

観察期間中央値が 67 ヶ月の時点で、5 年無再発生存率は、CEF50 群 54.8%、および CEF100 群 66.3%で、CEF100 群が有意に優れていた ($p=0.03$)。初再発部位は、CEF50 群、および CEF100 群それぞれ、乳房内のみ 3.7%、および 3.0%、軟部組織のみ 1.1%、および 0.7%、領域リンパ節のみ 2.6%、および 1.1%、遠隔転移のみ 24.3%、および 24.4%、複数部位に再発 13.6%、および 7.9%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、CEF50 群 65.3%、および CEF100 群 77.4%で、CEF100 群が有意に優れていた ($p=0.007$)。乳癌再発前の死亡例は、CEF50 群 9 例 (2 次がん 5 例 (大腸癌 2 例、胃癌 1 例、鼻腔 cylindroma 1 例、急性白血病 1 例)、心筋梗塞 1 例、脳虚血発作 1 例および原因不明 2 例)、および CEF100 群 6 例 (2 次がん 2 例 (膀胱癌 1 例、急性白血病 1 例)、脳虚血発作 1 例、自殺 2 例、心筋の前中隔の壊死 1 例)であった。

WHO の判定基準による有害事象の頻度、および重篤度を示す。

	CEF50 (278 例)	CEF100 (268 例)
好中球減少	Grade 0	123
	Grade 1/2	118
	Grade 3/4	30
	評価不能例	7
貧血	Grade 0	240
	Grade 1/2	30
	Grade 3	0
	評価不能例	8
悪心・嘔吐	Grade 0	41
	Grade 1/2	167
	Grade 3/4	63
	評価不能例	7
粘膜炎	Grade 0	250
	Grade 1/2	21
	Grade 3/4	0
	評価不能例	7
脱毛	Grade 0	67
	Grade 1/2	143
	Grade 3	53
	評価不能例	15
感染	Grade 0	228
	Grade 1/2	43
	Grade 3	0
	評価不能例	7

好中球減少と貧血の頻度は CEF50 群で有意に少なかった。CEF100 群で 9 例に grade3 の感染を認め(好中球減少性発熱 7 例、膣炎 1 例、感染巣不明の感染 1 例)、うち 2 例は治療コース毎に CSF 投与を受けた。また、CEF50 群で少なかった有害事象は、重篤な悪心・嘔吐、粘膜炎、および脱毛であった。その他の grade3/4 の有害事象は CEF50 群 2 例、および CEF100 群 4 例に認めた(grade3 無力感 3 例、grade3/4 注射部位の漏出による皮膚障害 3 例)。治療関連死亡は認められなかった。

化学療法中に 13 例の心臓に関する異常を認めた(CEF50 群 6 例、CEF100 群 7 例)。うち、3 例で治療の中断を必要とする grade2 の事象を認めた(CEF50 群:心電図上左室肥大を来した 1 例、CEF100 群:臨床症状はないが左室駆出率が 68 から 41%へ減少した 1 例、左室駆出率が 41%となった 1 例)。また、10 例で慢性心毒性を認めた(CEF50 群 6 例、CEF100 群 4 例)。2 例は手術後の化学療法のみを受けていた(EPI 総投与量 300 mg/m²を受けた 17 ヶ月後に心筋梗塞で死亡 1 例、EPI 総投与量 577 mg/m²を受けた 63 ヶ月後に左室駆出率が 44 から 20%へ減少した 1 例)。8 例は転移性乳癌に対する化学療法後に慢性心毒性を認め(CEF50 群 5 例、CEF100 群 3 例)、うち 3 例は doxorubicin(DOX)、3 例は mitoxantrone、2 例は転移例に対する 1 次化学療法として EPI を受けていた。これら 8 例は、左室駆出率の減少とうっ血性心不全を来し、1 例は mitoxantrone の総投与量 100mg/m² の mitoxantrone を受けた後に心不全にて死亡、5 例は原病の進行にて死亡し、2 例は心機能が正常に回復した。さらに、無再発の 150 例(CEF50 群 65 例、CEF100 群 85 例)を対象に心機能に関する長期 follow-up が行われた(J Clin Oncol 22:3070, 2004)。観察期間中央値が 102 ヶ月の時点で、CEF100 群 85 例中 5 例が左室駆出率 50%未満であり、うち 2 例は化学療法に関連性ありと考えられる心不全を来した。無症候性の左室機能異常を CEF50 群 65 例中 1 例(grade1)、および CEF100 群 85 例中 18 例(grade 1/2:9/9 例、うち 8 例は化学療法に関連性ありと判定)に認めた。

