

れる。治療中に定期的に観察を行い、検査標的をある程度定めておくと、癌がほぼ消失してもその瘢痕などの微妙な変化をとらえることが可能な場合もある。その形態から、治療効果の予測（病理学的に癌が消失したか否か）もある程度の確率で可能とされる（図3）。さらに単純なBモードでの観察以外に、腫瘍血管の有無や程度を観察するパワードブラなどの手法を併用することで精度を上げようとの工夫もなされている。pCRか否かの判断に悩む場合は、より正確な予測法として、同部の超音波誘導下吸引式組織生検や針生検による組織診断で、最終手術結果が予測できれば、pCR例においては手術なしの選択肢も可能となるであろう。根治術の際にも、病巣部分の正確な切除のために、清潔野で術中超音波検査をリアルタイムで実施しながら、それを参考に切除範囲を決定する。

このように術前薬物療法のさまざまなポイントで超音波検査が応用されており、他のモダリ

ティに比べて簡便かつ最も有用な検査法である。

術前薬物療法の今後

術前薬物療法に関しては、わが国でもいくつかの臨床試験が実施され、その結果や日常臨床での経験の蓄積から、表3に示すようなエビデンスが共通認識されるようになってきた。特に超音波診断に関係する点では、選択した化学療法レジメによりpCRを得ることができるかどうかは、多くの場合最初の2~3コース目の縮小効果を評価することでおおよその予測ができる可能性があることが、徐々に共通認識されるようになってきた。筆者らも、経過中、超音波検査により、病巣の体積変化を予測し、pCRを目標にする場合は、前半レジメで8割以上の縮小率を得て、さらに、その縮小スピードも速いほうが望ましい傾向にあることを報告した⁵⁾。

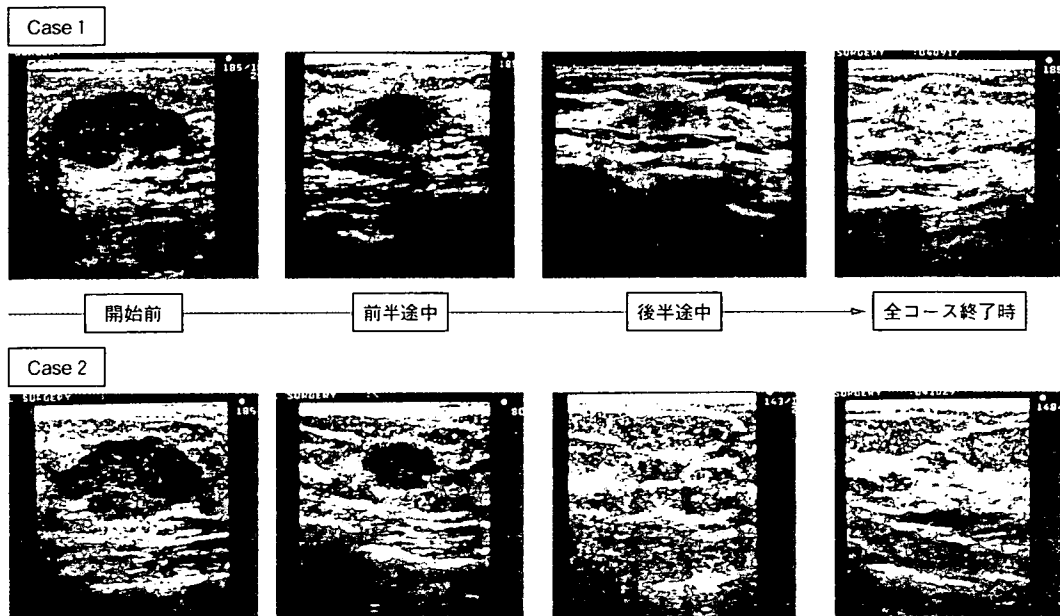


図3 術前化学療法中の超音波モニタリング例—pCRを画像で予測可能か

Case 1は weekly パクリタキセル 80mg/m² 12回連投→FEC100×4コース、Case 2は FEC100×4→ドセタキセル 75mg/m²/q3w×4コースで実施し、終了時瘢痕様組織が確認されたが、2例ともpCRの結果であった。

表3 術前薬物療法に関するエビデンスのまとめ

- 術前化学療法は予後を悪くしない
- 臨床効果は80~90%
- 完全癌消失(pCR)が得られた症例は予後が良い
- pCR率は、アントラサイクリン系単独レジメよりも、アントラサイクリン系+タキサン系の逐次投与レジメがよい
- 連続して手術前に完遂するほうが、手術を間にはさむ分割方法よりも予後が良さそうである
- pCR率は平均20~25%(A⇔T)。ER(+)-HER2(-)はpCRが得にくい。ER(-)-HER2(+)は化学療法感受性が高い。初期レジメに著効を示した場合、pCRが得やすい
- 術前内分泌療法に関しては今後さらに臨床試験を進め、評価が必要
- 臨床病理学的因子・生物学的マーカーを元に個別化治療が展開される礎となる

ドイツを中心に実施されたGeparTrio術前化学療法の臨床試験結果でも、最初の2コースのTAC療法で効果がなかった場合(SD/PD)、同じレジメを4コース追加しても、最初の2コースで著効した群(CR/PR)と比較すると有意にpCR率が低いこと(21% vs. 5.3%)、さらに他のレジメ(ナベルピン+カペシタピン)に変更してもそれほどpCR率が変わらないこと(6%)が証明されている⁶⁾。この解析が正しければ、術前治療経過中、特に治療開始前、そして2コース目における効果判定は非常に重要であり、超音波検査の簡便かつ精度の高さが発揮できるポ

イントであろう。

このように早い段階で治療効果が判定され、治療の個別化が進んでいくものと予想される。さらに今後は、術前化学療法に比べて、pCRは期待しにくい状況であるが、乳房温存と薬剤感受性把握を大きな目的として、「治療効果の判定」にウエイトをおいた術前内分泌療法への取り組みも大きく進展する見込みである。超音波診断による薬物療法効果の判定が担う役割は、ますます大きくなると考える。

まとめ

術前薬物療法の意義、現状と今後の展望を示しながら、その治療効果判定を中心に、有用な超音波検査の役割を考察した。術前薬物療法の意義は、単にpCRを目指すのみならず、個別化治療展開の礎として、その「治療効果判定に基づいた、さらに次の治療法の決定」にポイントがシフトしつつあることから、開始前はもちろんのこと、治療中の超音波モニタリングは必須である。

(増田慎三)

文献

- 1) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102.
- 2) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.
- 3) 増田慎三. 乳癌化学療法における最近の進歩. *Pharma Medica* 2006; 24: 39-45.
- 4) 多根井智紀, 増田慎三, 石飛真人ほか. 術前化学療法により壊死に伴う囊胞様構造変化を認めた乳癌の1例. *乳癌の臨床* 2006; 21: 564-9.
- 5) 増田慎三, 石飛真人, 竹田雅司ほか. 術前化学療法症例から学んだこと—現状と今後の課題. 第5回日本臨床腫瘍学会学術集プログラム集. 2007; P-90. p.262.
- 6) Von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al. Individualized treatment strategies according to *in vivo*-chemosensitivity assessed by response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Final results of the Gepartrio study of German Breast Group. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl) : S19.



乳癌周術期化学療法の現状および Supportive Care の工夫

—JBCRG01 試験アンケートより—

Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)

増田 慎三*¹ 戸井 雅和*² 高塚 雄一*³ 中村 清吾*⁴ 岩田 広治*⁵
 大野 真司*⁶ 黒井 克昌*⁷ 日馬 幹弘*⁸ 久松 和史*⁹ 山崎 弘資*¹⁰
 辛 栄成*¹¹ 佐藤 康幸*¹² 海瀬 博史*¹³ 柏葉 匡寛*¹⁴ 岩瀬 弘敬*¹⁵
 黒住 昌史*¹⁶ 津田 均*¹⁷ 秋山 太*¹⁸

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(10): 1609-1615, October, 2007]

Results of Survey Conducted on Perioperative Chemotherapy and Supportive Care in Primary Breast Cancer (JBCRG01): Norikazu Masuda*¹, Masakazu Toi*², Yuichi Takatsuka*³, Seigo Nakamura*⁴, Hiroji Iwata*⁵, Shinji Ohno*⁶, Katsumasa Kuroi*⁷, Mikihiro Kusama*⁸, Kazufumi Hisamatsu*⁹, Kosuke Yamazaki*¹⁰, Shin Eisei*¹¹, Yasuyuki Sato*¹², Hiroshi Kaise*¹³, Masahiro Kashiwaba*¹⁴, Hirotaka Iwase*¹⁵, Masafumi Kurosumi*¹⁶, Hitoshi Tsuda*¹⁷ and Futoshi Akiyama*¹⁸ (Japan Breast Cancer Research Group, *¹Dept. of Surgery, Osaka National Hospital, *²Dept. of Surgery (Breast Surgery), Graduate School of Medicine, Kyoto University, *³Dept. of Breast Surgery, Kansai Rosai Hospital, *⁴Breast Surgical Oncology, St. Luke's International Hospital, *⁵Dept. of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, *⁶Division of Breast Oncology, National Kyushu Cancer Center, *⁷Division of Clinical Trials and Research and Dept. of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, *⁸Shinjuku Breast Center Kusama Clinic, *⁹Dept. of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital, *¹⁰Sapporo Koton Breast Clinic, *¹¹Dept. of Breast Oncology, Iseikai Hospital, *¹²Dept. of Breast and Endocrine Surgery, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, *¹³Dept. of Breast Oncology, Tokyo Medical University Hospital, *¹⁴Dept. of Surgery, Iwate Medical University, *¹⁵Dept. of Breast and Endocrine Surgery, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, *¹⁶Dept. of Pathology, Saitama Cancer Center, *¹⁷Dept. of Basic Pathology, National Defense Medical College, *¹⁸Dept. of Pathology, The Cancer Institute of Japanese Foundation for Cancer Research)

Summary

We carried out a survey of supportive care at institutions that participated in the JBCRG01 study (FEC followed by docetaxel) as neoadjuvant therapy for operable breast cancer. The purpose was to share the information of supportive care for the treatment effect of perioperative intensive chemotherapy among institutions.

