

- 1) 山口るつ子ら:パクリタキセル+FEC100 療法による乳癌術前化学療法. 日本臨床外科学会雑誌 64 臨増:496, 2003
- 2) 向井博文ら:FEC100 に対する副作用対策とセーフティマネージメント. 日本乳癌学会誌, 2003
- 3) 久松和史ら:乳癌治療における AC60/600, FEC100 療法の外来投与における認容性. 日本外科学会雑誌 105 臨増:223, 2004
- 4) 粉川庸三ら:パクリタキセルと FEC100 順次投与による乳癌術前化学療法の有用性. 日本外科学会雑誌 105 臨増:366, 2004

6. 本剤の安全性に関する評価

乳癌の術後化学療法における EC、および CEF 療法の主な有害事象は、悪心・嘔吐、脱毛および白血球減少である。その他、発熱性好中球減少、感染、口内炎、下痢、出血性膀胱炎、肝機能異常、皮膚の色素沈着および爪の変色などである(J Clin Oncol 19:602, 2001、J Clin Oncol 19:3103, 2001)。さらに、晩期に認められる有害事象は、心不全、無月経および治療関連白血病などである(N Engl J Med 344:1997, 2001、J Clin Oncol 21:3066, 2003、J Clin Oncol 22:3070, 2004)。

腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした 6 コースの CEF 療法(CPA 500 mg/m²、および 5-FU 500 mg/m²、3 週間隔投与)における EPI1 回投与量 50 と 100 mg/m²の比較試験では、CEF100 群(268 例)は CEF50 群(278 例)よりも、頻度が高かった有害事象は、grade 3/4 好中球減少(25.2 vs 11.1%)、貧血(42.4 vs 11.1%)、grade3/4 悪心・嘔吐(34.7 vs 23.3%)、粘膜炎(27.9 vs 7.8%)、感染症(20.6 vs 15.9%)、および脱毛(94.5 vs 74.5%)であった(J Clin Oncol 19:602, 2001)。なお、治療関連死亡は認められなかった。両治療群のコンプライアンスについて、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 であり、CEF50 群 12 例、および CEF100 群 16 例で治療を中断した。CEF100 群のコンプライアンスは CEF50 群と比較して不良とは判断できなかった。化学療法中に CEF50 群 6 例、および CEF100 群 7 例に心毒性を認め、それぞれ 1、および 2 例に治療の中断を必要とする grade2 の事象を認めた。また、CEF50 群 6 例、および CEF100 群 4 例に慢性心毒性を認めた。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 5 例が左室駆出率 50%未満で、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 1 例(grade1)、および CEF100 群 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。この検討より、乳癌術後に 6 コースの CEF 療法(CPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²、3 週間隔投与)を受けた際には、心機能について長期の経過観察が必要であることが示唆さ

れた。

一方、腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした6コースのCMF療法と8コースのEC60(EPI 60 mg/m²/CPA 500 mg/m²、3週間隔投与)、およびEC100(EPI 100 mg/m²/CPA 830 mg/m²、3週間隔投与)の比較試験において認められた grade3/4 の主な有害事象の頻度は、CMF 群(255例)、EC60群(267例)、およびEC100群(255例)でそれぞれ、無力感3、3、および7%、悪心8、25、および27%、粘膜炎2、1、および3%、感染各1%ずつ、でCMF群と比較してEC群は悪心の頻度が高かった(J Clin Oncol 19:3103, 2001)。EC100群は、EC60群と比較して無力感の頻度が高かった。

治療のコンプライアンスについて、各群の治療コース中央値は、CMF群6、EC60群8、EC100群8コースで、予定治療コース数を完遂した症例は、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。減量、および投与延期の必要な症例は、各群、それぞれ、CMF群42%、および21%、EC60群1%、および18%、EC100群6%、および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。心毒性は、EC60群1例、EC100群3例にうっ血性心不全を認めた。この試験結果より、EC100群の治療コンプライアンスは、CMF療法やEC60群と比較して不良とは判断できず、骨髄抑制に注意すれば治療コンプライアンスは良好であると考えられる。ただし、心毒性について、治療終了後も長期の経過観察が必要であると判断される。

