 cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 352:930, 1998</p> <p>2) Hortobagyi GN. Drug Therapy: Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 339:974, 1998</p> <p>3) Shapiro CL, Recht A. Drug Therapy: Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 344:1997, 2001</p>
<p>学会又は組織・機構の診療ガイドライン</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>4) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. v.3.2003. http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html</p>
<p>総評</p> <p>乳癌の術前あるいは術後化学療法におけるECおよびCEF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、4～6コースおよび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、4～6コース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ECおよびCEF療法の有効性並びに安全性は医学・薬学上公知であると考えられる。</p>

- 1) 乳癌の術後化学療法において、従来のCMF療法との第III相比較試験結果より、EC療法、およびCEF療法は、CMF療法と比較して無増悪生存期間、および生存期間に有意な差は認められなかった(J Clin Oncol 14:35, 1996、J Clin Oncol 19:3103, 2001、J Clin Oncol 19:931, 2001)。また、乳癌に対するCEF療法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 19:4224, 2001)。さらに、乳癌術後のEC、およびCEF療法におけるEPIの用量を検討した比較試験では、低用量と比較してEPIの1回投与量が100 mg/m²の治療成績が優れていた(J Clin Oncol 19:3103, 2001、J Clin Oncol 19:602, 2001)。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、4~6コースおよび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、4~6コースの有効性は認められると考えられる。
- 2) 用法・用量がEC療法：EPI 100 mg/m²/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、5-FU 500 mg/m²(1日目投与)、3週間隔投与の主な有害事象は、悪心・嘔吐、脱毛、粘膜炎、貧血および白血球減少である。また、亜急性の毒性として心不全が認められる。国内におけるCEF療法の安全性の検討報告等により、国内においても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、粘膜炎さらに心不全に十分な注意を払い、EC、あるいはCEF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、閉経前乳癌の術後化学療法におけるシクロホスファミド/エピルピシン/フルオロウラシル療法とシクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル療法の第III相比較試験 (NCIC-CTG trial: J Clin Oncol 16:2651, 1998)

カナダの臨床試験グループである National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG) により、閉経前、あるいは閉経への移行期の乳癌で、腋窩リンパ節郭清と乳房切除、あるいは部分切除の術後で、腋窩リンパ節転移陽性例にシクロホスファミド (CPA)/エピルピシン (EPI)/フルオロウラシル (5-FU) x 6 コース (CEF 群)、および CPA/メトトレキサート (MTX)/フルオロウラシル併用 (CMF 療法) x 6 コース (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再発生存期間であった。無作為化にあたり、層別化因子は、術式 (乳房切除、部分切除)、ホルモン受容体状況 (エストロゲン受容体 (ER) あるいはプロゲステロン受容体 (PgR) 10、両者ともに 10 未満、不明)、および腋窩リンパ節転移個数 (1~3 個、4~10 個、> 10 個以上) であった。なお、心疾患の既往を有する症例は除外されていた。

閉経前、あるいは閉経への移行期は、正常な月経周期を有する、無月経の期間が 1 年未

満、血中のホルモン検査にて卵巣機能が保たれている、無月経の期間が1~3年間で52歳未満、あるいは56歳未満で子宮摘出のみを受けた症例のいずれかに該当すると定義されていた。

本試験における無再発生存期間は、無作為割付後から何らかの再発までの期間とされていた。局所の乳房再発とは、温存術後の乳房内再発、局所の胸壁再発とは、上端は鎖骨、下端は剣状突起の高さ、正中線、および後腋窩線で囲まれた範囲内の皮膚、あるいは皮下転移を示し、領域再発とは、同側の腋窩、鎖骨上、および傍胸骨リンパ節転移への再発と定義されていた。遠隔転移とは、乳房内、局所胸壁局所、および領域再発以外の遠隔部位への再発と定義されていた。また、対側乳房癌の発生は2次がんと定義されていた。対側乳癌、2次がん、あるいは乳癌以外の死亡例はその時点で、打ち切り例として扱われた。

それぞれの治療群の用法・用量は、CEF療法：CPA 1日投与量 75 mg/m²、経口、1から14日目まで投与、EPI 1回投与量 60 mg/m²、1および8日目投与、5-FU 1回投与量 500 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。CMF療法の用法・用量は、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。

CEF群では、cotrimoxazole 4錠/日の内服による抗生剤の予防投与を化学療法中に行った。cotrimoxazole に不耐例には、norfloxacin 800mg/日、あるいはciprofloxacin 1000mg/日を投与した。化学療法中は、血算の採血を週1回行った。Colony-stimulating factor (CSF) の投与は許容されていなかった。CEF療法における減量は、1日目の好中球数 1,500/mm³ 以上、および血小板数 100,000/mm³ 以上で、当該コースの最低値が好中球数 2000/mm³ 以上、および、血小板数 50,000/mm³ 以上の場合は前コースの1日目と同一の用量で投与、1日目の好中球数 1,500/mm³ 以上、および血小板数 100,000/mm³ 以上で、各コースの最低値が好中球数 2000/mm³ 未満、または、血小板数 50,000/mm³ 未満、または好中球減少性発熱を来した場合は、前コースの1日目の75%用量で投与、1日目の好中球数 1,500/mm³ 未満、または血小板数 100,000/mm³ 未満の場合、投与を1週間延期した後に、好中球数 1,500/mm³ 以上、および血小板数 100,000/mm³ 以上なら、当該コースの最低値によって、あるいはと同様に投与量を変更、8日目の好中球数 1,500/mm³ 以上、および血小板数 100,000/mm³ 以上なら、1日目と同一の用量で投与、8日目の好中球数 1,000~1,499/mm³、および血小板数 100,000/mm³ 以上なら、1日目の75%用量で投与、8日目の好中球数 1,000/mm³ 未満、または血小板数 100,000/mm³ 未満なら、8日目の投与を行わない、と規定されていた (Eur J Cancer 29A: 37, 1993)。

