

厚生労働科学研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業

cDNAアレイを用いた新しい乳癌治療体系の構築に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 藤原 康弘

平成15(2003)年4月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
c DNAアレイを用いた新しい乳癌治療体系の構築に関する研究	1
II. 分担研究報告	
1. ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による 術前内分泌療法の第II相試験に関する研究	8
2. 原発性乳がんに対する5-FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに 引き続くパクリタキセル週1回投与(±トラスツズマブ)併用による術前 化学療法の第II相試験に関する研究	13
渡辺 亨	
3. 高齢者の原発性乳癌に対するパクリタキセル週1回投与±トラスツズマブ 投与による術前化学療法の第II相試験に関する研究	18
福富 隆志	
4. 相関を考慮したDNAアレイデータの統計解析に関する研究	22
大橋 靖雄	
5. 「DNAアレイによる原発性乳癌の術前化学療法における ホルモン剤感受性決定遺伝子の検索」の基礎的検討に関する研究	26
関島 勝	
6. 「DNAアレイによる原発性乳癌の術前化学療法における 抗癌剤感受性決定遺伝子の検索」の基礎的検討に関する研究	28
西尾 和人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	30
IV. 研究成果の刊行物・別刷	
V. 資料	

cDNA アレイを用いた新しい乳癌治療体系の構築

主任研究者 藤原康弘 国立がんセンター中央病院第一領域外来部・造血器科 医長

**研究要旨** 臨床的検討については、初年度は「原発性乳癌に対する 5FU/エピルビシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週 1 回投与 (±トラスツズマブ) 併用による術前化学療法の第Ⅱ相試験」、「ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第Ⅱ相試験」、「高齢者の原発性乳癌に対するパクリタキセル週 1 回±トラスツズマブ投与による術前化学療法の第Ⅱ相試験の 3 試験」の 3 試験と cDNA アレイ解析に関する部分を独立に記載した 3 附随研究の計 6 つの試験実施計画書 (プロトコール) を策定し、国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得て、症例登録を開始した。基礎的検討については、脂肪組織の豊富なヒト乳癌組織から良質の RNA を獲得できる抽出系を確立するとともに臨床検体においてカスタム cDNA アレイで約 800 個の遺伝子発現プロファイル確認する系の確立を行った。さらに乳癌培養細胞株を用いた検討によりホルモン療法下での遺伝子発現プロファイルを検討できるカスタム cDNA アレイの作成を開始した。バイオインフォーマティクスに関する検討については、cDNA アレイ解析から得られる情報の正確な統計解析に必要な検定方法の確立を初年度は試みた。

**分担研究者**

渡辺亨 国立がんセンター中央病院特殊病棟  
部・13A 病棟医長

福富隆志 国立がんセンター中央病院総合病  
棟部・16A 病棟医長

大橋靖雄 東京大学医学系研究科健康科学・看  
護学専攻 教授

関島勝 (株)三菱化学安全科学研究所 鹿  
島研究所応用生物研究部 主任研  
究員

西尾和人 国立がんセンター研究所薬効試験  
部耐性研究室 室長

**A. 研究目的**

本邦女性における乳癌死亡者数は約 9000 人 (2000 年) であり、胃癌、大腸癌、肺癌、肝癌に次ぐ位置を占めている。さらに大阪府癌登録を例に人口 10 万あたりの罹患率をみると、乳癌のそれは胃癌を抜いて第 1 位であり、1960

年代に比べて約 4.5 倍もの増加を示している。このような乳癌患者の増加傾向は世界的な現象であり、したがって乳癌治療体系の充実に対する社会的要請は高いものがある。一方、現在の乳癌治療は、H.E.染色（組織異型度の判定）と免疫染色（エストロゲン受容体、プロジェステロン受容体の発現の有無）を用いて病理組織検体を評価した結果と、腫瘍サイズ、患者の年齢あるいは閉経の有無等に関する情報で、その治療方針を決定している。しかしながら、効果・副作用予測を治療前には十分に行えていないのが現状である。すなわち癌遺伝子産物 HER2 が陽性の乳癌であっても、HER2 に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブ治療が奏効しない症例やエストロゲン受容体が陽性であっても抗エストロゲン剤に耐性の症例、あるいは治療前の臓器機能が保たれ全身状態が良好であっても癌化学療法により重篤な副作用が発現する症例も稀ならず経験する。そこで本研究の目的は、乳癌の手術前治療のセッティング（組織検体の採取が容易）において、治療前後の腫瘍組織及び正常組織（末梢血単核球あるいは手術時切除標本の正常組織部）における各種遺伝子発現量を cDNA アレイ等のフェルマコゲノミクス解析の手法を用いて検討し、その結果を臨床経過及び前臨床試験成績と比較・考察することで、既存の効果・副作用予測因子を凌駕するマーカー遺伝子を同定することとした。

## B. 研究方法

### I. 原発性乳癌の術前療法における遺伝子発現解析により腫瘍縮小効果と副作用を予測することが可能なマーカー遺伝子の探索

#### 1) 対象

乳癌の術前療法において

① ドキソルビシン/ドセタキセル併用化学療法に引き続く週 1 回パクリタキセル±トラスツズマブ投与（登録予定 50 症例）

② 内分泌療法感受性のある高齢者症例に対するアナストロゾールによる内分泌療法（登録予定 20 症例）

③ HER2 過剰発現のある高齢者症例に対するトラスツズマブ週 1 回投与方法による化学療法（登録予定 20 症例）

④ 高齢者症例に対するパクリタキセル 週 1 回投与（登録予定 50 症例）  
の臨床第 II 相試験で治療を受ける患者のうち本研究への参加同意が得られたものとする。

## 2) 方法

### ① 検体採取方法と処置

術前療法施行前、及び手術時（術前療法終了後 1 ヶ月以内）に静脈血（10 ml）、乳癌組織および正常乳腺組織（術前療法施行後は必須とはしない）を採取。検体（静脈血の場合は単核球分離後）は西尾らにより、RNA 保存液中で処理した後に -80°C で保存、約 1 週間以内に RNA を抽出、T7Based の増幅法にて増幅、保管する。その後、関島らにより RI ラベルをおこない、西尾らにより作製されたカスタムフィルターにハイブリダイズさせる。遺伝子発現を関島らがイメージアナライザーで解析し、数値化した後、西尾らにより標準化、大橋らにより統計解析を実施する。藤原、渡辺、福富らが、得られた統計データと臨床像（治療効果、副作用、既存の予後因子）との相関性、意義付けに関しての考察をおこなう。