なお、国内において、国立がんセンター東および中央病院において、70歳未満の乳癌の術前化学療法において、4コースのCEF療法(CPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²、3週間隔投与)の安全性の検討を行った(向井博文ら、日本乳癌学会誌, 2003、抄録)。薬剤投与前に嘔気対策として、デキサメサゾン 8mg、およびグラニセトロン 3mg を静脈内投与した。また、化学療法投与翌日より、デキサメサゾン 2mg/日、およびドンペリドン 30mg/日を3~5日間経口投与した。2002年11月~2003年5月までに26例(年齢中央値48歳、29-64)が治療を受けた。血液毒性(各コース開始時の末梢血数)は、grade 0/1/2/3/4、それぞれ、白血球減少21/2/2/1/0例、好中球減少18/6/1/1/0例、ヘモグロビン減少9/13/1/3/0例であった。また、主な非血液毒性は、grade 0/1/2/3/4、それぞれ、好中球減少性発熱22/-/-/4/0例、悪心・嘔吐1/9/11/5/-例、下痢21/5/0/0/0例、食欲不振13/10/3/0/0例、口内炎11/14/1/0/0例、爪の変化20/6/0/-/-例、GPT上昇20/4/1/1/0例、脱毛0/0/26/-/-例であった。4例で悪心・嘔吐のため、EPIの1回投与量を100から75 mg/m²へ減量した。有害事象のため、治療の延期(1から2週間)をしたものは6例であった(白血球減少3例、肝障害2例、感冒1例)。治療の中止を行ったものはなかった。この検討より、CEF療法(CPA 500 mg/m²、および5-FU 500 mg/m²、3週間隔投与)について、海外での有害事象の頻度、および重篤度と相違があるとは判断できず、また骨髄抑制、および悪心・嘔吐に十分注意すれば安全に施行可能であることが示唆された。

Anthracycline 系抗がん剤は、心毒性を有する薬剤として知られているが、そのうち主な事象である心不全の発症は総投与量と関連性があり、DOX で 450~550 mg/m² を越えると頻度が高くなることが報告されている (Ann Intern Med 91:710, 1979)。心不全を発症する総投与量は EPI では DOX の 1.8 倍とされ、900~1000 mg/m² を越えると頻度が高くなることが報告されている (Cancer Treat Rev 19:197, 1993)。腋窩リンパ節転移陰性の乳癌術後に対する AC 療法 (DOX 60 mg/m²/CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与) x 4 コース (986 例) における心毒性の発症は、grade 3/4:10/2 例、死亡 1 例を認め、重篤な心毒性の頻度は 1% であった (J Clin Oncol 19:931, 2001)。乳癌術後に対する EPI1 回投与量 100 mg/m² における心毒性の頻度は、CEF x 6 コース (11/268 例) 4% (J Clin Oncol 19:602, 2001)、EC x 8 コース (3/255 例) 1% であり (J Clin Oncol 19:3103, 2001)、現時点では、乳癌術後化学療法に対して EPI 総投与量が 800 mg/m² 以下では、EPI の方が DOX よりも心毒性の頻度、および重篤度が高いとは判断できない。ただし、EPI を含む化学療法終了後も心不全症状の発症など心機能についての長期の経過観察が必要と考えられる。特に、乳癌術後に anthracycline 抗がん剤を投与後、縦隔や左胸壁に放射線照射を行った症例は心機能異常を来すリスクが高くなることが示唆されており (J Clin Oncol 16:3493, 1998)、放射線治療施行例では特に注意が必要である。

晩期毒性の一つである 2 次性白血病について、乳癌術後に対する臨床試験において急性白血病の発症頻度は CEF 療法 (539 例、観察期間 8 年) 1.4% (7 例:急性骨髄性白血病 5 例、急性リンパ球性白血病 2 例)、CMF 療法 (678 例、観察期間 7.4 年) 0.4% (1 例急性骨髄性白血病)、および AC 療法 (231 例、観察期間 4.9 ヶ月) 1.3% (2 例急性骨髄性白血病) であった (J Clin Oncol 21:3066, 2003)。また、乳癌術後に対する AC 療法 (DOX 60 mg/m²/CPA 600 mg/m²、3 週間隔投与) x 4 コースの急性骨髄性白血病の頻度は観察期間 5 年の時点で 0.21% と報告されている (J Clin Oncol 21:1195, 2003)。現時点では、乳癌の術前、あるいは術後に行われる化学療法において、晩期毒性である 2 次性白血病発症のリスクよりも再発予防効果のメリットの方が高いと考えられている (N Engl J Med 344:1997, 2001)、EPI を含む化学療法後の 2 次性白血病発症の頻度が CMF 療法よりも高いことが示唆される報告も存在するため、心毒性とともに 2 次性白血病など晩期毒性に十分注意して長期経過観察を行う必要があると考えられる。