乳房部分切除を受けた症例は化学療法終了後に温存乳房に対する放射線照射を受けた (50 Gy/25fraction)。腋窩への照射や乳房切除後の胸壁照射は禁止されていた。乳房部分切除後に切除断端に腫瘍細胞の残存を顕微鏡的に認めた場合は、再切除、それが不可能であれば腫瘍残存部位に放射線の追加照射を行った。Tamoxifen (TAM)、prednisone、あるいは

はその他のホルモン剤の投与は行われなかった。

1989年12月から1993年7月までに716例が試験に登録され、CMF群360例、およびCEF群356例が割り付けられた。6例が不適格で、CMF群1例(術後10週以上経過後に無作為化割付が行われた)、およびCEF群5例(1例:乳房切除後の切除断端陽性、1例:肉眼で確認可能な腋窩腫瘍、1例:術後10週間以上経過後に無作為割付が行われた、1例:遠隔転移あり、1例:長期間のprednisone投与が必要)。解析対象は、治療を受けたCMF群359例、CEF群351例であった。1例はfollow-upを行うことができなかった。

患者背景は以下のとおりであった。

	CMF群(N=359)	CEF群(N=351)
年齢(歳)		
29	6	4
30-39	77	86
40-49	215	205
50	61	56
腋窩リンパ節転移個数		
1-3	218	215
4-10	117	114
>10	24	22
ER level		
<10	100	106
10	212	206
術式		
乳房切除	176	169
部分切除	183	182
腫瘍病期		
T1	139	126
T2	175	193
T3	42	25

プロトコールで規定された6コースの治療を完了した症例は、CMF群349例、およびCEF群339例であった。6コース施行例における薬剤の総投与量平均値は、MTX 469.8 mg/m²(予定量480 mg/m²)、EPI 607.9 mg/m²(予定量720 mg/m²)であった。減量を行ったコース数は、CEF群541コース、およびCMF群198コースであった。薬剤のdose-intensity平均値は、MTX 0.88±0.14、EPI 0.77±0.15であった。

観察期間中央値が59ヶ月の時点で、5年無再発生存率は、CMF群53%、およびCEF群63%でCEF群が有意に優れていた(p=0.009)。初再発部位は、CMF群、およびCEF群でそれぞれ、乳房内のみ:4.7%、および4.3%、胸壁のみ:4.2%、および5.1%、領域リンパ節のみ:7.8%、および5.1%、遠隔転移のみ:27.6%、および20.2%、複数部位に再発:2.8%、および2.8%であり、両群で再発部位の頻度に有意な差は認められなかった。5年生存率は、CMF群70%、およびCEF群77%で、CEF群が有意に優れていた(p=0.03)。

National Cancer Institute Common toxicity criteriaにて評価された有害事象の頻度、および程度を以下に示す。

CMF 群 (359 例)	Grade 0	1	2	3	4
悪心	17.0	58.4	21.4	3.1	0
嘔吐	58.2	23.4	14.2	3.3	0.8
下痢	52.4	36.2	9.2	1.9	0.3
粘膜炎	47.6	36.5	13.9	1.9	0
脱毛	15.9	43.7	33.7	6.7	0
無月経	57.4	42.6	0	0	0
好中球減少	3.9	6.1	11.7	37.6	40.7
血小板減少	48.7	42.6	5.0	3.1	0.6
白血球減少	1.9	8.4	29.2	51.8	8.6
CEF 群 (351 例)					
悪心	7.1	41.6	37.9	12.8	0.6
嘔吐	31.3	26.8	30.5	9.4	2.0
下痢	63.8	26.8	8.5	0.9	0
粘膜炎	18.5	34.8	34.5	11.7	0.6
脱毛	0.9	1.4	55.6	42.2	0
無月経	49.0	51.0	0	0	0
好中球減少	0.6	0.6	1.1	8.0	89.7
血小板減少	15.1	62.4	13.1	8.0	1.4
白血球減少	0.3	0.6	5.1	44.2	49.9

CEF群がCMF群より高い頻度で認められた有害事象は、悪心、嘔吐、粘膜炎、および脱毛であった。CMF群、およびCEF群の最低値中央値は、白血球数 1,700/mm³、および 1,000/mm³、好中球数 600/mm³、および 140/mm³であった。入院を必要とする好中球減少性発熱の頻度は、CMF群 1.1%、およびCEF群 8.5%であった。うっ血性心不全をCMF群 1例に認めた。2次がんについて、CEF群 4例に骨髄性白血病、1例にリンパ球性白血病を認め、固形癌は、CEF群 3例(卵巣癌、非小細胞肺癌、原発不明癌、各 1例)、CMF群 1例(膀胱癌)であった。

**(b) 予後不良因子をもつ腋窩リンパ節転移陽性の乳癌の術後化学療法におけるエピルピシ
ンを含むレジメンの用量検討の第 III 相比較試験 (French Adjuvant Study Group 05
Randomized Trial: J Clin Oncol 19:602, 2001、J Clin Oncol 22:3070, 2004)**

フランスの臨床試験グループにより、18~64歳で、閉経前、あるいは閉経後の乳癌で、腋窩リンパ節郭清と乳房切除、あるいは部分切除の術後で、腋窩リンパ節転移陽性例にCEF療法(CPA 500 mg/m²、EPI 50 mg/m²、5-FU 500 mg/m²、3週間隔投与)x 6コース (CEF50群)とCEF療法(EPI 100mg/m²、その他はCEF50と同じ) x 6コースの第III相無作為化比較試験が行われた。腋窩リンパ節陽性例とは、転移個数 4個以上、あるいは 1~3個で組織学的

grade2 以上、ER/PgR陰性の症例を対象としていた。また、左室の駆出率が 50%以上の症例を対象とした。なお、術後 43 日以上経過した症例は除外された。

本試験の主要評価項目は無病生存期間、および生存期間であった。本試験における無病生存期間は、無作為割付の時点から局所、領域、あるいは遠隔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。また、対側乳房癌の発生は 2 次がんと定義されていた。生存期間は、無作為割付の時点から原病、あるいは原病以外の死亡と定義されていた。本試験の統計解析は、Pharmacia & Upjohn と試験と独立した生物統計家、双方により盲検化されて実施された。

