

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

再発高危険群の乳がんの予後改善を目指した補助療法の研究に関する研究

平成13年度 総括研究報告書 (I～II)

主任研究者 田部井 敏夫

平成14(2002)年 4月

目 次

I. 総括研究報告書

再発高危険群の乳がんの予後改善を目指した補助療法の研究に関する研究 — 1～7

主任研究者

田部井 敏夫 埼玉県立がんセンター 内分泌科 部長
(臨床試験全般の調整と遂行)

分担研究者

1. 高嶋 成光 国立病院四国がんセンター 乳腺外科 院長
(臨床試験全般の調整と遂行)

2. 佐野 宗明 新潟県立がんセンター 乳腺外科 部長
(臨床試験の分担責任者)

3. 池田 正 慶応義塾大学医学部外科 乳腺外科 専任講師
(臨床試験の分担責任者)

4. 辛 栄成 国立大阪病院 乳腺外科 医長
(臨床試験の分担責任者)

5. 安藤 正志 国立がんセンター 中央病院 乳腺・腫瘍内科 医師
(臨床試験の分担責任者)

6. 南 博信 国立がんセンター 東病院 化学療法科 医師
(臨床試験の分担責任者)

7. 藤井 博文 栃木県立がんセンター 化学療法科 医長
(臨床試験の分担責任者)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 8～11

(資料)

データマネージメント業務実施計画書案 (プロトコール) ————— 1～29

総括研究報告書

再発高危険群の乳がんの予後改善を目指した補助療法の研究に関する研究

主任研究者 田部井 敏夫 埼玉県立がんセンター病院 内科第一部長

研究要旨 本邦における乳がんの罹患率は年々増加し、平成 11 年の統計によると人口 10 万人対の年齢階級別罹患率では 45 ～ 49 歳にピークがあり、その値は 104.4 である。また、乳がんの死亡率は、昭和 50 年が 10 万人対で 5.1 であるのに比べ、平成 11 年では 10.5 と約 2 倍となっている。さらに問題なのは、45 ～ 59 歳台の死亡率は胃がん、肺がんを越え、10 万人対 19.4 ～ 29.8 と最も高くなっている。45 ～ 59 歳台の乳がん死亡患者の発症時年齢は 50 歳以下の閉経前と考えられるため、閉経前・閉経期乳がん患者の治療成績の向上が急務の課題である。近年、原発性乳がんの主治療である手術療法はむしろ縮小傾向にあり、一方では的確で強力な補助療法の開発が治癒率の向上に貢献している。つまり手術可能症例の治療成績向上は、外科および放射線療法による局所制御の徹底と同時に、術後補助療法として適切な全身薬物療法の研究が乳がん患者の生存率を改善する。乳がんは、固形がんの中では抗がん剤に対して中等度感受性を示し、また腫瘍細胞がホルモン受容体を有する症例では内分泌療法感受性を有する。したがって、化学療法や内分泌療法に対して高い抗腫瘍効果が期待できる。以上のことから、われわれは閉経前および閉経期内分泌感受性再発高危険群の乳がんの予後改善を目指し、術後補助療法として内分泌療法と化学内分泌療法を無作為に割り付け、無再発生存期間を比較する試験を計画した。すなわち、閉経前および閉経期内分泌感受性再発高危険群の乳がんに対する本邦での標準的治療である内分泌療法（LH-RH analogue / 月 1 回・皮下注 2 年間 + Tamoxifen 20mg / 日・経口 5 年間）と新治療として採用した化学内分泌療法（AC : Doxorubicin 60mg / m² + Cyclophosphamide 600mg / m² を 3 週毎・点滴 4 サイクル、引き続き P : Paclitaxel 175mg / m² を 3 週毎・点滴 4 サイクル + Tamoxifen 20mg / 日・経口 5 年間）を無作為に比較し、5 年無再発生存期間を標準的治療 70 %、新治療 78 % と見込み、化学療法による 8 % の上乗せ効果を検証する試験である。

分担研究者

1. 田部井 敏夫 埼玉県立がんセンター病院 部長
2. 高嶋 成光 国立病院四国がんセンター 院長
3. 佐野 宗明 新潟県立がんセンター部長
4. 池田 正 慶応義塾大学医学部外科 専任講師
5. 辛 栄成 国立大阪病院 医長
6. 安藤 正志 国立がんセンター中央病院 医師

7. 南 博信 国立がんセンター東病院 医師
8. 藤井 博文 栃木県立がんセンター医長

A. 研究目的

閉経前・閉経期内分泌感受性再発高危険群乳がん患者に対する術後補助療法として、内分泌療法と化学内分泌療法の有効性を無再発生存期間で比較する。国内では内分泌療法と化学療法を比較した試験はないが、欧米では閉経前・内分泌感受性乳がんを対象として、内分泌療法と

化学療法の無作為化比較試験が行われている。2000年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) 総会では、閉経前・内分泌感受性乳がんの補助療法で、内分泌療法単独と化学療法の無作為化比較試験の結果が公表され、両者は同等の効果を示した。2001年の St.Gallen 国際乳がん補助療法会議は、現在の閉経前・腋窩リンパ節転移陽性・内分泌感受性乳がんの標準的術後補助療法は、(1)卵巣機能抑制(LH-RH analogue の使用も含む) + Tamoxifen (TAM)、(2)化学療法 + TAM、(3)化学療法+卵巣機能抑制+ TAM、(4)卵巣機能抑制、であると推奨している。一方、海外の臨床試験で、内分泌療法との比較として採用された化学療法のレジメンの多くが CMF(cyclophosphamide+methotrexate+5-FU)であり、現在閉経前乳がんの標準的化学療法となっている anthracycline を含むレジメンでないことが問題点として指摘された。EBCTCG のメタアナリシスでは、10年無病生存期間、10年生存期間はどちらも anthracycline を含むレジメンが CMF より有意に優れていると報告している。また、Cancer and Leukemia Group B は、Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) 群と AC に引き続き Paclitaxel (P) を追加投与する群 (AC → P)との無作為化比較試験で、Paclitaxel の追加効果を示した。以上の背景から、閉経前・閉経期内分泌感受性再発高危険群乳がんの補助療法において、化学内分泌療法として anthracycline と Paclitaxel を含むレジメンが行われれば、内分泌療法単独より再発予防効果が優れる可能性が示唆される。本研究では今後の展開を含めてこのレジメン (AC → P) を新治療として採用した。すなわち、補助化学療法としては最新・最強の治療として認められた AC → P に TAM を加えた化学内分泌療法と本邦での標準的治療とされる内分泌療法 (LH-RH analogue + TAM)との比較により、無再発生存期間と有害事象を総合評価して本邦における閉経前・閉経期内分泌感受性再発高危険群乳がんに対する標準的術後補助療法を確立し、また同時に国際的な議論に終止符を打つことを目的とする。

