

	dose group (mg/週)			total (ITT)
	25mg	75mg	250mg	
n	36	38	37	111
partial response	2	3	3	8 (7%)
minor response	5	13	11	29 (26%)
clinical benefit [n(%)]	19 (53)	21 (55)	16 (43)	56 (51)
time to PD [月(95%CI)]	6.3 (3.6-7.8)	6.7 (3.5-8.5)	5.2 (3.7-7.4)	5.8 (4.5-7.2)
median survival (月)	13.8	11.0	17.5	15.0

表1 Temsirolimusによる進行性腎細胞がんに対する第II相試験の結果 (文献4より引用)

PD: progressive disease、95%CI: 95% confidence interval、ITT: intent-to-treat。

酸化の阻害がかかるが、mTORC2についてはその抑制がかからないため、mTORによるAKTの活性化とその結果によるmTOR機能の促進は阻害されず、現在用いられている多くのmTOR阻害剤ではmTORの活性を40~50%抑制するにとどまるとされる。そのためmTOR阻害剤は個体への毒性は弱いですが、結果として弱い効果しか得られないとされる。その点がこれらの薬剤の長所であり、短所でもある<sup>3)</sup>。

## 2. EGFR阻害剤との違い

がんの増殖において、栄養分および酸素の供給路として血管が必須であり、この血管新生が行われないとがんは増殖できない。そのためがん細胞は、血管新生を誘導する因子「血管新生因子」を分泌し、自らの周囲に血管新生を誘導している。近年、最も注目されている血管新生因子に血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)がある。正常な血管新生にも不可欠な調節因子であるが、一方で、腎臓がんを含む多くのがん細胞でも発現亢進が認められている。がん細胞内では、VEGFが血管新生を促すことで栄養や酸素の供給を高め、

がん細胞の増殖や転移に関与しているものと考えられている。VEGFが血管新生阻害によるがん治療の標的として注目されていることは、VEGFを標的とした化合物が多く見受けられることから理解できる。mTOR阻害剤ががん細胞に直接的(cytotoxic)に作用するのに対し、VEGF阻害剤は「兵糧攻め」による間接的(cytostatic)な作用である点が大きく異なっている。

## mTOR阻害剤登場による腎細胞がん治療の将来展望

### 1. mTOR阻害剤(temsirolimus)の腎細胞がんに対する効果

主にend stageのヒト腎細胞がんに対してインターフェロン(IFN)を対照として、temsirolimusの進行性腎細胞がんに対する効果がAtkinsらにより報告されている<sup>4)</sup>。その概略を述べる。

本試験では110名の患者が登録され、temsirolimusを36名に25mg/m<sup>2</sup>、38名に75mg/m<sup>2</sup>、36名に250mg/m<sup>2</sup>投与を行った。ほとんどの患者(91%)が以前にIL-2またはIFNによる治療を受け、大きな転移巣を有しており、

83%の患者が2つ以上の転移を有していた。Temsirrolimusによる効果はresistによる判定でpartial response 8(7%)、minor response 29(26%)、17%の患者で状態不変が6ヵ月以上持続した(表1)。Grade 3-4の副作用として主なものは、低血糖(17%)、低リン血症(13%)、貧血(9%)、低中性脂肪血症(6%)であった。加えて6名で非特異性(間質性が疑われる)肺炎がみられた<sup>4)</sup>。

さらにpoor riskの626名を対象にtemsirolimus 25mg 静注を週1回とIFN 6MU(million units)皮下注を週3回、temsirolimus 15mg 静注を週1回、IFN 6MU皮下注を週3回で、大規模なI/II相の生存期間調査が行われた(図5)。生存期間としては7.3ヵ月vs. 10.9ヵ月と、IFN投与患者に比べてtemsirolimus投与患者では有意の生存の延長が認められた<sup>5)</sup>。

これらの結果から、temsirolimus投与はスニチニブやソラフェニブなどの血管新生因子阻害剤投与に比べて効果は弱いですが、対象者の大部分がIFNやIL-2で全治療を受けたpoor risk患者であり、他の2剤に比べて副作用の程度、内容が非常によいため、poor risk

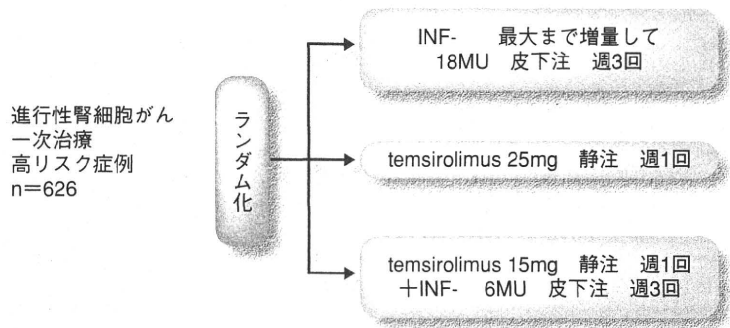


図5 進行性腎細胞がんに対する temsirolimus、IFN、および2者併用の試験のスケジュール(文献5より引用)

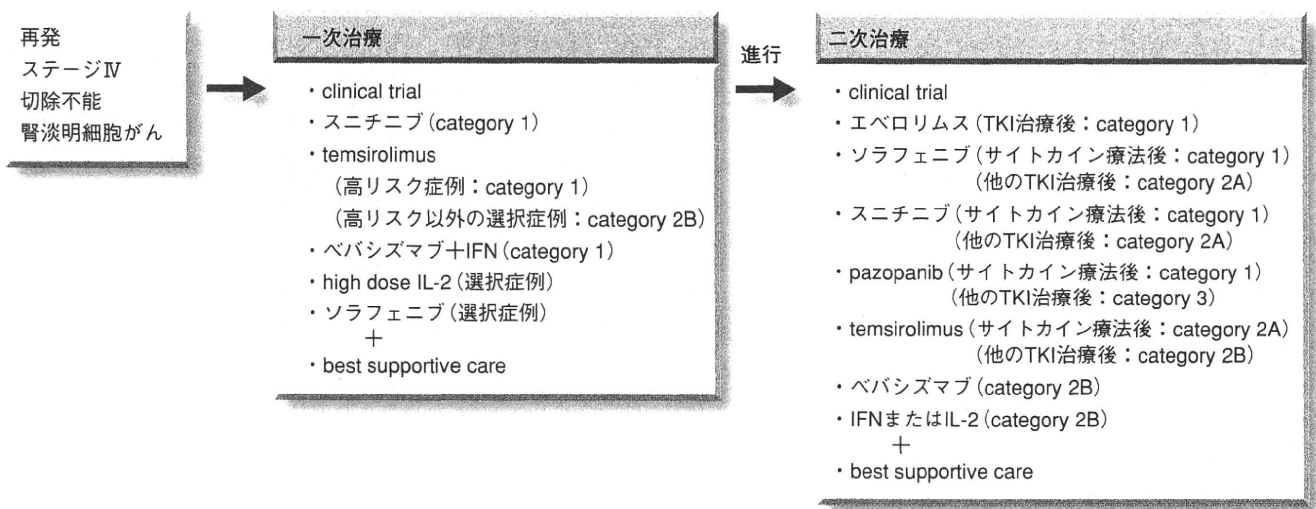


図6 NCCN腎がん診療ガイドライン2010(文献6より引用)

TKI : tyrosine kinase inhibitor.

の進行性腎細胞がんにも有効な薬剤と判断される。そのためNCCN腎がん診療ガイドライン2010では、進行性腎細胞がんにおけるmTOR阻害剤の位置づけを図6のように発表している<sup>6)</sup>。

## 2. 将来の治療薬や併用療法について

細胞内のシグナル経路から考えて、現在使用されているmTOR阻害剤はmTORC2を阻害する効果がないため、mTORに対する阻害作用を十分に発

揮できていないと考えられる。そのため、いくつかの他剤との併用療法の可能性が期待される。例えば、開発中のAKT阻害剤とmTOR阻害剤の併用が考えられる(図7)。これらはまだ副作用などを検討するに留まっている。また、現在のrapamycin系の薬剤はmTORのキナーゼを直接阻害する薬剤ではないため、mTORのキナーゼ部分に直接結合し、mTORC1、mTORC2ともに阻害する強い阻害剤の開発も行

われている<sup>7)</sup>。他の血管新生因子阻害剤、ソラフェニブ、スニチニブ、ペバシズマブなどの併用が期待されたが、残念ながら副作用が強くと有効性は認められなかった。