### ② 測定項目

癌および薬物に関連する約 800 の遺伝子の発現を解析する独自の cDNA アレイを用い、症例、検体間の発現の差異、および治療前後に

における遺伝子発現を比較検討する（関島、西尾ら）。

③ 解析 各遺伝子の発現量を数値化、標準化の後、多変量解析をベースにした統計学的手法（Q-Qプロット）、Bi-plot解析により、種々の臨床像を予測する遺伝子を選択する。また、探索的統計法としてクラスタリングを施行し、関連因子遺伝子群を抽出する（大橋ら）。得られた遺伝子が予測マーカーとして知的所有権の対象となる場合には特許の申請を速やかにおこなう。

## II. 遺伝子発現解析を用いた毒性の解析

対象薬剤を、細胞株に接触あるいは担がんマウスモデルに全身的投与することにより、標的腫瘍組織および正常組織における遺伝子発現変動をcDNAアレイを用いて解析する。遺伝子発現解析は、cDNAフィルターアレイ、cDNAチップを用い、数千から数万の遺伝子の発現を接触前後で比較する。

薬力学的効果を解析するために、濃度依存性変化を示す遺伝子を統計学的に選択するとともに、主成分解析により、特に大きく関与する遺伝子を特定する。選択された遺伝子発現により同薬剤の評価が可能であることを、遺伝子発現レベル、蛋白質レベルで確認する。同時に、臨床試験での発現解析との相関解析から、前臨床試験において、臨床での予測が可能な遺伝子を特定する。

### （倫理面への配慮）

本研究における遺伝子発現解析はゲノムを対象とせず、ゲノム解析の範疇に属さない。しかし、当該施設のIRBおよびヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理的指針に準拠して実施する。また、小動物を用いた基礎研究では、

動物倫理委員会の了承を得、実施する。さらに、同研究過程のすべての実験データは保存し、必要な場合、公表することとする。

## C. 研究結果

### I. 臨床的検討

乳癌の術前化学療法による病理学的完全寛解及び重篤な副作用出現を予測する因子を同定するために、まず以下の3つの臨床試験実施計画書（プロトコール）ならびに3つの附随研究実施計画書を計画し（①、②のプロトコールは渡辺が主体となって作成、③、④のプロトコールは藤原が主体となって作成、⑤、⑥のプロトコールは福富が主体となって作成）実行に移した。なお当初計画の4つの臨床試験のうち「HER2 過剰発現のある高齢者症例に対するトラスツズマブ週1回投与方法による化学療法」については下記の①に統合した。

①原発性乳癌に対する5FU/エピルピシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週1回投与（±トラスツズマブ）併用による術前化学療法の第II相試験（登録予定50例）

②附随研究「DNAアレイによる原発性乳癌の術前化学療法における抗癌剤感受性決定遺伝子の検索」（登録予定35～40例）

いずれも平成14年11月27日に国立がんセンター倫理審査委員会承認を得て、平成14年12月1日より登録開始、平成15年3月31日現在で10例が登録され治療中である。

③ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による術前内分泌療法の第II相試験（登録予定45例）

④附随研究「DNAアレイによる原発性乳癌の術前内分泌療法におけるホルモン感受性決定遺伝子の検索」（登録予定45例）

いずれも平成14年11月27日に国立がんセン

ター倫理審査委員会承認を得て、平成 14 年 12 月 1 日より登録開始、平成 15 年 3 月 31 日現在で 4 例が登録され治療中である。

⑤高齢者の原発性乳癌に対するパクリタキセル週 1 回土ラズツズマブ投与による術前化学療法の第Ⅱ相試験（登録予定 40 例）

⑥附随研究「DNAアレイによる原発性乳癌の術前化学療法における抗癌剤感受性決定遺伝子の検索」（登録予定 40 例）

いずれも平成 15 年 1 月 31 日に国立がんセンター倫理審査委員会承認を得て、平成 15 年 2 月 1 日より登録開始されたが、平成 15 年 3 月 31 日現在のところ登録例はない。

これらの臨床試験において患者の末梢血単核球、乳癌組織を採取し、cDNA アレイによる遺伝子発現解析を開始した。良質の RNA を得るため、脂肪組織に富むことが多い乳癌組織からの RNA 抽出法を決定した。この抽出方法を用いて現在までに 12 症例の癌組織、末梢血単核球検体から RNA を抽出し、ほぼ全例において cDNA アレイ試行可能な良質の RNA が得られている。また遺伝子発現解析は、癌 2 検体、単核球 2 検体、計 4 検体のアレイ解析が終了している。予備的検討において乳癌と末梢血単核球の遺伝子発現プロファイルはクラスター解析により明確に区別され、両者間で発現に差のある 27 遺伝子を抽出した。今後臨床試験が進み、解析結果、効果、有害事象のデータが蓄積するにつれ、それぞれの効果などに関連する遺伝子の選択、薬物投与前後の比較による薬力学的評価が可能になると考えられる。

## II. 基礎的検討

まず乳癌の術前化学療法による病理学的完全寛解を予測する因子を同定するために、ヒトの乳癌細胞株を用いた cDNA アレイによる

遺伝子発現解析を開始した。エストロゲン受容体特異的に発現変動する遺伝子を解析するために、乳癌細胞株としてエストロゲン感受性の MCF-7 と BT-474 およびエストロゲン非感受性の SK-BR-3 と MDA-MB-231 を用いて、エストロゲン (E2) とアンタゴニストであるタモキシフェン (TM) の暴露濃度を決定した。現在 4 種の乳癌細胞について内因性エストロゲン除去した環境下に E2 および TM を単独または組み合わせて暴露し、計 32 条件の薬剤暴露の乳がん細胞から RNA を抽出して cDNA アレイ解析を実施している。MCF-7 と SK-BR-3 について遺伝子発現プロファイルのクラスター解析の結果、エストロゲン感受性の違いによる細胞特有の遺伝子が明確に区別され、両者間で発現に差のある 56 遺伝子を抽出した。また、これらの遺伝子情報を基に新たにホルモン剤感受性決定のための cDNA アレイを設計した。今後乳癌のホルモン療法の臨床試験を進める中で、個々の効果などに関連する遺伝子の選択、薬剤投与前後の比較による薬力学的評価の指標として活用が可能になると考えられる。