次コースの投与開始規準は、投与予定日に顆粒球が $2,000/\text{mm}^3$ 以上、および血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上を満たすことと規定されており、その規準を満たさなければ治療を 1 週間延期した。また、次コース治療開始予定日よりその規準までに 3 週間を越えても回復しない場合には治療を中止した。血清ビリルビンが $35 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ の場合は、EPI の 1 回投与量を 50% に減量し、 $50 \mu\text{mol/L}$ を越える場合には治療を中止した。

閉経後症例には、化学療法開始時より TAM 30mg/日を 3 年間投与した。ホルモン受容体が陰性の場合には、TAM 投与の有無は主治医の判断に任されたが、その方針は各施設内で統一された。乳房切除例では、胸壁、鎖骨上、内胸リンパ節領域、および腋窩に放射線照射を行った ($50\text{Gy}/25\text{Fr}$)。乳房温存例では、温存乳房 ($55\text{Gy}/27\text{Fr}$)、胸壁、鎖骨上、内胸リンパ節領域、および腋窩 ($50\text{Gy}/25\text{Fr}$) に放射線照射を行った。

1990 年 4 月から 1993 年 7 月までに 565 例が試験に登録された。不適格例は 20 例で、評価対象例数は以下のとおりであった。

	CEF50	CEF100
無作為割付例	289	276
不適格、および評価不能例		
転移例	13	5
非乳癌例	0	2
追跡不能例	5	3
治療未施行	6	5
安全性評価例	278	268
有効性評価例	271	266

両群の患者背景は以下のとおりであった。

	CEF50 (289 例)	CEF100 (276 例)
年齢平均値	50.4 (25 - 66)	50.8 (23 - 68)
閉経状況		
前	147	127
後	133	143
不明	9	6
術式		
温存術	126	134

乳房切除術	155	136
不明	8	6
腫瘍病期 T0/T1/T2	210	210
T3/T4	66	51
Tx	13	15
病理腫瘍径< 20mm	70	76
20mm	203	186
不明	16	14
組織学的 grade 1	13	18
2	113	108
3	125	119
不明	38	31
腋窩リンパ節転移数 1 - 3	52	46
4 - 10	180	176
> 10	49	49
不明	8	5
ER 状況 陽性	139	147
陰性	115	107
不明	35	22
PgR 状況 陽性	146	150
陰性	109	104
不明	34	22

主な逸脱は、年齢 65 歳以上(9 例)、腋窩リンパ節転移 4 個未満でホルモン受容体陽性(14 例)、登録時顆粒球 2,000/mm²未満(6 例)、左室駆出率 50%未満(11 例)、心電図異常(4 例)、術後から治療開始までの期間が 42 日を越える(19 例)、および許容された以外の治療を実施(6 例)であった。内分泌療法に関する逸脱は、LH RH agonist併用(10 例)、閉経後例でTAM未投与(19 例)、および閉経前例でTAM投与(24 例)であった。ホルモン受容体陰性、閉経後 94 例のうち、70 例がTAM投与を受けており、両治療群で偏りは認められなかった。

化学療法を受けた 546 例のうち、それぞれの群の平均治療コース数は、CEF50 群(278 例)5.9、およびCEF100 群(268 例)5.85 であった。28 例が途中で治療を中止した(CEF50 群 12 例、およびCEF100 群 16 例)。その理由は、患者拒否 7 例、非血液毒性 7 例、心毒性 4 例、遷延する好中球減少 1 例、乳癌の進行 1 例、当初存在した転移巣が後に判明 1 例、死亡 2 例(脳虚血発作 1 例、胸膜病変 1 例)、catheter obstruction 1 例、交通事故 1 例、および理由不明 3 例であった。EPI総投与量の平均値は、CEF50 群 298.2 mg/m²(予定量 300 mg/m²)、およびCEF100 群 589.8 mg/m²(予定量 600 mg/m²)であった。

観察期間中央値が 67 ヶ月の時点で、5 年無再発生存率は、CEF50 群 54.8%、および CEF100

群 66.3%で、CEF100 群が有意に優れていた(p=0.03)。初再発部位は、CEF50 群、および CEF100 群それぞれ、乳房内のみ 3.7%、および 3.0%、軟部組織のみ 1.1%、および 0.7%、領域リンパ節のみ 2.6%、および 1.1%、遠隔転移のみ 24.3%、および 24.4%、複数部位に再発 13.6%、および 7.9%であり、両群で再発部位の頻度に有意な差は認められなかった。5年生存率は、CEF50 群 65.3%、および CEF100 群 77.4%で、CEF100 群が有意に優れていた(p=0.007)。乳癌再発前の死亡例は、CEF50 群 9 例(2次がん 5 例(大腸癌 2 例、胃癌 1 例、鼻腔 cylindroma 1 例、急性白血病 1 例)、心筋梗塞 1 例、脳虚血発作 1 例および原因不明 2 例)、および CEF100 群 6 例(2次がん 2 例(膵癌 1 例、急性白血病 1 例)、脳虚血発作 1 例、自殺 2 例、心筋の前中隔の壊死 1 例)であった。

WHO の判定基準による有害事象の頻度、および重篤度を示す。

	CEF50 (278 例)	CEF100 (268 例)
好中球減少	Grade 0	123
	Grade 1/2	118
	Grade 3/4	30
	評価不能例	7
貧血	Grade 0	240
	Grade 1/2	30
	Grade 3	0
	評価不能例	8
悪心・嘔吐	Grade 0	41
	Grade 1/2	167
	Grade 3/4	63
	評価不能例	7
粘膜炎	Grade 0	250
	Grade 1/2	21
	Grade 3/4	0
	評価不能例	7
脱毛	Grade 0	67
	Grade 1/2	143
	Grade 3	53
	評価不能例	15
感染	Grade 0	228
	Grade 1/2	43
	Grade 3	0
	評価不能例	7