Appropriate supportive care for nausea, vomiting, edema and febrile neutropenia (FN) is important with respect to the safety of chemotherapy. According to the results of the questionnaire, support from the family and the relationships with doctors, nurses and pharmacists familiar with the chemotherapy were important. The equipment and service for outpatients' cancer chemotherapy center are also important.

This multicenter study enhances the exchange of information among institutes. The results of this survey suggest that adequate supportive care makes anthracycline and taxane chemotherapy manageable in the outpatient setting.

- | | |
|--|---|
| * ¹ 国立病院機構大阪医療センター・外科 | * ⁹ 広島市立安佐市民病院・外科 |
| * ² 東京都立駒込病院・外科, 現 京都大学医学部・外科 (乳腺外科) | * ¹⁰ 札幌ことに乳腺クリニック |
| * ³ 関西労災病院・乳腺外科 | * ¹¹ 医誠会病院・乳腺科 |
| * ⁴ 聖路加国際病院・乳腺外科 | * ¹² 国立病院機構名古屋医療センター・乳腺内分泌外科 |
| * ⁵ 愛知県がんセンター中央病院・乳腺科 | * ¹³ 東京医科大学病院・乳腺科 |
| * ⁶ 国立病院機構九州がんセンター・乳腺科 | * ¹⁴ 岩手医科大学・外科 |
| * ⁷ 医療法人にゅうわ会及川病院外科・乳腺腫瘍科, 現 東京都立駒込病院臨床試験科・外科 | * ¹⁵ 熊本大学大学院医学薬学研究部・乳腺内分泌外科 |
| * ⁸ 新宿プレストセンター クサマクリニック | * ¹⁶ 埼玉県立がんセンター・病理科 |
| | * ¹⁷ 防衛医科大学校・病態病理学講座 |
| | * ¹⁸ 癌研究会癌研究所・病理部 |

Key words: Breast cancer, Primary systemic chemotherapy, Supportive care (Received Mar. 30, 2007/Accepted April 26, 2007)

要旨 乳癌周術期の intensive な化学療法施行の際に、治療効果を最大限に期するための工夫が各施設にて行われている。FEC + docetaxel の術前化学療法の臨床試験 (JBCRG01) 参加施設の supportive care の工夫を施設間で共有することを目的にアンケート調査を実施した。化学療法を安全に遂行するには悪心・嘔吐や浮腫、発熱性好中球減少症などの有害事象に対する適切な supportive care が重要である。それには医師のみでなく、癌薬物療法に詳しい看護師や薬剤師をはじめとする医療スタッフのかかわり、外来化学療法センターなどのハード面の整備、家族の支えなどが重要なポイントであることがアンケート調査から判明した。本グループのように多施設臨床試験を遂行することで施設間の情報交換も進む。今回のアンケートで得られた工夫が十分に行われていれば、anthracycline 系ならびに taxane 系薬物療法は、外来ベースで管理可能な薬物療法であると考えられた。

はじめに

近年、乳癌の治癒をめざし、エビデンスやガイドラインに準拠した化学療法レジメンの遂行が重要視されている。よりよい成果を得るためには、適格なレジメンの選択と同時に、予定されている投与サイクル、投与量を計画的に実施することがポイントである。化学療法には悪心・嘔吐、全身倦怠感などをはじめ数々の副作用を伴うことから、その予防と管理が重要である^{1,2)}。

Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) では、2002~2004 年に FEC (5-FU 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) を 4 コース後、docetaxel (DOC) 75 mg/m² を 4 コース行う術前化学療法の臨床試験 (JBCRG01) を実施した。79 例の中間解析では、完遂率は FEC 97.5%, DOC で 92.3% とコンプライアンスは良好であり、臨床的効果は 71% であった³⁾。

今回われわれは intensive な化学療法施行の際に、治療効果を最大限に期するための工夫を施設間で共有することを目的に、JBCRG01 試験参加施設を対象に周術期化学療法の現状および各有害事象に対する supportive care の現状についてアンケート調査を行い検討した。

I. 対象と方法

2005 年 6 月に、JBCRG01 試験に参加した 13 施設を対象に、周術期化学療法の現状ならびに各有害事象に対する supportive care の現状に関するアンケート調査 (図 1) を、e メールもしくは FAX による回答形式で実施した。回収率は 100% であった。

本調査参加施設は、国立病院機構大阪医療センター、東京都立駒込病院、関西労災病院、聖路加国際病院、愛知県がんセンター中央病院、国立病院機構九州がんセンター、広島市立安佐市民病院、旭川医科大学、東京医科大学病院、国立病院機構名古屋医療センター、昭和大学附属豊洲病院、岩手医科大学、熊本大学の 13 施設である。

II. 調査結果

1. JBCRG 参加施設における周術期化学療法の現状

周術期化学療法の各施設の現状を、1) 原発乳癌症例数、基本レジメンについて、2) 術前・術後化学療法の初回コース治療開始状況、3) 外来化学療法システムの整備、4) クリニカルパスの導入、5) informed consent (IC) の工夫、としてまとめた。

1) 原発乳癌症例数、基本レジメンについて

1 年間の乳癌初発症例数 (2004 年度) は、中央値で 160 (20~500) 例であった。術前化学療法施行数は、中央値で 16 (3~150) 例、13 施設での平均施行率は 15.8 (4~40) % であった。その際、通常よく使用する術前化学療法レジメンとして、表 I に示すレジメンが列挙されたが、多くは anthracycline 系と taxane 系の逐次併用レジメンであった。

2) 術前・術後化学療法の初回コース治療開始状況

6 施設が全コース外来実施を基本としていた。しかし、このうち 5 施設においては、JBCRG01 試験参加前には 1 コース目の化学療法は入院にて行っていた。

外来実施が可能な主な理由として、① 治療内容、目的、起こり得る副作用とその対策についての十分な説明をチーム医療で行っている、② 緊急時の対応が可能 (検査・入院体制)、③ 看護師をはじめスタッフが有害事象に関してもよく理解し慣れている、などがあげられた。

一方、7 施設が 1 コース目は入院、2 コース目以降は外来で行う体制をとっていた。1 コース目に入院にて治療を行うメリットは、① 十分な説明と理解のための時間の確保ができる (患者への対応や教育の充実)、② 不安解消・副作用出現時の対策をとりやすい、③ 個人差の掌握が可能、④ 病床稼働率・平均入院日数減少への貢献、などをほぼ共通してあげていた。デメリットは、医療費の高騰、患者負担の増加 (生活制限・入院費)、ベッドコントロールの煩雑さがあげられた。

周術期化学療法に関するアンケート

周術期化学療法の現状についてお答えください。再発例の場合は除いてお考えください。

- 施設と症例数・基本治療レジメについて
 - ① 1年間(2004年)の乳癌患者数(新患原発例)
 - ② 術前化学療法施行症例数(2004年)と代表的レジメ(3つ)
- 患者さんの治療形態について
 - ① 術前ないし術後の化学療法の施行場所について
全コース外来を基本 or 1コース目は入院で2コース目以降は外来 or 施行毎に入院 or その他
 - ② 全コース外来を基本とされている施設への質問
◆昔、FEC やタキサン系治療を最初にはじめられたときでも、入院治療の経験はありませんか？
最初は入院治療で経過をみたり、WBCなどを測定したり、[]などの経験を踏んだ上で、今は外来治療スタートが可能となった or 最初から、外来治療で安心と考え、入院での治療経験はない
◆全コース外来治療が可能な理由
 - ③ 入院治療を行う施設の先生方へ質問。その理由をお聞かせください。
 - ④ 入院治療を行うメリット・デメリットは何でしょうか？
- 外来通院型化学療法施行の際の工夫について
 1. ハード面の整備として外来化学療法センターの整備はありますか？
有りのご施設は以下の①～⑦の質問にお答えください。無しのご施設は2.以降の質問にお答えください。
 - ① 外来化学療法センターの開設時期
 - ② ホームページや外来等で化学療法室について紹介していますか？
 - ③ スタッフについて:専任医師____名・専任薬剤師____名・専任看護師____名
 - ④ 設備について
ベッド/救急カート/EKG モニター/ナースコール/リクライニングチェア/トイレ/洗面台/ テレビ/DVD プレイヤー/冷蔵庫/
図書/BGM/プライベート空間確保のためのカーテンなど
 - ⑤ 稼働日・稼働時間について
 - ⑥ 業務について:ルート確保及び薬剤の調合は誰が行いますか？
 2. 化学療法に関し、クリニカルパスは導入していますか？
導入している場合各レジメ毎に作成？何種類あるか？
導入していない場合他に何か工夫をしていますか？
 3. 化学療法に関する患者さん向け文書を利用しているか？
 4. ソフト面での工夫(一般的に使用するレジメを想定してお書きください)
 - ① 治療効果をあげる目的では、治療の完遂が大切かと思えます。そのために工夫されているICのポイントなどを列記してください。
 - ② 患者を支える家族へのアプローチには何か工夫がありますか？
 - ③ 悪心・嘔吐対策・予防
 - ④ 口内炎などの粘膜障害への対策・予防
 - ⑤ 血管炎、血管痛対策・予防
 - ⑥ 血管外漏出に対する予防⇒実際に起きたときを想定してマニュアルを作成していますか？
 - ⑦ FN(好中球減少性発熱)への対策・予防(予防的抗生物質を処方する場合にはその使用基準もお示しください)
⇒実際に熱がどのようになれば、救急受診など含めて来院するように指導していますか？
⇒実際に、クール途中で、好中球などを測定しますか？その理由も。
⇒あるクールで、FNを確認した場合、次クールでの対策は？
⇒G-CSFについて、その使用基準をお教えてください。
⇒FNの際に、使用する抗菌剤・抗生物質について、使用薬剤・投与期間・使用基準・抗菌剤使用の有無
 - ⑧ 爪の変形・色素沈着などの皮膚障害への対策・予防
 - ⑨ 神経毒性(しびれ、感覚異常など)への対策・予防
 - ⑩ 関節痛・筋肉痛への対策・予防
 - ⑪ 浮腫対策・予防
 - ⑫ 脱毛対策・予防