## III. バイオインフォーマティクスに関する検討

膨大で、かつノイズの多い cDNA アレイデータから、貴重な情報を正確に得るために適切な検定方法の同定を試みた。検定の多重性を考慮する方法として、Fishers combined probability test を原法どおり  $\chi^2$  分布で行う方法とその検定統計量を permutation test する方法とを  $\alpha$  エラーと検出力の観点から比較した。結果、permutation test の方が妥当であることが示されたが、この方法に対しても問題は残り、さらに状況に応じた適切な検定方法の必要性が示唆された。

## D. 考察

### I. 臨床的検討

初年度はプロトコールの策定と院内倫理委員会承認を得るプロセスが主要な作業であったため、cDNA アレイ解析により得られた遺伝子発現プロファイルと各種臨床情報の比較考察を行える段階ではない。

### II. 基礎的検討

#### 1) 臨床検体を用いた cDNA アレイ解析手法の確立

通常組織からの RNA 抽出は、5mm 以下の小片であれば、RNAlater が速やかに浸透し、RNA を安定させることが知られている。しかしながら乳がん組織は脂肪成分が多く含まれることがあり、疎水性のため RNAlater の浸透が不十分である可能性が考えられたため、初期の段階で RNA の品質に関する検討を加えた。これらにより脂肪組織に富む乳がんのような組織においては、フェノール抽出 (ISOGEN) が適していることが判明した。

今回限られた症例数のアレイ解析の結果から、がん組織と単核球組織は遺伝子発現プロファイルが明確に区別された。また上記の抽出された遺伝子はがんの生物学的特徴から矛盾しない結果であり、アレイの妥当性がある程度確認された。しかし今回の遺伝子には、いわゆる乳がんにおいて特徴的とされる ER、HER2/neu などは検出されなかった。今後は、化学療法の効果、毒性と関連する遺伝子の抽出に、単純にがん組織どうしの遺伝子発現パターンの差異から遺伝子を抽出する方法ばかりではなく、個々のレベルにおける正常組織 (末梢血単核球) とがん組織の遺伝子発現の差などを予測に用いる方法、また薬力学的差異を用いる方法などを検討し cross validation 法を用いて、最も有効な方法を確立していきたい。

#### 2) 培養細胞を用いた検討

E2 感受性が異なる乳癌細胞株の遺伝子発現プロファイル解析から、細胞株固有に発現している遺伝子を抽出することができたため、ホルモン療法の臨床試験に活用できる遺伝子情報を有する cDNA アレイの設計が可能となった。一方、E2 やそのアンタゴニストによって変動する共通の遺伝子と固有の遺伝子を区別するための統計学的な解析は現在進行中であることから、それらの成果を踏まえて、今後予定しているホルモン療法等の臨床試験における遺伝子発現解析の手法を確立していきたい。

### III. バイオインフォーマティクスに関する検討

本検討では Fisher's combined probability test を原法どおり  $\chi^2$  分布 (近似) を用いて行う場合と、permutation test を行う場合とについて遺伝子間の相関構造の影響を検討した。permutation test と比較し  $\chi^2$  近似の方が常に同等以上の検出力を持つことが示されたが、これは  $\chi^2$  近似における  $\alpha$  エラーの増大によるものと考えられる。

先行研究において、 $\chi^2$  近似で有意となり、permutation test で有意とならなかった遺伝子群が存在するという問題は、仮にその群に薬剤感受性を持つ遺伝子が含まれていたとすると、permutation test の検出力不足によって起こったものと考えられる。しかし、 $\chi^2$  近似による  $\alpha$  エラーの増加は許容しがたいレベルであるため、現時点では permutation test の結果を用いるべきであろう。

シミュレーション 4 における  $\chi^2$  近似の  $\alpha$  エラーは、シミュレーション 2 における対応する遺伝子数と平均相関係数の場合の  $\alpha$  エラーよりも大きいものであった。また、検出力に関しても、 $\beta = 0.01$  で、相関係数の平均値が大きい Group2 の方が高い検出力を示すなど、シミュ

レーション3とは異なる傾向が示された。これは $\alpha$ エラーおよび検出力が、相関係数の平均値のみではなく、そのバラツキにも影響を受けていることを示唆するものである。

permutation testの欠点は1回の検定に時間がかかることである。例えば、遺伝子数60を400回のpermutationにより検定を行うと約2時間かかる(CPU: pentium4 2.00GHz、RAM: 512MB)。そのため、今回の並び換え回数は400回、シミュレーション回数は $\alpha$ エラーに関して200回、検出力に関しては100回であり、考えられるすべての状況に対してシミュレーションを行うことは時間的に困難である。実は、 $X_1, X_2, \dots, X_n$ が同時正規分布に従い、 $V(X_i) = 1$   $Cov(X_i, X_j) = \rho_{ij}$  であれば、統計量 $Y = \sum_{i=1}^n X_i^2$ の分布は自由度を調整することにより定数倍した $\chi^2$ 分布で近似できることが既に示されている。この近似を利用して検定統計量の並び替え分布の近似式を求めることができるのではないかと考えられる。これにより、様々な対立仮説に対する検討を行うことが可能となる。また、相関構造を考慮することのできる新たな検定方法につながるのではないかとと思われるので、今後の課題としたい。

また、permutation testを行う際には、どのような検定統計量を用いるかが重要となる。今回用いたFisher's combined probability testの検定統計量は、たいていの場合で適切であるとされている方法である。しかし、この検定の対立仮説は遺伝子群内の少なくとも一つの遺伝子が有意であるというものであり、いわゆるオ