## おわりに

mTOR阻害剤の基礎的な作用機序、海外における腎臓がんに対する

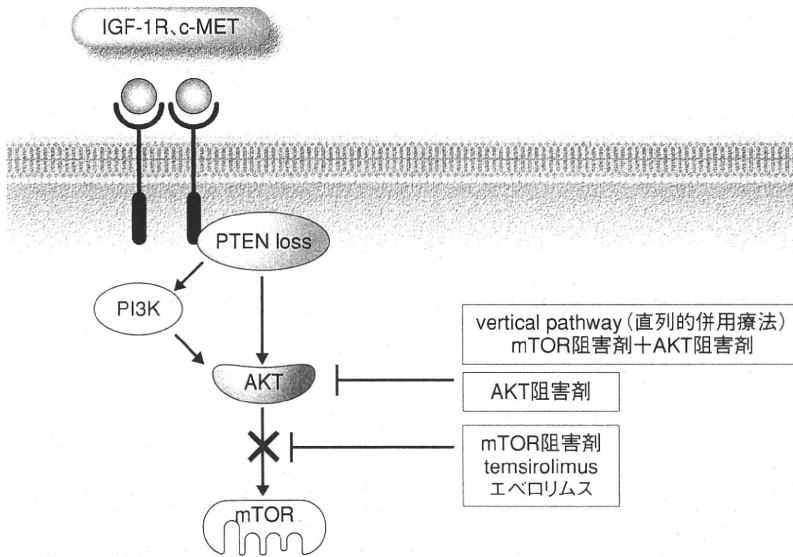


図7 mTOR阻害剤による将来の併用療法の可能性

temsirolimusの臨床試験の結果を概説した。2010年1月20日厚労省は、エベロリムスの製造販売を承認した。近日中に国内でもmTOR阻害剤の使用

が可能になる。Poor riskの腎細胞がん患者に対してある程度の抗腫瘍効果が期待される。

#### 文献

- 1) Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 335-48.
- 2) 吉野健一, 徳永干春, 原賢太, 米澤一仁. 細胞成長を司る情報伝達システムの中央情報集積装置mTOR複合体. *蛋白質核酸酵素* 2003; 48: 1378-85.
- 3) Yang Q, Guan KL. Expanding mTOR signaling. *Cell Res* 2007; 17: 666-81.
- 4) Cho D, Signoretti S, Regan M, Mier JW, Atkins MB. The role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of advanced renal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 758s-763s.
- 5) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al.; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
- 6) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Kidney Cancer v.2.2010 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf)
- 7) Li Yan. MK-2206: A potent oral allosteric AKT inhibitor. Drug Development Track-Special Session 1: New Drugs on the Horizon. AACR 100th Annual Meeting 2009.

## 総論

## がん分子標的治療

曾根三郎<sup>1,2</sup> 倉本卓哉<sup>2</sup> 佐藤正大<sup>1</sup> 三橋惇志<sup>1</sup>  
柿内聡司<sup>2</sup> 後東久嗣<sup>1</sup> 多田浩也<sup>1</sup> 西岡安彦<sup>1</sup>

## Molecular targeted therapy for cancer

<sup>1,2</sup>Saburo Sone, <sup>2</sup>Takuya Kuramoto, <sup>1</sup>Seidai Sato, <sup>1</sup>Atsushi Mitsuhashi,

<sup>2</sup>Souji Kakiuchi, <sup>1</sup>Hisatsugu Goto, <sup>1</sup>Hiroya Tada, <sup>1</sup>Yasuhiko Nishioka

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine and Rheumatology,

<sup>2</sup>Department of Medical Oncology,

Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

## Abstract

Recent insights into the molecular mechanism of cancer progression have given rise to specific target-directed therapies, including monoclonal antibodies and small molecular compounds, and the advent of target-specific therapeutics has remarkably improved the outcomes of patients with various malignancies. Recent advance also lead to the identification of prognostic biomarkers as predictive factors in determining response to molecular targeted drugs. Future studies also need to develop biomarkers to further increase the power of patient selection for molecular targeted therapy. Here we review the recent progress in developing new molecular targeted drugs and the resistance to treatments as well as the importance of measuring the QOL by patient-reported outcome, for personalized therapy.

**Key words:** cancer, molecular target, biomarker, QOL, personalized therapy

## はじめに

がんは急性疾患というより、10年、20年をかけてゆっくり増殖し遠隔臓器へと転移する慢性疾患と考えられる。現在、がん治療を期待できる治療法は、早期発見による手術切除と放射線療法のみであるが、多くのがんは診断時に所属リンパ節か周辺の組織や遠隔臓器へ微小転移を起こしているためがん薬物療法が主体となっている。したがって、進行するがんに対する治療法としては抗がん剤による細胞毒性効果を

期待するだけでなく、がんの浸潤・転移の分子機構に着目し、がん細胞の増殖・進展にかかわる重要な分子を標的とした治療、すなわち分子標的治療薬の開発が本来求められるアプローチであったが、2000年を境に大きな進展がみられている(図1)。その結果、ある種のがんではがん分子標的治療により長期生存が可能となり、バイオマーカーを併用することにより効果予測が可能となり、個別化医療の時代へ前進している。一方で、がん分子標的治療は腫瘍縮小効果だけでなく、長期間にわたってQOL

<sup>1</sup>徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科 <sup>2</sup>同 腫瘍内科

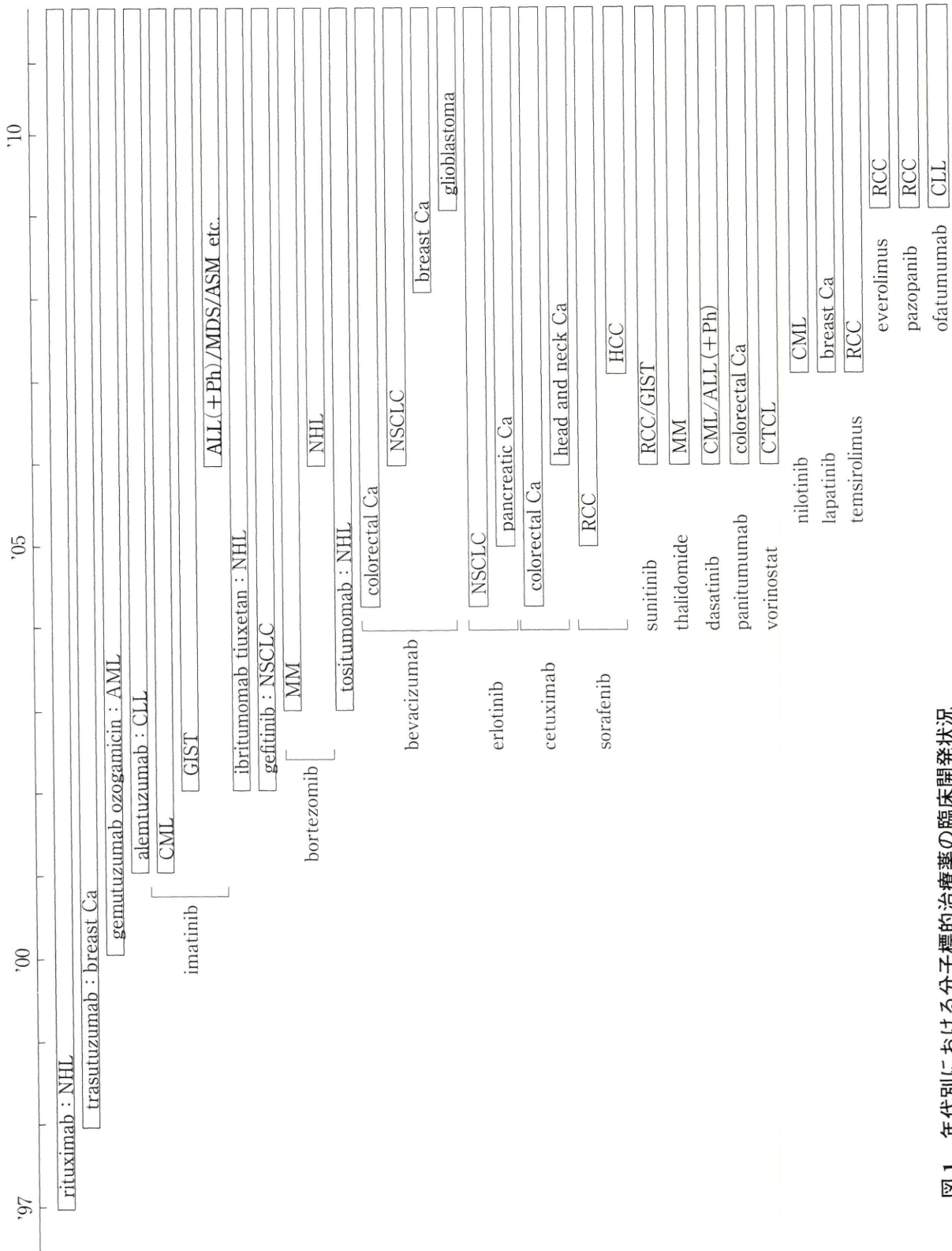


図 1 年代別における分子標的治療薬の臨床開発状況

Ca: cancer.