B. 研究方法

本試験は多施設中央登録臨床第 III 相試験であり、有効性・安全性の評価指標 (エンドポイント) は、

- 1) primary endpoint を無再発生存期間 (RFS)
- 2) secondary endpoints を無病生存期間(DFS)、全生存期間、有害事象とする。

対象となる症例は以下の条件を満たすことが必要である。

- 1) 組織学的診断が得られた原発乳がん(浸潤性乳管がん)
- 2) 閉経前・閉経期女性
- 3) 乳房切除/乳房温存治療手術後
- 4) 腋窩リンパ節転移陽性、あるいはリンパ節転移陰性 (かつ病理学的異型度 2、3) の症例。ただし、sentinel node biopsy 陰性はリンパ節転移陰性とする。
- 5) 原発巣の検索で ER+/PR+あるいは ER+/PR- あるいは ER-/PR+と判定された症例。
- 6) 年齢は 20 歳以上
- 7) 十分な臓器機能を有している症例
- 8) 文書による本人の同意 (Informed Consent) が得られた症例

登録方法

JCOG データセンターへの、電話または FAX による中央登録制とする。登録適格性確認票を記載の上、電話または FAX にてデータセンターからの適格性の確認、割り付けられた治療群の指定を受ける。電話登録の場合は、翌日までに登録適格性確認票を、FAX にてデータセンターへ送付する。

治療の内容

A 群 : Zoladex 3.6mg 月 1 回皮下注 2 年間+ Tamoxifen 20mg / day 5 年間経口投与 (同時投与)

B 群 : Doxorubicin 60mg/m² 静注と Cyclophosphamide 600mg/m² を day1 に静注 3 週毎 4 サイクル → Paclitaxel 175mg / m² day1 に静注 3 週毎 4 サイクル+ Tamoxifen 20mg / day 5 年間経口投与 (化学療法終了後、4 週以内に投与開始)

症例数と集積期間

5年無再発生存期間をA群70%、B群78%と見込み、化学療法による8%の上乗せ効果を検証する。 α エラー0.05(片側)、 β エラー0.20として各群300症例とした。

集積期間は3年、追跡期間は5年とする。登録終了後10年後に最終解析を行う。中間解析は2回(予定登録数の3分の2が登録された時点と症例集積終了時)、追跡解析は登録終了後5年後に行い、最終解析は登録終了後10年後に行う。

研究デザイン

- 1) 参加施設の担当医師は患者の適格性を確認し、患者本人に対して文書を用いた説明を行った上で、本人による同意を得る。
- 2) 同意が得られた後、担当医師は「登録適格性確認票」を用いてJCOGデータセンターへ電話又はFAXで登録する。
- 3) JCOGデータセンターでは適格性の再確認を行い、層別化因子に基づいて無作為化割付を行う。割り付けられた治療群を担当医に連絡するとともに「症例登録確認通知票」をFAXで送付する。
- 4) 担当医は、割り付けられた治療法に従って治療を開始する。
- 5) A群は、Zoladex 3.6mg デポ の皮下注射を月1回、2年間にわたり施行する。同時にTAM 20 mg / day を5年間内服する。
- 6) B群は、AC (DOX : 60 mg/m², CPA : 600 mg / m²) を3週間隔で4サイクル施行し、引き続きPaclitaxel 175mg/m² を3週間隔で4サイクル施行する。化学療法終了後にTAM 20 mg/day を5年間内服する。
- 7) 第1回目の中間解析は、予定登録数の3分の2が登録された時点に行う。
- 8) 第2回目の中間解析は、症例集積が終了した時点で行う。
- 9) 最終登録症例のTAM内服が終了となる登録終了後5年の時点で、追跡解析を行う。
- 10) 登録終了後10年の時点で最終解析を行う。

本試験への参加にあたり、各施設代表者はそ

の施設のIRBにこの実施計画書を提出し、審査を受け、承認を受けることが必要である。各施設代表者は、施設におけるIRBの承認を示す文書のコピーを研究事務局へ一部郵送する。JCOGデータセンターは、研究事務局からの各施設IRBの本研究実施計画書の承認を確認した後、当該施設からの症例登録を開始する。

(倫理面への配慮)

本研究における倫理面への配慮については以下の通りである。本研究のプロトコルはJCOGガイドラインに準拠して作成し、JCOG臨床試験審査委員会の承認を必要とする。研究は、参加各施設の臨床試験審査委員会また倫理審査委員会の承認を得てから開始する。対象患者に対し開示文書にて十分な説明を行い、本人より文書で同意を得る。また、個人情報管理に十分配慮し、直接個人が特定できる情報を用いず、プライバシーの保護を厳守する。

C. 研究結果

本研究の研究期間は平成13年より3年間を予定しており、13年度は研究体制の整備と実施計画書の作成を行った。別添の実施計画書(案)は11指-4(14指-4)を中心に組織されている、JCOGプロトコル検討小委員会の作成支援を受け、JCOG臨床試験審査委員会の第三者的審査を受ける予定である。本研究はJCOGに参加する28施設の乳がんを専門とする乳腺外科、腫瘍内科、病理検査科の医師によって行われる多施設共同試験である。

D. 考察

乳がんの術後補助療法は腋窩リンパ節転移の有無・転移個数、閉経状況、原発巣の病理学的異型度(グレード)、ホルモン受容体の有無、腫瘍の大きさなどに基づいて選択されている。再発高危険群は、全乳がん患者の約80%で、そのうちホルモン感受性が60%と考えられる。閉経前・閉経期女性は卵巣機能が活発で、高い血中エストロゲン濃度が維持されており、ホルモン受容体が存在するにもかかわらず閉経後乳がん患者に比較し内分泌療法は無効である場合