37 例に 2 次がんを認めた。対側乳癌の発症は 21 例であった(CEF50 群 14 例、CEF100 群 7 例)。急性白血病を 2 例で認めた(CEF50 群 1 例で急性リンパ球性白血病、CEF100 群 1 例で急性骨髄性白血病)。固形癌を 14 例に認めた(CEF50 群 7 例、CEF100 群 7 例、子宮体癌 3 例(TAM 投与例)、大腸・直腸癌 3 例、膵癌 1 例、胃癌 1 例、肺癌 1 例、膀胱癌 2 例、基底細胞癌 1 例、鼻腔 cylindromal 例、頬部 histiocytomal 例)。

(c) 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 2 用量のエピルビシン/シクロフォスファミド療法とシクロフォスファミド/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(J Clin Oncol 19:3103, 2001)

ベルギーの Jules Bordet Institute を中心とする多施設により、70 歳以下腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後症例を対象に、EC 療法(EPI 60 mg/m²/CPA 500 mg/m²、3 週間隔 EPI 50 mg/m²/5-FU 500 mg/m²、3 週間隔投与)x 8 コース (EC60 群)、EC 療法(EPI 100 mg/m²/CPA 830 mg/m²、3 週間隔投与)x 8 コース (EC100 群)、CMF 療法 x 6 コースの第 III 相無作為化比較試験が行われた。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。左室駆出率は正常範囲内の症例を対象とした。なお、術後と試験治療群への割付日との間隔が 30 日を越えた症例は除外された。無作為化にあたり、層別化因子は、施設、閉経状況(前後)、および腋窩リンパ節転移個数(1~3 個、4 個以上)であった。

次コースの投与開始規準は、投与予定日に白血球数が 3,500/mm³ 以上、および血小板数が 100,000/mm³ 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 2 週間を越えても回復しない場合には次コースの各薬剤の投与量を 20%減量した。CMF 療法の 8 日目に白血球数が 2,500/mm³ 以上で 3,500/mm³ 未満、あるいは、血小板数が 75,000/mm³ 以上で 100,000/mm³ 未満ならば、各薬剤の投与量を 50%減量した。さらに、CMF 療法の 8 日目に白血球数が 2,500/mm³ 未満、あるいは、血小板数が 75,000/mm³ 未満ならば、8 日目の投与を中止した。Colony-stimulating Factor 投与は許容されていなかった。前コースで grade 3 あるいは 4 の非血液毒性が認められた場合には、次コースの各薬剤の投与量を 20%減量した。EC 療法群では、左室駆出率が少なくとも 15%以上減少、あるいは正常値より 10%以上減少した場合には、次コースの EPI 投与を中断した。左室駆出率は治療前、4、および 7 コース後、治療開始より 12 ヶ月後に計測された。

閉経後で ER が陽性、あるいは不明例には TAM 40mg/日を 5 年間で内服した。TAM は各群の化学療法の最終コース開始と同時に始められた。乳房温存術後、あるいは乳房切除後で各施設のガイドラインに沿って適応と見なされる症例には、化学療法終了後に放射線治療を行った(乳房、鎖骨上、胸壁、および傍胸骨リンパ節領域には、50Gy/25fraction 照射、乳房温存の場合には腫瘍切除部位に 10Gy 追加照射)。