表1 分子標的治療薬の標的分子

分類	標的分子
血管新生	血管内皮細胞増殖因子(VEGF), VEGF受容体(VEGFR), 血小板由来増殖因子(PDGF), 線維芽細胞増殖因子(FGF), IL-8
リガンド(増殖因子など)	上皮成長因子(EGF), インスリン様増殖因子-1(IGF-1), 肝細胞増殖因子(HGF), TGF, PTHrP
増殖因子受容体	EGF受容体(EGFR), IGF-1受容体(IGF-1R), PDGF受容体(PDGFR), HGF受容体(c-MET), 幹細胞因子(SCF)受容体(c-Kit), FGF受容体(FGFR), endothelin A受容体(ET1R)
細胞内情報伝達系	Bcr-Abl, JAK, SRC, RAS, MEK, RAF, PI3K, Akt, JAK2, LYN, mTOR, SYK, EML4-ALK, BRAF, MAPK, FAK, CDK, MDM2
細胞表面分子	CD20, CD22, CD25, CD52, CD56, CD40, CXCR4, MUC18
プロテアソーム	プロテアソーム, HSP90
クロマチン・DNA修飾	ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)

を保持できる可能性も示唆されている。

本稿では、がん分子標的治療を取り巻く最近の動向について概説したい。

### 1. がん転移メカニズムと標的分子

がん転移は、①原発巣でのがん細胞増殖および血管新生、②浸潤および脈管内への浸入、③血流中での生存、④標的臓器への着床、⑤血管外への遊走、⑥標的臓器での増殖と血管新生、という多段階反応からなり、これらすべてのステップをクリアする能力をもったごく一部のがん細胞により形成されるユニークな病態である。浸潤・転移の各ステップにはがん細胞と宿主側の様々な正常細胞や因子との相互作用にて調節されており、多くの分子が介在している<sup>12)</sup>。それらの分子はがん治療の観点から格好の標的となっている。それらを大きく分類すると、①主になん細胞自身に発現される異常分子群(細胞増殖因子やそのレセプター、シグナル伝達分子、細胞周期関連分子)と、②宿主側の正常細胞に発現され、がん進展にかかわる分子群(血管新生関連分子、浸潤関連分子)に分類され、それらは相互に作用する(表1)。それらを分子標的とした治療薬(molecular targeted drugs)が欧米を中心に数多く臨床開発されている<sup>3-11)</sup>。

### 2. 腫瘍血管新生と分子標的

がん進展にかかわる生体側の正常細胞として、腫瘍内に新生される栄養血管が古くから注目されてきた。事実、腫瘍内の血管密度は重要な予後因子であり、腫瘍径が1-2mm以上と増大していくには酸素や栄養を運ぶ血管の新生が必須である。血管新生にかかわる因子として、vascular endothelial growth factor(VEGF), basic fibroblast growth factor(bFGF), interleukin-8(IL-8), angiopoietin(Ang), matrix metalloproteinase(MMP), thymidine phosphorylase(TP)などが知られている。これらはがん細胞自身だけでなくマクロファージなど宿主側の正常細胞からも産生される。現在、Avastin<sup>®</sup>はVEGFを標的とした抗体医薬品<sup>11)</sup>として広く使われているが、種々の血管新生因子(VEGF, PDGF, FGFなど)が結合する受容体の細胞内ドメインにあるチロシンキナーゼを、単独あるいは複数阻害するものも医薬品開発され<sup>5)</sup>、幅広いがん腫に対する臨床効果が認められている。しかし、血管新生阻害剤の単剤治療では耐性化誘導が報告されており、そのメカニズムの解明に大きな関心が寄せられている<sup>12)</sup>。

表 2-a 代表的ながん分子標的薬開発(第 I 相試験)

project name	target	開発段階	project name	target	開発段階
GSK-690693	Akt1, 2, 3	PI	XL-019	JAK2	PI
R-547	CDK1, 2, 4	PI	CH-4987655	MAPK	PI
AMG-208	c-MET	PI	RG-7112	MDM2	PI
E-7050	c-MET, VEGFR2	PI	AZD-2014	mTOR	PI
NVP-AEE-788	EGFR, HER2, VEGFR	PI	GDC-0980	PI3K	PI
PF-04554878	FAK	PI	RG-4733	$\gamma$ -secretase	PI
JNJ-26481585	HDAC	PI	CP-870893	CD40 agonist	PI
KW-2478	HSP90	PI	MDX-1338	CXCR4	PI
KW-2450	IGF-1R	PI	RG-7414	EGF-like domain 7	PI
BAY-36-1677	IL-4 agonist	PI	ABX-MA1	MUC18	PI

表 2-b 代表的な抗体医薬品開発(第 II 相から承認医薬品)

種類	一般名	商品名/ project name	target	開発段階	適応/治験実施がん腫
抗体医薬品	bevacizumab	Avastin <sup>®</sup>	VEGF	承認済み	転移性大腸癌, 肺癌, 乳癌
	cetuximab	Erbix <sup>®</sup>	EGFR	承認済み	転移性大腸癌, 頭頸部癌, 肺癌
	panitumumab	Vectibix	EGFR	承認済み	転移性大腸癌
	rituximab	Rituxan <sup>®</sup>	CD20	承認済み	リンパ腫 (CD20 陽性 B 細胞性)
	trastuzumab	Herceptin <sup>®</sup>	HER2	承認済み	乳癌 (HER2 陽性)
	denosumab	AMG162	RANKL	PIII	進行乳癌患者の骨転移
	pertuzumab	R1273	二量体化 HER2	PIII	乳癌など
	figitumumab	CP-751, 871	IGF-1R	PIII	NSCLC など
	mapatumumab	HGS1012	TRAIL-R1	PII	NSCLC, 肝細胞癌など
	nimotuzumab	DE-766	EGFR	PIII	胃癌, 大腸癌, NSCLC, HNSCC など

### 3. がん分子標的薬の特徴と分類

既存の抗がん剤は殺細胞活性によりスクリーニングされ、有害事象として骨髄抑制、悪心・嘔吐が多いが、がん分子標的薬は、がん進展にかかわる標的分子の阻害活性によりスクリーニングし、多くは有害事象としての骨髄抑制、悪心・嘔吐が少ない点が特徴的である。最近では米国 FDA で承認されるがん治療薬の 7, 8 割が分子標的治療薬と報告されている。現在、医薬品として承認されている代表的な分子標的薬ならびに臨床開発中の候補薬を表 2 に示したが、現在、前臨床試験中のものを入れると 100 以上あると思われる。

がん治療のための分子標的薬は、抗がん剤とは全くコンセプトの異なる抗体医薬品と小分子阻害剤と大きく作用面から 2 つに分類され、それぞれ利点をもっている。

#### a. 抗体医薬品

抗体医薬品はがん細胞膜上に発現している分子(受容体など)や受容体のリガンドなどに特異的に結合する抗体を遺伝子操作にてヒト型化したものが多く、注射薬として使われる。代表的な抗体医薬品の標的分子として、VEGF, EGF 受容体, CD20, HER2 などがあげられる(表 2-b)。最近、IGF-1 受容体に対する抗体薬が注目されている。それらの作用機序は、リガンドのレセプターへの結合阻害と、ADCC(抗体依存

表2-c 代表的な小分子阻害剤開発(第II相から承認医薬品)

種類	一般名	商品名/ project name	開発段階	target	適応/治験実施がん腫
小分子 阻害剤	bortezomib	VELCADE <sup>®</sup>	承認済み	proteasome	再発多発性骨髄腫
	dasatinib	Sprycel <sup>®</sup>	承認済み	Bcr-Abl	慢性骨髄性白血病 (イマチニブ抵抗性)・ALL
	erlotinib	Tarceva <sup>®</sup>	承認済み	EGFR	肺癌(再発非小細胞性)
	gefitinib	Iressa <sup>®</sup>	承認済み	EGFR	肺癌(再発非小細胞性)
	imatinib	Gleevec <sup>®</sup>	承認済み	PDGFR	慢性骨髄性白血病 (Ph1陽性)
	lapatinib	Tykerb <sup>®</sup>	承認済み	EGFR, HER2	転移性乳癌
	nilotinib	Tasigna <sup>®</sup>	承認済み	Bcr-Abl	慢性骨髄性白血病 (イマチニブ抵抗性)
	sorafenib	Nexavar <sup>®</sup>	承認済み	VEGFR1, 2, 3, FGFR1, PDGFR $\beta$ , BRAF	転移性腎癌, 肝細胞
	sunitinib	Sutent <sup>®</sup>	承認済み	VEGFR1, 2, 3, FGFR1, PDGFR $\beta$	転移性腎癌, 肝細胞, GIST
	temsirolimus	Torisel <sup>®</sup>	承認済み	mTOR	転移性腎癌
	olaparib	AZD2281	PII	PARP	乳癌など
	motesanib diphosphate	AMG-706	PIII	VEGFR, PDGFR, c-Kit	NSCLC など
	enzastaurin	LY-317615	PIII	PKC $\beta$ , Akt	グリオーマなど
	zibotentan	ZD-4054	PIII	ETAR	前立腺癌など
	cediranib	AZD-2171	PIII	VEGFR	NSCLC など
	linifanib	ABT-869	PIII	VEGFR, PDGFR	大腸癌, 乳癌, 肝細胞癌, NSCLC, 転移性腎癌など
		E-7080	PII	VEGFR, FGFR, c-Kit, RET	肝細胞癌, 甲状腺癌など
		TSU-68	PII	VEGFR, FGFR, PDGFR $\beta$	乳癌, 肝細胞癌など
		YM-155	PII	survivin	メラノーマ, DLBCL, 前立腺癌, 乳癌(HER2陰性), NSCLC など
	saracatinib	AZD-0530	PII	Src, Abl	卵巣癌, 乳癌, 膀胱癌, 胃癌, 大腸癌, 頭頸部癌など
	BMS-754807	PII	IGF-1R	乳癌など	
	RO-5185426	PIII	BRAF	メラノーマなど	
selumetinib	AZD-6244	PII	MEK	NSCLC, メラノーマ, 肝癌など	
	ARQ-197	PII	c-MET	NSCLC, RCC, 膀胱癌など	
foretinib	XL-880	PII	c-MET, VEGFR, PDGFR	頭頸部癌など	
vismodegib	GDC-0449	PII	hedgehog	卵巣癌, 大腸癌など	