が多い。したがって、内分泌療法感受性患者でも化学内分泌療法が標準的治療とされている一方で、特定の患者群では内分泌療法単独でも有効であるとする説もあり見解の一致をみていなかった。欧米では閉経前・閉経期内分泌療法感受性乳がん患者を対象として、補助療法としての内分泌療法と化学療法をランダム比較する試験が行われその成績が公表されている。ZIPP trial では 2631 例に Zoladex 単独 2 年、Zoladex + Tamoxifen (TAM) 2 年、TAM 単独 2 年、無治療の 4 群比較がなされ、その結果無再発生存期間では Zoladex 投与群が非投与群に比較し優位に優れていたと報告されている (75.2% vs 69.0%; $p=0.001$)。ABC SG-5 trial では、ZIPP trial とほぼ同じ対象群 1045 例に対し、Zoladex 3 年 + TAM 5 年と CMF 6 サイクルのランダム化比較試験を行い、無再発生存期間で Zoladex 3 年 + TAM 5 年が CMF 6 サイクルに比較し有意に優れていたと報告されている ($p=0.03$)。イタリアのグループが行った GROCTA trial からは、卵巣機能抑制 (主として Zoladex) + TAM 5 年と CMF 6 サイクルをランダム化比較し、無再発生存期間、生存期間とも同等であったと報告されている。このように閉経前・閉経期内分泌療法感受性のある乳がんの補助療法については、この数年のうちにエビデンスレベルの高い臨床試験成績に基づき世界的なコンセンサス作りが行われた。2001 年の St.Gallen 国際乳がん補助療法会議においては、内分泌療法単独も標準治療として推奨できるとされた。つまり、腋窩リンパ節転移陽性、閉経前・閉経期内分泌感受性乳がんの標準的な術後補助療法は、1)卵巣機能抑制 (Zoladex の使用も含む) + TAM、2) 化学療法 + TAM、3) 化学療法+卵巣機能抑制 + TAM、4) 卵巣機能抑制のいずれかである。これらはいずれも質の高い臨床試験のエビデンスからコンセンサスの得られた治療法であるが、内分泌単独と化学内分泌療法の無再発生存期間、生存期間などがほぼ同等であっても、有害事象の種類とその程度が大きく異なり、両治療群の優劣性を示すことが困難であるとされ、この 1)~ 4)の治療法が推奨治療とされた経緯がある。例えば

GROCTA trial では、CMF 群の白血球減少は約 50 %に対し、内分泌単独では 10 %以下であった($p<0.0001$)。非血液毒性としての悪心・嘔吐も有意に内分泌療法の頻度が低かった (CMF 62% vs 卵巣機能抑制 + TAM 5%以下 ; $p<0.0001$)。さらに脱毛も CMF 30%、内分泌療法 2%以下で有意に内分泌療法が優れていた。しかし、内分泌療法特有の有害事象として「ほてり」は CMF 5 %以下に対し、内分泌単独療法 30 %と有意に化学療法に頻度が少なく、また不正性器出血は CMF 0 %に対し内分泌単独療法では 35 %と高頻度に認められた。化学内分泌療法と内分泌単独療法では、治療に伴う有害事象・治療期間・医療経済性などさまざまな違いが指摘されている。さらに St.Gallen 国際乳がん補助療法会議では、推奨治療を決定する際に多くの問題点も指摘された。もっとも重要な点は臨床試験で内分泌療法との比較として採用された化学療法のレジメンの多くが CMF(cyclophosphamide + methotrexate + 5-FU)であり、現在閉経前乳がんの標準的化学療法となっている anthracycline を含むレジメンとの比較でないことであった。

Oxford Overview では、2000 年までに報告された大規模な 15 の無作為化比較の臨床試験結果から CMF と anthracycline を含むレジメンとの治療成績のメタアナリシスが行われている。これによれば、10 年無病生存期間では anthracycline を含むレジメンが 61.4 %、CMF が 57.9 %であり、10 年生存期間では anthracycline を含むレジメンが 68 %、CMF が 63.4 %となり、どちらも anthracycline を含むレジメンが CMF より有意に優れている。以上の背景から、閉経前・閉経期内分泌療法感受性のある乳がん患者の補助療法は、現時点では卵巣機能抑制 (Zoladex 使用を含む)+ TAM、あるいは化学療法 + TAM とされているが、化学療法として anthracycline を含むレジメンが行われれば内分泌療法単独より化学内分泌療法が優れる可能性が大である。また 1998 年 Cancer and Leukemia Group B は、腋窩リンパ節転移陽性乳がん 3170 例を対象として

Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) を 3 週間毎に 4 サイクル投与する群と AC 4 サイクルに引き続き Paclitaxel (P) を 3 週間毎に 4 サイクル追加投与する群 (AC → P) との無作為化比較試験の結果を発表した (CALGB 9344)。観察期間中央値 52 ヶ月の時点での解析は、AC → P 群は年間再発率を 14 % 低下させ Paclitaxel の追加効果が認められている (p=0.029)。

以上の背景から、閉経前・閉経期内分泌感受性再発高危険群乳がんの補助療法において、化学内分泌療法として anthracycline と Paclitaxel を含むレジメンが行われれば、内分泌療法単独より再発予防効果が優れる可能性が示唆される。本研究では今後の展開を含めてこのレジメン (AC → P) を新治療として採用した。

本研究は、(1) 対象の中にリンパ節転移陰性再発高危険群を含んでいること (2) 化学療法のレジメンが anthracycline および Paclitaxel を含んでいること (3) 内分泌療法は、副作用が少なく患者にとって有益と思えるが、生存率で化学療法が優れる可能性があること (4) LH-RH analogue は 24 ヶ月施行する必要があるが、化学療法は 6 ヶ月で終了すること (5) 医療経済性では、化学療法が優れることなどの独創性を示している。