ムニバス検定となる。また、この検定統計量は $p$ 値の幾何平均に基づく値であり、小さい $p$ 値により影響されやすい。そのため、検討対象となる遺伝子群での状況に則した検定統計量、例えば、遺伝子群内の全体的な傾向を見たい場合には、 $p$ 値の合計を用いる $P_{sum}$  test や Liptak-Stouffer method を用いることによって、より頑健で検出力の高い検定を行うことができるのではないかとと思われる。

## E. 結論

臨床検体を用いたcDNAアレイによる遺伝子発現の検討は臨床試験に進捗状況に依存するため、初年度においては未だ結論を導くだけのサンプルサイズでの検討を行い得ないものの、症例の集積状況は概ね良好であり、3年度には研究目的である「既存の効果・副作用予測因子を凌駕するマーカー遺伝子の同定」に到ると考えている。基礎的検討では、細胞株を用いた検討によりホルモン療法下で得られる検体を解析するカスタムcDNAアレイ作成が順調に進んでおり、2年度前半には完成する予定となった。さらに本研究の成否を左右する臨床検体からのRNA抽出について抽出方法を確立できたことは、次年度以降の研究遂行に大きな成果であると考えている。また同様に本研究の成否を左右するバイオインフォマティクス解析に最適な手法の確立について、初年度同様に様々な新しい試みを続け、3年度の確立を目指したい。

## F. 健康危害情報

特になし



## G. 研究発表

1. Usuda, J., Inomata, M., Fukumoto, H., Iwamoto, Y., Suzuki, T., Kuh, H.J., Fukuoka, K., Kato, H., Saijo, N., Nishio, K. Restoration of p53 gene function in 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-resistant human leukemia K562/TPA cells. *Int. J. Oncol.*, 22:81-86 (2003)
2. Kawamura-Akiyama, Y., Kusaba, H., Kanzawa, F., Tamura, T., Saijo, N., and Nishio, K. Non-cross resistance of ZD0473 in acquired cisplatin-resistant lung cancer cell lines. *Lung Cancer*, 38:43-50 (2002)
3. Naruse, I., Fukumoto, H., Saijo, N., and Nishio, K. Enhanced anti-tumor effect of trastuzumab in combination with cisplatin. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93:574-581 (2002)
4. Fukuoka, K., Arioka, H., Iwamoto, Y., Fukumoto, H., Kurokawa, H., Ishida, T., Tomonari, A., Suzuki, T., Usuda, J., Kanzawa, F., Kimura, H., Saijo, N., and Nishio, K. Mechanism of vinorelbine-induced radiosensitization of human small cell lung cancer cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 49:385-390 (2002)
5. Takahashi, F., Akutagawa, S., Fukumoto, H., Tsukiyama, S., Ohe, Y., Takahashi, K., Fukuchi, Y., Saijo, N., and Nishio, K. Osteopontin induces angiogenesis of murine neuroblastoma cells in mice. *Int. J. Cancer*, 98:707-712 (2002)
6. Natsume, T., Koh, Y., Kobayashi, M., Fukumoto, H., Takahashi, F., Nakamura, T., Ohe, Y., Saijo, N., and Nishio, K. Enhanced antitumor activities of TZT-1027 against TNF- $\alpha$  or IL-6 secreting Lewis lung carcinoma *in vivo*. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 49:35-47 (2002)
7. Koh, Y., Tsunoda, T., Iwahashi, M., Yamaue, H., Ishimoto, K., Tanimura, H., Fukumoto, H., Nakamura, T., Tatsumi, Y., Shimizu, M., Saijo, N., and Nishio, K. Decreased expression of  $\alpha$ 2,8 sialyltransferase and increased expression of  $\beta$ 1,4 N-acetylgalactosaminyl — transferase in gastrointestinal cancers. *Exp.*
8. Naruse, I., Ohmori, T., Ao, Y., Fukumoto, H., Kuroki, T., Mori, M., Saijo, N., and Nishio, K. Antitumor activity of the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Iressa<sup>TM</sup> (ZD1839) in a EGFR-expressing multidrug resistant cell line *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Cancer*, 10;98:310-315 (2002)
9. Koh, Y., Nishio, K., and Saijo, N. Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic Agents: topoisomerase inhibitors. In "Cancer Handbook" Reference Nature Publishing Group, Crinan Street, London, UK. Chap. 84C, 1313-1322 (2002)
10. Ohira, T., Akutagawa, S., Usuda, J., Nakamura, T., Hirano, T., Tsuboi, M., Nishio, K., Taguchi, F., Ikeda, N., Nakamura, H., Konaka, C., Saijo, N., and Kato, H. Up-regulated gene expression of angiogenesis factors in post-chemotherapeutic lung cancer tissues determined by cDNA macroarray. *Oncology reports*, 9:723-728 (2002)

## H. 知的財産の出願・登録状況

特になし

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン高感受性の閉経後乳癌に対するアナストロゾール投与による  
術前内分泌療法の第 II 相試験

総括研究者 藤原康弘 国立がんセンター中央病院第一領域外来部 造血管器科 医長

研究要旨

閉経後の手術可能、ホルモン高感受性乳癌の術前内分泌療法において、アロマターゼ阻害剤であるアナストロゾールの臨床的腫瘍縮小効果を評価する第 II 相臨床試験を計画した。本臨床研究は国立がんセンター中央病院 乳腺グループによる院内研究として計画され、平成 14 年 11 月 27 日に国立がんセンター 倫理審査委員会の承認が得られた。平成 14 年 12 月 1 日より登録開始され、平成 15 年 3 月 31 日現在で 4 例が登録、治療中である。

A. 研究目的

手術可能な閉経後の手術可能、ホルモン高感受性乳癌の術前内分泌療法において、アロマターゼ阻害剤であるアナストロゾールの臨床的腫瘍縮小効果を評価することを目的として第 II 相臨床試験を計画した。