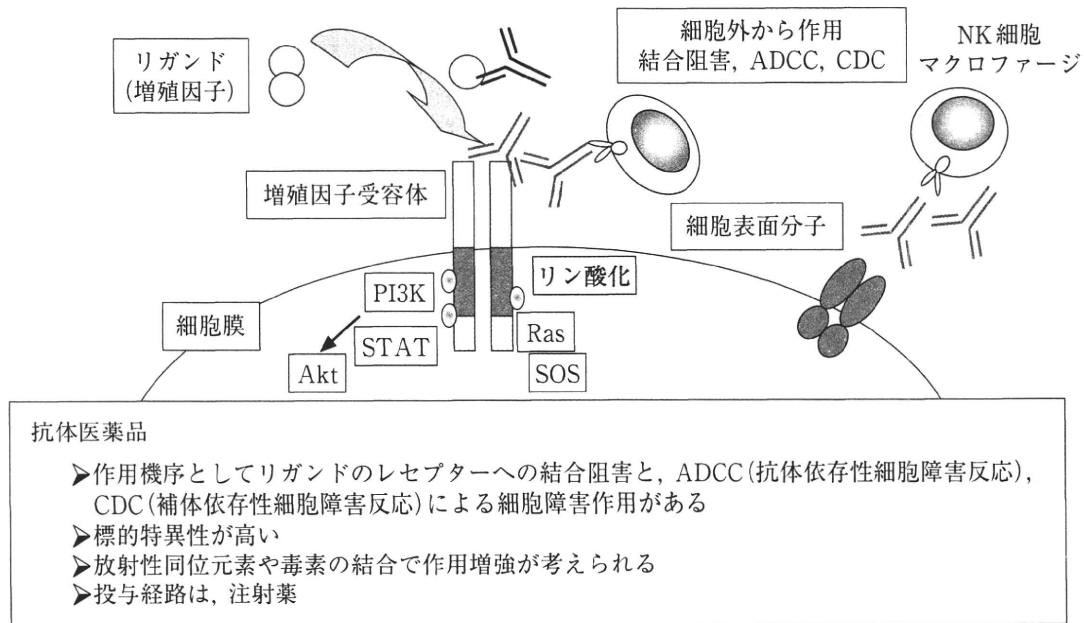


図2 分子標的治療薬：抗体と標的分子

性細胞障害反応)、CDC(補体依存性細胞障害反応)による細胞障害作用が想定されている。抗体医薬品は標的特異性が高く、放射性同位元素や毒素を結合させることにより作用増強が図られている(図2)。

#### b. 小分子阻害剤

がん細胞内で異常に発現されている分子(受容体チロシンキナーゼ、シグナル伝達因子など)を標的に制御する小分子化合物が多く開発されている。それらの作用機序は、主にシグナル伝達分子をピンポイントに阻害する。また、合成可能で量産が比較的容易であり、経口薬が多い。しかし、標的とされる分子以外にも作用する可能性があるため、予測できないような有害事象がみられることもあり、注意深い経過観察が必要とされる(図3)。代表的な標的分子として、Bcr-AblやEGF、VEGF、PDGF、FGFなどに対する受容体の細胞内ドメインにあるチロシンキナーゼのリン酸化を拮抗的に阻害する小分子化合物が注目されている(表2-c)。

近年、小分子阻害剤の開発は、1つの標的分子から複数の分子を同時に標的化し、抗腫瘍効果を増強する動向にある<sup>13)</sup>。その代表的なものが、慢性骨髄性白血病細胞のBcr-Ablを標的としたイマチニブ(グリベック)で、Bcr-Ablのほ

かにc-KitやPDGF受容体も阻害する作用をもつ。後に、異常なc-Kit発現をもつGIST症例にも高い抗腫瘍効果を示し、適応疾患の拡大につながっている。ほかに、目立つ点としては、血管内皮成長因子VEGFや上皮成長因子EGFに対応する受容体のチロシンキナーゼを同時に阻害する分子標的薬や、血管新生因子であるVEGF、FGF、PDGFに対する受容体のチロシンキナーゼ分子を同時標的とした阻害剤が多い。

#### 4. 治療効果予測のためのバイオマーカー開発

1990年代に始まったがん分子標的薬の登場は、難治がんとしていた種々の血液腫瘍や固形がんの退縮やがん増殖・進展の長期にわたる抑制(stable disease: SD)効果を可能とした点で大きなインパクトを与えている。その結果、がん分子標的治療薬の臨床効果を評価する方法も、従来のがん縮小(奏効率)だけでなく、SD効果も評価され、増悪(再発)までの期間をエンドポイントとする考え方も支持されている。

ピンポイントで攻撃する分子標的薬の作用機序は臨床の場で次々と明らかにされ、更に治療効果や有害事象の発生を予測するバイオマーカーの開発へと、この10年余りで大きな展開がみ

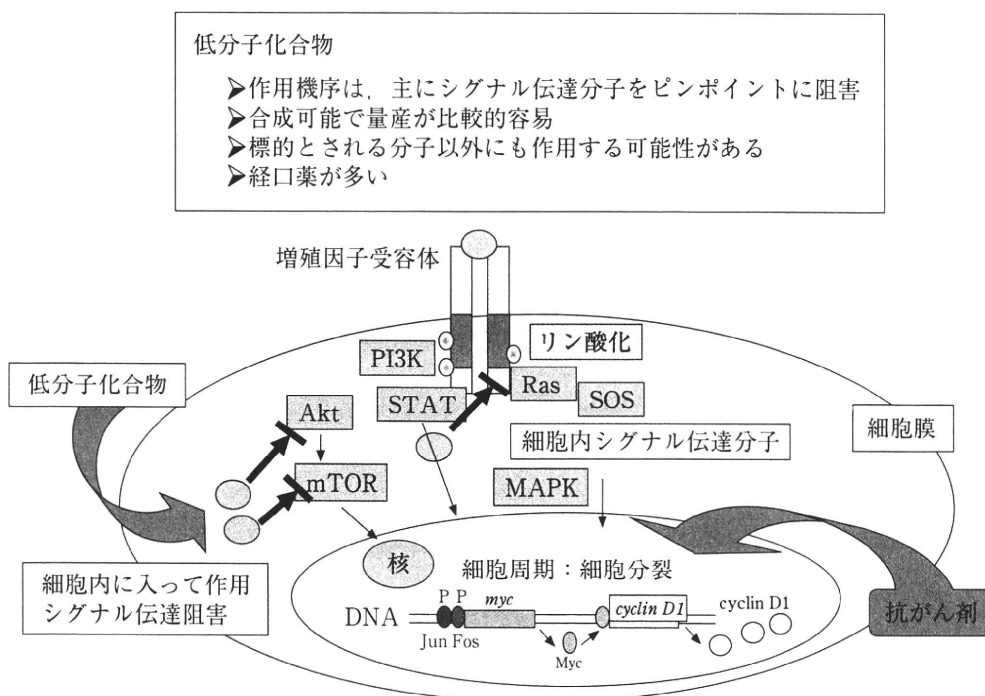


図3 分子標的治療薬の特徴

られている<sup>14-17)</sup>。すなわち、PubMedを用いて、‘cancer’と‘biomarker’の2つをキーワードとして検索すると、2000年の12,654編から2009年には45,571編と、4倍の発表論文数となっている。更に、‘treatment’を含めた3つのキーワードで検索すると、発表論文数は約半数になるものの20,243編が2009年に発表されている(図4)。このようなバイオマーカー研究の流れを大きくしたのは、2005年に米国FDAが提唱したDrug-Diagnostic Co-development構想である(図5)。この構想はがん治療薬物の開発において、前臨床の早い時期からその有効性を予測するための診断法(バイオマーカー)を同時開発していくことの重要性を明確にした点で評価が高い。現在、がんの進展や薬剤感受性を反映するバイオマーカーを探索する研究にはタンパクレベル、RNAレベル、DNAレベルでの、いろいろな先端的な方法が用いられている(表3)。その結果、幾つかのバイオマーカー(HER2, EGFR mutation, K-ras, ALK, BRAFなど)は特定のがん患者の個別化治療へと臨床応用されている<sup>18)</sup>。特に、薬剤感受性を予測するためのバイオマーカーの確立は個別医療という観点か

ら患者にとって大きな朗報であり、診断的な意義は極めて大きいといえる。臨床的により簡便で再現性や定量性に富むバイオマーカー開発は今後ともホットな領域として国際競争の中で成長していくものと思われる。

また、最近では、分子標的治療薬(Bcr-Abl阻害薬、EGFR-TK阻害薬、HER2阻害薬など)に対する耐性化誘導の分子機構も明らかにされ、その克服に向けた取り組みが精力的になされている<sup>19-24)</sup>。このような背景の中で分子標的治療薬に対する感受性や耐性化を予測するバイオマーカーの開発は、臨床の場で大きな役割を担うことが期待されている。

## 5. 分子標的治療とQOL評価

がん治療におけるQOL評価はKarnofsky performance status scale (KPS) (1948)に始まる。がん患者の活動指標(performance status: PS)は予後との強い相関が知られているが、PSは第三者(主に医師)が患者の身体活動性から判定するものであり、患者の心理的・社会的な面からの評価は不十分である。1980年以後、より有効な抗がん剤が臨床に登場し、がん患者の生存