それでは具体的に・・・今回の術前化学療法における貴施設の基本的な支持療法をお教えてください。

JBCRG 01(FEC→Doc) 試験の supportive care に関するアンケート

副作用対策としてレジメごとに工夫されている支持療法を具体的にご記入ください。

- **FEC 時**
化学療法投与前の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
化学療法投与後の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
- **Doc 時**
化学療法投与前の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
化学療法投与後の投薬:薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由

表 1 JBCRG 参加施設で施行されている術前化学療法レジメン (施設数)

FEC100×4 コース + docetaxel×4 コース (n=13)
AC (adriamycin + cyclophosphamide)×4 コース + weekly paclitaxel×12 コース (n=3)
FEC100×4 コース + weekly paclitaxel×12 コース (n=2)
AC×6 コース (n=2)
ET (epirubicin + docetaxel)×6 コース (n=1)
weekly paclitaxel×12 コース (n=1) など

各施設より主な3レジメンが列挙された

表 2 周術期化学療法における IC の工夫

① 乳癌について現実を理解してもらう 全身病の性格, 具体的な数字を示し再発したら助からないことを理解する
② 化学療法のメリットを理解してもらう 治療の目的・目標 (治療完遂の重要性), スケジュールを明確にし, 治療意欲を惹起する 特に術前化学療法の場合は, 治療効果の確認, pCR の意義, 温存術成功の可能性などメリットを明言 オーダーメイド医療の一環, translational research への貢献も説明
③ 化学療法の副作用を理解してもらう 副作用の十分な説明とともに, supportive care を示し, 不安を解消する 予防できないこと (脱毛など) を明確にする
④ 緊急時の連絡先, 対応などを明示 電話相談, メール相談
⑤ 精神的なサポート (安心感を与える) カウンセラー, 患者中心の精神サポートグループへの参加を提案 同じ治療を受ける患者間での情報交換, 患者どうしの支えあいもポイント
⑥ 説明時の工夫 説明パンフレットの利用, 家族の同席, 同意を急がない, 生活様式の調整を図る 医療相談室へ紹介し, 早期から経済支援方法の検討を提案する 家族のみとの話し合いにより患者の精神的サポートをお願いする

3) 外来化学療法システムの整備

整備された外来化学療法センターは9施設で稼働している。開設時期は早い施設で1994年, 1999年に開設されているが, その他は2002年以降であった。9施設のうち7施設が外来やホームページで外来化学療法センターの開設について紹介していた。7施設が月～金の朝から夕方まで平日はほぼ全日稼働していた。各施設の規模は異なるもののほぼ共通して, ベッド, リクライニングチェア (3～25床), 救急カート, ECG モニター, ナースコール, カーテンなどのプライベート空間確保, 洗面台, トイレの設備がされていた。これらの設備に加え, BGM, 図書, テレビ, DVD プレーヤー, 冷蔵庫など患者が心地よく過ごせるためのアメニティも工夫され, 癒しの環境づくりに力を入れている施設があった。

9施設とも外来化学療法センターの専任医師, 専任薬剤師, 専任看護師のいずれかが常駐しており, 5施設では専任医師・専任薬剤師・専任看護師すべてが常駐していた。外来化学療法センターの整備に伴い, 業務の分担も明確になってきている。13施設中, 調剤は薬剤師が担当するのが8施設, 点滴ルートの確保も一定の資格を有した看護師が実施する施設は3施設あった。

4) クリニカルパスの導入

5施設で化学療法用のクリニカルパスが導入され, 基本レジメン以外に複数のクリニカルパスが作成されていた。一方, 未導入の8施設でも電子カルテのレジメン登録機能の活用, レジメンの固定, チェック機能の強化, 医療スタッフの固定, 患者情報を共有するなど工夫を行い, 常に同じレベルで患者への対応や指導説明ができる体制をとっていた。

5) Informed consent (IC) の工夫

適格な治療を選択し完遂率を高め, ひいては治癒率を向上させるために informed consent (IC) は大変重要である。各施設の IC の工夫をまとめた結果を表2に示す。周術期化学療法に際しては告知はもちろんのこと, 具体的に再発リスクを示すなど治療への意欲を引き出す工夫がなされている。患者説明用パンフレットの活用は12施設で実施されており, 11施設では製薬メーカーの冊子を応用するだけでなく, 院内で独自に作成していた。

2. JBCRG01 試験参加施設における supportive care

各施設で基本的なレジメンを行う上で, 各有害事象に対する supportive care の現状を調査した。図2は

共通で施行		共通で施行	
デキサメタゾン iv 8-24mg/day 20mg/dayが多数	デキサメタゾン po 8mg/day 翌日からor当日夜から2-5日間	デキサメタゾン iv 4-20mg/day 8mg/dayが多数	デキサメタゾン po 8mg/day 翌日からor当日夜から2-5日間
5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A	5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A 塩酸グラニセトロン錠 po 翌日から3-5日間	5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A	
Premedication	FEC	Premedication	Doc Supportive care
制吐 ・塩酸ラモセトロン iv ・メクロプラミド iv ・塩酸アザセトロン iv 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker iv ・塩酸ラニチジン iv	制吐 ・塩酸アザセトロン錠 po ・塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠 ・マレイン酸プロクロルペラジン po ・メクロプラミド錠 po ・ベタメタゾン錠 po 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker po ・スルピリド po <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 発熱時 塩酸シプロフロキサシン錠 便秘 センノシド錠 </div>	制吐 ・塩酸ラモセトロン iv ・パモ酸ヒドロキシジン注射液 胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker iv ・塩酸ラニチジン iv	制吐 ・塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠 ・マレイン酸プロクロルペラジン po ・ステロイド po ・ベタメタゾン錠 po 胃潰瘍予防 ・スルピリド po <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 筋肉痛・関節痛 NSAIDs 浮腫 利尿剤(フロセミド錠po フロセミドiv, スピロラクトン錠 po) 便秘 酸化マグネシウム, センノシド錠 </div>
各施設における工夫			

図2 JBCRG01試験における supportive care の工夫
 上段は各施設ではほぼ共通して行われており、下段は各施設で試行されている工夫を示している。

JBCRG01 (FEC-DOC 術前化学療法) 時の premedication と supportive care を示す。以下、有害事象別の予防と対策のポイントであった。

1) 悪心・嘔吐, 便秘

悪心・嘔吐, 倦怠感に対しては、図2に示すステロイドと5-HT₃拮抗剤の前投薬が全施設で共通しており、化学療法後の supportive care も内容の細部は異なるものの、各施設で制吐剤が中心であった。注射剤の5-HT₃拮抗剤の前投薬以外に、投与の翌日以降から3~5日間経口5-HT₃拮抗剤を併用するなどの工夫がされていた。予測性嘔吐に対してマイナートランキライザーをあらかじめ内服させる施設もあった。制吐剤によるコントロール以外に、急性期嘔吐と遅発性嘔吐を管理できるように症状経過の予測をあらかじめ説明したり、開始前の外来受診時に化学療法室(治療現場)を見学することで予測性嘔吐を予防したり、食事の工夫、患者との信頼関係の構築、排便コントロールの重要性を啓発するなどの工夫がなされていた。

5-HT₃拮抗剤の使用の影響などで便秘傾向になる場合もあるが、長期間の便秘は悪心・嘔吐の遷延の原因にもなり得る。便秘に対しては、センノシド錠、酸化マグネシウムなどの緩下剤をあらかじめ処方する、水分コン

ロール・食事の工夫を考え指導する、などがなされていた。

2) 口内炎など粘膜障害

予防として、うがいの励行、治療開始前の齲歯治療・口腔内の保清の指導がされていた。化学療法中にエレースアイスボールなど氷片を含み、発現時にはステロイド外用薬(デキササルチン軟膏、プロピオン酸ベクロメタゾン)が処方されていた。

3) 血管炎, 血管痛

繰り返し同じ血管を用いない、点滴時間を速くし化学療法終了後、生理食塩水によりフラッシュする、点滴中は加温(ホットパックなど)、終了後冷庵する、FECのepirubicinでRTU(水溶液)を用いる時はステロイドとの併用でpHを調整するなど予防の工夫がされていた⁴⁾。実際に血管炎が起きた場合には、ステロイド軟膏を処方する、重症例では一期的にCVポートを留置するなどされていた。

4) 血管外漏出

予防として、確実なルートを確認するために太い血管を選ぶ、関節近傍の血管には挿入しない、採血用のルートと点滴用の血管を変える、抜針前生理食塩水のフラッシュを徹底する、実際に起きた場合はステロイド軟膏・

ステロイド局注を行い、生理食塩水ガーゼで冷罨がされていた。8施設では実際に起こったことを想定してマニュアルを作成し、皮膚科紹介などがされていた。

5) 発熱性好中球減少症 (FN)

あらかじめニューキノロン系薬剤 (ciprofloxacin, ofloxacin) やセフェム系抗生物質などを処方し発熱時の対応を指導する。経口の抗生物質を使用しても遷延 (抗菌剤を服用しても熱が下がらない場合、熱が3日以上継続する時) や高熱を認める場合には救急受診するように指導されていた。

3施設で、個人差把握の目的で実際にコース途中で好中球数を測定していた。10施設では発熱時以外、好中球数は測定していなかった。

G-CSFの投与のタイミングは、発熱後すぐ開始 (3施設)、FNが続く時のみ使用する (7施設)、原則使用しない (1施設)、FNがなくても遅延などによる dose intensity 低下を防ぐ目的で使用 (2施設) と回答が分かれた。経口抗生物質でコントロール可能なFNであった場合、次コース以降の対応は、25%減量し投与するのが7施設、再度減量せず投与するのが4施設、G-CSFを使用しながら dose intensity を維持するのが2施設との回答であった。G-CSFの投与はガイドラインに基づき行われていた^{5,6)}。

6) 爪の変形・色素沈着などの皮膚障害

ビタミンB₆、ケラチナミン軟膏、尿素軟膏、デキサルチン軟膏などの処方がされていた。投与中に冷却パックで冷罨する、爪に対してマニキュアで爪を保護するという施設もあった。

7) 神経毒性 (しびれ・感覚異常など)

発現時にビタミンB₁₂・B₆剤内服、漢方薬 (牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、胃炎・潰瘍治療剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) などの処方がされていたが、標準的治療はなかった。

8) 関節痛・筋肉痛

ビタミンB₁₂剤内服、漢方薬 (牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、NSAIDs など鎮痛剤の処方が行われていた。