B. 研究方法

現時点で乳癌の術前に治療を行うことにより、原発巣の腫瘍縮小により患者個々の抗腫瘍効果を評価できること、乳房温存率の向上によりよい QOL を確保できる可能性が増すことから、術前薬物療法という概念そのものは標準的な治療法としてとらえられつつある。術前薬物療法として化学療法が行われることが多いが、術前内分泌療法についても少数ながらいくつかの検討が行われている。局所進行乳癌に対する Tamoxifen 投与の第 II 相試験として、Mansi<sup>1)</sup>、Hoff<sup>2)</sup>らの報告があるが、奏効率は

それぞれ 41%、47%であった。これらの臨床試験においてはホルモン受容体の発現を全例について調べていなかった。また Mauriac<sup>3)</sup>らは閉経後 45%であった。

手術可能な乳癌での術前内分泌療法については、高齢者での報告がいくつかある。Gazet らは 70 歳以上の乳癌患者 200 例を手術または Tamoxifen に割付け、追跡期間中央値 5 年で無病期間に差を認めなかった<sup>4)</sup>。

また Mustacchi らは、70 歳以上の手術可能な乳癌に対して手術後 Tamoxifen 投与群対 Tamoxifen 投与単独群の無作為化比較試験を行った<sup>5)</sup>。追跡期間の中央値 36 ヶ月で、Tamoxifen 投与群において局所進行が多く認められたものの、遠隔転移は少なく、生存率には明らかな差を認めなかった。

乳癌のホルモン感受性を予測するホルモン受容体にはエストロゲンレセプター(ER)と、プロゲステロンレセプター(PgR)がある。

Ravdinらは398名のER陽性転移性乳癌患者について、PgRの発現の程度別に、Tamoxifenの奏効率を前向きに検討した<sup>6)</sup>。PgRの測定値が10 fmol/mg未満、10-99 fmol/mg、100fmol/mg以上の3群に分けて比較したところ、Tamoxifenの奏効率はそれぞれ43%、53%、61%であり、ER、PgR共に高発現している場合にホルモン療法への感受性がより高いことが示唆された。

また国立がんセンター中央病院 乳腺グループでは閉経後ER、PgR共に陽性の原発性乳癌患者に対する術前Tamoxifen療法の第II相試験を施行中である。最終的な解析は行われていないが、途中経過を清水らが2001年の乳癌学会総会に発表しているが、19例中13例に臨床的腫瘍縮小効果を認めた<sup>7)</sup>。

このように術前内分泌療法については、至適投与期間、病理学的評価、効果予測因子、レジメンなどに関して、十分なエビデンスが得られているとはいいがたい。しかし術後補助療法では個々の患者において確実な奏効が得られるかどうか不確実なまま薬物が投与され、術後内分泌療法の評価には長い年数がかかるため、新規内分泌療法剤の乳癌初期治療としての評価・開発には長期間を要する。術前内分泌療法は、ホルモン受容体陽性乳癌において術前に内分泌療法の反応性を確認し、効率的に薬剤を評価する系として適切であると考えられる。

アロマターゼ阻害剤は、副腎由来のアンドロゲンからエストロゲンへの変換を触媒する酵素であるアロマターゼを阻害し、エストロゲンの生合成を妨げる薬剤である。Anastrozoleは、トリアゾール誘導体である新世代の経口アロマターゼ阻害剤であり、

より選択的にアロマターゼを阻害し、閉経後女性において血中エストロゲン濃度を著明に低下させた<sup>8)</sup>。Anastrozoleは閉経後乳癌の治療において従来のtamoxifenに並んで有効性が期待されている内分泌治療薬である。

本試験では登録適格基準としてER/PgR共に陽性であることを要件としており、ホルモン感受性乳癌でもより高い効果が予測される母集団を対象としている。内分泌療法の最大の効果を得るための投与期間についてコンセンサスは得られていないが、転移性乳癌での経験から4ヶ月の投与期間は内分泌療法の臨床的效果判定には十分であると考えられ、また最近の海外の術前内分泌療法の臨床試験での投与期間も4ヶ月程度としているものが多い。

術後に行う治療は本試験の評価指標には直接影響するものではないが、本試験では規定してある。Anastrozole 4ヶ月投与にて奏効(PRまたはCR)した症例は、手術後5年間Anastrozoleを内服するものとした。腋窩リンパ節転移陽性乳癌においてはホルモン受容体の有無に関わらず術後化学療法を行うことを推奨されており、また術前化学療法後の腋窩リンパ節の遺残は予後不良因子とされているので、本レジメンでは腋窩リンパ節遺残例に対して、腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後補助療法として行われるAC(ADM/CPA)療法4コースまたはCMF療法(CPA/MTX/5-FU)6コースを追加することとした。

なお、本臨床試験は国立がんセンター中央病院 乳腺グループによる院内研究である。

#### 1) 評価項目

(a) 主評価指標

臨床的腫瘍縮小率

(b) 副評価指標

病理学的完全寛解率、乳房温存術施行率、有害事象発生率

2) 対象症例

(a) Disease characteristics

・組織診(core needle biopsy)で乳癌と診断された症例

・臨床病期 (AJCC 2002 年<sup>9)</sup>) II 期または IIIa, b 期で次のいずれかに該当する症例

－腫瘍径 2cm 以上 3cm 未満で臨床的に腋窩リンパ節転移陽性と判断できる症例

－腫瘍径 3cm 以上の症例

－大きさを問わず、胸壁または皮膚に直接浸潤が及ぶもの

・原発巣のホルモン受容体は以下に示す症例を適格とする。

－ER および PgR が共に陽性 (IHC 法による)