E. 結論

リンパ節転移陰性の再発高危険群およびリンパ節転移陽性乳がんで内分泌療法に感受性のある閉経前・閉経期乳がん症例を対象に、内分泌療法と、化学内分泌療法の無作為化比較試験を行う本研究は、補助化学療法としては現在最新・最強の治療法として認められている AC → P に TAM を加えた化学内分泌療法を新治療とし、本邦においてこの群に対する標準的治療とされる内分泌療法 (LH-RH analogue + TAM) を対象として比較し、無再発生存期間と有害事象を総合評価する。この研究により、本邦におけるリンパ節転移陰性の再発高危険群およびリンパ節転移陽性乳がんで内分泌療法に感受性のある閉経前・閉経期乳がんに対する標準的術後補助療法を確立する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurosumi, M., Suemasu, K., Tabei, T., Inoue, K., Mastsumoto, H., Sugamata, N., Higashi, Y. Relationship between existence of lymphatic invasion in peritumoral breast tissue and presence of axillary lymph node metastasis in invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncology Reports*, 8:1051-1055, 2001.
- 2) 田部井敏夫、酒井 洋、菅又徳孝、小林国彦、久保良子、小林美智子、村木好美、下永吉麻里、稲葉幸枝、佐田並子. 真実を告げた患者へのケア-マニュアル化の試み. *がん患者と対症療法*, 12(2):20-24, 2001.
- 3) 佐伯英行、高嶋成光. 癌の外科療法の QOL 調査書、新 QOL 調査と評価の手引き-調査と解析の実際とベッドサイドの生かし方(漆崎一郎監修)、p93-100, 2001.
- 4) 青儀健二郎、高嶋成光. 特集-癌化学療法の副作用対策 下痢. *医薬ジャーナル*, 37 : 766-770, 2001.
- 5) 大住省三、高嶋成光. Vacuum-assisted Device (マンモトーム) とステレオタクティクスマンモグラフィ撮影装置 (マンモマート 3000) を組み合わせた乳腺の座位生検法. *乳癌の臨床*, 16:47-52, 2001.
- 6) Ishisaki, M., Takashima, S. Two cases of cholesterol granuloma of the breast. *Breast Cancer*, 8:158-161, 2001.
- 7) 平家勇司、高嶋成光: 遺伝相談・カウンセリング・遺伝子診断に関する愛媛県下医師の意識調査-医師アンケート調査から. *癌の臨床*, 47:187-194, 2001.
- 8) 高嶋成光. 乳癌治療法の進歩-QOL の立場から. *日本医師会雑誌*, 125:1707-1712, 2001.
- 9) 佐伯俊昭、高嶋成光. HER2 抗体療法(ハーセプチン)-HER2/neu を分子標的としたヒト化マウスモノクローナル抗体による治

- 療. 血液・免疫・腫瘍、6:253-258, 2001.
- 10) 佐伯俊昭、高嶋成光. がんの化学療法-標準的乳がん化学療法. 最新医学、56:1359-1380, 2001.
 - 11) 大住省三、高嶋成光. リンファズリンを用いた色素法単独での乳癌センチネルリンパ節生検. 乳癌の臨床、16:349-353, 2001.
 - 12) 塚崎高志、高嶋成光. 非浸潤性乳管癌(DCIS)のサーモグラフィー所見の検討. 乳癌の臨床、16:354-357, 2001.
 - 13) 田尾裕之、高嶋成光. 非触知浸潤巣が詳細な追加検索にて発見された、高度リンパ節転移を伴う広汎非浸潤乳管癌(DCIS)と診断されていた 1 例. 乳癌の臨床、16:505-509, 2001.
 - 14) Ohsumi, S., Takashima, S. Breast biopsy for mammographically detected non-palpable lesions using a vacuum-assisted biopsy device (Mammotome) and an upright-type stereotactic mammography unit. Jpn. J. Clin.Oncol., 31:527-531, 2001.
 - 15) 藤井大輔、高嶋成光. 進行乳癌の化学療法中に発症したカリニ肺炎の 1 症例. 乳癌の臨床、16:510-514, 2001.
 - 16) 島田安博、高嶋成光. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床安全性情報取り扱いガイドライン(改訂版). 薬理と治療、29:937-951, 2001.
 - 17) 秋山一郎、高嶋成光. 著明な腹水貯留に対して PV (Peritoneovenous) シェント造設が有効であった進行乳癌の 1 例. 乳癌の臨床、16: 637-640, 2001.
 - 18) Saeki, T., Takashima, S. ZOLEDRONATE (ZOL) ; Phase I and pharmacokinetic (PK) / pharmacodynamics (PD) study in cancer patients. Bone, 26:27S-42S, 2000.
 - 19) 佐野宗明. n 分類、Tnm 分類にかかわる転移個数と Level 分類を採用した答申案の妥当性について. 乳癌の臨床、16:23-27, 2001.
 - 20) 佐野宗明. 乳癌のホルモン療法の基本. 臨床婦人科産科、55:538-543, 2001.
 - 21) 松井哲、池田正. 癌治療 2001「乳癌」、Practical Oncology, 14(1):1-4, 2001.
 - 22) Wada, N., Fujisaki, M., Ishii, S., Ikeda, T., Kitajima, M. Evaluation of bone metabolic markers in breast cancer with bone metastasis. Breast Cancer, 8(2):131-137, 2001.
 - 23) Maass, N., Hojo, T., Rosel, S., Ikeda, T., Jonat, W., Nagasaki, K. Down regulation of the tumor suppressor gene maspin in breast carcinoma is associated with a higher risk of distant metastasis. Clin. Biochem, 34:303-307, 2001.
 - 24) 池田正、神野浩光、正村滋、松井哲、田島巖吾、北條隆、戸倉英之、三井洋子、麻賀創太、武藤剛、藤原潔、北島政樹. ホルモン依存癌に対する内分泌療法—早期乳癌に対する術後補助療法. 癌と化学療法、28(7):902-908,2001.
 - 25) Hojo, T., Akiyama, Y., Nagasaki, K., Maruyama, K., Kikuchi, K., Ikeda, T., Kitajima, M., Yamaguchi, K. Association of maspin expression with the malignancy grade and tumor vascularization in breast cancer tissues. Cancer Lett., 28 : 171(1):103-10, 2001.
 - 26) Kubota, T., Furukawa, T., Tanino, H., Suto, A., Otani, Y., Watanabe, M., Ikeda, T. and Kitajima, M. Resistant mechanism of anthracyclines-pirarubicin might partly break through the P-Glycoprotein-mediated drug-resistance of human breast cancer tissues. Breast Cancer, 8(4):333-338, 2001.
 - 27) 池田正. ホルモンとがん:基礎と臨床、序文. 癌の臨床、47(10):797, 2001.
 - 28) Ikeda, T., Jinno, H., Matsui, A., Masamura, S., Kitajima, M. The role of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer treatment. Breast Cancer, 9(1): 8-14, 2002.
 - 29) 池田正. 癌. 今日の治療指針、(山口徹、