9) 浮腫

ステロイド剤の予防投与、心・腎機能が正常ならば出現時には早期から利尿剤の処方、治療前から浮腫傾向がある患者には漢方薬として柴苓湯や五苓散が処方されていた。サポーターや弾性包帯の使用、マッサージ、減塩食の指導などの工夫もされていた。

10) 脱毛

予防はできないため、脱毛は抗癌剤使用中に限られる点の理解を得、かつらや帽子、バンダナの紹介を行っていた。

III. 考 察

JBCRG 参加施設における周術期化学療法のレジメンは基本的に anthracycline 系と taxane 系の逐次併用療法であり、これらの intensive な治療を確実に行うためには、外来化学療法センターの設備 (アメニティ) などのハード面の工夫と、看護師・薬剤師とのチーム医療の実践、そして有害事象のマネージメントがポイントとしてあげられる。外来での化学療法により、患者は QOL を維持しながら通常の生活を継続することが可能になる。また、化学療法の入院治療から外来治療への移行は、今後、diagnosis-procedure combination (DPC) の採用に伴いますます加速するものと思われる⁷⁾。JBCRG に参加している施設は、初回コースの治療開始状況は外来治療と入院治療に分かれていたが、2コース目以降は全施設で外来治療が行われていた。外来治療でも緊急時に対応できる体制として、専門スタッフの固定、レジメンの固定、クリニカルパスの導入などがされており、外来化学療法にはチーム医療による治療管理体制の構築が重要と思われた。また、患者に化学療法への能動的な気持ちを惹起するために、ICの際に家族のみとの話し合いを行い患者の精神的サポートの協力を依頼したりするなど、家族の協力や患者間での情報交換支援が重要なポイントと思われた。

有害事象がいったん生じると患者の化学療法継続への意欲低下、ひいては治癒率の低下に結び付くため、予防に重点をおくことが大切である。JBCRG01 試験の中間解析時では、前半の FEC 時には grade 1, 2 の悪心・嘔吐が半数以上の患者で発現し、grade 3 も認められた。嘔吐は約半数で発現しているが、後半の DOC では発現頻度は低下していた³⁾。基本は予防であり、ガイドラインに従い 5-HT₃拮抗剤とステロイドの投与は全施設で実施されていた⁸⁻¹⁰⁾。悪心・嘔吐を理由に治療継続を断念した例はなかったことから、悪心・嘔吐に対する premedication や supportive care により管理可能と考えられた。ただし、FEC 療法中の悪心の発現率は高く、さらに予測性の悪心・嘔吐対策にも心がける必要があると思われた。また、5-HT₃拮抗剤の使用の影響などで便秘傾向になり、長期間の便秘は悪心・嘔吐の遷延の原因にもなり得るので、FEC 療法での便秘への対策も必須と考えられた。

また、中間解析の結果では、DOC 療法は FEC 療法に対し浮腫や筋肉痛・関節痛の発現頻度が高かったがいずれも grade 1, 2 であり、重篤なものはなかった。浮腫に対してはステロイドの予防投与や早期からの利尿剤の処方、筋肉痛・関節痛が発現した際には NSAIDs を服用す

るよう指導がされており、早期の supportive care により重篤な副作用が避けられると思われた。FNはDOCに対しFEC療法で発現頻度が高かったが(19% vs 3.8%)³⁾、多くの施設で発熱時以外には好中球を測定しておらず、発熱時に抗菌剤を服用するように指導されていた。副作用の発現時の服用を指示する以外に、外来化学療法の施行時には感染予防のためのセルフケア支援なども重要と考えられた¹¹⁾。

今回のアンケート調査の結果から、各施設の様々なアイデアを得ることができ、グループ内で共有することができた。本グループのように多施設臨床試験の遂行により、施設間の情報交換が進む。副作用対策に関してもガイドラインに準拠する以外に、今回のアンケートのように施設間で情報交換し、すぐ実践するような姿勢が、高い完遂率と良好な治療成績に結びつくものと思われた。今回の調査で得ることができた様々な化学療法時の supportive care が十分に行われていれば、FEC療法や taxane 系薬剤による化学療法は、外来ベースで管理可能な薬物療法であると考えられた。

文 献

1) 中村清吾: がん化学療法をいかにサポートするか—医師からがん化学療法と支持療法 乳がん治療を中心に、薬

の知識 54(5):122-125, 2003.

- 2) 黒井克昌, 戸井雅和: QOL 向上を目指した癌の外来化学療法マニュアル. 主な外来化学療法の実際. 都立駒込病院外科・昭和大学附属豊洲病院外科 (垣添忠生・監), メディカルレビュー社, 東京, 2003. pp166-177.
- 3) Iwata H, Nakamura S, Toi M, *et al*: Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. *Breast Cancer* 12(2):99-103, 2005.
- 4) 増田慎三, 阿南節子, 石飛真人・他: FEC療法におけるサポーターケアの工夫—血管痛・静脈炎の予防—. *The Medical Oncologists* 1(4):55-62, 2005.
- 5) Fever and neutropenia: treatment guideline for patients with cancer. NCCN guideline, 2002.
- 6) 日本癌治療学会臨床試験委員会・編: G-CSF 適正使用ガイドライン. 日癌治療会誌 6 (別冊), 2001.
- 7) 石川ベンジャミン光一: 癌化学療法とDPC. 癌と化学療法 33(2):159-163, 2006.
- 8) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, *et al*: Recommendations for the use of antiemetics: Evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 17(9):2971-2994, 1999.
- 9) Hesketh PJ: Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 18(2):163-173, 2000.
- 10) Pendergrass KB: Options in the treatment of chemotherapy-induced emesis. *Cancer Practice* 6(5):276-281, 1998.
- 11) 増田慎三, 石飛真人, 多根井智紀: 発熱性好中球減少症とその対策. 乳癌の臨床 21(1):14-23, 2006.

Current Organ Topics:

Breast and Endocrine Tumor
乳癌（原発性乳癌）Ⅲ. 乳癌治療における最近の進歩
—個別化治療への挑戦

増田 慎三（国立病院機構大阪医療センター外科）

[Jpn J Cancer Chemother 34(13):2228-2235, December, 2007]

乳癌治療は、その局所のコントロールを目指す、手術療法、放射線療法と、全身療法としての薬物療法に大別される。浸潤癌は比較的早期の段階から全身転移を起こしやすい性格、つまり全身病の概念が浸透したことから、薬物療法の重要性が高まってきた。癌の診断・治療全般に関する考え方も、従来の経験則に基づく方針決定から、EBMつまりエビデンスに基づく方針決定の重要性が認識されるようになった。日本乳癌学会でも診断治療ガイドライン¹⁻⁵⁾が、薬物療法・外科療法・放射線療法・検診診断・疫学予防の5分冊として2004~2005年に発刊され、EBMに基づく乳癌診療という体系は確立してきた。

薬物療法は、内分泌療法、化学療法、分子標的治療に大別されるが、各分野で新薬の開発が進み、海外の大規模臨床試験結果（エビデンス）の導入などにより、治療成績の向上とQOLにも考慮した治療戦略が構築される。近年は「個別化治療」の实地臨床への導入をめざし、分子生物学を基盤とする Translational research が注目されている。

乳癌の治療はここ10数年で大きく変遷した。私もちょうど外科医から乳腺専門医への道を歩み始めて同じくらいの期間になるが、まさに日々新しい情報に更新され、ふと気づくとあれっ？ と感じるくらい早いスピードである。本稿では周術期治療として手術および薬物療法を中心に最近の進歩と今後の展望に触れ、その大きな変遷の流れを実感していただければ幸いである。

1. 手術療法の進歩

1990年代から徐々にわが国でも広まった乳房温存手術は、日本乳癌学会の手術統計によると、2005年には乳房切除術の割合を抜いて50%以上になった。当初は、腫瘍径が2~3cm以下で石灰化などの乳管内進展がないことなど限定された条件下で開始されたが、徐々に適応は拡大され、近年は後述の術前薬物療法によりさらに実施割合は増加傾向にある。当院における2006年度の乳房温存率は75%である。乳房温存手術の増加の背景にはもちろんマンモグラフィ検診を中心とする検診制度の確立と女性の乳房健康への関心の高まりから、早期癌の発見率が増加していることも要因である。

術式を考慮する際に、重要な点は、癌の組織型と広がり診断である。乳管内にとどまる非浸潤癌は、確実な切除で100%の救命が保証されることから、局所コントロールがポイントである。一方、全身病の性格を有する浸潤癌の場合は、より薬物療法のウェイトが増す。つまり、診断の際に、非浸潤癌か浸潤癌かの判別が、個別化治療の第1歩である。マンモグラフィやエコーなどの画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による病理診断が必要であろう。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除が保証できればよいが、ある程度の広がりがある時は、温存術を無理に強行せず、乳腺全摘出と乳房再建術のオプションも提示したい。腹直筋・広背筋などの筋皮弁を用いる方法、シリコンバックなどの人工物を用いる方法など、形成外科手技も進歩した。さらにまだ十分とはいえないものの再建術に対する保険適応も承認されたことは喜ばしいことである。

浸潤癌の場合は、その性質により、全身に広がった微小転移巣のコントロールと局所コントロールの優先度を考察の上、前者が優位な際にはより縮小した手術が考慮されうる。乳房温存手術は、温存乳房への放射線治療の併用によりその適応も広がった。最大限の局所コントロールには断端陰性の手術が望ましいが、若干の乳管内進展巣の遺残は許容しつつ整容性をめざすこともオプションとされる流れもある。また、術前薬物療法や放射線治療の適応により、その有効例では手術省略の選択も期待される。集束超音波やマイクロ波による凝固療法などさらに手術縮小化への挑戦がなされている。

腋窩リンパ節に対するアプローチも縮小化へ進んでいる。センチネルリンパ節の評価による個別化治療が導入された。腫瘍周囲もしくは乳輪下に注入した色素もしくはアイソトープの併用法でそれらが最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節（SLN）と定義する。平均2個前後のSLNが同定される。SLNが転移陰性であれば腋窩郭清を省略可能であることが実証され、わが国でも各施設のfeasibility studyの後、实地臨床に広まった。しかし、その同定法が保険未承認であること、術中診断および術後診断の方法の統一化が難しいこと、さらに微