(b) Patient characteristics

・年齢：閉経後の症例であれば年齢は問わない

・PS (ECOG) 0-2 の症例

・以下の条件を満たす閉経後の女性症例。

① 50 歳以上の女性で、過去 12 ヶ月間に生理がない症例。

② FSH の値が施設における閉経後の範囲内の値である。

・以下にあげる諸臓器機能を有する症例

－骨髄機能

白血球数 3,000/mm<sup>3</sup> 以上

血小板 100,000/mm<sup>3</sup> 以上

－肝機能

AST(GOT)および ALT(GPT)100 IU/L 以下

総ビリルビン 1.5mg/dl 以下

－腎機能

血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下

－心機能

心電図で正常又は治療を必要としない程度の変化

・本人より文書による同意 (Informed Consent) が得られた症例

3) 治療内容

アナストロゾール 1mg/分 1 4 ヶ月間内服

4) 予定症例数

予定登録症例数：45 例

登録期間 2 年、追跡期間：登録終了後 1 年、

総研究期間：3 年

5) 倫理面への配慮

本臨床試験では以下の倫理面に配慮し計画された。

(a) 研究の対象とする個人の人権の擁護

・説明文書を渡して十分に説明した上で同意の得られた患者だけを対象とする。

・同意を得られない場合は他の治療により最善を尽くすことを保証する。

・同意した後いつでも同意を撤回できることを知らせる。

・同意されない場合でも不利益を受けないこと。

・プライバシーは保護されること。

(b) 被験者に同意を求め理解を得る方法

臨床試験の意味を十分に説明し、理解を求める。

・臨床試験がよりよい治療を目指すためにおこなわれること。

・最先端の医療を受けられること。

・新しい治療法は科学性と倫理性が十分に検討された上で「臨床試験」という形で行われること。

以上を説明する。

(c) 研究により生じる個人への不利益と医学上の利益または貢献度の予測

臨床試験で行われる治療が必ずしも標準的治療よりも良い結果をもたらすとは限らない可能性があること。

医学上の利益・貢献度に関しては本試験で行われる治療法は我が国では先駆的な治療法であり、今後の乳癌の治療成績の向上を目指すための大切な試験であると考えられる。

#### C. 研究結果

本臨床試験計画は、平成 14 年 11 月 27 日 国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。

平成 14 年 12 月 1 日より登録開始し、平成 15 年 3 月 31 日現在、4 例が登録され治療中である。現在までのところ、重篤な副作用や無効による治療中止例は認められていない。

#### D. 考察

今回、閉経後、ホルモン感受性のある手術可能乳癌の治療成績の向上を目指し、術前内分泌療法においてより高い臨床的腫瘍縮小効果の高いことが期待されるアナストロゾールによる第 II 相試験を計画した。4 例が登録された時点で、試験への登録に伴う問題や重篤な副作用による治療中止は認められていない。今までのところ、倫理面と治療の安全性について特に問題は認められていないが今後も治療の安全性について十分に配慮し、試験登録を継続する予定である。今後、症例登録を重ねることにより、本臨床研究の附随研究である治療前後の乳

癌組織および正常組織(末梢血単核球あるいは手術時切除標本の正常組織部)における各種遺伝子発現量検討し、効果・副作用を予測するマーカー遺伝子の検討を行う基礎研究の活性化をはかって行きたい。

#### E. 結論

閉経後の手術可能、ホルモン高感受性乳癌の術前内分泌療法において、アロマターゼ阻害剤であるアナストロゾールの臨床的腫瘍縮小効果を評価する第 II 相臨床試験を計画した。科学および倫理面を十分に考慮することにより、臨床試験を遂行することが可能であった。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

#### 引用文献

- 1) Mansi JL, Smith IE, Walsh G, et al. Primary medical therapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 1623, 1989.
- 2) Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer* 88: 2054, 2000.
- 3) Mauriac L, Debled M, Durand M et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early

postmenopausal women. *Ann Oncol* 13: 293, 2002

4) Gazet LC, Ford HT, Coombs RC, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 20: 207, 1994.

5) Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A, et al. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. *Anticancer Res* 14:2197, 1994.

6) Ravdin PM, Green Sm Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10: 1284, 1992.

7) 清水千佳子、渡辺 亨、勝俣範之、他。閉経後ホルモンレセプター陽性乳癌に対する術前 Tamoxifen(TAM)療法。第9回日本乳癌学会総会 (抄録)

8) Geiser J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in post-menopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 74: 1286, 1996.

9) American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual Chapter 25 Breast*, p223-240, 6th ed, Springer, 2002

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）  
分担研究報告書

原発性乳癌に対する 5-FU/エピルビシン/シクロフォスファミドに引き続くパクリタキセル週 1 回投与(±トラスツズマブ)併用による術前化学療法の第 II 相試験

分担研究者 渡辺亨 国立がんセンター中央病院特殊病棟部 13A 病棟医長

### 研究要旨

手術可能な原発性乳癌に対する術前化学療法において、5-FU/エピルビシン/シクロフォスファミドに引き続きパクリタキセル週 1 回投与(HER2 過剰発現例にはトラスツズマブを併用)を併用することによる術前化学療法の病理学的完全寛解率を評価する第 II 相臨床試験を計画した。本臨床研究は国立がんセンター中央病院 乳腺グループによる院内研究として計画され、平成 14 年 11 月 27 日に国立がんセンター 倫理審査委員会の承認が得られた。平成 14 年 12 月 1 日より登録開始され、平成 15 年 3 月 31 日現在で 10 例が登録、治療中である。

#### A. 研究目的

手術可能な原発性乳癌に対する術前化学療法において、5-FU/エピルビシン/シクロフォスファミドに引き続きパクリタキセル週 1 回投与(HER2 過剰発現例にはトラスツズマブを併用)を併用することによる術前化学療法の病理学的完全寛解率を評価することを目的として第 II 相臨床試験を計画した。

#### B. 研究方法

これまでの術前化学療法後、長期に予後を観察した研究では、術前化学療法により腫瘍縮小効果を認め、乳房温存率の向上を認めても、生存率、無病再発率において有意な差は認められていない<sup>1,2)</sup>。

しかし、病理学的完全寛解を得られた症例では、全生存率、無再発生存率は良好で

あったという報告<sup>3)</sup>より、乳癌に対する術前化学療法において、より病理学的完全寛解率の高い治療レジメンが求められている。

最近では、乳癌の術前化学療法において、anthracycline 系抗癌剤に sequential に taxane 系抗癌剤を追加することによる病理学的完全寛解率の向上を示唆する試験結果が公表されている<sup>3,4)</sup>。