本試験では、CMF 群と比較して EC100 群は 5 年無再発生存期率を 20%向上させるという仮説が立てられた。CMF 群の 5 年無再発生存期率を 60%とし、type I error 0.05、type II error 0.20 にて必要症例数を算出すると各群 86 例であった。腋窩リンパ節転移陽性乳癌の術後に対する anthracycline 系薬剤と CMF 療法の比較試験結果が公表された後(J Clin Oncol 8:1483,1990、J Clin Oncol9:1124, 1991)、anthracine 系薬剤の治療成績が CMF 療法に有意に優れてはいなかったことを踏まえて、1991 年に本試験の steering committee は仮説を CMF 群と比較して EC100 群は 5 年無再発生存期率を 12%向上させることに変更した。変更した仮説に従って症例数を算出すると各群 250 例であった。症例数の増加を避けるために CMF 群と EC60 群の比較を行うための症例数の算出は実施しなかった。

本試験における無病生存期間は、無作為割付の時点からいずれかの再発、2 次がん、死亡を最初に認めるまで、あるいは最終の追跡日までの期間と定義されていた。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。生存期間は、無作為割付の時点からいずれかの死亡、あるいは追跡不能となった日と定義されていた。

なお、本試験は、一部 Pharmacia-Upjohn の support を受けていた。

1988年3月から1996年12月までに804例が試験に登録された。27例が不適格であった(病期診断が不適切:CMF群7例、EC60群2例、EC100群5例、心機能あるいは骨髄機能が不適格:各群1例ずつ、その他の適格規準逸脱:CMF群2例、EC60群1例、EC100群2例、治療開始前に同意撤回:CMF群2例、EC60群1例、EC100群2例)。

適格777例の患者背景を示す。

	CMF (255例)	EC60 (267例)	EC100 (255例)
年齢中央値	49 (26 - 70)	49 (25 - 68)	49 (28 - 66)
閉経状況(%) 前	56	58	59
後	44	42	41
術式(%) 温存術	33	37	36
乳房切除術	67	63	64
病理腫瘍径(%) ≤2cm	39	40	43
>2cm	39	36	35
不明	22	24	22
腋窩リンパ節転移数(%)	59	59	61
1 - 3			
≥4	41	41	39
ER 状況(%) 陽性	58	52	54
陰性	26	31	29
不明	16	17	17

適格777例における各治療群の relative dose-intensity と治療コース中央値を示す。

	CMF (255例)	EC60 (267例)	EC100 (255例)
Relative dose-intensity 中央値	0.89 (0.03 - 1.13)	0.95 (0.25 - 1.42)	0.90 (0.12 - 1.10)
治療コース数中央値	6	8	8
コース毎症例数			
7 - 8 コース	-	241	204
5 - 6 コース	231	10	22
3 - 4 コース	1	9	18
1 - 2 コース	10	2	6
不明	1	5	5

予定投与量より25%以上減量した用量で少なくとも1コース以上の治療を受けた症例の割合は、CMF群42%、EC60群1%、およびEC100群6%であった。骨髄抑制のためCMF群の8日目に減量した症例の頻度が高かった。少なくとも1回の治療あたり1週間以上の投与の延長を必要とした症例の割合は、CMF群21%、EC60群18%、およびEC100群19%であった。各群ともに、減量、あるいは投与延期の主な理由は白血球減少の遷延であった。予定の治療コース数を完遂した症例の割合は、CMF群90%、EC60群84%、およびEC100群71%であった。治療中止の主な理由は、CMF群では、消化器毒性(6例)、および遷延する骨髄抑制(5例)、EC群では左室駆出率の減少(EC60群21例、EC100群33例)であった。

放射線治療を受けた症例の割合は、CMF群79%、EC60群84%、およびEC100群79%であった。また、TAMを受けた症例の割合、および投与期間中央値は、CMF群43%、および37ヶ月、EC60群40%、および36ヶ月、およびEC100群38%、および42ヶ月であった。

WHOの副作用判定基準による各群のgrade 3/4の有害事象の割合を示す。

	CMF (255 例)	EC60 (267 例)	EC100 (255 例)
無力感 (%)	3	3	7
悪心 (%)	8	25	27
粘膜炎 (%)	2	1	3
感染症 (%)	1	1	1
脱毛 (grade1/2) (%)	20	43	75
心不全 (%)	-	0.4	1