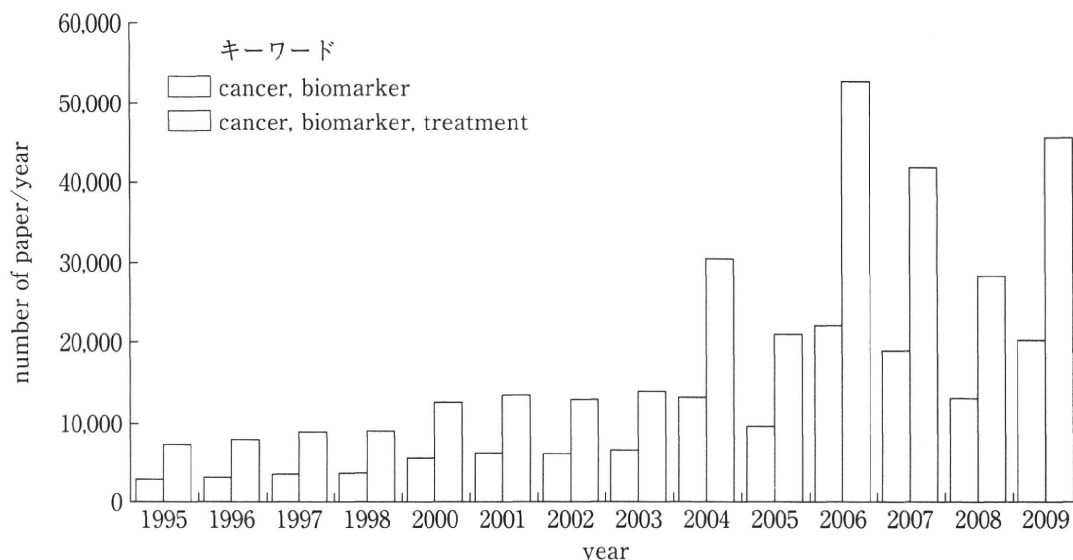


図4 がんバイオマーカー関連論文数の年度別推移

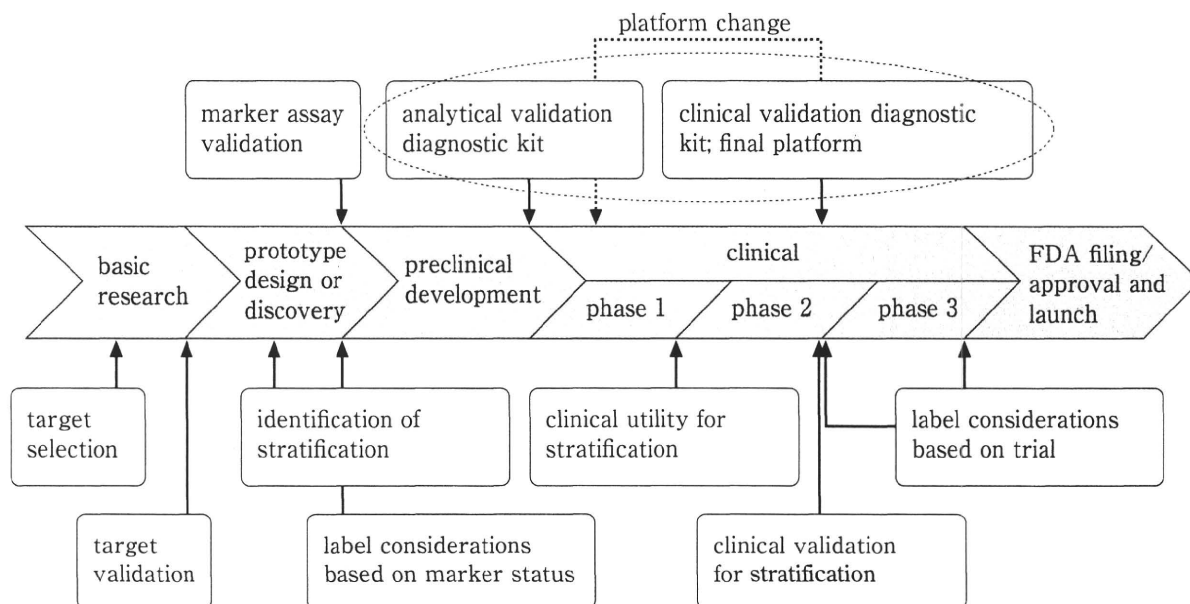


図5 米国でのがん治療効果予測マーカーの同時開発に向けた構想 (FDA Concept Paper, Drug-Diagnostic Co-development (Draft), April 2005)

期間が延長されるに伴って、多種類のQOLの調査票が考案されてきたが、どれも医師などの第三者による評価方式であった。その後、患者自身による自己記入式のQOL評価法 (Linear Analogue Self-Assessment (LASA), Functional Living Index-Cancer (FLIC) など) が考案され、1985年には米国FDAが抗がん剤の認可に際して腫瘍の縮小率、生存期間延長効果に加えて、QOLに関する評価基準を提案した。これを契

機に、QOL関連の臨床試験が急激に増加した。その後、米国臨床腫瘍学会もがん治療ガイドライン(1995)の中にQOL重視の考え方を明記したこともあり、身体的、心理的、社会的評価の3項目を含めたQOL調査票が汎用されつつある。

今までに開発されたQOL評価法の中で、EORTC QLQ-C30調査票は患者自ら質問事項に回答する patient-reported outcome (PRO) 方

表3 バイオマーカー探索方法

解析項目	方法
protein expression	IHC, ELISA, ELISA array
protein phosphorylation	IHC
RNA expression	RT-PCR, Taqman array, RNA microarray, ISH
miRNA	RT-PCR, miRNA array
DNA SNP	RT-PCR, sequencing, SNP microarray
DNA copy number	FISH, RT-PCR, copy number microarray
DNA methylation	RT-PCR, sequencing, methylation microarray
DNA mutation	RT-PCR, sequencing

IHC: immunohistochemistry, FISH: fluorescent *in situ* hybridization, miRNA: microRNA, SNP: single nucleotide polymorphism.

式であり、がん薬物療法を用いた第III相臨床試験で副次的評価項目の一つとして汎用されている<sup>24,25)</sup>。この10年を振り返ると、抗がん剤治療から分子標的治療へと大きなパラダイムシフトが起こっており、がん分子標的薬を用いた第II相、第III相試験においても、奏効率、生存期間延長効果とともにPRO評価が副次的なエンドポイントとして、治療効果を検証する手段の一つに用いられるべきである。事実、がん分子標的治療で臨床効果がstable disease(SD)であってもpartial response(PR)群に近いQOL改善効果が得られるとの報告がなされている<sup>26)</sup>。

今後、高齢者を含めたがん患者のQOL状態をPRO評価により多面的に把握できれば、適切な治療法選択や精神的ケアなどにつながる可能性が考えられる。

### おわりに

近年の分子生物学的手法の進歩によりがんの

進展・転移に関与する複雑な分子機構も急速に解明が進んできた。その成果は、がん分子標的薬の探索から臨床開発トランスレーショナルリサーチがこの20年の間に大きく前進し、多くのがん患者に還元されつつある。がん分子を標的とした薬のもつ特性や特色を生かした治療ががん診療の中で適切に行われるには、臨床効果や有害事象の発生を的確に予測できるバイオマーカーの開発が必須である。同時に、がん分子標的薬の臨床的な有用性が検証されるには、がんの縮小や消失ではなく、がんをもっている患者自身のQOLが改善保持され、生存期間の延長に結びつかなければ治療薬としての意義はない。現在、がん分子標的治療に使われる数多くの候補医薬品が開発の途上にあるが、それらが臨床で正当なポジションを得るには個別医療に向けたバイオマーカー研究やQOL研究の進展に依存するところが大きい。今後の発展に期待したい。

### 文献

- 1) Fidler IJ, et al: The role of the organ microenvironment in the biology and therapy of cancer metastasis. *J Cell Biochem* 101(4): 927-936, 2007.
- 2) Sone S, Yano S: Molecular pathogenesis and its therapeutic modalities of lung cancer metastasis to bone. *Cancer Metastasis Rev* 26(3-4): 685-689, 2007.
- 3) Mazzocca A, Carloni V: The metastatic process: methodological advances and pharmacological challenges. *Curr Med Chem* 16(14): 1704-1717, 2009.
- 4) Underiner TL, et al: Discovery of small molecule c-Met inhibitors: Evolution and profiles of clinical candidates. *Anticancer Agents Med Chem* 10(1): 7-27, 2010.
- 5) Abdelrahim M, et al: Angiogenesis: an update and potential drug approaches(review). *Int J Oncol*

