

抗がん剤報告書 (案) : エピルビシン (乳癌 EC 療法、CEF 療法)

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	乳癌の術前、術後化学療法におけるエピルビシン / シクロフォスファミド併用療法 (EC 療法)、あるいはシクロフォスファミド / エピルビシン / 5-フルオロウラシル併用療法 (CEF 療法)
未承認効能・効果を含む医薬品名	手術可能乳癌における術前、あるいは術後化学療法
未承認用法・用量を含む医薬品名	エピルビシン 1回 100 mg/m^2 、3週間隔投与 シクロフォスファミド 1回 500、あるいは 600 mg/m^2 、3週間隔投与
予定効能・効果	乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)
予定用法・用量	EC 療法 エピルビシン 100 mg/m^2 シクロフォスファミド 600 mg/m^2 3週間隔投与、4~6 コース反復 CEF 療法 シクロフォスファミド 500 mg/m^2 エピルビシン 100 mg/m^2 5-フルオロウラシル 500 mg/m^2 3週間隔投与、4~6 コース反復

2. 公知の取扱いについて

① 無作為化比較試験等の公表論文

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

2) French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year

follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. J Clin Oncol 19:602, 2001

3) Piccart, MJ, Di Leo, A, Beauduin, M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 19:3103, 2001

② 教科書

1) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the breast, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, p893, 2004

2) De Vita VT, Hellman S, and Rosenberg SA. Cancer Principles & practice of oncology, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, p1692, 2001

③ peer-review journal に掲載された総説、メタ・アナリシス

1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 352:930, 1998

2) Hortobagyi GN. Drug Therapy: Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 339:974, 1998

3) Shapiro CL, Recht A. Drug Therapy: Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 344:1997, 2001

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

1) 平成14年度厚生労働化学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業研究報告書 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン作成に関する研究 主任研究者 高嶋成光 (乳癌学会乳癌診療ガイドライン原案) p142

2) Goldhirsh A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: updated international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 2003 ;21:3357

3) National Cancer Institute. Breast Cancer: Treatment (PDQ) ; last updated 01/20/2004. http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/breast/healthprofessional/#Section_123

4) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. v. 3. 2003. http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html

⑤ 総評

乳癌の術前あるいは術後化学療法における EC および CEF 療法について、今までに報告された試験結果を考察し、以下の理由より、用法・用量が EC 療法 : EPI 100 mg/m² および CPA 600 mg/m² (1 日目投与)、3 週間隔投与、4~6 コース および CEF 療法 : CPA 500 mg/m²、EPI 100 mg/m² および 5-FU 500 mg/m² (1 日目投与)、3 週間隔投与、4~6 コース の有用性は認められると考えられる。また、米国の国立がん研究所 (NCI) により作成された乳癌に関する診療ガイドライン、さらにその他の国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説の記載内容等からみて、乳癌の術前あるいは術後化学療法における EC および CEF 療法の有効性並びに安全性は医学・薬学上公知であると考えられる。

1) 乳癌の術後化学療法において、従来の CMF 療法との第 III 相比較試験結果より、EC 療法、および CEF 療法は、CMF 療法と比較して無増悪生存期間、および生存期間に有意な差は認められ

なかった(J Clin Oncol 14:35, 1996、J Clin Oncol 19:3103, 2001、J Clin Oncol 19:931, 2001)。また、乳癌に対する CEF 療法における術前と術後化学療法の比較試験では、術前療法の無増悪生存期間、および生存期間は術後療法と比較して有意な差は認められなかった(J Clin Oncol 19:4224, 2001)。さらに、乳癌術後の EC、および CEF 療法における EPI の用量を検討した比較試験では、低用量と比較して EPI の 1 回投与量が 100 mg/m² の治療成績が優れていた(J Clin Oncol 19 :3103 ,2001、J Clin Oncol 19:602, 2001)。以上の結果より、乳癌術前、あるいは術後化学療法において、用法・用量が EC 療法 : EPI 100 mg/m²、および CPA 600 mg/m²(1 日目投与)、3 週間隔投与、4~6 コースおよび CEF 療法 : CPA 500 mg/m²、EPI 100 mg/m² および 5-FU 500 mg/m²(1 日目投与)、3 週間隔投与、4~6 コースの有効性は認められると考えられる。