4例にうつ血性心不全を認め(EC60群1例、およびEC100群3例)、これらの症例はすべて左胸壁に放射線治療を受けていた。27例が2次がんを発症した(CMF群7例:対側乳癌6/大腸癌1、EC60群6例:対側乳癌3/子宮内膜癌1/悪性黒色腫1/肺癌1、およびEC100群14例:対側乳癌3/急性骨髄性白血病3/非ホジキンリンパ腫1/悪性黒色腫1/肺癌1/子宮頸部上皮内癌1/皮膚基底細胞癌1/甲状腺髄様癌1/胃癌1/卵巣癌1)。EC100群はその他の治療群と比較して急性骨髄性白血病発症の頻度が高く、それぞれ3例の発症時期は、治療の無作為割付日より、それぞれ、21、32、および57ヶ月後であった。

各群の観察期間中央値は、それぞれ、CMF群58ヶ月(5~119)、EC60群52ヶ月(7~116)、およびEC100群56ヶ月(1~120)であった。各群の3年無増悪生存率、および3年生存率は、それぞれ、CMF群78%、および91%、EC60群72%、および89%、EC100群80%、および92%であった。

本試験の主要評価項目であるCMF群とEC100群の無再発生存期間のhazard ratioは0.96(0.70-1.31)であり、両群間で有意な差は認められなかった(p=0.80)。また、遠隔転移についての無再発生存期間、および生存期間のhazard ratioは、それぞれ、0.97(0.70-1.34、p=0.87)、および0.97(0.65-1.44、p=0.87)であり、CMF群とEC100群で有意な差は認められなかった。これらの解析では、予後因子である術式(乳房切除、温存)、および腋窩リンパ節個数について、各群の割合によって調整した上で解析を行った。なお、不適格27例を

解析に含めても結果は変わりなかった。

さらに、EC60 群と EC100 群の無再発生存期間、遠隔転移についての無再発生存期間、および生存期間の hazard ratio はそれぞれ、0.73(0.54-0.99、 $p=0.04$)、0.75(0.55-1.02、 $p=0.06$)、および 0.69(0.47-1.00、 $p=0.05$)であり、EC100 群は EC60 群と比較して有意に優れていた。これらの解析では、予後因子である術式(乳房切除、温存)、および腋窩リンパ節個数について、各群の割合によって調整した上で解析を行った。なお、不適格 27 例を解析に含めても結果は変わりなかった。

4. 本療法の位置づけについて

手術可能な乳癌は局所性疾患と全身性疾患に分類され、局所性疾患は局所療法のみで治癒し、全身性疾患は微小転移を伴う。微小転移巣は、術後数ヶ月～数年の間に明らかな病巣を形成し再発と診断される。手術時、既に微小転移のある可能性、すなわち再発リスクを予測する因子として、腋窩リンパ節の転移状況、年齢、腫瘍の浸潤径、組織型異型度(あるいは核異型度)、ホルモン受容体状況(エストロゲン/プロゲステロン受容体:ER/PgR)、HER2 蛋白発現状況が挙げられている(Disease of the Breast, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, p223, 2004)。乳癌の術後に再発抑制を目的として行われる術後薬物療法は、個々の症例の予後・予測因子を考慮した上で、化学療法と内分泌療法を適切に組み合わせ施行されている。

腋窩リンパ節の転移状況は最も重要な予後因子である。乳癌の術後薬物療法を検討する際には、まず腋窩リンパ節転移陰性と陽性の 2 つの群に分ける。腋窩リンパ節陰性例においては、予後因子によって再発のリスクの高い群が存在し、ホルモン受容体状況、腫瘍の浸潤径、組織学的異型度および年齢により、Minimal risk と Average risk の 2 群に分類されている(J Clin Oncol 21:3357, 2003)。現時点では、腋窩リンパ節転移陽性、および腋窩リンパ節転移陰性 Average risk に対して術後薬物療法として原発巣のホルモン受容体状況に応じて化学療法と内分泌療法を組み合わせた治療が行われている。また、最近では、手術可能乳癌の術前に化学療法を行い腫瘍の縮小をはかり、乳房温存術の向上を目指した術前化学療法も一般臨床として行われている(J Clin Oncol 21:2600, 2003)。