好中球減少と貧血の頻度は CEF50 群で有意に少なかった。CEF100 群で 9 例に grade3 の感

染を認め(好中球減少性発熱 7 例、膣炎 1 例、感染巣不明の感染 1 例)、うち 2 例は治療コース毎に CSF 投与を受けた。また、CEF50 群で少なかった有害事象は、重篤な悪心・嘔吐、粘膜炎、および脱毛であった。その他の grade3/4 の有害事象は CEF50 群 2 例、および CEF100 群 4 例に認めた(grade3 無力感 3 例、grade3/4 注射部位の漏出による皮膚障害 3 例)。治療関連死亡は認められなかった。

化学療法中に 13 例の心臓に関する異常を認めた(CEF50 群 6 例、CEF100 群 7 例)。うち、3 例で治療の中断を必要とする grade2 の事象を認めた(CEF50 群:心電図上左室肥大を来した 1 例、CEF100 群:臨床症状はないが左室駆出率が 68 から 45%へ減少した 1 例、左室駆出率が 41%となった 1 例)。また、10 例で慢性心毒性を認めた(CEF50 群 6 例、CEF100 群 4 例)。2 例は手術後の化学療法のみを受けていた(EPI 総投与量 300 mg/m²を受けた 17 ヶ月後に心筋梗塞で死亡 1 例、EPI 総投与量 577 mg/m²を受けた 63 ヶ月後に左室駆出率が 44 から 20%へ減少した 1 例)。8 例は転移性乳癌に対する化学療法後に慢性心毒性を認め(CEF50 群 5 例、CEF100 群 3 例)、うち 3 例はdoxorubicin(DOX)、3 例はmitoxantrone、2 例は転移例に対する 1 次化学療法としてEPIを受けていた。これら 8 例は、左室駆出率の減少とうっ血性心不全を来し、1 例はmitoxantroneの総投与量 100mg/m² のmitoxantroneを受けた後に心不全にて死亡、5 例は原病の進行にて死亡し、2 例は心機能が正常に回復した。さらに、無再発の 150 例(CEF50 群 65 例、CEF100 群 85 例)を対象に心機能に関する長期follow-upが行われた(J Clin Oncol 22:3070, 2004)。観察期間中央値が 102 ヶ月の時点で、CEF100 群 85 例中 5 例が左室駆出率 50%未満であり、うち 2 例は化学療法に関連性ありと考えられる心不全を来した。無症候性の左室機能異常をCEF50 群 65 例中 1 例(grade1)、およびCEF100 群 85 例中 18 例(grade 1/2:9/9 例、うち 8 例は化学療法に関連性ありと判定)に認めた。

37 例に 2 次がんを認めた。対側乳癌の発症は 21 例であった(CEF50 群 14 例、CEF100 群 7 例)。急性白血病を 2 例で認めた(CEF50 群 1 例で急性リンパ球性白血病、CEF100 群 1 例で急性骨髄性白血病)。固形癌を 14 例に認めた(CEF50 群 7 例、CEF100 群 7 例、子宮体癌 3 例(TAM 投与例)、大腸・直腸癌 3 例、膵癌 1 例、胃癌 1 例、肺癌 1 例、膀胱癌 2 例、基底細胞癌 1 例、鼻腔 cylindroma1 例、頬部 histiocytoma1 例)。

(c) 腋窩リンパ節転移陽性、閉経前乳癌の術後化学療法における 2 用量のエピルピシン/シクロホスファミド療法とシクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル療法の第 III 相比較試験(J Clin Oncol 19:3103, 2001)

ベルギーのJules Bordet Instituteを中心とする多施設により、70 歳以下腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後症例を対象に、EC療法(EPI 60 mg/m²、CPA 500 mg/m²、3 週間隔)x 8 コース (EC60 群)、EC療法(EPI 100 mg/m²、CPA 830 mg/m²、3 週間隔投与)x 8 コース (EC100 群)、CMF療法 x 6 コースの第III相無作為化比較試験が行われた。CMF療法の用法・用量は、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。左室駆出率は正常範囲内の症例を対象とした。なお、術後と試験治療群への割付日との間隔が30日を越えた症例は除外された。無作為化にあたり、層別化因子は、施設、閉経状況(前後)、および腋窩リンパ節転移個数(1~3個、4個以上)であった。

次コースの投与開始規準は、投与予定日に白血球数が $3,500/\text{mm}^3$ 以上、および血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上を満たすことと規定されており、その規準を満たさなければ治療を1週間延期した。また、次コース治療開始予定日よりその規準までに2週間を越えても回復しない場合には次コースの各薬剤の投与量を20%減量した。CMF療法の8日目に白血球数が $2,500/\text{mm}^3$ 以上で $3,500/\text{mm}^3$ 未満、あるいは、血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 以上で $100,000/\text{mm}^3$ 未満ならば、各薬剤の投与量を50%減量した。さらに、CMF療法の8日目に白血球数が $2,500/\text{mm}^3$ 未満、あるいは、血小板数が $75,000/\text{mm}^3$ 未満ならば、8日目の投与を中止した。Colony-stimulating Factor投与は許容されていなかった。前コースでgrade 3あるいは4の非血液毒性が認められた場合には、次コースの各薬剤の投与量を20%減量した。EC療法群では、左室駆出率が少なくとも15%以上減少、あるいは正常値より10%以上減少した場合には、次コースのEPI投与を中断した。左室駆出率は治療前、4、および7コース後、治療開始より12ヶ月後に計測された。

閉経後でERが陽性、あるいは不明例にはTAM 40mg/日を5年間で内服した。TAMは各群の化学療法の最終コース開始と同時に始められた。乳房温存術後、あるいは乳房切除後で各施設のガイドラインに沿って適応と見なされる症例には、化学療法終了後に放射線治療を行った(乳房、鎖骨上、胸壁、および傍胸骨リンパ節領域には、50Gy/25fraction照射、乳房温存の場合には腫瘍切除部位に10Gy追加照射)。