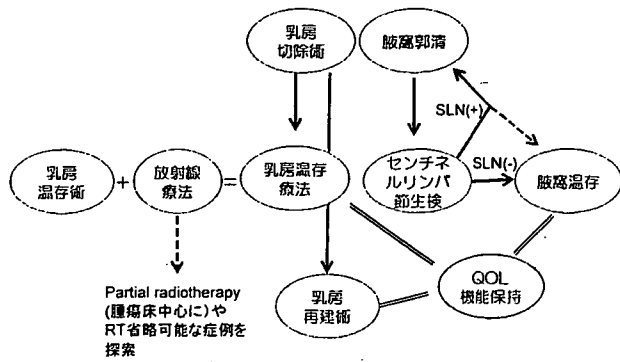


図1 乳癌局所療法の進歩
 ----> は今後の一つの展開の方向性を示す

小転移(特にpN0i+)の意義に解釈の幅があることなどから、まだまだ解決すべき課題はある。術前薬物療法が広まってくると、特にそれによりN+からN0へdown stagingができた際のセンチネルリンパ節生検が許容されるか否か、またその実施時期の最適化などの課題にも直面している。さらに、SLNが転移陽性であっても、定型的なレベルII~IIIまでの腋窩郭清を本当に必要とするのか否か、いずれにせよ腋窩郭清を縮小化し、術後の浮腫や関節可動域制限、知覚異常などの障害を最小限に抑え、QOLに十分に配慮する時代になってきた。この背景には、浸潤癌の多くは全身病という概念、さらに薬物療法の進歩があげられる。

局所療法としての手術・放射線治療の現状と今後を図1に示す。

2. 乳癌の薬物療法

乳癌(浸潤癌)からの救命を最大限に求めるには、エビデンスに基づいた治療戦略が重要である。乳癌治療の中心を担う薬物療法の内容を決定する際、乳癌専門医が参考にするガイドラインとして、① St. Gallen Consensus meeting (2007)⁶⁾、② NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline、③ 乳癌診療ガイドライン(日本乳癌学会編)④ Adjuvant! Online などがある。多くの臨床試験結果から導かれるエビデンスに基づき、再発リスクを分類し、そのリスクに適した治療法が示される。最終的な治療法決定においては、患者の価値観や希望、医療機関の診療体制なども勘案されるが、ガイドラインに示された治療法は少なくとも標準治療としての目標レベルであると考えてもよい。St. Gallen Consensus meeting (2007)⁶⁾におけるリスク分類とその推奨治療を表1、2に示す。従来、リンパ節転移の有無などから評価される「再発リスク分類」に基づく考え方が主流であったが、多くの国際会議などでは、ホルモン感受性(ER)とHER2 statusによるTarget therapyの適応をまず考えること、さらに化学療法についてもその感受性を考慮する重要性が認識され、

まさに個別化治療への挑戦の時代になった。それゆえに、癌の病理診断の精度はとても重要である。癌の組織型、脈管侵襲(ly/v)の有無、histological grade、リンパ節転移の有無(n)、ER/PgR、HER2の評価は必須の項目である。標本のホルマリン固定の状況などがこれらの結果に影響することがあるため、正確な病理診断には外科医の丁寧な標本の取り扱いが必須である。

1) 内分泌療法の最新情報(図2)

女性ホルモン環境により、閉経前と後では薬剤選択が異なる。閉経前では、卵巣機能抑制(LH-RH analog)とERブロック(Tamoxifen: TAM)が標準である。治療期間は、5年間のTAMと2~3年間のLH-RH analogが標準である。しかし、St. Gallen Consensus meeting 2007のパネリストの約3割は、LH-RH analogを5年間使用することに賛同している。これは閉経後の内分泌療法の期間が5年以上のextended therapyに優位な結果がでたこと、ホルモン感受性乳癌の場合は、術後5年以降も年次再発リスクが比較的高い状態で継続することが背景にある。

閉経後では、Anastrozole、Letrozole、Exemestaneに代表される第3世代のAromatase阻害剤(AIs)の開発により、従来の標準とされたTAMから、AIsへシフトした。TAMとの比較試験が行われ、各試験でAIの優位性が証明されつつある。Adjuvant settingでは、ATAC試験や⁷⁾ BIG1-98試験⁸⁾でAnastrozole、LetrozoleがTAMよりも優れることが証明された。ExemestaneもTAMからのswitchingの位置づけで、IES試験が実施され、全生存率の差でもって有意な結果が得られている⁹⁾。

MA17試験では、TAM5年で終了するよりも、TAM5年後にLetrozole 5年投与を追加することで有意に再発リスクの軽減を証明できた¹⁰⁾。つまり、ホルモン感受性乳癌の場合、可能な限り再発を抑制しようと考え、術後内分泌療法は5年から10年、もしくはそれ以上の時代に突入したといっても過言ではない。ホルモン感受性乳癌は高血圧や糖尿病と同様に「慢性病」とコメントする専門医もいる。

閉経後乳癌で10年間の内分泌療法をプランニングする際、AIsを単に5年から10年に延ばすのか、いかにしてTAMなどのSERM系の薬剤を使うのか、AIsの中でも非ステロイド型(Anastrozole, Letrozole)とステロイド型(Exemestane)を使い分けるのがいいのか、今われわれが直面する課題である。3剤のAIsの使い分けも悩ましい点であるが、基本的にはその治療効果には大差がないとみる。色々なサブグループ解析が報告されるも、決定的なものはないのが現状で、各臨床試験の結果

表 1 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌のリスク分類

リスク分類	！ 癌および宿主の状態
Low risik	N0 で以下の条件をすべて満たす場合 pT ≤ 2 cm (size of the invasive component) Grade 1 extensive peritumoral vascular invasion (-) ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-) 35 歳以上
Intermediate riske	N0 で以下の条件をひとつでも満たす場合 pT > 2 cm (size of the invasive component) Grade 2-3 extensive peritumoral vascular invasion ER (-)/PgR (-) HER2 (+) 35 歳未満 N (+), 1-3 個で ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-)
High risk	N (+), 1-3 個で ER (-) PgR (-) . . . いわゆる triple negative N (+), 1-3 個で HER2 (+) N (+), 4 個以上

文献 6) を改編

表 2 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌治療法決定の原則

	内分泌療法 高感受性	内分泌療法 感受性が不完全 "Incompletely"	内分泌療法 感受性なし
HER2 (-)	内分泌療法*1 (リスクに応じて化学療法の追加を考慮)	内分泌療法*1 (リスクに応じて化学療法の追加を考慮)	化学療法
HER2 (+)	内分泌療法 + Trastuzumab*2 + 化学療法	内分泌療法 + Trastuzumab*2 + 化学療法	Trastuzumab*2 + 化学療法

*1. Low risk でホルモン感受性がある場合、同側ならびに対側乳癌の予防、DICS にも効果が期待されるので、内分泌療法は検討すべき

*2. 1 cm 以下で n0 の場合は、Trastuzumab は投与しないのがコンセンサス

文献 6) を改編

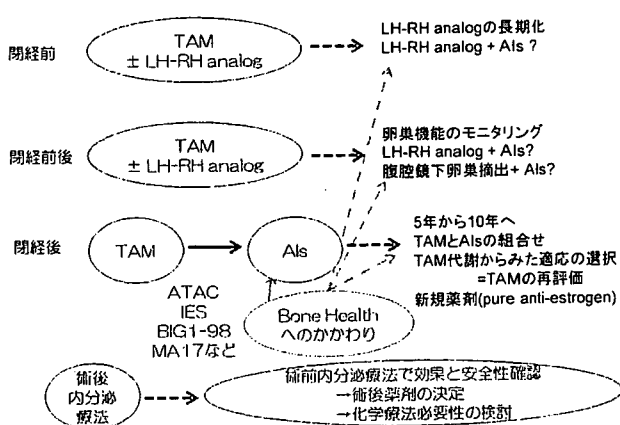


図 2 乳癌内分泌療法の進歩

AIs: Aromatase inhibitor

----> は今後の一つの展開の方向性を示す

をどの方向からアプローチするかで、たとえば5年の長期成績の出ている Anastrozole に安全性を求めるか、基礎的に E2 レベルを最も低下させる Letrozole に有効性を求めるかなど、様々な視点から考察されようが、少なくとも各施設内では統一した治療方針の策定が望まれる。

LH-RH analog や AIs 使用の長期化に伴い、乳腺専門医は骨健康にも配慮する必要性がでてきた。ASCO ガイドラインやわが国の乳癌診療ガイドラインでも、AIs 使用中には定期的な骨塩量のモニタリングが必要とされる。当院では、内分泌治療の開始前とその後1年に1回の骨塩量測定を実施している。AIs 選択の際には、骨量減少症 (-2.5 ≤ T score < -1.0) や骨粗鬆症 (T < -2.5) の場合には、Exemestane の男性ホルモン様作用による

骨保護に期待する場合もある。もちろん、活性型ビタミンDや経口ビスフォスフォネート製剤による治療もそのレベルに応じて実施している。

内分泌治療で難しい点だが、月経不順から閉経への移行期、月経を認めずとも血清ホルモン値が閉経レベルになっていない、いわゆる「閉経期」の治療である。乳癌好発年齢が40歳から50歳台ということから実は多くの患者さんがこの閉経期にあたる。化学療法により無月経になった状態で、AIを投与することがきっかけで約30%で卵巣機能回復を確認するという報告がある¹¹⁾。この時期にTAMの選択を如何に行うか、むしろLH-RH analogとAI剤の併用で治療プランを立てるか、大きな課題である。癌のホルモン感受性のレベルもヒントになる。

TAMの代謝酵素であるCYP2D6の多型により、その代謝産物であるEndoxifenの血中濃度の違いが生じ、TAMの臨床効果やhot flashなどの有害事象の発現に違いがあるとの報告がある¹²⁾。TAMが有効な症例群が必ず存在することを示唆している。そのような症例ではうまくAIとTAMをうまく組みあわせることにより、骨や心身への影響を最小限に抑えることも可能であろう。St. Gallen Consensus meeting 2007で7割のパネリストがTAMからAIへのスイッチ療法もacceptableと答えた背景はここにあるか。今後はこのようなPharmacogeneticsを元に治療の個別化が実践される日も近いであろう。