- 36(1): 5-18, 2010.
- 6) Spector NL, Blackwell KL: Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* **27**(34): 5838-5847, 2009.
  - 7) Gridelli C, et al: Cetuximab and other anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist* **14**(6): 601-611, 2009.
  - 8) Majidi J, et al: Target therapy of cancer: implementation of monoclonal antibodies and nanobodies. *Hum Antibodies* **18**(3): 81-100, 2009.
  - 9) Wong HH, Lemoine NR: Pancreatic cancer: molecular pathogenesis and new therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **6**(7): 412-422, 2009.
  - 10) Hudes GR: Targeting mTOR in renal cell carcinoma. *Cancer* **115**(10 Suppl): 2313-2320, 2009.
  - 11) Loupakis F, et al: Targeting vascular endothelial growth factor pathway in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: state-of-the-art and future perspectives in clinical and molecular selection of patients. *Curr Cancer Drug Targets* **10**(1): 37-45, 2010.
  - 12) Abdollahi A, Folkman J: Evading tumor evasion: Current concepts and perspectives of anti-angiogenic cancer therapy. *Drug Resist Updat*, 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
  - 13) Sarkar FH, Li Y: Harnessing the fruits of nature for the development of multi-targeted cancer therapeutics. *Cancer Treat Rev* **35**(7): 597-607, 2009.
  - 14) Murukesh N, et al: Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors. *Br J Cancer* **102**(1): 8-18, 2010.
  - 15) Dijkgraaf I, Boerman OC: Radionuclide imaging of tumor angiogenesis. *Cancer Biother Radiopharm* **24**(6): 637-647, 2009.
  - 16) Ruzzo A, et al: Molecular predictors of efficacy to anti-EGFR agents in colorectal cancer patients. *Curr Cancer Drug Targets* **10**(1): 68-79, 2010.
  - 17) Siena S, et al: Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **101**(19): 1308-1324, 2009.
  - 18) McDermott U, Settleman J: Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology. *J Clin Oncol* **27**(33): 5650-5659, 2009.
  - 19) Gramza AW, et al: Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res* **15**(24): 7510-7518, 2009.
  - 20) Maleddu A, et al: Mechanisms of secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumours (Review). *Oncol Rep* **21**(6): 1359-1366, 2009.
  - 21) Normanno N, et al: Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol* **6**(9): 519-527, 2009.
  - 22) Hendrickson AW, Haluska P: Resistance pathways relevant to insulin-like growth factor-1 receptor-targeted therapy. *Curr Opin Investig Drugs* **10**(10): 1032-1040, 2009.
  - 23) Yano S, et al: Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res* **68**(22): 9479-9487, 2008.
  - 24) Yamada T, et al: Hepatocyte growth factor reduces susceptibility to an irreversible epidermal growth factor receptor inhibitor in EGFR-T790M mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* **16**(1): 174-183, 2010.
  - 25) Bruner DW, et al: Issues and challenges with integrating patients-reported outcomes in clinical trials supported by National Cancer Institute-sponsored clinical trials network. *J Clin Oncol* **25**: 5051-5057, 2007.
  - 26) Gotay CC, et al: The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* **26**: 1355-1363, 2008.
  - 27) Bezjak A, et al: Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. *J Clin Oncol* **24**: 3831-3836, 2006.

腋窩リンパ節転移陰性乳がんに対する  
術後補助化学療法としての Docetaxel と  
Cyclophosphamide の忍容性および安全性  
—JECBC04 試験—

山本 尚人<sup>\*1,2</sup> 田部井敏夫<sup>\*2</sup> 井上 賢一<sup>\*2</sup> 武井 寛幸<sup>\*2</sup> 佐藤 信昭<sup>\*2</sup>  
柳田 康弘<sup>\*2</sup> 藤澤 知巳<sup>\*2</sup> 藤井 博文<sup>\*2</sup> 佐伯 俊昭<sup>\*2</sup> 黒住 昌史<sup>\*2</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 37(1):57-63, January, 2010]

**Tolerability and Safety of Docetaxel Plus Cyclophosphamide as Adjuvant Chemotherapy for Axillary Lymph Node-Negative Breast Cancer—JECBC04 Trial:** Naohito Yamamoto<sup>\*1,2</sup>, Toshio Tabei<sup>\*2</sup>, Kenichi Inoue<sup>\*2</sup>, Hiroyuki Takei<sup>\*2</sup>, Nobuaki Sato<sup>\*2</sup>, Yasuhiro Yanagita<sup>\*2</sup>, Tomomi Fujisawa<sup>\*2</sup>, Hirofumi Fujii<sup>\*2</sup>, Toshiaki Saeki<sup>\*2</sup> and Masafumi Kurosumi<sup>\*2</sup> (<sup>\*1</sup>Chiba Cancer Center, Division of Breast Surgery, <sup>\*2</sup>Japan East Cancer Center Breast Cancer Consortium)

**Summary**

A recent foreign clinical trial showed that the combination of docetaxel plus cyclophosphamide (TC) is associated with a superior disease-free survival compared with doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for breast cancer. To assess the tolerability and safety of TC in a Japanese patient population, we conducted a multicenter, open-labeled clinical trial. Eligible patients were women who had axillary lymph node-negative breast cancer with surgical excision of the primary tumor. Patients were treated with 4 courses of TC (75 and 600 mg/m<sup>2</sup>, respectively), administered intravenously every 3 weeks. The primary endpoint was feasibility, which was defined as the proportion of patients who completed 4 courses of the chemotherapy. From October 2006 to November 2007, 39 patients were enrolled and 32 were evaluable. Seven patients were excluded because of the inadequate treatment schedule. Feasibility was 96.9% (31/32). One patient did not complete treatment because of the hypersensitivity. The mean administered dose was 73.2 mg/m<sup>2</sup> for docetaxel and 588.3 mg/m<sup>2</sup> for cyclophosphamide, respectively. The mean relative dose intensity was 96.1% and 95.7%, respectively. The grade 3/4 toxicity including leukopenia, neutropenia, and febrile neutropenia was manageable. From these results, we consider that TC might become a standard non-anthracycline adjuvant regimen for operable breast cancer. **Key words:** Breast cancer, Docetaxel, Cyclophosphamide, Adjuvant therapy (Received Apr. 6, 2009/Accepted Jun. 8, 2009)

**要旨** 海外の臨床試験成績から、docetaxel+cyclophosphamide (TC) の4コース投与は乳がんの術後補助化学療法として有効と考えられるが、国内での使用経験は十分ではない。このためTCの忍容性および安全性を評価する目的で多施設共同臨床試験を実施した。対象は原発乳がんの根治術が施行され、腋窩リンパ節転移陰性の女性とした。docetaxelおよびcyclophosphamideの用量はそれぞれ75および600 mg/m<sup>2</sup> (いずれも点滴静注)とし、3週間隔で4コース投与した。主要評価項目は試験治療を4コース完遂した患者の割合とした。2006年10月~2007年11月にかけて本試験には39名の患者が組み入れられ32名を評価した。7名は試験治療が手順どおりに投与されなかったため除外した。試験治療の完遂割合は96.9% (31/32)で、1名は過敏性反応のために試験治療を中止した。実投与量の平均値はdocetaxelが73.2 mg/m<sup>2</sup>、cyclophosphamideが588.3 mg/m<sup>2</sup>で、計画した投与量のそれぞれ96.1%、95.7%であった。grade 3/4の有害事象は白血球、好中球/顆粒球、発熱性好中球減少などで、投与中止を必要としたものはなかった。以上から、non-anthracyclineレジメンのTCは乳がんの術後標準治療の一つになり得ると考えられた。

\*1 千葉県がんセンター・乳腺外科

\*2 東日本がんセンター連合 (JECBC)

## はじめに

原発乳がんの手術後薬物療法は、腋窩リンパ節転移個数、腫瘍径、ホルモン感受性の有無、HER2発現の有無、年齢といった因子に基づいて選択される<sup>1)</sup>。これまで手術後の補助化学療法としては、cyclophosphamide+methotrexate+fluorouracil (CMF)、doxorubicin+cyclophosphamide (AC)などが標準的に使用されてきた<sup>2-4)</sup>が、その後、taxane系薬剤がレジメンに取り入れられるようになった<sup>5-7)</sup>。最近では長期生存者の増加に伴いanthracycline系薬剤による心毒性が懸念されるようになり、non-anthracyclineレジメンの開発が期待されている。

このような観点からUS Oncology 9735試験では、I・II期および手術可能なIII期の原発乳がんを対象として、ACの4コース投与とdocetaxel+cyclophosphamide (TC)の4コース投与を比較した結果、TC群の無病生存期間はAC群よりも有意に長いことが確認された<sup>8)</sup>。年齢、ホルモン感受性の有無、腋窩リンパ節転移の有無といった因子によるサブグループ解析でもこの傾向は一貫していたことから、TCは早期乳がんの術後補助化学療法の標準治療になり得ると結論された。しかし、この試験は海外の患者を対象としたもので、国内の患者集団でのTCの忍容性および安全性は十分に評価されていない。

こうしたことから、US Oncology 9735試験と同一の用法・用量で国内の乳がん患者にTCを投与した時の忍容性および安全性を評価する目的で、多施設共同オープン試験を実施した。

### I. 対象および試験方法

本臨床試験は2006年10月～2007年11月にかけて国内の6施設（新潟県立がんセンター、群馬県立がんセンター、埼玉県立がんセンター、神奈川県立がんセンター、栃木県立がんセンター、千葉県がんセンター）で実施された。試験の実施に際してはヘルシンキ宣言<sup>9)</sup>および臨床研究に関する倫理指針<sup>10)</sup>を遵守し、各施設の倫理審査委員会で事前に試験実施の承認を得るとともに、試験に参加した全患者から文書による同意を取得した。

#### 1. 対象集団

本試験の対象は、組織学的に診断された原発乳がん女性で、根治術が施行され、腋窩リンパ節郭清またはセンチネルリンパ節生検によって腋窩リンパ節転移が陰性であることが確認された患者とした。またSt. Gallen分類の中等度のリスクに相当するよう年齢は20歳以上34歳以下であるか、あるいは35歳以上70歳以下で、「原発巣

の腫瘍最大径>2 cm」「分化度がgrade 2または3」「腫瘍組織周囲への脈管侵襲」「human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)の過剰発現 (immunohistochemistryが3+、またはfluorescence *in situ* hybridization (FISH)が陽性)」のいずれかを満たすこととした。