- 北原光夫総編集)、医学書院、pp776-777, 2002.
- 30) Shin, E., Ishitobi, M., Hirao, M., Hujitani, K., Mshima, H., Nishisyou, I., Sawamura, T., Hasuike, Y. and Tsujinaka, T. Phase I study of docetaxel administered by Bi-weekly Infusion to Patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Research*, 20 : 4721-4726, 2000.
- 31) 辛 栄成、辻仲利政、倉田明彦. 非浸潤性乳管 (DCIS) に対する診断的生検. 非浸潤性乳管癌の基礎と臨床 (秋山太、中村清吾、神尾孝子編)、篠原出版新社、pp158-161, 2001.
- 32) 辛 栄成. どのような症例に細胞診を行うか. *臨床婦人科産科*, 55(4): 455-460, 2001.
- 33) Minami, H. Phase I study of intravenous PSC-833 and doxorubicin: reversal of multidrug resistance. *Jpn. J. Cancer Res.* 92: 220-230, 2001.
- 34) Minami, H. Pharmacodynamic modeling of the time course of leukopenia after 3-hour infusion of paclitaxel. *Jpn. J. Cancer Res.*, 92 : 231-238, 2001.
- 35) Sumi, H., Minami, H. Treatable subsets in cancer of unknown primary origin. *Jpn. J. Cancer Res.*, 92: 704-709, 2001.
- 36) Miya, T., Minami, H. Factors affecting the pharmacokinetics of CPT-11 : the body mass index, age and sex are independent predictors of pharmacokinetic parameters of CPT-11. *Invest New Drugs*, 19:61-67, 2001.
- 37) Shigeoka, Y., Minami, H. Clinical effect of irinotecan for advanced and metastatic breast cancer patients previously treated with doxorubicin- and docetaxel-containing regimens. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 31:370-374, 2001.
- 38) Minami, H. Phase I and pharmacological study of a new camptothecin derivative, exatecan mesylate (DX-8951f), infused over 30 minutes every 3 weeks. *Clinical Cancer Res.*, 7: 3056-3064, 2001.
- 39) Sato, M., Minami, H. Phase I / II and pharmacological study of irinotecan and carboplatin for patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 48: 481-487, 2001.
- 40) Ando, M., Minami, H. Prognostic value of performance status assessed by patients, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 85 :1634-1639, 2001.
- 41) Sumi, H., Itoh, K., Onozawa, Y., Kodama, K., Ishizawa, K., Fujii, H., Minami, H., Igarashi, T., Sasaki, Y. Treatable subsets in cancer of unknown primary origin. *Jpn. J. Cancer Res.*, 92:704-709, 2001.
- 42) Shigeoka, Y., Itoh, K., Igarashi, T., Ishizawa, K., Saeki, T., Fujii, H., Minami, H., Imoto, S., Sasaki, Y. Clinical effect of irinotecan in advanced and metastatic breast cancer patients previously treated with doxorubicin- and docetaxel -containing regimens. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 31(8):370-374, 2001.
- 43) Minami, H., Fujii, H., Igarashi, T., Itoh, K., Tamanoi, K., Oguma, T., Sasaki, Y. Phase I and pharmacological study of a new camptothecin derivative, exatecan mesylate (DX-8951f), infused over 30-minutes every three weeks. *Clin. Cancer Res.*, 7:3056-3064, 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

<主任研究者:田部井 敏夫>

1. Kurosumi, M., Suemasu, K., Tabei, T., Inoue, K., Mastsumoto, H., Sugamata, N., Higashi, Y. Relationship between existence of lymphatic invasion in peritumoral breast tissue and presence of axillary lymph node metastasis in invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncology Reports*, 8:1051-1055, 2001.
2. 田部井敏夫, 酒井 洋、菅又徳孝、小林国彦、久保良子、小林美智子、村木好美、下永吉麻里、稲葉幸枝、佐田並子. 真実を告げた患者へのケア-マニュアル化の試み. *がん患者と対症療法*, 12(2):20-24, 2001.

<分担研究者:高嶋 成光>

1. 佐伯英行、高嶋成光. 癌の外科療法の QOL 調査書、新 QOL 調査と評価の手引き・調査と解析の実際とベッドサイドの生かし方(漆崎一郎監修) 、 p93-100, 2001.
2. 青儀健二郎、高嶋成光. 特集・癌化学療法の副作用対策 下痢. *医薬ジャーナル*, 37:766-770, 2001.
3. 大住省三、高嶋成光. Vacuum-assisted Device (マンモトーム) とステレオタクティクスマンモグラフィ撮影装置 (マンモマート 3000) を組み合わせた乳腺の座位生検法. *乳癌の臨床*, 16:47-52, 2001.
4. Ishisaki, M., Takashima, S. Two cases of cholesterol granuloma of the breast. *Breast Cancer*, 8:158-161, 2001.
5. 平家勇司、高嶋成光:遺伝相談・カウンセリング・遺伝子診断に関する愛媛県下医師の意識調査-医師アンケート調査から. *癌の臨床*, 47:187-194, 2001.
6. 高嶋成光. 乳癌治療法の進歩-QOL の立場から. *日本医師会雑誌*, 125:1707-1712, 2001.
7. 佐伯俊昭、高嶋成光. HER2 抗体療法(ハーセプチン)-HER2/neu を分子標的としたヒト化マウスモノクローナル抗体による治療. *血液・免疫・腫瘍*, 6:253-258, 2001.
8. 佐伯俊昭、高嶋成光. がんの化学療法-標準的乳がん化学療法. *最新医学*, 56:1359-1380, 2001.
9. 大住省三、高嶋成光. リンファズリンを用いた色素法単独での乳癌センチネルリンパ節生検. *乳癌の臨床*, 16:349-353, 2001.
10. 塚崎高志、高嶋成光. 非浸潤性乳管癌(DCIS)のサーモグラフィ所見の検討. *乳癌の臨床*, 16:354-357, 2001.
11. 田尾裕之、高嶋成光. 非触知浸潤巣が詳細な追加検索にて発見された、高度リンパ節転移を伴う広汎非浸潤乳管癌(DCIS)と診断されていた 1 例. *乳癌の臨床*,

- 16:505-509, 2001.
12. Ohsumi, S., Takashima, S. Breast biopsy for mammographically detected non-palpable lesions using a vacuum-assisted biopsy device (Mammotome) and an upright-type stereotactic mammography unit. *Jpn. J. Clin.Oncol.*, 31:527-531, 2001.
 13. 藤井大輔、高嶋成光. 進行乳癌の化学療法中に発症したカリニ肺炎の1症例. 乳癌の臨床、16:510-514, 2001.
 14. 島田安博、高嶋成光. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床安全性情報取り扱いガイドライン(改訂版). 薬理と治療、29:937-951, 2001.
 15. 秋山一郎、高嶋成光. 著明な腹水貯留に対して PV (Peritoneovenous) シヤント造設が有効であった進行乳癌の1例. 乳癌の臨床、16: 637-640, 2001.
 16. Saeki, T., Takashima, S. ZOLEDRONATE(ZOL) ; Phase I and pharmacokinetic (PK) / pharmacodynamics (PD) study in cancer patients. *Bone*, 26:27S-42S, 2000.