本試験では、CMF群と比較してEC100群は5年無再発生存率を20%向上させるという仮説が立てられた。CMF群の5年無再発生存率を60%とし、type I error 0.05、type II error 0.20にて必要症例数を算出すると各群86例であった。腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後に対するanthracycline系薬剤とCMF療法の比較試験結果が公表された後(J Clin Oncol 8:1483,1990、J Clin Oncol 9:1124, 1991)、anthracine系薬剤の治療成績がCMF療法に有意に優れてはいなかったことを踏まえて、1991年に本試験のsteering committeeは仮説をCMF群と比較してEC100群は5年無再発生存率を12%向上させることに変更した。変更した仮説に従って症例数を算出すると各群250例であった。症例数の増加を避けるためにCMF群とEC60群の比較を行うための症例数の算出は実施しなかった。

本試験における無病生存期間は、無作為割付の時点からいずれかの再発、2次がん、死亡を最初に認めるまで、あるいは最終の追跡日までの期間と定義されていた。局所の乳房再発とは、温存術後の乳房内再発、局所の胸壁再発とは、上端は鎖骨、下端は剣状突起の高さ、正中線、および後腋窩線で囲まれた範囲内の皮膚、あるいは皮下転移を示し、領域再発とは、同側の腋窩、鎖骨上、および傍胸骨リンパ節転移への再発と定義されていた。遠隔転移とは、乳房内、局所胸壁局所、および領域再発以外の遠隔部位への再発と定義されていた。また、対側乳癌の発生は2次がんとして定義されていた。生存期間は、無作為割付の

時点からいずれかの死亡、あるいは追跡不能となった日と定義されていた。

なお、本試験は、一部 Pharmacia-Upjohn の support を受けていた。

1988年3月から1996年12月までに804例が試験に登録された。27例が不適格であった(病期診断が不適切:CMF群7例、EC60群2例、EC100群5例、心機能あるいは骨髄機能が不適格:各群1例ずつ、その他の適格規準逸脱:CMF群2例、EC60群1例、EC100群2例、治療開始前に同意撤回:CMF群2例、EC60群1例、EC100群2例)。

適格777例の患者背景を示す。

	CMF (255 例)	EC60 (267 例)	EC100 (255 例)
年齢中央値	49 (26 - 70)	49 (25 - 68)	49 (28 - 66)
閉経状況(%) 前	56	58	59
後	44	42	41
術式(%) 温存術	33	37	36
乳房切除術	67	63	64
病理腫瘍径(%) 2cm	39	40	43
>2cm	39	36	35
不明	22	24	22
腋窩リンパ節転移数(%)			
1 3	59	59	61
4	41	41	39
ER 状況(%) 陽性	58	52	54
陰性	26	31	29
不明	16	17	17

適格777例における各治療群の relative dose-intensity と治療コース中央値を示す。

	CMF (255 例)	EC60 (267 例)	EC100 (255 例)
Relative dose-intensity 中央値	0.89 (0.03 - 1.13)	0.95 (0.25 - 1.42)	0.90 (0.12 - 1.10)
治療コース数中央値	6	8	8
コース毎症例数			
7 - 8 コース	-	241	204
5 - 6 コース	231	10	22
3 - 4 コース	13	9	18
1 - 2 コース	10	2	6
不明	1	5	5

予定投与量より25%以上減量した用量で少なくとも1コース以上の治療を受けた症例の割合は、CMF群42%、EC60群1%、およびEC100群6%であった。骨髄抑制のためCMF群の8日

目に減量した症例の頻度が高かった。少なくとも 1 回の治療あたり 1 週間以上の投与の延長を必要とした症例の割合は、CMF 群 21%、EC60 群 18%、および EC100 群 19%であった。各群ともに、減量、あるいは投与延期の主な理由は白血球減少の遷延であった。予定の治療コース数を完遂した症例の割合は、CMF 群 90%、EC60 群 84%、および EC100 群 71%であった。治療中止の主な理由は、CMF 群では、消化器毒性(6 例)、および遷延する骨髄抑制(5 例)、EC 群では左室駆出率の減少(EC60 群 21 例、EC100 群 33 例)であった。

放射線治療を受けた症例の割合は、CMF 群 79%、EC60 群 84%、および EC100 群 79%であった。また、TAM を受けた症例の割合、および投与期間中央値は、CMF 群 43%、および 37 ヶ月、EC60 群 40%、および 36 ヶ月、および EC100 群 38%、および 42 ヶ月であった。

WHO の副作用判定基準による各群の grade 3/4 の有害事象の割合を示す。

	CMF (255 例)	EC60 (267 例)	EC100 (255 例)
無力感(%)	3	3	7
悪心(%)	8	25	27
粘膜炎(%)	2	1	3
感染症(%)	1	1	1
脱毛(grade1/2)(%)	20	43	75
うっ血性心不全(%)	-	0.4	1

4 例にうっ血性心不全を認め(EC60 群 1 例、および EC100 群 3 例)、これらの症例のうち 3 例は左胸壁に放射線治療を受けていた。27 例が 2 次がんを発症した(CMF 群 7 例: 対側乳癌 6/大腸癌 1、EC60 群 6 例: 対側乳癌 3/子宮内膜癌 1/悪性黒色腫 1/肺癌 1、および EC100 群 14 例: 対側乳癌 3/急性骨髄性白血病 3/非ホジキンリンパ腫 1/子宮内膜癌 1/肺癌 1/子宮頸部上皮内癌 1/皮膚基底細胞癌 1/甲状腺髄様癌 1/胃癌 1/卵巣癌 1)。EC100 群はその他の治療群と比較して急性骨髄性白血病発症の頻度が高く、それぞれ 3 例の発症時期は、治療の無作為割付日より、それぞれ、21、32、および 57 ヶ月後であった。

各群の観察期間中央値は、それぞれ、CMF 群 58 ヶ月(5~119)、EC60 群 52 ヶ月(7~116)、および EC100 群 56 ヶ月(1~120)であった。各群の 3 年無増悪生存率、および 3 年生存率は、それぞれ、CMF 群 78%、および 91%、EC60 群 72%、および 89%、EC100 群 80%、および 92%であった。