その他、① Eastern Cooperative Oncology Groupのperformance status (PS):0または1、② 臓器機能が良好（ヘモグロビン:9 g/dL以上、白血球数:4,000/mm<sup>3</sup>以上12,000/mm<sup>3</sup>以下、好中球数:2,000/mm<sup>3</sup>以上、血小板数:10×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以上、血清総ビリルビン値:施設基準値の上限以下、ASTおよびALT:100 IU/L未満、血清クレアチニン値:施設基準値上限の1.5倍以下）などを選択基準とした。

また、① 術前、術後補助療法として放射線療法、内分泌療法、化学療法の施行歴がある、② 感染症など試験治療に支障を来す可能性がある患者は本試験の対象から除外した。

#### 2. 試験治療

試験治療はdocetaxel（タキソテール、サノフィ・アベンティス株式会社、東京）+cyclophosphamide（注射用エンドキサン、塩野義製薬株式会社、大阪）の併用療法とし、これを3週間隔で合計4コース投与することとした。docetaxelの用量は75 mg/m<sup>2</sup>、cyclophosphamideの用量は600 mg/m<sup>2</sup>とし、両薬剤とも各コースの第1日目に投与した。docetaxelの副作用であるアレルギーおよび浮腫を予防する目的でのステロイドを使用するかどうかは各施設の判断に任せた。各コース第1日目の標準的な投与手順を以下に示す。

手順1:生理食塩液100 mL+dexamethasoneまたはbetamethasone 8 mgを急速点滴静注

手順2:生理食塩液250 mL+docetaxelを1時間かけて点滴静注

手順3:生理食塩液250 mL+cyclophosphamideを30分かけて点滴静注

手順4:生理食塩液100 mLを急速点滴静注

ただし、以下の条件に1項目でも抵触する場合は、すべての項目が回復するまで投与を延期することとした。投与の延期は投与予定日から最大3週までとした。

- ① 白血球数<3,000/mm<sup>3</sup>、かつ好中球数<1,500/mm<sup>3</sup>、
- ② grade 2以上の神経障害、
- ③ grade 2以上の浮腫、
- ④ grade 2以上の肝・腎機能障害、
- ⑤ その他、担当医師が必要と判断した場合。

また、以下に示す有害事象が認められた場合には以降の投与量を1段階減量し（docetaxelは75 mg/m<sup>2</sup>から60 mg/m<sup>2</sup>、cyclophosphamideは600 mg/m<sup>2</sup>から500

Table 1 Baseline characteristics of 32 evaluable patients with operable breast cancer

Characteristic		Category	n	%
Age		30-34	1	3.1
		35-70	31	96.9
Performance status		0	32	100.0
		1	0	0.0
Post menopause		Yes	11	34.4
		No	21	65.6
Hormone receptor	ER	+	8	25.0
		-	24	75.0
	PgR	+	6	18.8
		-	26	81.3
HER2	IHC	3+	5	15.6
		2+	7	21.9
		1+	14	43.8
		-	6	18.8
	FISH	+*	2	6.3
		-	2	6.3
	Not tested	13	40.6	
	Unknown	15	46.9	
Primary lesion		Right breast	15	46.9
		Left breast	17	53.1
TNM	T	Tis, T0, T1	16	50.0
		T2, T3, T4	16	50.0
	N	N0	32	100.0
	M	M0	32	100.0
Stage		I	16	50.0
		II a, II b, III b	16	50.0
Histological type	Invasive	Papillo tubular Ca.	6	18.8
		Solid tubular Ca.	11	34.4
		Scirrhus Ca.	11	34.4
		Other	3	9.4
		Unknown	1	3.1
Surgery		Lumpectomy	24	75.0
		Mastectomy	8	25.0
Allergy predisposition		Yes	30	93.8
		No	2	6.3
Anamnesis of hypersensitive drug reaction		No	32	100.0
		Yes	0	0.0
Complications		No	26	81.3
		Yes	6	18.8

\*: IHC=2+

mg/m<sup>2</sup>), 有害事象が回復しても投与量をもとに戻さないこととした。① grade 3 以上の非血液学的毒性 (悪心・嘔吐, 全身倦怠感を除く), ② grade 4 以上の血液学的毒性 (白血球減少, 好中球減少を除く), ③ grade 3 以上の発熱性好中球減少, ④ grade 4 の好中球減少, 白血球減少が7日間以上継続。なお, 1段階を超える減量が必要な場合は試験を中止することとし, さらなる減量は認めなかった。

### 3. 併用療法に関する規定

試験治療の評価に影響を及ぼすと考えられる化学療法, ホルモン療法, biologic response modifier, 放射線療法, 手術療法の併用は禁止した。granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 製剤は grade 4 または 38°C 以上の発熱があり, かつ grade 3 以上の好中球減少または白血球減少が認められた場合に投与してよいこととし, 予防目的での投与は禁止した。G-CSF 製剤を投与



Table 2 Reasons of dose reduction and dose delay

Reasons of dose reduction	Course			Total
	2	3	4	
Non-hematological toxicity greater than grade 3*	0	0	0	0
Hematological toxicity greater than grade 4 <sup>†</sup>	0	0	0	0
Febrile neutropenia greater than grade 3	2	1	0	3
Grade 4 leukocytes and neutrophils for 7 days or more	0	0	0	0
Judgement of investigator	2 <sup>‡</sup>	0	1 <sup>§</sup>	3

\*: Except nausea, vomiting and fatigue

<sup>†</sup>: Except leukocytes and neutrophils

<sup>‡</sup>: Two were due to grade 4 leukocytes and neutrophils for 6 days or less.

<sup>§</sup>: One was due to rash grade 2 and the patient's wish.

Reasons of dose delay	Course			Total
	2	3	4	
Leukocytes <3,000/mm <sup>3</sup> and neutrophils <1,500/mm <sup>3</sup>	0	1	0	1
Neuropathy greater than grade 2	0	0	0	0
Edema greater than grade 2	0	0	0	0
Liver or renal disorders greater than grade 2	0	0	0	0
Judgement of investigator	1 <sup>  </sup>	0	1 <sup>¶</sup>	2
Social factor	2	1	2	5

<sup>||</sup>: One was due to the dental treatment.

<sup>¶</sup>: One was due to rash grade 2 and the patient's wish.

した場合は、白血球数が10,000/mm<sup>3</sup>以上または好中球数が5,000/mm<sup>3</sup>以上に回復した時点で投与を中止することとした。

#### 4. 評価項目

主要評価項目は試験治療を4コース完遂した患者の割合とした。副次評価項目は安全性、dose intensity (1コース当たりの実際の投与量)、relative dose intensity (1コース当たりの実際の投与量/計画した投与量)とした。有害事象はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0の日本語訳<sup>11)</sup>に基づいて評価した。

#### 5. 目標とする患者数

目標とする患者数は4コースの完遂割合の推定値に基づいて設定した。具体的には完遂割合の期待値を80%、閾値を60%とし、有意水準片側5%、検出力90%で、十分な完遂割合が達成されたかどうかを検証できる患者数を正規分布近似によって計算すると必要な患者数は44名となり、これに脱落などの影響を考慮し50名とした。

## II. 結果

本試験には2006年10月~2007年11月の間に39名の患者が組み入れられた。予定症例集積期間1年間に対し予定された50名に満たなかったが、効果安全性評価委員および運営委員にて協議した結果、32名を評価に採用し忍容性の評価は可能と考え、症例集積を終了した。

残る7名は試験治療が手順どおりに投与されなかったため評価から除外した。

評価可能であった32名の患者背景をTable 1に示す。35歳未満の患者は1名のみで、残る患者の年齢はすべて35~70歳であった。PSは良好で全患者が0に分類された。閉経後の患者は11名(34.4%)で、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体に感受性のある患者はそれぞれ8名(25.0%)、6名(18.8%)であった。

4コースの試験治療を完了したのは32名中31名で完遂割合は96.9%であった。1名はgrade 2の過敏性反応が出現し、処置後に試験治療を再開したが再度同様の症状が出現したため試験治療を中止した。1コース当たりの実際の投与量(dose intensity)の平均値はdocetaxelが73.2(SD 3.9) mg/m<sup>2</sup>、cyclophosphamideが588.3(SD 26.2) mg/m<sup>2</sup>で、relative dose intensityはdocetaxelが96.1%、cyclophosphamideが95.7%であった。コースごとの減量および投与延期の内訳をTable 2に示す。減量理由で多かったものは、「発熱性好中球減少」および「担当医師の判断」であった。

非血液毒性の有害事象をTable 3に示す。発現の多かった有害事象は悪心、食欲不振、脱毛、粘膜炎(咽頭)、味覚変化、便秘、爪の変化、疲労、浮腫、皮疹/落屑、色素沈着、神経障害、筋肉痛および関節痛であった。ほとんどの有害事象はgrade 1または2で、grade 3に該当したのは疲労、筋肉痛、関節痛、腹部痛が各1名(3.1%)、