<分担研究者:佐野 宗明>

1. 佐野宗明. n 分類、Tnm 分類にかかわる転移個数と Level 分類を採用した答申案の妥当性について. 乳癌の臨床、16:23-27, 2001.
2. 佐野宗明. 乳癌のホルモン療法の基本. 臨床婦人科産科、55:538-543, 2001.

<分担研究者:池田 正>

1. 松井哲、池田 正. 癌治療 2001「乳癌」、*Practical Oncology*, 14(1):1-4, 2001.
2. Wada, N., Fujisaki, M., Ishii, S., Ikeda, T., Kitajima, M. Evaluation of bone metabolic markers in breast cancer with bone metastasis. *Breast Cancer*. 8(2):131-137, 2001.
3. Maass, N., Hojo, T., Rosel, S., Ikeda, T., Jonat, W., Nagasaki, K. Down regulation of the tumor suppressor gene maspin in breast carcinoma is associated with a higher risk of distant metastasis. *Clin. Biochem*, 34:303-307, 2001.
4. 池田 正、神野浩光、正村滋、松井哲、田島巖吾、北條隆、戸倉英之、三井洋子、麻賀創太、武藤剛、藤原潔、北島政樹. ホルモン依存癌に対する内分泌療法—早期乳癌に対する術後補助療法. 癌と化学療法、28(7):902-908,2001.
5. Hojo, T., Akiyama, Y., Nagasaki, K., Maruyama, K., Kikuchi, K., Ikeda, T., Kitajima, M., Yamaguchi, K. Association of maspin expression with the

- malignancy grade and tumor vascularization in breast cancer tissues. *Cancer Lett.*, 28:171(1):103-10, 2001.
6. Kubota, T., Furukawa, T., Tanino, H., Suto, A., Otani, Y., Watanabe, M., Ikeda, T. and Kitajima, M. Resistant mechanism of anthracyclines- pirarubicin might partly break through the P-Glycoprotein-mediated drug-resistance of human breast cancer tissues. *Breast Cancer*, 8(4):333-338, 2001.
 7. 池田 正. ホルモンとがん:基礎と臨床、序文. *癌の臨床*, 47(10):797, 2001.
 8. Ikeda, T., Jinno, H., Matsui, A., Masamura, S., Kitajima, M. The role of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast Cancer*, 9(1): 8-14, 2002.
 9. 池田 正. 癌. 今日の治療指針、(山口徹、北原光夫総編集)、医学書院、pp776-777, 2002.

<分担研究者:辛 栄成>

1. Shin, E., Ishitobi, M., Hirao, M., Hujitani, K., Mshima, H., Nishisyou, I., Sawamura, T., Hasuike, Y. and Tsujinaka, T. Phase I study of docetaxel administered by Bi-weekly Infusion to Patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Research*, 20: 4721-4726, 2000.
2. 辛 栄成、辻仲利政、倉田明彦. 非浸潤性乳管(DCIS)に対する診断的生検. 非浸潤性乳管癌の基礎と臨床(秋山太、中村清吾、神尾孝子編)、篠原出版新社、pp158-161, 2001.
3. 辛 栄成. どのような症例に細胞診を行うか. *臨床婦人科産科*, 55(4):455-460, 2001.

<分担研究者:南 博信>

1. Minami, H. Phase I study of intravenous PSC-833 and doxorubicin: reversal of multidrug resistance. *Jpn. J. Cancer Res.* 92: 220-230, 2001.
2. Minami, H. Pharmacodynamic modeling of the time course of leukopenia after 3-hour infusion of paclitaxel. *Jpn. J. Cancer Res.*, 92: 231-238, 2001.
3. Sumi, H., Minami, H. Treatable subsets in cancer of unknown primary origin. *Jpn. J. Cancer Res.*, 92: 704-709, 2001.
4. Miya, T., Minami, H. Factors affecting the pharmacokinetics of CPT-11: the body mass index, age and sex are independent predictors of pharmacokinetic parameters of CPT-11. *Invest New Drugs*, 19:61-67, 2001.

- 5 . Shigeoka, Y., Minami, H. Clinical effect of irinotecan for advanced and metastatic breast cancer patients previously treated with doxorubicin- and docetaxel-containing regimens. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 31:370-374, 2001.
- 6 . Minami, H. Phase I and pharmacological study of a new camptothecin derivative, exatecan mesylate (DX-8951f), infused over 30 minutes every 3 weeks. *Clinical Cancer Res.*, 7: 3056-3064, 2001.
- 7 . Sato, M., Minami, H. Phase I/II and pharmacological study of irinotecan and carboplatin for patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 48: 481-487, 2001.
- 8 . Ando, M., Minami, H. Prognostic value of performance status assessed by patients, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 85: 1634-1639, 2001.

<分担研究者:藤井 博文>

1. Sumi, H., Itoh, K., Onozawa, Y., Kodama, K., Ishizawa, K., Fujii, H., Minami, H., Igarashi, T., Sasaki, Y. Treatable subsets in cancer of unknown primary origin. *Jpn. J. Cancer Res.*, 92:704-709, 2001.
2. Shigeoka, Y., Itoh, K., Igarashi, T., Ishizawa, K., Saeki, T., Fujii, H., Minami, H., Imoto, S., Sasaki, Y. Clinical effect of irinotecan in advanced and metastatic breast cancer patients previously treated with doxorubicin- and docetaxel-containing regimens. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 31(8):370-374, 2001.
3. Minami, H., Fujii, H., Igarashi, T., Itoh, K., Tamanoi, K., Oguma, T., Sasaki, Y. Phase I and pharmacological study of a new camptothecin derivative, exatecan mesylate (DX-8951f), infused over 30-minutes every three weeks. *Clin. Cancer Res.*, 7:3056-3064, 2001.