本試験の主要評価項目である CMF 群と EC100 群の無再発生存期間の hazard ratio は 0.96(0.70-1.31)であり、両群間で有意な差は認められなかった(p=0.80)。また、遠隔転移についての無再発生存期間、および生存期間の hazard ratio は、それぞれ、0.97(0.70-1.34、p=0.87)、および 0.97(0.65-1.44、p=0.87)であり、CMF 群と EC100 群で有意な差は認められなかった。これらの解析では、予後因子である術式(乳房切除、温存)、および腋窩リンパ節個数について、各群の割合によって調整した上で解析を行った。なお、不適格 27 例を解析に含めても結果は変わりなかった。

さらに、EC60 群と EC100 群の無再発生存期間、遠隔転移についての無再発生存期間、お

よび生存期間の hazard ratio はそれぞれ、0.73(0.54-0.99、p=0.04)、0.75(0.55-1.02、p=0.06)、および 0.69(0.47-1.00、p=0.05)であり、EC100 群は EC60 群と比較して有意に優れていた。これらの解析では、予後因子である術式(乳房切除、温存)、および腋窩リンパ節個数について、各群の割合によって調整した上で解析を行った。なお、不適格 27 例を解析に含めても結果は変わりなかった。

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, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, p223, 2004)。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み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が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、doxorubicin(DOX)やEPIなどのanthracycline系抗がん剤が術後化学療法に導入された。転移性乳癌に対するEPIとDOXを含む併用化学療法の比較試験(CEF(CPA/EPI/5-FU) vs CAF(CPA/DOX/5-FU: EPIおよびADMの1回投与量はいずれも50 mg/m²、DOX(60 mg/m²) vs EPI(90 mg/m²))では、両群の奏効率、無増悪生存期間および生存期間に有意差は認められず、有害事象の程度も両群で明らかな差は認められなかった(J Clin

Oncol 6: 679, 1988、J Clin Oncol 6:976, 1988、J Clin Oncol 9:2148, 1991)。

EPIを含むレジメンとCMF療法の比較に関して、57歳以下、閉経前、腋窩リンパ節転移陽性乳癌術後に対してCEF1(CPA 600mg/m²、EPI 50 mg/m²、5-FU 600 mg/m²、3週間隔投与) x 8コース(180例) vs classical CMF(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 40 mg/m²、1および8日目投与、5-FU 600 mg/m²、1および8日目投与、4週間隔投与) x 6コース(180例)とCEF2(CPA 600mg/m²、1および8日目投与/EPI 50 mg/m²、1日目投与/5-FU 600 mg/m²、1および8日目投与、4週間隔投与) x 6コース(200例) vs iv-CMF(CPA 600mg/m²、1および8日目投与、MTX 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、4週間隔投与) x 6コース(199例)の第III相比較試験が行われた(J Clin Oncol 14:35, 1996)。この試験結果によれば、CEF1群とclassical CMF群の無増悪生存期間、および生存期間に有意な差は認められなかった(5年生存率: CEF1群 71.5%、classical CMF群 77.7%、p=0.96)。一方、CEF2群はiv-CMF群よりも無増悪生存期間、生存期間は有意に優れていた(5年生存率: CEF2群 86.6%、CMF群 73.8%、p=0.02)。

さらに、閉経前、腋窩リンパ節転移陽性乳癌術後に対して、CEF(CPA 1日投与量 75 mg/m²、経口、1から14日目まで投与、EPI 60 mg/m²、1および8日目投与、5-FU 500 mg/m²、1および8日目投与、4週間隔投与) x 6コース (351例)とclassical CMF x 6コース (359例)の第III相試験が行われた(J Clin Oncol 16:2651, 1998)。CEF群はclassical CMF群と比較して無増悪生存期間、および生存期間が有意に優れていた(5年無再発生存率: CEF群 63%、classical CMF群 53%、p=0.009、および5年生存率: CEF群 77%、classical CMF群 70%、p=0.03)。

また、70歳以下、腋窩リンパ節転移陽性乳癌術後に対して、EC60(EPI 60 mg/m²、CPA 500 mg/m²、3週間隔投与) x 8コース(267例)、EC100(EPI 100 mg/m²、CPA 830 mg/m²、3週間隔投与) x 8コース(255例)、classical CMF x 6コース (255例)の第III相試験が行われた(J Clin Oncol 19:3103, 2001)。EC100群とclassical 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%、classical CMF群 78%、p=0.8、および3年生存率: EC100群 92%、classical 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)。

腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後に対する従来のCMF療法とEPIを含む併用療法の比較試験結果より、EPIを含む併用療法はCMF療法と同等の治療効果を有しているが、一方EPIの投与量が低用量であるとCMF療法より治療効果が劣る可能性が示唆された。腋窩リンパ節転移陽性、あるいは陰性再発高リスクの乳癌術後に対するAC(DOX 60 mg/m²、CPA 600 mg/m²、3週間隔投与) x 4コースとclassical CMF x 6コースの第III相試験では、AC療法の無増悪生存期間、および生存期間はclassical CMF療法と有意な差は認められなかったことが示されており(J Clin Oncol 8:1483, 1990、J Clin Oncol 19:931, 2001)、CMF療法との比較試

験結果より、現時点では、乳癌術後の化学療法において、EPIはDOXと並んでAnthracycline系抗がん剤の中心的役割を担う薬剤と見なされている。

1976年から89年に公表された乳癌術後に対する anthracycline 系抗がん剤を含むレジメン(DOX や EPI)と CMF 療法の第 III 相試験(11 試験、7,250 例)のメタアナリシスでは、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)。このメタアナリシスの結果より、乳癌術後の化学療法において anthracycline 系抗がん剤は従来の CMF 療法に代わり汎用される薬剤となった。

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(DOX/CPA)、CAF療法(CPA/DOX/5-FU)、CEF療法(CPA/EPI/5-FU)、および EC療法(EPI/CPA)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。

最近では、手術可能乳癌の術前に、4コースのAC療法を術前と術後に行う治療を比較した第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、および生存期間に有意な差は認められなかったことが示された(J Clin Oncol 16:2672,1998)。乳癌の術前化学療法は乳房温存率の向上をはかることが可能な治療であり、最近では一般臨床として広く行われるようになった(J Clin Oncol 21:2600,2003)。EPIを含む併用療法では、T1c-3, 4b/N0-1/M0、70歳未満の症例を対象に、4コースのCEF(CPA 600mg/m²、EPI 60 mg/m²、5-FU 600 mg/m²、3週間隔投与)を術前(350例)と術後(348例)に行う治療を比較した第III相試験が行われた(J Clin Oncol 19:4224, 2001)。術前化学療法は術後と比較して、無増悪生存期間、および生存期間に有意な差は認められなかった(術前 vs 術後: 4年無増悪生存率 65% vs 70%(p=0.27)、4年生存率 82% vs 84%(p=0.38))。