- 2) 用法・用量が EC 療法 : EPI 100 mg/m²/CPA 600 mg/m²(1 日目投与)、3 週間隔投与、および CEF 療法 : CPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²(1 日目投与)、3 週間隔投与の主な有害事象は、悪心・嘔吐、脱毛、粘膜炎、貧血および白血球減少である。また、亜急性の毒性として心不全が認められる。国内における CEF 療法の安全性の検討報告等により、国内においても使用経験があると考えられる。このため、化学療法に熟知した医師が骨髄抑制、および悪心・嘔吐、粘膜炎さらに心不全に十分な注意を払い、EC、あるいは CEF 療法を行うのであれば、安全性は担保できると考えられる。

3. 裏付けとなるデータについて

臨床試験の試験成績に関する資料

(a) 腋窩リンパ節転移陽性、閉経前乳癌の術後化学療法におけるシクロfosファミド/エピルピシン/5-フルオロウラシル療法とシクロfosファミド/メソトレキセート/5-フルオロウラシル療法の第 III 相比較試験 (NCIC-CTG trial: J Clin Oncol 16:2651, 1998)

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

閉経前、あるいは閉経への移行期は、正常な月経周期を有する、無月経の期間が 1 年未満、血中のホルモン検査にて卵巣機能が保たれている、無月経の期間が 1~3 年間で 52 歳

未満、あるいは56歳未満で子宮摘出のみを受けた症例のいずれかに該当すると定義されていた。

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

それぞれの治療群の用法・用量は、CEF療法：CPA 1日投与量 75 mg/m²、経口、1から14日目まで投与、EPI 1回投与量 60 mg/m²、1および8日目投与、5-FU 1回投与量 500 mg/m²、1および8日目投与、これらの薬剤を28日間隔で投与した。CMF療法の用法・用量は、CPA 1日投与量 100 mg/m²、経口、1から14日目まで投与、MTX 1回投与量 40 mg/m²、1および8日目投与、5-FU 1回投与量 600 mg/m²、1および8日目投与、これらの薬剤を28日間隔で投与した。

CEF群では、cotrimoxazole 4錠/日の内服による抗生剤の予防投与を化学療法中に行った。cotrimoxazole に不耐例には、norfloxacin 800mg/日、あるいはciprofloxacin 1000mg/日を投与した。化学療法中は、血算の採血を週1回行った。Colony-stimulating factor (CSF) の投与は許容されていなかった。CEF療法における減量は、①1日目の好中球数 1,500/mm³ 以上、および血小板数 100,000/mm³ 以上で、当該コースの最低値が好中球数 200/mm³ 以上、および血小板数 50,000/mm³ 以上の場合は前コースの1日目と同一の用量で投与、②1日目の好中球数 1,500/mm³ 以上、および血小板数 100,000/mm³ 以上で、各コースの最低値が好中球数 200/mm³ 未満、または血小板数 50,000/mm³ 未満、または好中球減少性発熱を来した場合は、前コースの1日目の75%用量で投与、③1日目の好中球数 1,500/mm³ 未満、または血小板数 100,000/mm³ 未満の場合、投与を1週間延期した後に、好中球数 1,500/mm³ 以上、および血小板数 100,000/mm³ 以上なら、当該コースの最低値によって、①あるいは②と同様に投与量を変更、④8日目の好中球数 1,500/mm³ 以上、および血小板数 100,000/mm³ 以上なら、1日目と同一の用量で投与、⑤8日目の好中球数 1,000~1,499/mm³、および血小板数 100,000/mm³ 以上なら、1日目の75%用量で投与、⑥8日目の好中球数 1,000/mm³ 未満、または血小板数 100,000/mm³ 未満なら、8日目の投与を行わない、と規定されていた (Eur J Cancer 29A: 37, 1993)。