厚生科学研究費助成金

21 世紀型医療開拓推進研究事業

「再発高危険度群の乳癌の予後改善を目指した補助療法の研究」

**A Randomized Phase III Study of AC → TXL/T vs ZOL/TAM in
Pre-menopausal Patients with Hormone Sensitive Breast Cancer**

閉経前・閉経期内分泌療法感受性の原発性乳癌に対する術後補助療法としての
内分泌化学療法と内分泌単独療法の臨床第 III 相ランダム化比較試験

実施計画書（案）

2002. 2. 8

2002. 3. 24

2002. 4. 26

目次

1 研究の概要

- 1-1 シェーマ
- 1-2 目的
- 1-3 有効性・安全性の評価指標（エンドポイント）
- 1-4 試験の種類
- 1-5 対象症例
- 1-6 登録方法
- 1-7 治療の内容
- 1-8 症例数と集積期間

2 スタディデザイン

- 2-1 スタディデザイン

3 背景

- 3-1 我が国における乳癌の疫学
- 3-2 乳癌に対する最近の治療戦略
- 3-3 乳癌の術後補助療法
- 3-4 本試験の理論的背景
- 3-5 治療レジメンその他について
- 3-6 プロトコールの準拠

4 目的とエンドポイント

- 4-1 試験の目的
- 4-2 エンドポイント

5 症例の選択

- 5-1 適格基準
- 5-2 対象の除外基準

6 説明と同意

- 6-1 Informed Consent
- 6-2 各施設 IRB(Institutional Review Board)

7 登録、治療法の割付、治療開始と追跡

- 7-1 症例の登録
- 7-2 連絡先
- 7-3 治療法の割付
- 7-4 治療開始
- 7-5 記録用紙・報告用紙
- 7-6 治療期間、観察期間、追跡期間
- 7-7 追跡調査

8 治療計画

- 8-1 プロトコール治療

- 8-2 A群の治療内容
- 8-3 B群の治療内容
- 8-4 プロトコール治療以外の治療
- 8-5 投与量変更基準
- 8-6 減量の方法
- 8-7 薬剤投与反復
- 8-8 化学療法中止基準
- 9 治療中止と全治療終了**
 - 9-1 治療中止の基準
 - 9-2 全治療中止の定義
 - 9-3 後治療
- 9 記録用紙とデータ収集**
 - 10-1 記録用紙の種類と送付時期
 - 10-2 記録用紙の保管
- 11 必要な評価・検査項目**
 - 11-1 治療前の評価・検査項目
 - 11-2 治療期間・観察期間中の評価・検査項目
 - 11-3 治療終了後の評価・検査項目治療終了後の経過観察
- 12 薬剤情報と支持療法**
 - 12-1 AC
 - 12-2 Paclitaxel
 - 12-3 TAM
 - 12-4 Zoladex
 - 12-5 予想される毒性
 - 12-6 支持療法の内容
- 13 評価の判定とその時期**
 - 13-1 end point の基準
 - 13-2 有害事象の評価
- 14 報告義務のある有害事象・有害反応の報告**
 - 14-1 有害反応・有害事象の報告義務
 - 14-2 施設代表者の報告義務
 - 14-3 研究事務局・研究代表者の義務
- 15 定期モニタリング**
 - 15-1 目的、時期、結果の報告
 - 15-2 モニタリングの項目
- 16 中間解析**
 - 16-1 目的
 - 16-2 中間解析の手順