以上、化学療法に熟知した医師が、主な有害事象である骨髄抑制、粘膜炎、および悪心・嘔吐、さらに心毒性や 2 次性白血病などの晩期毒性にも十分に注意して治療を行ない、さらに心毒性や 2 次性白血病などの晩期毒性に留意し長期経過観察を行うのであれば、乳癌術前、あるいは術後に対する CEF、および EC 療法の安全性は担保できると考えられる。

7. 本剤の投与量の妥当性について

乳癌に対する EPI の用量について、転移例に対して、単剤の 1 回投与量 40 (75 例)、60 (66

例)、90(64例)、および135 mg/m²(58例)、3週間隔投与の検討が行われた(J Clin Oncol 14:1146, 1996)。各投与群の奏効率、および無増悪生存期間は、それぞれ、20%、および4.4ヶ月、19.7%、および4.7ヶ月、37.5%、および8.4ヶ月、36.2%、および8.4ヶ月であった。この試験結果より、EPIは1回投与量が40~90 mg/m²の間で治療効果に用量依存性があることが示された。

腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした6コースのCEF療法(CPA 500 mg/m²、および5-FU 500 mg/m²、3週間隔投与)におけるEPI 1回投与量 50(278例)と100 mg/m²(268例)の比較試験では、5年無再発生存率、および生存率は、それぞれ、CEF50群 54.8%、および65.3%、CEF100群 66.3%(p=0.03)、および77.4%(p=0.007)で、CEF100群が有意に優れていた。さらに、腋窩リンパ節転移陽性の乳癌術後を対象とした6コースのCMF療法(255例)と8コースのEC60(EPI 60 mg/m²/CPA 500 mg/m²、3週間隔投与、267例)、およびEC100(EPI 100 mg/m²/CPA 830 mg/m²、3週間隔投与、255例)の比較試験(J Clin Oncol 19:3103, 2001)では、EC100群と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%、CMF群 78%、p=0.8、および3年生存率:EC100群 92%、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)。また、これらの比較試験では、EPIの1回投与量を増量することにより骨髄抑制、悪心・嘔吐、および粘膜炎の頻度、および重篤度が高くなることが示されたが、EPI 100 mg/m²の治療コンプライアンスが低用量と比べて特に劣っていなかった。以上より、乳癌の術後化学療法におけるEPIの1回投与量は100 mg/m²が標準的と考えられる。

今まで行われた臨床試験の結果より、CEF療法の標準的な用法・用量はCPA 500 mg/m²/EPI 100 mg/m²/5-FU 500 mg/m²(1日目投与)、3週間隔投与と考えられる。乳癌の術後に対するAC療法(DOX 60 mg/m²)における検討では、CPAの1回投与量を600 mg/m²以上増量しても治療効果の向上は認められなかった(J Clin Oncol 15:1858, 1997、J Clin Oncol 17:3374, 1999)。これらの試験結果より、EC療法の標準的な用法・用量はEPI 100 mg/m²/CPA 600 mg/m²(1日目投与)と考えられる。

乳癌の術前、あるいは術後におけるEPIの1回投与量が100 mg/m²のCEF、およびEC療法について、治療コース数に関する比較試験は行われていない。乳癌術後に対するAC療法x4コースとCMF療法x6コースの比較試験(J Clin Oncol 8:1483, 1990、J Clin Oncol 19:931, 2001)、およびCEF療法とCMF療法の比較試験(J Clin Oncol 16:2651, 1998)、および転移性乳癌に対するDOXとEPIの比較試験(J Clin Oncol 6:679, 1988、J Clin Oncol 6:976, 1988、J Clin Oncol 9:2148, 1991)より、乳癌に対してEPIはDOXとほぼ同等の効果を有していると考えられること、より乳癌術後に対するCEF、およびEC療法の標準的コース数は4~6コースと考えられる。

以上の検討より、現時点では、乳癌の術後化学療法における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、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、それぞれ、4~6 コースが標準的な用法・
用量と判断される。