2) 化学療法の最新情報 (図3)

化学療法の基本はAnthracycline系(A)とTaxan系(T)の2本柱である。MA-5試験、FASG 05試験やEBCTCG meta-analysisにより、CMFよりも優位性が証明され、A系レジメ(AC/CE/FEC/CAFなど)が乳癌周術期治療の標準である。当院ではFEC(F:5-FU 500 mg/m², E:epirubicin 100 mg/m², C:cyclophosphamide 500 mg/m²)療法(3週ごと4~6サイクル)を用いる。

T系薬剤(Paclitaxel:P, Docetaxel:D)がわが国で承認され、10年を経過した。再発リスクの高い場合はA系との逐次併用が勧められる。T系薬剤の選択には決定的な要素がない。2007年のASCOでE1199試験の最終結果から、Pは毎週投与が、Dの場合は3週1回投与が望ましいことが示された¹³⁾。両者間の差はなかったが、Pのweekly投与群でER(-)症例、Dの3週間隔投与群でER(+)症例でより有効というサブグループ解析結果は、Triple negative症例の治療に繋がるヒントになるかもしれない。一方、Dに関しては、BCIRG001試験(TAC×6 vs FAC×6)とPACS01試験(FEC×6

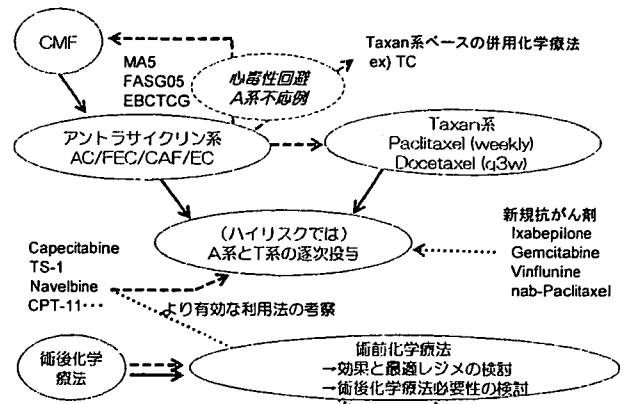


図3 乳癌化学療法法の進歩
 ----> は今後の一つの展開の方向性を示す

vs FEC×3 → D×3)の統合解析から、ERの状況に関わらずDの追加効果があることが示された¹⁴⁾。これらの情報をヒントに臨床現場では毒性プロファイルや通院回数、コストなどを考慮しながら患者と相談の上、2剤の選択が行われる。

最近の国際学会では、よくA系の晩期毒性として心毒性が目ざされている。特にHerceptinをはじめとする分子標的薬にも心毒性があることから、それらの使用の拡大により、さらに注意を喚起しているのだろうが、もし可能ならA系を回避できる症例群の選別が重要な課題である。HER2陽性乳癌はA系感受性が高く、topo II増幅の有無がA系選択の個別化につながるとの報告もある。逆にHER2陰性やtopo II陰性であれば、A系レジメはCMFと有意な差がないこともサブグループ解析ながら報告されている。CMF療法の位置づけの見直しも必要かもしれない。US Oncology GroupからDocetaxel+Cyclophosphamide(DC)がACに勝るとの報告がある。A系を省略できる症例群があれば、今後Tベースでどのようなレジメを選択するのが良いか、その解決は急務である。

A系ならびにT系薬剤の感受性予測因子の研究も進んでいるが、まだ確立したものは残念ながらなさそうである。その現状では、手術後でin vivoの感受性が知りえないadjuvant settingにおいては、現在のところ最も再発抑制を期待できるレジメは、n+, n0に関わらず、A系とT系レジメの逐次投与と考える。

従来頻用されたフルツロン(5'-DFUR)やUFTの効果を高めたCapecitabine(Xeloda)やS-1も乳癌に保険適応となった。CapecitabineはA系・T系につぐ薬剤として、現在は再発に限定した適応であるが、今後周術期への応用が期待される。最も懸念されるHand Foot SyndromeもビタミンB6の予防投与と十分な手足の保湿でコントロール可能なことを経験した。Capecitabine

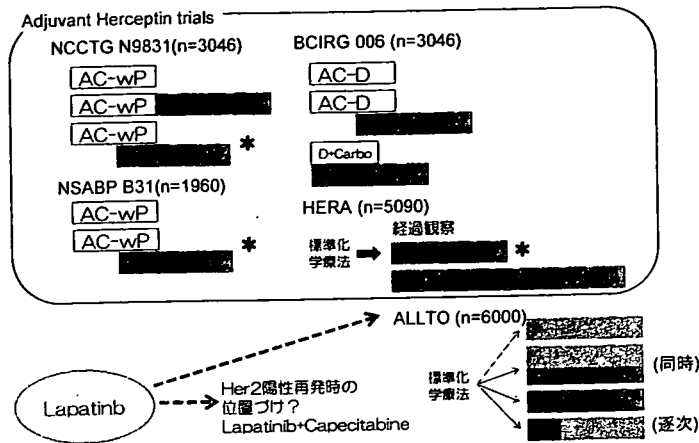


図 4 HER2 分子標的薬の最新臨床試験と今後

* 印の投与パターンの有効性が実証され、Taxan との併用か、化学療法後の逐次投与が推奨されると考える

■ Herceptin 1year ▨ Lapatinib 1year

の有効な使用方法に関しては、Taxan 系との併用がいいのか、A/T 後の逐次投与がいいのか、議論が続くも、今後周術期への応用は検討されている。わが国では JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) を中心とする施設で、術前療法として Docetaxel 単独と Docetaxel+Xeloda 併用群を比較する OOTR-N003 試験が、また一方、術前化学療法で癌遺残のあったいわゆる non-pCR 症例を対象に Xeloda の逐次追加の意義を検証する試験 (JBCRG04) が進行中である。UFT もわが国の ACET-BC、NSASBC01 試験から^{15,16)}、adjuvant 療法としての意義、さらに CMF 療法と同等であることが示されたこと、またその metronomic therapy としての性質から最近また注目されるようになった。

今後新規抗がん剤として期待されるものに、Ixabepilone, Gemcitabine, Vinflinone, Abraxane (Nab-paclitaxel) などが治験進行中もしくは計画中である。海外ではすでに adjuvant などの周術期のセッティングで Taxan や Capecitabine との併用試験でその上乗せ効果を狙う試験が進行中である。

3) 分子標的治療 (図 4)

HER2 受容体に対する Trastuzumab (Herceptin: H) は、HER2 陽性乳癌の予後を大きく改善し、また乳癌薬物療法に大きな変革をおこした¹⁷⁾。われわれは術前化学療法の経験から、HER2 陽性乳癌は A および T 系抗がん剤の感受性が高く pCR (癌の完全消失) が得やすいこと、さらにその T に H を上乗せすることでより高い pCR が期待されることを学んだ。

NSABP B31, NCCTG N9831 試験で H の上乗せ効果として、52%の再発リスク軽減、33%の死亡リスク軽減を得たこと、さらに HERA study の中間解析では標準化学療法後に H を 1 年継続した方が、HR=0.54 で 8%

の無再発生存を改善するという結果が報告され、近日中にわが国でも H の周術期への使用が保険認可される予定である。その際、図 4 に示した臨床試験のどのスタイルで H を用いるのが良いか、つまり化学療法後の逐次投与か、Taxan との併用で用いるのがよいか、またその投与期間に関しても、常に新しい情報を収集しつつ軌道修正が求められるかもしれない。基本的には Her2 陽性乳癌には再発抑制のためには化学療法を必要とするが、たとえば、高齢者で ER (+) HER2 (+) の n0 乳癌の adjuvant を考える際に、H を使用するの否か、するならどのような方法で用いるのがいいのか、HER2 陽性乳癌は予後不良とされながらも、うまく治療すれば今のところ最も治癒が期待されやすいであろうタイプゆえに、われわれは新たな research question に直面している。

Buzdar ら¹⁸⁾の報告にあるように、術前の薬物療法への H の使用により、約 60~70%の症例で pCR が得られることがわかってきた。われわれも臨床研究として、FEC100 4 コース→ (Herceptin+weekly Paclitaxel) 12 回のレジメで、症例登録中であるが、ほぼ同等の効果と安全性が期待できそうである。今後、画像診断などの進歩により、手術省略可能例が選別される日が近いことを期待したい。最小限の局所治療と最大限の再発抑制を期待するとき、HER2 陽性乳癌においては、術前治療として、Trastuzumab 併用化学療法という新しい治療概念が標準となろう。

Herceptin の使用により予後改善が図られ、新たに脳転移に対するアプローチが重要な課題である。HER2 陽性乳癌はその生物学的特性から脳転移を起こしやすいものである¹⁹⁾。脳転移のモニタリングを行うべきかどうか、脳転移が発見された際の適切な治療プランの構築 (手術やガンマナイフ、全脳照射の工夫、新規薬剤など)、脳

神経外科医や放射線治療医を含めた multidisplenary な体制づくりが急務である。

HER2 関連を target にした分子標的薬の開発も、Lapatinib, Pertuzumab など進行中である。Lapatinib は Xeloda との併用で 2007 年に FDA に認可され、現在最も臨床応用に近い。単剤での効果は H 耐性例でもわが国の治験の 1st report で 24% と報告され、現在 Capecitabine と併用の治験が進行中でその結果でもって承認申請される見込みである。経口薬剤であること、心毒性が比較的少ないこと、低分子ゆえに脳転移にも効果が期待される。世界的には周術期において H との比較試験が進行中であり、今後、HER2 陽性乳癌における Herceptin, Lapatinib の位置づけが検討される (図 4)。

血管新生阻害剤の Bevacizumab も注目される。Weekly P との併用で有効性が証明された。わが国でもこの E2100 試験で示された効果を確認すべく、Weekly P との併用で Phase II 試験 (治験) がスタートした。世界の流れは速く、Bevacizumab に関しては NSABP-B40 試験は neoadjuvant setting で、adjuvant setting では E2104/E5103 (AC-P に併用)、triple negative 対象の Beatrice 試験、Her2 陽性には Herceptin との併用を考慮した Beth 試験などが計画および開始されている。Bevacizumab の標的は癌の進展に比較的早い段階で関与する VEGF であることから、周術期での臨床応用は期待大である。まずはわが国では再発乳癌における適応取得をめざす。これらの新薬の登場により、「再発乳癌治療は intensive な抗がん剤治療よりも QOL を重視した優しい治療から」という概念の修正が求められるかもしれない。