17 予定症例数と研究機関及び統計学的考察

- 17-1 予定症例数
- 17-2 予定症例登録期間
- 17-3 追跡期間
- 17-4 統計学的考察

18 試験の終了と中止およびプロトコール改訂

- 18-1 症例登録の終了
- 18-2 試験期間
- 18-3 試験の中止
- 18-4 プロトコール改訂
- 18-5 一次解析
- 18-6 最終解析

19 症例の取り扱いとプロトコール逸脱

- 19-1 解析時の症例の取り扱い
- 19-2 プロトコール逸脱

20 研究成果の発表

- 20-1 登録終了後の解析とデータ公表
- 20-2 最終解析のデータ公表

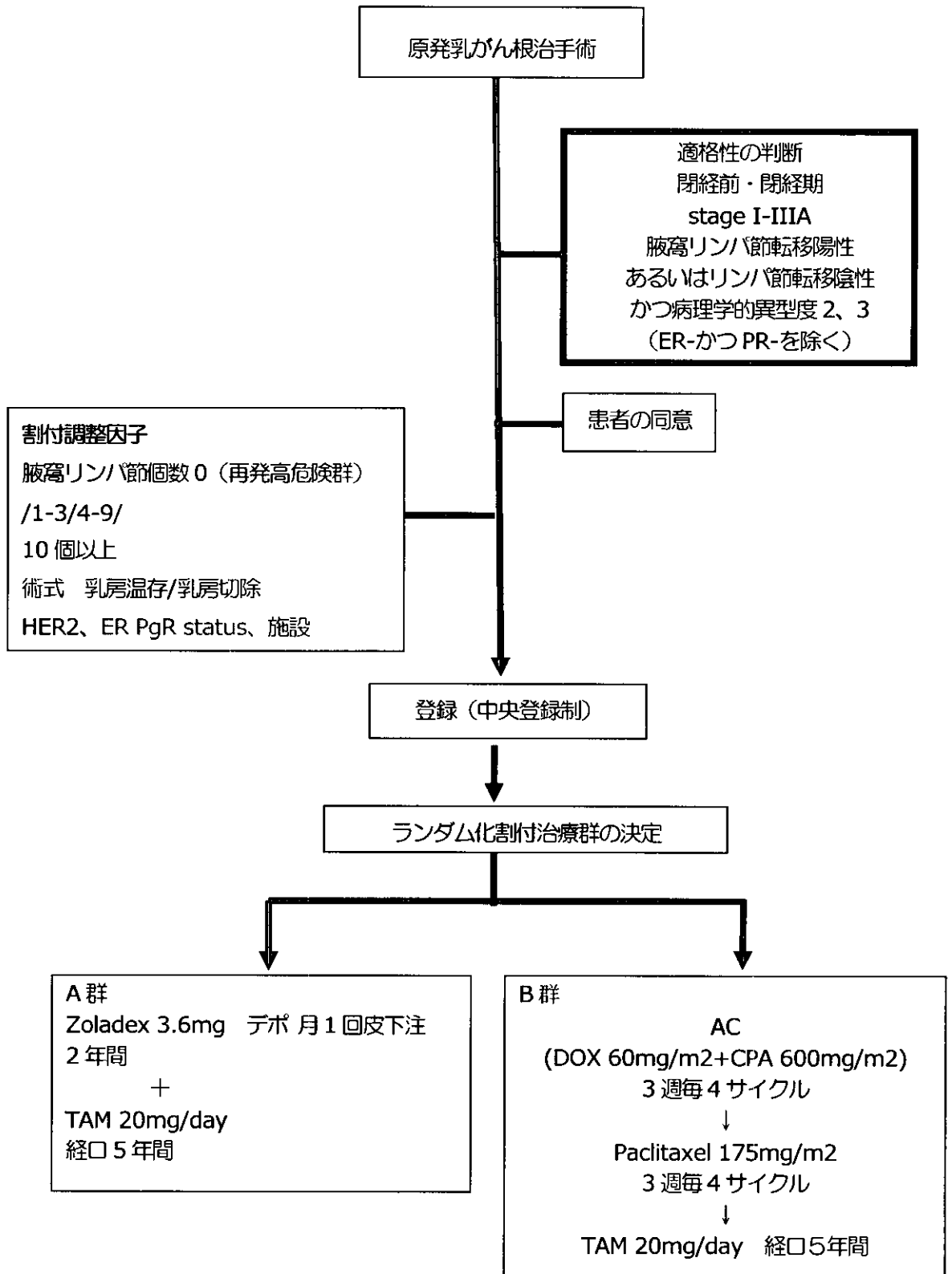
21 研究組織

- 21-1 主任研究者
- 21-2 研究代表者・グループ代表者
- 21-3 JCOG データセンター
- 21-4 研究事務局
- 21-5 連絡内容と連絡先
- 21-6 参加施設(案)
- 21-7 臨床試験審査委員会並びに効果安全性評価委員会
- 21-8 本プロトコール作成委員会

22 参考文献

1. 研究概要

1-1 シェーマ



1-2 目的

閉経前・閉経期内分泌感受性再発高危険群乳がん患者に対する術後補助療法として、内分泌療法と化学内分泌療法の有効性を無再発生存期間で比較する。

1-3 有効性・安全性の評価指標（エンドポイント）

- 1) primary endpoint：無再発生存期間（RFS）
- 2) secondary endpoints：無病生存期間（DFS）、全生存期間、有害事象

1-4 試験の種類

多施設中央登録臨床第 III 相試験

1-5 対象症例

- 1) 組織学的診断が得られた原発乳がん(浸潤性乳管がん,または浸潤性小葉癌)
- 2) 閉経前・閉経期女性
- 3) 乳房切除/乳房温存治療手術後
- 4) 腋窩リンパ管転移陽性、あるいはリンパ管転移陰性(かつ病理学的異型度 2、3)の症例。ただし、sentinel node biopsy 陰性はリンパ管転移陰性とする。
- 5) 原発巣の検索で ER+/PR+あるいは ER+/PR-あるいは ER-/PR+と判定された症例（ER が不明の場合は不可）
- 6) 年齢 20 歳以上
- 7) 十分な臓器機能を有している症例
- 8) 文書による本人の同意（Informed Consent）が得られた症例

1-6 登録方法

JCOG データセンターへの、電話または FAX による中央登録制とする。登録適格性確認票を記載の上、電話または FAX にてデータセンターからの適格性の確認、割り付けられた治療群の指定を受ける。電話登録の場合は、翌日までに登録適格性確認票を、FAX にてデータセンターへ送付する。

国立がんセンター研究所がん情報研究部内 JCOG データセンター

FAX（症例登録）：03-3542-3374、TEL（症例登録）：03-3542-3373

Email（問い合わせ）：jcogstat@gan1.ncc.go.jp

1-7 治療の内容

A 群

Zoladex 3.6mg デポ 月 1 回皮下注 2 年間

Tamoxifen 20mg/day 5 年間経口投与（同時投与）

B 群

Doxorubicin 60mg/m² 静注と Cyclophosphamide 600mg/m² を day1 に静注 3 週毎 4 サイクル →

Paclitaxel

175mg/m² day1 に静注 3 週毎 4 サイクル

Tamoxifen 20mg/day 5 年間経口投与（化学療法終了後、4 週以内に投与開始）

1-8 症例数と集積期間

5 年無再発生存期間 A 群 70%、B 群 78%と見込み、化学療法による 8%の上乗せ効果を検証する。αエラー-0.05（片側）、βエラー-0.20 として各群 300 症例とした。

集積期間は 3 年、追跡期間は 5 年とする。登録終了後 10 年後に最終解析を行う。中間解析は 2 回（予定登録数の 3 分の 2 が登録された時点と症例集積終了時）、追跡解析は登録終了後 5 年後に行い、最終解析は登録終了後 10 年後に行う。

2.スタディデザイン

2-1 スタディデザイン

図 1 の説明

- 1) 参加施設の担当医師は患者の適格性を確認し、患者本人に対して文書を用いた説明を行った上で、本人による同意を得る。
- 2) 同意が得られた後、担当医師は「登録適格性確認票」を用いて JCOG データセンターへ電話又は FAX で登録する。
- 3) JCOG データセンターでは適格性の再確認を行い、層別化因子に基づいて無作為化割付を行う。割り付けられた治療群を担当医に連絡するとともに「症例登録確認通知票」を FAX で送付する。
- 4) 担当医は、割り付けられた治療法に従って治療を開始する。
- 5) A 群は、Zoladex 3.6mg デポ の皮下注射を月 1 回、2 年間にわたり施行する。同時に TAM20 mg/day を 5 年間で内服する。
- 6) B 群は、AC(DOX : 60 mg/m², CPA : 600 mg/m²)を 3 週間隔で 4 サイクル施行し、ひき続き paclitaxel 175mg/m² を 3 週間隔で 4 サイクル施行する。化学療法終了後に TAM 20 mg/day を 5 年間で内服する。
- 7) 第 1 回目の中間解析は、予定登録数の 3 分の 2 が登録された時点で行う。
- 8) 第 2 回目の中間解析は、症例集積が終了した時点で行う。
- 9) 最終登録症例の TAM 内服が終了となる登録終了後 5 年の時点で、追跡解析を行う。
- 10) 登録終了後 10 年の時点で最終解析を行う。

3.背景

3-1 我が国における乳癌の疫学

本邦における乳がん罹患率は年々増加し、平成 6 年の統計によると人口 10 万人対の年齢階級別罹患率では 45~49 歳にピークがあり、その値は 94.7 である。また、乳がん死亡率は昭和 50 年が 10 万人対で 5.1 であるのに比較し、平成 11 年では 10.5 と約 2 倍となっており、さらに問題なのは年齢 45~59 歳台での乳がん死亡率は人口 10 万対 19.4~29.8 と胃がん・肺がんを越え最も高いことが問題となっている（文献 1）。年齢 45~59 歳台の乳がん死亡患者の発症時年齢は 50 歳以下の閉経前と考えられ、従って閉経前・閉経期乳がん患者の治療成績の向上が急務の課題である。