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

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

患者背景は以下のとおりであった。

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

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

観察期間中央値が59ヶ月の時点で、5年無再発生存率は、CMF群53%、およびCEF群63%でCEF群が有意に優れていた(p=0.09)。初再発部位は、CMF群、およびCEF群でそれぞれ、乳房内のみ:4.7%、および4.3%、胸壁のみ:4.2%、および5.3%、領域リンパ節のみ:7.8%、および5.1%、遠隔転移のみ:27.6%、および20.2%、複数部位に再発:2.8%、および2.8%であり、両群で再発部位の頻度に有意な差は認められなかった。5年生存率は、CMF群70%、およびCEF群77%で、CEF群が有意に優れていた(p=0.03)。

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

CMF 群(359 例)	Grade 0	1	2	3	4
悪心	17.0	58.4	21.4	3.1	0
嘔吐	58.2	23.4	14.2	3.3	0.8
下痢	52.4	36.2	9.2	1.9	0.3
粘膜炎	47.6	36.5	13.9	1.9	0
脱毛	15.9	43.7	33.7	6.7	0
無月経	57.4	42.6	5.0	3.1	0.6
好中球減少	3.9	6.1	11.7	37.6	40.7
血小板減少	48.7	42.6	5.0	3.1	0.6
白血球減少	1.9	8.4	29.2	51.8	8.6
CEF 群(351 例)					
悪心	7.1	41.6	37.9	12.8	0.6
嘔吐	31.3	26.8	30.5	9.4	2.0
下痢	63.8	26.8	8.5	0.9	0
粘膜炎	18.5	34.8	34.5	11.7	0.6
脱毛	0.9	1.4	55.6	42.2	0
無月経	49.0	52.0	0	0	0
好中球減少	0.6	0.6	1.1	8.0	89.7
血小板減少	15.1	62.4	13.1	8.0	1.4
白血球減少	0.3	0.6	5.1	44.2	49.9

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

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

フランスの臨床試験グループにより、18~64 歳で、閉経前、あるいは閉経後の乳癌で、腋窩リンパ節郭清と乳房切除、あるいは部分切除の術後で、腋窩リンパ節転移陽性例に CEF 療法(CPA 500 mg/m²/EPI 50 mg/m²/5-FU 500 mg/m²、3 週間隔投与)x 6 コース (CEF50 群)と CEF 療法(EPI 100mg/m²、その他は CEF50 と同じ) x 6 コースの第 III 相無作為化比較試験が行われた。腋窩リンパ節陽性例とは、①転移個数 4 個以上、あるいは②1~3 個で組織学的

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

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

次コースの投与開始規準は、投与予定日に顆粒球が $2,000/\text{mm}^3$ 以上、および血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上を満たすことと規定されており、その規準を満たさなければ治療を 1 週間延期した。また、次コース治療開始予定日よりその規準までに 3 週間を越えても回復しない場合には治療を中止した。血清ビリルビンが $3.5\sim 5.0 \text{ mg/dL}$ の場合は、EPI の 1 回投与量を 50%に減量し、 5.0 mg/dL を越える場合には治療を中止した。

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

1990 年 4 月から 1993 年 7 月までに 565 例が試験に登録された。不適格例は 18 例で、評価対象例数は以下のとおりであった。

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

両群の患者背景は以下のとおりであった。

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

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

主な逸脱は、年齢 65 歳以上 (9 例)、腋窩リンパ節転移 4 個未満でホルモン受容体陽性 (14 例)、

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

化学療法を受けた 546 例のうち、それぞれの群の平均治療コース数は、CEF50 群 (278 例) 5.9、および CEF100 群 (268 例) 5.85 であった。28 例が途中で治療を中止した (CEF50 群 12 例、および CEF100 群 16 例)。その理由は、患者拒否 7 例、非血液毒性 7 例、心毒性 4 例、遷延する好中球減少 1 例、乳癌の進行 1 例、当初存在した転移巣が後に判明 1 例、死亡 2 例 (脳虚血発作 1 例、胸膜病変 1 例)、交通事故 1 例、および理由不明 3 例であった。EPI 総投与量の平均値は、CEF50 群 $298.2 \text{ mg}/\text{m}^2$ (予定量 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$)、および CEF100 群 $598.8 \text{ mg}/\text{m}^2$ (予定量 $600 \text{ mg}/\text{m}^2$) であった。