3. 術後の薬物療法から術前の薬物療法へ

術後の薬物療法では、実際にその治療が有効であるのかどうかを判断することはできない。元来、手術不能乳癌を down staging により、手術可能にする目的で行われてきた術前化学療法であるが、近年は同時に乳房温存率の向上を求めて、さらには、微小転移を早期に抑えることが、予後を改善するという可能性につながるとして術前化学療法が検討されるようになってきた。もちろん、個々のがんの薬剤感受性を知ることができるので、その後の治療方針決定にも役立つことが期待される。さらに、組織学的に癌の完全消失 (pCR) が得られれば、その群の予後はよりよいことから²⁰⁾、新たな治療戦略の評価にも、術前薬物療法は応用できる。治療開始前と終了後の組織サンプルを元に、Translational research も展開しやすく、新たな医学の進歩にもつながるメリットがある。

わが国では、JBCRG が中心となり 2002 年から術前化

学療法の臨床試験を推進された。JBCRG-01 (FEC100×4 → D75×4) 研究の中間解析では、pCR 15.6% (near pCR を含めて 24.4%) と、他の試験と遜色のない良好な結果が示されている²¹⁾。同グループは、続いて、JBCRG02 (FEC100×4 → D100×4)、JBCRG03 (D75×4 → FEC100×4) のプロトコルを実施し、登録をすでに完遂しデータ解析中である。これらの経験から、A 系および T 系の化学療法の高感受性群と低感受性群があることを知り、特に ER 陽性例への新たな取り組みに発展している (JBCRG05/06 試験)。また JCOG 参加施設を中心に、pCR 率向上と将来の手術省略を目指して、術前放射線治療との併用 (PRICRA-BC) が実施され、最終解析が待たれる。

GeparTrio 試験では最初 2 コースの TAC 療法の効果により pCR が予測できるという結果が示されている。2 コースで臨床学的に SD/PD であった症例では同じレジメを 4 コース追加しても、別レジメ (Navelbine+Capecitabine) に代えても、2 コース時に CR/PR であった症例群の pCR 率を得ることはできなかった²²⁾。現在のところ、術前化学療法として一律に A 系レジメと T 系レジメの逐次療法が標準とされるが、今後は、まさにコース毎に効果を確認しながら個々にあったよりよい治療法を模索していく術前薬物療法が工夫されると期待したい。

また術前薬物療法で十分な効果が得られなかった際、つまり non-pCR の結果であった際に、術後の化学療法は不要かどうかの research question も考えられる。現在のところ、標準的な化学療法レジメを遂行できていれば、術後化学療法は不要とするのが一般的であろう。しかし、癌の遺残が多いほど、再発のリスクが高くなるとの報告もある²³⁾。この解決の一方法として、術前化学療法と手術後に Capecitabine の使用有無による再発抑制効果をみる JBCRG04 試験が計画され、わが国を中心にスタートした。

今後は術前内分泌療法の展開も考えられる。術後 5 年から 10 年治療の必要な内分泌療法剤もその効果を把握して内服したいものであり、個々の薬剤感受性を知る意味でも、またその治療効果により、術後の内分泌療法剤の決定やさらに化学療法の必要性を検討することも可能であろう。

針生検やマンモトーム生検による癌の性格診断 (組織型や悪性度、ER、HER2 など) に基づき、術前薬物療法レジメが選定され、その治療効果に応じて、術後の薬物療法レジメが考慮されるという治療体系の構築が、まさしく今すぐできる個別化治療への挑戦である。その礎となる術前薬物療法は、同時に gene profiling などの

translational research との融合からさらに精度の高い個別化治療の実現をめざしたい。

術前薬物療法後の手術では、その切除範囲やセンチネルリンパ節生検の是非に関してもいろいろな議論が行われているのが現状である。正確な病巣切除には、約6か月にわたる術前治療の間、治療医による適切なモニタリングが必須であろうし、治療後の画像診断には更なる進展を期待したいところである。

4. 分子生物学的マーカーを用いたリスク予測

従前の病理学的因子だけでなく、分子生物学的マーカーによるリスク分類の進歩が見られるが、その代表的なものは Oncotype DX と Mamma Print であろう。Oncotype DX は n0, ER 陽性乳癌を対象とし、21 遺伝子の発現パターンから再発スコア (RS) が計算され、化学療法不要群と必須群を見極める。欧米では実用化が始まり、わが国でも希望があれば自費で検査可能ではあるが、高額である。Oncotype DX は、TailorX Trial, Mamma Print は Mindact Trial として各々臨床応用への検証が、大規模臨床試験で進行中である。

5. 外来化学療法システムとチーム医療、副作用マネージメント

近年の薬物療法が進歩した背景には、副作用マネージメントの工夫が進んだことや看護師や薬剤師とのチーム医療が推進したことも忘れてはいけない。癌専門病院の多くは、外来通院型システムを構築し、快適かつ安全な治療環境を整えるべく、設備や人的パワーの投資を行っている。悪心・嘔吐については、ステロイドの適正使用やセロトニン拮抗剤により、かなり改善した。白血球減少に伴う発熱 (Febrile neutropenia) は、その多くがシプロキササン内服で対応可能なことを経験し、クール途中での採血検査の省略により、患者負担が減り、さらに予防的 G-CSF 投与の減少により医療経済的にも改善が進んだ。脱毛については残念ながら得策はまだないが、特に周術期薬物療法の意義を患者が十分に理解することで、脱毛を理由に最適な化学療法を拒否することは以前に比べると激減した。その背景には、薬物療法の必要性を医師のみでなく、医療関係者がチームとして理解し、患者に啓発すること、さらに患者間での正確な情報交換が進んでいることなどが考えられる。

まとめ

乳癌治療に関する考え方はここ 10 年で大きな変革を遂げ、乳癌を一律に治療する時代は終わった。ER や HER2 を target にする内分泌療法、Herceptin 治療は、個別化治療そのものともいえるが、各薬剤の効果予測因子の探求など Translational Research の益々の進歩、さらには宿主側の薬物代謝の個人差にも注目しつつ、乳癌

治療はまさしく「個別化治療」をいかに展開するかという大きな流れの中にある。「乳癌と診断、即、手術」という時代も終焉を迎えそうである。乳癌の診断時には、その病理診断から癌の特性を把握し、色々な治療 modality の意義を理解し、総合的に治療戦略を立てることが重要である。非浸潤癌には原則手術が先行であろう。浸潤癌では、そのタイプに応じて適切な薬物療法が術前に施行され、その効果を評価し、局所療法後の薬物療法が決定されるであろう。夢を追いつつも、今できる「個別化治療」とは何かを考えながら、診断および治療のコーディネーター役として「乳腺専門医」がこの大きな変革の流れに乗って行きたいと考える。

文 献

- 1) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法. 金原出版, 東京, 2007.
- 2) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 2. 外科療法. 金原出版, 東京, 2005.
- 3) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 3. 放射線療法. 金原出版, 東京, 2005.
- 4) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 4. 検診診断. 金原出版, 東京, 2005.
- 5) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 5. 疫学予防. 金原出版, 東京, 2005.
- 6) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, *et al*: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133-1144, 2007.
- 7) ATAC Trialist' s Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365: 60-62, 2005.
- 8) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353: 2747-2757, 2005.
- 9) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, *et al*: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350: 1081-1092, 2004.
- 10) Goss PE, Ingle JN, Martini S, *et al*: Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. *J Natl Cancer Inst* 97: 1262-1271, 2005.
- 11) Smith IE, Dowsett M, Yap YS, *et al*: Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 24: 2444-2447, 2006.
- 12) Lim HS, Lee HJ, Lee KS, *et al*: Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3837-3845, 2007.
- 13) Sparano JA, Wang M, Martino S, *et al*: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199. *Proc ASCO2007*, Abstract #516.
- 14) Andre F, Broglio K, Roche H, *et al*: Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel in early breast cancer: A pooled analysis of 3,490 patients included in two randomized trials. *Proc ASCO2007*, Abstract #537.

- 15) Noguchi S, Koyama H, Uchino J, *et al*: Postoperative adjuvant therapy with tamoxifen, tegafur plus uracil, or both in women with node-negative breast cancer: A pooled analysis of six randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23: 2172-2184, 2005.
 - 16) Watanabe T, Sano M, Takashima S, *et al*: Oral uracil-tegafur (UFT) compared to classical cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil (CMF) as postoperative chemotherapy in patients with node-negative, high-risk breast cancer (BC): Results of the national surgical adjuvant study for breast cancer. *Proc ASCO* 2007, Abstract #551.
 - 17) Toi M, Horiguchi K, Bando H, *et al*: Trastuzumab: updates and future issues. *Cancer Chemother Pharmacol* 56(Suppl 1): 94-99, 2005.
 - 18) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, *et al*: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23(16): 3676-3685, 2005.
 - 19) Scodan RL, Mouret-Fourme E, Massard C, *et al*: Brain metastases from breast carcinoma: Prognostic significance of HER-2 overexpression and effect of trastuzumab. *ASCO Breast cancer symposium* 2007. Abstract #211.
 - 20) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, *et al*: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96-102, 2001.
 - 21) Iwata H, Nakamura S, Toi M, *et al*: Interim Analysis of a Phase II Trial of Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) Followed by Docetaxel as Preoperative Chemotherapy for Early Stage Breast Carcinoma. *Breast Cancer* 12(2): 99-103, 2005.
 - 22) v Minckwitz G, Kuemmel S, du Bois, *et al*: Individualized treatment strategies according to *in vivo*-chemosensitivity assessed by response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Final results of the Gepartrio study of German Breast Group. *SanAntonio Breast Cancer Symposium* 2006. Abstract #42.
 - 23) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, *et al*: Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 25: 2007 (in press).
-