乳癌の術前化学療法において現時点で最も高い病理学的完全寛解率が得られる可能性のあるレジメンである anthracycline 系抗癌剤に引き続く paclitaxel 投与のレジメンにおいて、anthracycline 系抗癌剤である doxorubicin (DOX)を中心にした併用療法による検討は既にいくつか報告されている<sup>12,16)</sup>。転移性乳癌に対する化学療法において、anthracycline 系抗癌剤である epirubicin (EPI)は DOX と同様に中心的役

割を占める薬剤である<sup>5,6)</sup>。また、乳癌に対する術後化学療法においても、EPIを含む併用レジメンの有効性は検証されている<sup>7)</sup>。しかし、乳癌の術前化学療法におけるEPIを含む併用療法の報告は少なく<sup>8,9)</sup>、またtaxane系抗癌剤とのsequentialな投与の試験成績は報告されていない。このため、本試験では、anthracline系抗癌剤としてEPIを選択し、EPIの併用レジメンとして広く用いられているFEC療法(5-FU/EPI/Cyclophosphamide(CPA))を用いることとした。

現時点では、sequentialにpaclitaxelを投与することにより最も高い病理学的完全寛解率が得られるanthracycline系抗癌剤の投与コース数は4コースであるため<sup>3,10)</sup>、FEC療法の治療コース数は4コースに設定した。転移性乳癌に対して、EPI単剤は用量依存性に腫瘍縮小効果の増強が認められている<sup>11)</sup>。また、腋窩リンパ節陽性の乳癌に対する術後化学療法におけるFEC療法について、EPIの1回投与量50と100mg/m<sup>2</sup>の比較では、EPIの1回投与量が100mg/m<sup>2</sup>が50mg/m<sup>2</sup>より無病生存期間が優れていた<sup>7)</sup>。以上より、本試験におけるFEC療法の1回投与量は、腫瘍縮小効果の増強が望め、また骨髄毒性が許容できる範囲であると考えられる5-FU 500mg/m<sup>2</sup>/EPI 100mg/m<sup>2</sup>/CPA 500mg/m<sup>2</sup> day 1、3週間隔投与とした<sup>12)</sup>。なお、国内ではEPIの1回投与量は60mg/m<sup>2</sup>が承認されているが、今回の臨床試験で用いるEPIの1回投与量は100mg/m<sup>2</sup>である。

乳癌の術前化学療法においてpaclitaxel 1週間隔投与群では、3週間隔投与と比較して、病理学的完全寛解率が良好であったこ

とが示されていること<sup>3)</sup>より、本試験におけるFEC療法に引き続いて行われるpaclitaxelの用法は、1週間隔投与を選択することとした。また、用量については、国立がんセンター中央病院における転移性乳癌を対象としたpaclitaxel週1回80mg/m<sup>2</sup> 1時間投与(6週連続投与)の第II相試験と同一の用量を選択することとした。

HER2過剰発現例に対しては、paclitaxelとの併用で腫瘍縮小効果の増強が認められているtrastuzumab<sup>13)</sup>をanthracycline系抗癌剤の併用療法に引き続いて行われるpaclitaxel 1週間隔投与に併用することとした。

なお、本臨床試験は国立がんセンター中央病院 乳腺グループによる院内研究である。

## 1) 評価項目

### (a) 主評価指標

病理学的完全寛解率

### (b) 副評価指標

臨床的奏効率(導入部の化学療法終了時およびすべての化学療法終了時)、乳房温存術施行率、有害事象発生率

## 2) 対象症例

### (a) Disease characteristics

- ・組織診(core needle biopsy)で乳癌と診断された症例
- ・臨床病期(AJCC 2002年<sup>14)</sup>) II期またはIIIa, b期で次のいずれかに該当する症例
  - －腫瘍径2cm以上3cm未満で臨床的に腋窩リンパ節転移陽性と判断できる症例
  - －腫瘍径3cm以上の症例
  - －大きさを問わず、胸壁または皮膚に直接浸潤が及ぶもの
- ・原発巣のホルモン受容体の状況は問わない



(b) Patient characteristics

- ・ 年齢：18 才以上 65 才未満の症例
  - ・ PS (ECOG) 0-2 の症例
  - ・ 以下にあげる諸臓器機能を有する症例
- 骨髄機能
- 白血球数 3,000/mm<sup>3</sup> 以上または好中球数 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
- 血小板 100,000/mm<sup>3</sup> 以上
- 肝機能
- AST(GOT)および ALT(GPT) 60 IU/L 以下
- 総ビリルビン 1.5mg/dl 以下
- 腎機能
- 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下
- 心機能
- 心電図で正常又は治療を必要としない程度の変化
- ・ 本人より文書による同意 (Informed Consent) が得られた症例

3) 治療内容

FEC 療法

- 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> 15 分点滴静注
- EPI 100 mg/m<sup>2</sup> 15 分点滴静注
- CPA 500mg/m<sup>2</sup> 30 分点滴静注 以上 day1
- 3 週間隔 4 コース施行
- 引き続いて

(a) HER2 過剰発現なしの症例

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> 60 分点滴静注 (day 1, 8, 15, 22, 29, 36)
- を 6 週 1 コースとして 2 コース施

(b) HER2 過剰発現ありの症例

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> 60 分点滴静注 (day 1, 8, 15, 22, 29, 36)
- Herceptin 2 mg/kg 60 分点滴静注 (day 1, 8, 15, 22, 29, 36)

(ただし、第 1 回目の投与のみ Herceptin

は 4mg/kg とする)

を 6 週 1 コースとして 2 コース施行

4) 予定症例数

予定登録症例数：50 例

登録期間 1 年、追跡期間：登録終了後 1 年、総研究期間：2 年

5) 倫理面への配慮

本臨床試験では以下の倫理面に配慮し計画された。

(a) 研究の対象とする個人の人権の擁護

- ・ 説明文書を渡して十分に説明した上で同意の得られた患者だけを対象とする。
- ・ 同意を得られない場合は他の治療により最善を尽くすことを保証する。
- ・ 同意した後いつでも同意を撤回できることを知らせる。
- ・ 同意されない場合でも不利益を受けないこと。
- ・ プライバシーは保護されること。