現時点では、術前化学療法においても DOX、あるいは EPI を含む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CEF、およびEC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療法との比較試験結果より、CEF療法、およびEC療法におけるEPIの1回投与量 100 mg/m²は最も有効性が高い用量と考えられている。

5 . 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

国内で、乳癌の術前、あるいは術後に EPI を含む併用療法の検討について以下の口頭による発表が行われている。

1) 山口るつ子ら:パクリタキセル+FEC100 療法による乳癌術前化学療法. 日本臨床外科学会雑誌 64 臨増:496,2003

- 2) 向井博文ら :FEC100 に対する副作用対策とセーフティマネージメント. 日本乳癌学会誌,2003
- 3) 久松和史ら :乳癌治療における AC60/600, FEC100 療法の外来投与における認容性. 日本外科学会雑誌 105 臨増:223,2004
- 4) 粉川庸三ら :パクリタキセルと FEC100 順次投与による乳癌術前化学療法の有用性. 日本外科学会雑誌 105 臨増:366,2004

6 . 本剤の安全性に関する評価

乳癌の術後化学療法における EC、および CEF 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。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 19:602, 2001、J Clin Oncol 19:3103, 2001)。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球病などである(N Engl J Med 344:1997, 2001、J Clin Oncol 21:3066, 2003、J Clin Oncol 22:3070, 2004)。

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-FU 500 mg/m²、3 週間隔投与)におけるEPI1 回投与量 50 と 100 mg/m²の比較試験では、CEF100 群(268 例)はCEF50 群(278 例)よりも、頻度が高かった有害事象は、grade 3/4 好中球減少(25.2 vs 11.1%)、貧血(42.4 vs 11.1%)、grade3/4 悪心・嘔吐(34.7 vs 23.3%)、粘膜炎(27.9 vs 7.8%)、感染症(20.6 vs 15.9%)、および脱毛(94.5 vs 74.5%)であった(J Clin Oncol 19:602, 2001)。なお、治療関連死亡は認められなかった。両治療群のコンプライアンスについて、それぞれの群の平均治療コース数は、CEF50 群(278 例)5.9、およびCEF100 群(268 例)5.85 であり、CEF50 群 12 例、およびCEF100 群 16 例で治療を中断した。CEF100 群のコンプライアンスはCEF50 群と比較して不良とは判断できなかった。化学療法中に CEF50 群 6 例、およびCEF100 群 7 例に心毒性を認め、それぞれ 1、および 2 例に治療の中断を必要とするgrade2 の事象を認めた。また、CEF50 群 6 例、およびCEF100 群 4 例に慢性心毒性を認めた。さらに、無再発の 150 例(CEF50 群 65 例、CEF100 群 85 例)を対象に心機能に関する長期follow-upが行われた(J Clin Oncol 22:3070, 2004)。観察期間中央値が 102 ヶ月の時点で、CEF100 群 5 例が左室駆出率 50%未満で、うち 2 例は化学療法に関連性ありと考えられる心不全を来した。無症候性の左室機能異常をCEF50 群 1 例(grade1)、および CEF100 群 18 例(grade 1/2:9/9 例、probable 8 例、doubtful 13 例、possible 9 例と判定)に認めた。この検討より、乳癌術後に 6 コースのCEF療法(CPA 500 mg/m²、EPI 100 mg/m²、5-FU 500 mg/m²、3 週間隔投与)を受けた際には、心機能について長期の経過観察が必要であることが示唆された。

一方、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療法と 8 コースの

EC60(EPI 60 mg/m²、CPA 500 mg/m²、3 週間隔投与)、およびEC100(EPI 100 mg/m²、CPA 830 mg/m²、3 週間隔投与)の比較試験において認められたgrade3/4 の主な有害事象の頻度は、CMF 群(255 例)、EC60 群(267 例)、およびEC100 群(255 例)でそれぞれ、無力感 3、3、および 7%、悪心 8、25、および 27%、粘膜炎 2、1、および 3%、感染 各 1%ずつ、でCMF群と比較してEC 群は悪心の頻度が高かった(J Clin Oncol 19:3103,2001)。EC100 群は、EC60 群と比較して無力感の頻度が高かった。

治療のコンプライアンスについて、各群の治療コース中央値は、CMF 群 6、EC60 群 8、EC100 群 8 コースで、予定治療コース数を完遂した症例は、CMF 群 90%、EC60 群 84%、および EC100 群 71%であった。治療中止の主な理由は、CMF 群では、消化器毒性(6 例)、および遷延する骨髄抑制(5 例)、EC 群では左室駆出率の減少(EC60 群 21 例、EC100 群 33 例)であった。減量、および投与延期の必要な症例は、各群、それぞれ、CMF 群 42%、および 21%、EC60 群 1%、および 18%、EC100 群 6%、および 19%であった。各群ともに、減量、あるいは投与延期の主な理由は骨髄抑制、白血球減少の遷延であった。心毒性は、EC60 群 1 例、EC100 群 3 例にうっ血性心不全を認めた。この試験結果より、EC100 群の治療コンプライアンスは、CMF 療法や EC60 群と比較して不良とは判断できず、骨髄抑制に注意すれば治療コンプライアンスは良好であると考えられる。ただし、心毒性について、治療終了後も長期の経過観察が必要であると判断される。