1970 年代より腋窩リンパ節転移陽性乳癌に対する無治療と CMF 療法の第 III 相比較試験にて CMF 療法による再発抑制効果が示されたことにより(N Engl J Med 332:901, 1995)、CMF 療法は乳癌の術後化学療法における標準的治療レジメンと位置づけられてきた。さらに 1980 年代には、doxorubicin(DOX)や EPI などの anthracycline 系抗がん剤が術後化学療法に導入された。転移性乳癌に対する EPI と DOX を含む併用化学療法の比較試験(CEF(CPA/EPI/5-FU) vs CAF(CPA/DOX/5-FU: EPI および ADM の 1 回投与量はいずれも 50

mg/m²、DOX(60 mg/m²) vs EPI(90 mg/m²)では、両群の奏効率、無増悪生存期間および生存期間に有意差は認められず、有害事象の程度も両群で明らかな差は認められなかった(J Clin Oncol 6: 679, 1988、J Clin Oncol 6:976, 1988、J Clin Oncol 9:2148, 1991)。

EPI を含むレジメンと CMF 療法の比較に関して、57 歳以下、閉経前、腋窩リンパ節転移陽性乳癌術後対して CEF1(CPA 600mg/m²/EPI 50 mg/m²/5-FU 600 mg/m²、3 週間隔投与) x 8 コース(180 例) vs classical CMF(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 40 mg/m²、1 および 8 日目投与、5-FU 600 mg/m²、1 および 8 日目投与、4 週間隔投与) x 6 コース(180 例)と CEF2(CPA 600mg/m²、1 および 8 日目投与/EPI 50 mg/m²、1 日目投与/5-FU 600 mg/m²、1 および 8 日目投与、4 週間隔投与) x 6 コース(200 例) vs iv-CMF(CPA 600mg/m²、1 および 8 日目投与、MTX 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、4 週間隔投与) x 6 コース(199 例)の第 III 相比較試験が行われた(J Clin Oncol 14:35, 1996)。この試験結果によれば、CEF1 群と classical CMF 群の無増悪生存期間、および生存期間に有意な差は認められなかった(5 年生存率: CEF1 群 71.5%、classical CMF 群 77.7%、p=0.96)。一方、CEF2 群は iv-CMF 群よりも無増悪生存期間、生存期間は有意に優れていた(5 年生存率: CEF2 群 86.6%、CMF 群 73.8%、p=0.02)。

さらに、閉経前、腋窩リンパ節転移陽性乳癌術後対して、CEF(CPA 1 日投与量 75 mg/m²、経口、1 から 14 日目まで投与、EPI 60 mg/m²、1 および 8 日目投与、5-FU 500 mg/m²、1 および 8 日目投与、4 週間隔投与) x 6 コース (351 例)と classical CMF x 6 コース (359 例)の第 III 相試験が行われた(J Clin Oncol 16:2651, 1998)。CEF 群は classical CMF 群と比較して無増悪生存期間、および生存期間が有意に優れていた(5 年無再発生存率: CEF 群 63%、classical CMF 群 53%、p=0.009、および 5 年生存率: CEF 群 77%、classical CMF 群 70%、p=0.03)。

また、70 歳以下、腋窩リンパ節転移陽性乳癌術後対して、EC60(EPI 60 mg/m²/CPA 500 mg/m²、3 週間隔投与) x 8 コース(267 例)、EC100(EPI 100 mg/m²/CPA 830 mg/m²、3 週間隔投与) x 8 コース(255 例)、classical CMF x 6 コース (255 例)の第 III 相試験が行われた(J Clin Oncol 19:3103, 2001)。EC100 群と classical CMF 群の無再発生存期間、および生存期間に有意な差は認められなかった(3 年無再発生存率: EC100 群 80%、classical CMF 群 78%、p=0.8、および 3 年生存率: EC100 群 92%、classical CMF 群 91%、p=0.87)。一方、EC60 群は EC100 群と比較して、無再発生存期間、および生存期間が劣っていた(3 年無再発生存率: EC100 群 80%、EC60 群 72%、p=0.04、および 3 年生存率: EC100 群 92%、EC60 群 89%、p=0.05)。

腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後に対する従来 of CMF 療法と EPI を含む併用療法の比較試験結果より、EPI を含む併用療法は CMF 療法と同等の治療効果を有しているが、一方 EPI の投与量が低用量であると CMF 療法より治療効果が劣る可能性が示唆された。腋窩リンパ節転移陽性、あるいは陰性再発高リスクの乳癌術後に対する AC(DOX 60 mg/m²/CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与) x 4 コースと classical CMF x 6 コースの第 III 相試験では、AC 療法の無増

悪生存期間、および生存期間は classical CMF 療法と有意な差は認められなかったことが示されており (J Clin Oncol 8:1483, 1990、J Clin Oncol 19:931, 2001)、CMF 療法との比較試験結果より、現時点では、乳癌術後の化学療法において、EPI は DOX と並んで Anthracycline 系抗がん剤の中心的役割を担う薬剤と見なされている。

1976 年から 89 年に公表された乳癌術後に対する anthracycline 系抗がん剤を含むレジメン (DOX や EPI) と CMF 療法の第 III 相試験 (11 試験、7,250 例) のメタナリシスでは、anthracycline 系抗がん剤を含むレジメンにより、5 年無再発および生存率は、54.1% から 57.3% および 68.8% から 71.5% へ改善されたことが示されている (Lancet 352:930, 1998)。このメタナリシスの結果より、乳癌術後の化学療法において anthracycline 系抗がん剤は従来の CMF 療法に代わり汎用される薬剤となった。

現在、乳癌の術後化学療法において、最も広く用いられている anthracycline 系抗がん剤を含むレジメンは、AC 療法 (DOX/CPA)、CAF 療法 (CPA/DOX/5-FU)、CEF 療法 (CPA/EPI/5-FU)、および EC 療法 (EPI/CPA) であるが (J Clin Oncol 21:3357, 2003)、これらのレジメンをそれぞれ、直接比較検討した臨床試験は存在せず、どのレジメンが最も優れているのか不明である。

最近では、手術可能乳癌の術前に、4 コースの AC 療法を術前と術後に行う治療を比較した第 III 相試験では、術前化学療法は術後と比較して、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ことが示された (J Clin Oncol 16:2672, 1998)。乳癌の術前化学療法は乳房温存率の向上をはかることが可能な治療であり、最近では一般臨床として広く行われるようになった (J Clin Oncol 21:2600, 2003)。EPI を含む併用療法では、T1c-3, 4b/N0-1/M0、70 歳未満の症例を対象に、4 コースの CEF (CPA 600mg/m²/EPI 60 mg/m²/5-FU 600 mg/m²、3 週間隔投与) を術前 (350 例) と術後 (348 例) に行う治療を比較した第 III 相試験が行われた (J Clin Oncol 19:4224, 2001)。術前化学療法は術後と比較して、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 (術前 vs 術後: 4 年無増悪生存率 65% vs 70% (p=0.27)、4 年生存率 82% vs 84% (p=0.38))。

現時点では、術前化学療法においても DOX、あるいは EPI を含む療法は主要なレジメンの一つであると見なされている (J Clin Oncol 21:2600, 2003)。

以上、述べたように、乳癌の術前、および術後化学療法において、現時点では CEF、および EC 療法は標準的治療レジメンの一つであり、また、術後化学療法における CMF 療法との比較試験結果より、CEF 療法、および EC 療法における EPI の 1 回投与量 100 mg/m² は最も有効性が高い用量と考えられている。

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

国内で、乳癌の術前、あるいは術後に EPI を含む併用療法の検討について以下の口頭による発表が行われている。