(b) 被験者に同意を求め理解を得る方法

臨床試験の意味を十分に説明し、理解を求める。

・ 臨床試験がよりよい治療を目指すためにおこなわれること。

・ 最先端の医療を受けられること。

・ 新しい治療法は科学性と倫理性が十分に検討された上で「臨床試験」という形で行われること。

以上を説明する。

(c) 研究により生じる個人への不利益と医学上の利益または貢献度の予測

臨床試験で行われる治療が必ずしも標準的治療よりも良い結果をもたらすとは限らない可能性があること。

医学上の利益・貢献度に関しては本試験で行われる治療法は我が国では先駆的な治

療法であり、今後の乳癌の治療成績の向上を目指すための大切な試験であると考えられる。

#### C. 研究結果

本臨床試験計画は、平成 14 年 11 月 27 日 国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。

平成 14 年 12 月 1 日より登録開始し、平成 15 年 3 月 31 日現在、10 例が登録され治療中である。現在までのところ、重篤な副作用や無効による治療中止例は認められていない。

#### D. 考察

今回、手術可能乳癌の治療成績の向上を目指し、術前化学療法においてより高い病理学的寛解率が得られる可能性のある化学療法レジメンを用いた臨床試験を計画した。10 例が登録された時点で、試験への登録に伴う問題や重篤な副作用による治療中止は認められていない。今までのところ、倫理面と治療の安全性について特に問題は認められていないが今後も治療の安全性について十分に配慮し、試験登録を継続する予定である。今後、症例登録を重ねることにより、本臨床研究の附随研究である治療前後の乳癌組織および正常組織(末梢血単核球あるいは手術時切除標本の正常組織部)における各種遺伝子発現量検討し、効果・副作用を予測するマーカー遺伝子の検討を行う基礎研究の活性化をはかって行きたい。

#### E. 結論

手術可能な原発性乳癌に対する術前化学療法において、5-FU/エピルビシン/シクロ

フォスファミドに引き続きパクリタキセル週 1 回投与(HER2 過剰発現例にはトラスツズマブを併用)を併用することによる術前化学療法の病理学的完全寛解率を評価する第 II 相臨床試験を計画した。科学および倫理面を十分に考慮することにより、臨床試験を遂行することが可能であった。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

#### 引用文献

- 1) Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 15:2483-2493, 1997
- 2) Hage JA, Velde CJH, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902, J Clin Oncol 19:4224-4237, 2001
- 3) Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al: Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC- final results

- of a prospective phase III randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 21:35a, 2002(abstr135)
- 4) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response With Docetaxel. J Clin Oncol 20:1456-1466, 2002
- 5) Jain KK, Casper ES, Geller NL, et al: A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 3:818-826, 1985
- 6) The Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin: Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian Multicentre Trial. J Clin Oncol 6: 976-982, 1988
- 7) Piccart MJ, Leo AD, Beauvain 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 15 : 3103-3110, 2001
- 8) Pélissier P, Delalogue S, Mathieu MC, et al: Intensified anthracyclin doses do not improve clinical and pathological responses to neoadjuvant FEC for operable breast cancer (BC): results of a multicenter randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 21:64a, 2002 (abstr254)
- 9) Cocconi G, Blasio BD, Boni C, et al: Randomized trial comparing cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) with rotational CMF, epirubicin and vincristine as primary chemotherapy in operable breast carcinoma. Cancer 95: 228-235, 2002
- 10) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response With Docetaxel. J Clin Oncol 20:1456-1466, 2002
- 11) Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al: Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: A randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 14:1146-1155, 1996
- 12) The French Epirubicin Study Group: A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. J Clin Oncol 9: 305-312, 1991
- 13) Salmon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that Overexpresses HER2. N Engl J Med 344:783-792, 2001
- 14) American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual Chapter 25 Breast, p223-240, 6 th ed, Springer, 2002

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）  
分担研究報告書

高齢者の原発性乳癌に対するパクリタキセル週 1 回±トラスツズマブ 投与による  
術前化学療法 of 第 II 相試験

分担研究者 福富隆志 国立がんセンター中央病院総合病棟部 16 A 病棟医長

### 研究要旨

高齢者の手術可能な原発性乳癌に対して、パクリタキセル週 1 回投与(HER2 過剰発現例にはトラスツズマブを併用)による術前化学療法の病理学的完全寛解率を評価する第 II 相臨床試験を計画した。本臨床研究は国立がんセンター中央病院 乳腺グループによる院内研究として計画され、平成 15 年 1 月 31 日に国立がんセンター 倫理審査委員会の承認が得られた。平成 15 年 2 月 1 日より登録開始されたが、平成 15 年 3 月 31 日現在のところ登録例はない。

#### A. 研究目的

高齢者の手術可能な原発性乳癌に対して、パクリタキセル週 1 回投与(HER2 過剰発現例にはトラスツズマブを併用)による術前化学療法の病理学的完全寛解率を評価することを目的として第 II 相臨床試験を計画した。

#### B. 研究方法

これまでの術前化学療法後、長期に予後を観察した研究では、術前化学療法により腫瘍縮小効果を認め、乳房温存率の向上を認めても、生存率、無病再発率において有意な差は認められていない<sup>1,2)</sup>。

しかし、病理学的完全寛解を得られた症例では、全生存率、無再発生存率は良好であったという報告<sup>3)</sup>より、乳癌に対する術前化学療法において、より病理学的完全寛解率の高い治療レジメンが求められている。

最近では、乳癌の術前化学療法において、anthracycline 系抗癌剤に sequential に taxane 系抗癌剤を追加することによる病理学的完全寛解率の向上を示唆する試験結果が公表されている<sup>3,4)</sup>。

しかし、高齢者乳癌の術前化学療法においては、前述の anthracycline 系抗癌剤に sequential に taxane 系抗癌剤を行う治療レジメンは、若年者よりも有害事象の頻度が高く、程度が重篤であることが予想されるため、有効性が期待でき、より毒性の低い治療レジメンを検討することは重要と考えられる。

乳癌の術前化学療法において引き続いて FAC 療法が行われる治療レジメンに関して、paclitaxel 1 週間隔投与群では、3 週間隔投与と比較して、病理学的完全寛解率が良好であったことが示されていること<sup>3)</sup>より、本試験における paclitaxel の用法は、1 週