なお、国内において、国立がんセンター東および中央病院において、70 歳未満の乳癌の術前化学療法において、4 コースのCEF療法(CPA 500 mg/m²、EPI 100 mg/m²、5-FU 500 mg/m²、3 週間隔投与)の安全性の検討を行った(向井博文ら、日本乳癌学会誌,2003、抄録)。薬剤投与前に嘔気対策として、デキサメサゾン 8mg、およびグラニセトロン 3mgを静脈内投与した。また、化学療法投与翌日より、デキサメサゾン 2mg/日、およびドンペリドン 30mg/日を 3 ~ 5 日間経口投与した。2002 年 11 月 ~ 2003 年 5 月までに 26 例(年齢中央値 48 歳、29-64)が治療を受けた。血液毒性(各コース開始時の末梢血数)は、grade 0/1/2/3/4、それぞれ、白血球減少 21/2/2/1/0 例、好中球減少 18/6/1/1/0 例、ヘモグロビン減少 9/13/1/3/0 例であった。また、主な非血液毒性は、grade 0/1/2/3/4、それぞれ、好中球減少性発熱 22/-/-/4/0 例、悪心・嘔吐 1/9/11/5/-例、下痢 21/5/0/0/0 例、食欲不振 13/10/3/0/0 例、口内炎 11/14/1/0/0 例、爪の変化 20/6/0/-/-例、GPT上昇 20/4/1/1/0 例、脱毛 0/0/26/-/-例であった。4 例で悪心・嘔吐のため、EPIの 1 回投与量を 100 から 75 mg/m²へ減量した。有害事象のため、治療の延期(1 から 2 週間)をしたものは 6 例であった(白血球減少 3 例、肝障害 2 例、感冒 1 例)。治療の中止を行ったものはなかった。この検討より、CEF療法(CPA 500 mg/m²、および 5-FU 500 mg/m²、3 週間隔投与)について、海外での有害事象の頻度、および重篤度と相違があるとは判断できず、また骨髄抑制、および悪心・嘔吐に十分注意すれば安全に施行可能であることが示唆された。

Anthracycline系抗がん剤は、心毒性を有する薬剤として知られているが、そのうち主な事象である心不全の発症は総投与量と関連性があり、DOXで 450 ~ 550 mg/m²を越えると頻度

が高くなることが報告されている(Ann Intern Med 91:710, 1979)。心不全を発症する総投与量はEPIではDOXの1.8倍とされ、900~1000 mg/m²を越えると頻度が高くなることが報告されている(Cancer Treat Rev 19:197, 1993)。腋窩リンパ節転移陰性の乳癌術後に対するAC療法(DOX 60 mg/m²、CPA 600 mg/m²、3週間隔投与) x 4コース(986例)における心毒性の発症は、grade 3/4:10/2例、死亡1例を認め、重篤な心毒性の頻度は1%であった(J Clin Oncol 19:931, 2001)。乳癌術後に対するEPI1回投与量100 mg/m²における心毒性の頻度は、CEF x 6コース(11/268例) 4%(J Clin Oncol 19:602, 2001)、EC x 8コース(3/255例) 1%であり(J Clin Oncol 19:3103, 2001)、現時点では、乳癌術後化学療法に対してEPI総投与量が800 mg/m²以下では、EPIの方がDOXよりも心毒性の頻度、および重篤度が高いとは判断できない。ただし、EPIを含む化学療法終了後も心不全症状の発症など心機能についての長期の経過観察が必要と考えられる。特に、乳癌術後にanthracycline抗がん剤を投与後、縦隔や左胸壁に放射線照射を行った症例は心機能異常を来すリスクが高くなることが示唆されており(J Clin Oncol 16:3493, 1998)、放射線治療施行例では特に注意が必要である。

晩期毒性の一つである2次性白血病について、乳癌術後に対する臨床試験において急性白血病の発症頻度はCEF療法(539例、観察期間9年) 2.2%(7例:急性骨髄性白血病5例、急性リンパ球性白血病2例)、CMF療法(678例、観察期間7.4年) 0.4%(1例急性骨髄性白血病)、およびAC療法(231例、観察期間4.9年)1.3%(2例急性骨髄性白血病)であった(J Clin Oncol 21:3066, 2003)。また、乳癌術後に対するAC療法(DOX 60 mg/m²/CPA 600 mg/m²、3週間隔投与) x 4コースの急性骨髄性白血病の頻度は観察期間5年の時点で0.21%と報告されている(J Clin Oncol 21:1195, 2003)。現時点では、乳癌の術前、あるいは術後に行われる化学療法において、晩期毒性である2次性白血病発症のリスクよりも再発予防効果のメリットの方が高いと考えられているが(N Engl J Med 344:1997, 2001)、EPIを含む化学療法後の2次性白血病発症の頻度がCMF療法よりも高いことが示唆される報告も存在するため、心毒性とともに2次性白血病など晩期毒性に十分注意して長期経過観察を行う必要があると考えられる。

以上、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、粘膜炎、および悪心・嘔吐、さらに心毒性や2次性白血病などの晩期毒性にも十分に注意して治療を行ない、さらに心毒性や2次性白血病などの晩期毒性に留意し長期経過観察を行うのであれば、乳癌術前、あるいは術後に対するCEF、およびEC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

乳癌に対するEPIの用量について、転移例に対して、単剤の1回投与量40(75例)、60(66例)、90(64例)、および135 mg/m²(58例)、3週間隔投与の検討が行われた(J Clin Oncol 14:1146, 1996)。各投与群の奏効率、および無増悪生存期間は、それぞれ、20%、および

4.4ヶ月、19.7%、および4.7ヶ月、37.5%、および8.4ヶ月、36.2%、および8.4ヶ月であった。この試験結果より、EPIは1回投与量が40~90 mg/m²の間で治療効果に用量依存性があることが示された。

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-FU 500 mg/m²、3週間隔投与)におけるEPI 1回投与量 50 mg/m²(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。以上より、乳癌の術後化学療法におけるEPIの1回投与量は100 mg/m²が標準的と考えられる。

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週間隔投与と考えられる。乳癌の術後に対するAC療法(DOX 60mg/m²)における検討では、CPAの1回投与量を600 mg/m²以上増量しても治療効果の向上は認められなかった(J Clin Oncol 15:1858, 1997、J Clin Oncol 17:3374, 1999)。これらの試験結果より、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 x6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。

乳癌の術後化学療法における Cyclophosphamide (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。