Table 3 Non-hematological toxicity

Adverse event	grade					
	1		2		3	
	n	%	n	%	n	%
Fatigue	19	59.4	8	25.0	1	3.1
Pain-muscle	8	25.0	5	15.6	1	3.1
Pain-joint	9	28.1	7	21.9	1	3.1
Pain-abdomen	0	0.0	0	0.0	1	3.1
Alopecia	6	18.8	26	81.3	0	0.0
Rash/desquamation	4	12.5	17	53.1	0	0.0
Nail changes	20	62.5	3	9.4	0	0.0
Hyperpigmentation	15	46.9	1	3.1	0	0.0
Mucositis-pharynx	18	56.3	4	12.5	0	0.0
Taste alteration	21	65.6	1	3.1	0	0.0
Nausea	18	56.3	1	3.1	0	0.0
Anorexia	16	50.0	2	6.3	0	0.0
Constipation	15	46.9	2	6.3	0	0.0
Diarrhea	8	25.0	3	9.4	0	0.0
Vomiting	4	12.5	0	0.0	0	0.0
Edema: limb	10	31.3	5	15.6	0	0.0
Edema: head and neck	1	3.1	1	3.1	0	0.0
Watery eye	7	21.9	1	3.1	0	0.0
Neuropathy-sensory	15	46.9	3	9.4	0	0.0
Neuropathy-motor	2	6.3	0	0.0	0	0.0
Allergic reaction/hypersensitivity	2	6.3	2	6.3	0	0.0
Cystitis	1	3.1	2	6.3	0	0.0
Phlebitis	0	0.0	1	3.1	0	0.0
Albumin, serum-low	9	28.1	0	0.0	0	0.0
AST, SGOT	9	28.1	0	0.0	0	0.0
ALT, SGPT	9	28.1	0	0.0	0	0.0
Alkaline phosphatase	3	9.4	0	0.0	0	0.0
Bilirubin	1	3.1	0	0.0	0	0.0
Creatinine	4	12.5	0	0.0	0	0.0
Calcium, serum-low	15	46.9	1	3.1	0	0.0
Sodium, serum-high	3	9.4	0	0.0	0	0.0
Potassium, serum-high	1	3.1	0	0.0	0	0.0
Potassium, serum-low	1	3.1	0	0.0	0	0.0
Others	9	28.1	4	12.5	0	0.0

grade 4/5 adverse events were not observed.

Table 4 Hematological toxicity

Laboratory event	grade							
	1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Leukocytes	1	3.1	1	3.1	15	46.9	7	21.9
Neutrophils/granulocytes	1	3.1	1	3.1	1	3.1	19	59.4
Febrile neutropenia	0	0.0	0	0.0	5	15.6	0	0.0
Fever	1	3.1	1	3.1	0	0.0	0	0.0
Hemoglobin	17	53.1	6	18.8	0	0.0	0	0.0
Platelets	5	15.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

grade 5 adverse events were not observed.

発熱性好中球減少が 5 名 (15.6%) であった。grade 4 以上に該当する有害事象はなかった。試験治療の中止を必要としたのは先に記載した過敏性反応の 1 名のみで、

1 段階の減量を必要としたのは発熱性好中球減少の 3 名であった。

血液毒性に関する有害事象を Table 4 に示す。発現が

多かったのはヘモグロビン、白血球、好中球/顆粒球で、このうち白血球減少は grade 3~4 が 22 名 (68.8%)、好中球減少は grade 3~4 が 20 名 (62.5%) であった。投与延期を必要としたのは白血球および好中球が減少した 1 名であった。なお、grade 4 の好中球減少症 19 例中 7 例と grade 3 の発熱性好中球減少症 5 例中 2 例に G-CSF が使用された。

### Ⅲ. 考 察

腋窩リンパ節転移陰性の乳がん術後補助化学療法としては、これまで CMF や AC が使用されてきた<sup>3,4)</sup>。その後、報告されるようになった taxane 系薬剤<sup>5-7)</sup>のうち、docetaxel は cyclophosphamide との併用ではヒト腫瘍移植マウスでの研究で相乗的な効果を示すことが報告されていた<sup>12)</sup>。この組み合わせを用いた TC は近年、AC よりも再発抑制効果が優れることが示された<sup>8)</sup>。TC の再発抑制効果は部分集団でも検討され、年齢、ホルモン受容体あるいはリンパ節転移の有無の状況にかかわらず、TC が AC より優れる傾向が示された。

一方、国内での TC の報告は、US Oncology 9735 試験における投与量とは異なり、その使用経験は十分とはいえない<sup>13-15)</sup>。このためわれわれは、特に腋窩リンパ節転移陰性の中間リスク例に対する有用性に着目し、国内の患者に TC が投与可能かどうかを評価する目的で本試験を実施した。docetaxel と cyclophosphamide の投与順序に関しては US Oncology 9735 試験<sup>8)</sup>において特別の記載がなかったため、本試験実施開始時には docetaxel と cyclophosphamide の投与手順は厳密に規定しなかった。しかし、初期登録例のうち 7 例で docetaxel の前に cyclophosphamide が投与され、その 7 例中 5 例に grade 2 以上のアレルギー反応が起こったため効果安全評価委員会の判断で投与手順を docetaxel, cyclophosphamide の順と規定し、それ以外の投与手順で投与された 7 例は評価から除外した。その後、規定どおり投与された 32 例を評価可能症例とした。評価可能であった 32 名中 31 名 (96.9%) が 4 コースの投与を完了することができ、TC の忍容性は良好であった。また、relative dose intensity は両薬剤とも約 96% で、減量を必要とした患者は少なかった。US Oncology 9735 試験での TC 群の完遂割合は 93% で、2 剤の relative dose intensity は 99.8% であり<sup>8)</sup>、欧米と日本ではほぼ同等の忍容性であると考えられた。

本試験でみられた有害事象のうち grade 3~4 に該当したのは白血球、好中球減少、発熱性好中球減少などであった。US Oncology 9735 試験では grade 3~4 として 61% の好中球減少、8% 未満の感染症および 5% の発熱を

報告されている<sup>8)</sup>。今回の試験では grade 3~4 の好中球減少は同程度 (62.5%) であり、感染症は認めなかった。これらの多くでは試験治療の継続が可能であり、投与延期を必要としたのは白血球および好中球減少の 1 名のみであった。しかし 5 名 (15.6%) の発熱性好中球減少が出現しており、うち 3 名が 1 段階の減量を必要とした。9 名では試験中に G-CSF が投与された。白血球数や好中球数の変化を監視しながら必要に応じて減量、投与延期または G-CSF 投与で対処することによって TC の安全性は確保できるものと考えられた。また grade 1~2 ではあるものの、US Oncology 9735 試験では言及されていない皮疹/落屑 (65.6%) や過敏反応 (12.5%) も認めたこと、中止の 1 例は過敏反応によるものであったことを念頭に置き治療を行うことも重要である。

以上から、TC は海外と同一の用法・用量で国内の患者に投与可能で、白血球や好中球が減少した場合でも減量、投与延期または G-CSF 投与によって対処可能と考えられた。現在、AC は乳がんの術後補助化学療法として広く使用されているが、doxorubicin を含む anthracycline 系薬剤には心毒性があり、心筋障害、心不全などの重大な副作用が報告されている<sup>16-18)</sup>。このため、特に長期生存が期待される早期乳がんの術後補助化学療法では、anthracycline 系薬剤を含まないレジメンを確立することは重要な課題である。

これらを考慮すると、TC は術後補助化学療法の標準治療になり得るものと期待することができる。US Oncology では、さらに TC と docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide (TAC) を比較する臨床試験が進行中である (NCT00493870: Clinical Trial.gov)。今後はさらに使用経験を積んで TC の安全性プロファイルを確認するとともに、有効性についても評価することが望ましい。

### 文 献

- 1) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, *et al*: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007M. *Ann Oncol* 18(7): 1133-1144, 2007.
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 319(26): 1681-1692, 1988.
- 3) Fisher B, Jeong JH, Anderson S, *et al*: Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 96(24): 1823-1831, 2004.
- 4) Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, *et al*: 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 330(7485): 217, 2005.
- 5) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, *et al*: Randomized trial of dose dense versus conventionally scheduled and

- sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* **21**(8): 1431-1439, 2003.
- 6) Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, *et al*: Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* **24**(36): 5564-5571, 2006.
- 7) Martin M, Pienkoski T, Mackey J, *et al*: Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer. *N Engl J Med* **352**(22): 2302-2313, 2005.
- 8) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, *et al*: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* **24**(34): 5381-5387, 2006.
- 9) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. (日本医師会ホームページ: [http://www.med.or.jp/wma/helsinki02\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html)).
- 10) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針. 平成16年12月全部改正.
- 11) 日本臨床腫瘍研究グループ, 日本癌治療学会: 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版. *Int J Clin Oncol* **9**(Suppl III): 1-82, 2004.
- 12) Bissery MC, Vrignaud P and Lavelle F: Preclinical profile of docetaxel (taxotere): efficacy as a single agent and in combination. *Semin Oncol* **22**(6 Suppl 13): 3-16, 1995.
- 13) Shimizu T, Enomoto K, Haga S, *et al*: Phase I study of docetaxel and cyclophosphamide in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Breast Cancer* **10**(2): 140-148, 2003.
- 14) 田代英哉, 佐川 庸, 岡田憲三・他: 乳癌術後補助化学療法における Docetaxel+Cyclophosphamide (TC) 療法の安全性. *癌と化学療法* **34**(3): 393-396, 2007.
- 15) 増野浩二郎, 野上眞子, 田代英哉・他: 乳癌術後補助療法としての TC (Docetaxel/Cyclophosphamide) 療法の忍容性の検討. *日臨外会誌* **69**(11): 2747-2751, 2008.
- 16) Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, *et al*: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* **32**(2): 302-314, 1973.
- 17) Minow RA, Benjamin RA and Gottlieb JA: Adriamycin (NSC-123127) cardiomyopathy—An overview with determination of risk factors. *Cancer Chemother Rep Part 3* **6**: 195-201, 1975.
- 18) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, *et al*: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* **91**(5): 710-717, 1979.