解説

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン*

米盛 勸** 安藤 正志*** 藤原 康弘****

Key Words : guideline, cancer, drug

はじめに

医薬品、とくに新薬の開発に際して、薬剤の品質、有効性、および安全性を確保するために薬事法¹⁾で定めるさまざまな基準を遵守することが求められている。その際に行われる臨床試験については、試験の対象がヒトであるため、科学的合理性、および倫理面についての配慮が必須である。そのような観点から、新薬の承認申請を目的として行われる臨床試験(治験)を実施する際には「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(Good Clinical Practice ; GCP)^{2)~4)}が厚生労働省により策定され、このGCP遵守が薬事法上で義務づけられている。さらに、薬効群別にそれぞれ、対象疾患や薬剤の特性に考慮した「臨床評価ガイドライン」が厚生労働省より通知されている。この臨床評価ガイドラインには、臨床試験の一般指針、新医薬品の承認に必要な用量・反応関係の検討のための指針、医薬品の薬物動態試験などについてそれぞれ薬効群別に基本的な考え方が提示されている。本稿においては、悪性腫瘍治療薬の開発の臨床評価指針となるガイドラインについて概要を説明する。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン策定の経緯について

1991年2月に厚生省(現厚生労働省)より「抗悪

性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(旧ガイドライン)が通知されてから⁵⁾、10年以上の歳月が経過した。この間、①抗悪性腫瘍薬においては、遺伝子組み換えモノクローナル抗体や分子標的薬などの新規作用機序を有する薬剤の開発、および臨床への導入、②国内における臨床試験に関する知識の普及、および臨床試験を行うための基盤整備、③国内の規制当局における医薬品審査体制の整備、④GCPの改正^{2)~4)}、⑤新薬の承認申請において海外臨床試験成績の積極的な利用が可能となったこと^{6)~8)}、⑥がん領域の治療に関する臨床試験における国際的な評価基準であるRECIST [response evaluation criteria in solid tumors (腫瘍縮小効果の評価)]⁹⁾、およびNCI-CTCAE (national cancer institute-common terminology criteria for adverse events (有害事象の評価))¹⁰⁾が作成されたこと、⑦薬事法の改正により、医師・医療機関が主体となって行う臨床研究のうち承認申請を目的とするものは未承認の薬物・機械器具などを企業より提供を受け、現行の企業が行う治験制度と同様に取り扱われる医師主導型治験として実施することが可能となったこと^{1)~3)}、など抗悪性腫瘍薬を取り巻く状況に大きな変化が認められた。一方で、海外での大規模臨床試験により臨床的有用性の検証された薬剤で、国内への導入が大幅に遅れ、国内の臨床現場において国際的標準薬が使用できないという状況が認められた。また、がん治療を

* Guideline for clinical evaluation of anti-cancer drug.

** Kan YONEMORI, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部乳腺・腫瘍内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1) ; Division of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

*** Masashi ANDO, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部通院治療センター

**** Yasuhiro FUJISAWA, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター中央病院臨床検査部

表1 改訂された「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の構成内容

- | |
|--------------------|
| I. 緒言 |
| II. 背景 |
| III. 概要 |
| IV. 第I相試験 |
| 1. 目的 |
| 2. 試験担当者および試験施設 |
| 3. 対象患者 |
| 4. 第I相試験のデザイン |
| 5. 第I相試験結果のまとめ |
| V. 第II相試験 |
| 1. 目的 |
| 2. 試験担当者および試験施設 |
| 3. 対象患者 |
| 4. 対象患者の選定と症例数の設定 |
| 5. 用法・用量 |
| 6. 統計解析 |
| 7. 薬物動態と副作用の関連の検討 |
| 8. 効果判定規準 |
| 9. 有害事象の評価規準 |
| 10. 誘導体および併用療法での評価 |
| VI. 第III相試験 |
| 1. 目的 |
| 2. 試験担当者および試験施設 |
| 3. 対象患者 |
| 4. 対象患者の選定と試験計画 |
| 5. 統計解析 |
| 6. 効果判定規準 |
| 7. 有害事象の評価規準 |
| VII. ガイドラインの改訂 |

2005年11月通知.

受ける患者の意識も大きく変わり、海外で承認された新薬を国内でより早期に承認されるよう行政当局へ強く働きかけるようになった。抗悪性腫瘍薬を取り巻くこれらの状況の変化に対応するために1991年に制定されたガイドラインを改訂し、現実的、かつ迅速な開発と審査承認を目指すこととなり、厚生労働省は日本癌治療学会に対してガイドラインの改訂作業を2003年1月に委託した。これを受けて日本癌治療学会では、「抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン改訂委員会」(加藤治文委員長)を設置した。各領域のがん腫の専門家、および厚生労働省での審査経験者を含めた委員により、今回の改訂に際して取り入れるべき事項、および変更することが好ましい事項、および新規作用機序の薬剤の評価などについて議論が重ねられた。また、米国食品医薬品局(FDA)や欧州連合(EU)の規制当局における抗悪性腫瘍薬の臨床評

価ガイドラインを改訂の参考とした。改訂原案に対して数回の会議が開催された後、最終案が加藤委員長より日本癌治療学会理事会へ2004年7月に報告されたが、一部修正の指示があり、その後の検討は学会内の臨床試験委員会(高後 裕委員長)において追加検討が行われた。2004年11月日本癌治療学会より厚生労働省へガイドライン改訂案の答申が行われた。さらに、厚生労働省により学会で作成された改定案に対するパブリックコメントが募集された後、修正が行われ、2005年11月に「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(以下、「改訂ガイドライン」と略す)が通知された¹⁾。改訂ガイドラインの構成内容を示す(表1)。改訂ガイドラインは2006年4月1日より、新有効成分含有医薬品の承認申請および、効能・効果および用法・用量に関する製造販売承認事項一部変更承認申請も含めて適用されている。ガイドラインに関する質疑応答集についても、厚生労働省医薬品食品局審査管理課でまとめられており参考にされたい²⁾。

今回のガイドラインの改訂内容

今回のガイドラインの変更内容は以下に示すとおりである(表2)。

1. 抗悪性腫瘍薬の定義

抗悪性腫瘍薬を「悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、または延命、症状コントロールなどの何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す薬剤」と定義した。

2. 抗悪性腫瘍薬の評価に必要とされる臨床試験の種類と評価方針

抗悪性腫瘍薬の臨床評価に必要な第I相から第III相までの臨床試験の目的は、第I相試験は主として安全性、第II相試験は腫瘍縮小効果などの有効性と安全性、第III相試験は延命効果などを中心とした臨床的有用性の検討である。さらに、薬剤承認後の製造販売後臨床試験を通じて、当該薬剤を系統的に評価するために、対象疾患、治療体系における当該薬剤の位置づけや海外での開発状況を十分に検討した上で、どのような目的の試験をどのような順序で実施するのかを開発者自身が判断しなければならないことが明記された。

表2 ガイドラインの改定内容(まとめ)

-
- ・抗悪性腫瘍薬の定義の明確化
 - ・前期第II相試験の削除
 - ・非小細胞肺癌, 胃癌, 大腸がん, 乳がんなど罹患数の多いがん腫では, 延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出しなければならないことを明記
 - ・海外臨床試験成績の利用についての記載を追加
 - ・改正GCP(Good Clinical Practice)の記載の追加
 - ・国際的な評価基準であるRECIST(腫瘍縮小効果の評価), およびNCI-CTC(有害事象の評価)の使用に関する記載の追加
 - ・誘導体および併用療法での評価に関する記載の追加
 - ・分子標的薬剤についての記載の追加
 - ・統計学的事項の記載内容の変更
-

3. 海外での臨床試験成績の導入

日・米・EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)により臨床試験の一般指針(ICH E8ガイドライン), および外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について(ICH E5ガイドライン), それらにかかわる外国で実施された医薬品の臨床データの取り扱いに関する通知が1998年に厚生労働省より行われた⁶⁾⁻⁸⁾. これらの通知により, 国外ですでに承認されている抗悪性腫瘍薬, または信頼できる国外での臨床試験成績が得られている治療薬については, 科学的に妥当であれば, 海外での臨床成績を積極的に導入し, 国内臨床成績とあわせて, 国内における承認申請資料を作成することが可能となった. 海外で臨床開発が先行している抗悪性腫瘍薬については, 海外臨床成績の導入を考慮し, 迅速に国内開発が進むような臨床開発計画の立案を検討すべきである.

4. 承認申請時の第III相試験成績の提出

今回の改訂におけるもっとも大きな変更事項は, 対象疾患に応じて承認申請時に第III相試験成績の提出が必須であることを明記したことである. 改訂前のガイドラインでは, 複数の第II相試験成績をまとめ, 承認申請, および審査が行われ, 承認後に製造販売後臨床試験として第III相試験を実施し, その試験成績を提出するように記述されていた. しかし, 1990年後半以降に国内第II相試験の成績によって承認が得られた新薬で, 今までに第III相試験成績が報告され

た薬剤は少数であり, さらに, 国内での承認後に海外の第III相試験によって臨床的有用性が検証できなかった薬剤も存在する.

最近の臨床試験の国際化, 臨床開発の迅速化, 国内での臨床試験実施体制の整備の状況を考慮すると, 新規の抗悪性腫瘍薬の評価において重要な指標である生存期間の延長などをエンドポイントとした第III相試験による臨床的有用性の評価成績は承認申請時までに提出可能であると考えられた. しかし, 多くの症例数を必要とし, 評価に時間のかかる第III相試験を海外と比べて臨床開発に時間を要する国内のみで実施し, 試験成績を承認申請時に提出することは一部のがん腫以外では困難であることも事実である. このため, 承認申請時に第III相試験成績の提出が必須となる薬剤の対象疾患は, すべてのがん腫ではなく, 国内で罹患数の多い非小細胞肺癌, 胃癌, 大腸がん, 乳がんなどのがん腫としており, 罹患数が少なく比較試験の実施が困難ながん腫では承認申請時に第III相試験成績の提出が求められることはない. ただし, これらの非小細胞肺癌, 胃癌, 大腸がん, 乳がんなどのがん腫でも, サルベージ治療の対象患者, 特定の分子を標的とした分子標的薬などであらかじめ効果が期待できる患者を対象とするなどで対象患者数が特定できることが科学的に妥当と示される場合は承認申請時に第III相試験成績の提出は必須とされない. また, 生存期間が長く比較試験により延命効果を確認するのに長期間の観察を必要とするがん腫(術後化学療法など)では, 合理的な理由がある場合には一律に全生