

わが国における乳がん薬物療法の臨床試験

高嶋成光 青儀健二郎

要旨 乳がんは全身病であるとする概念が定着し、乳がん治療は局所療法である外科、放射線療法に全身療法である薬物を加えることが必須になっている。エビデンスに基づいた薬物療法を行うためには、臨床試験によりそのエビデンスを創り出す必要がある。残念ながら、わが国では新薬の承認申請のために企業が行う治験に比し、研究者主導の臨床試験の重要性が理解されず、乏しい物的支援のもとで研究者の個人的熱意にのみ支えられた小規模な試験に終始し、国際的標準治療の開発には貢献できていない。公的臨床試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) の活動を振り返って研究者主導の臨床試験の問題点と今後の展望について述べた。
(キーワード: 乳がん, 臨床試験, 化学療法, 内分泌療法, Japan Clinical Oncology Group)

Clinical Trials of Japan Clinical Oncology Group for Breast Cancer Treatment

Shigemitsu Takashima and Kenjiro Aogi

(Key Words: breast cancer, clinical trial, chemotherapy, endocrinotherapy)

はじめに

欧米では乳がんの死亡率が減少傾向に転じているが、わが国では上昇が続いている。その理由として、早期乳がんの発見に威力を発揮するマンモグラフィの乳がん検診への導入が遅れたことがあげられている。マンモグラフィで発見可能な非触知乳がんの大部分は、局所治療のみで完治する非浸潤がんであり、マンモグラフィの普及は乳がん死亡率の減少に有用であることに異論はない。

一方、乳がんの多くは乳房腫瘍で発見される浸潤がんであり、これらの治療成績向上なくして乳がん死亡率の減少は望めない。浸潤がんはすでに微小転移をともなった全身病であるとする新しい概念が確立され、局所治療に薬物療法 (化学療法および内分泌療法) を加えることにより、その治療成績が向上することが示されている。欧米では、抗がん剤の専門医 (腫瘍内科医) が薬物療法を担当し、質の高い大規模臨床試験の結果に基づいた治療が行われてきたが、わが国では薬物療法を含めた乳がん診療が外科医の主導の下に行われてきた長い歴史があり、薬物療法を軽視したことが乳がん死亡率上昇に歯止

めがかからないもう一つの理由であるとの批判を招いている。

乳がんは固形がんのなかでは薬物療法の効果が高く、わが国でも多くの薬物が使用可能である。しかし、一般臨床に導入する併用療法は臨床試験により有効性と安全性を証明する必要があるが、新薬の承認申請のために企業が行う治験に比し、臨床試験の重要性が理解されず、乏しい物的支援のもとで研究者の個人的熱意にのみ支えられた小規模な試験に終始し、国際的標準治療の開発には貢献できていない。

日本臨床腫瘍研究グループ (Japan clinical oncology group; JCOG) は厚生労働省がん研究助成金等の公的研究費の支援を受け、各がん腫の標準的薬物療法を開発するための組織であり、2005年現在乳がんグループを含めて13の臓器別研究グループが活動している (図1)。

著者は乳がんグループ代表としていくつかの臨床試験にかかわってきた (高嶋成光1996-2004, 青儀健二郎2005-)。この間の活動を振り返り、研究者主導の臨床試験の問題点と今後の展望について述べる。

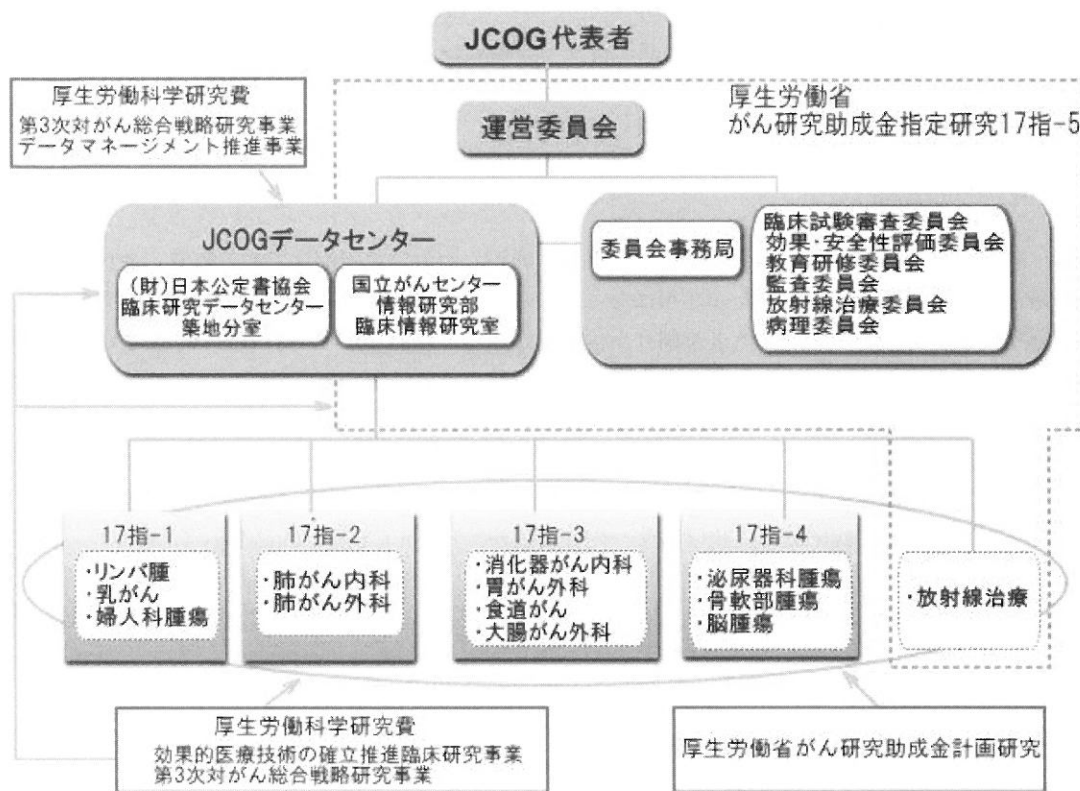
国立病院機構四国がんセンター

別刷請求先: 高嶋成光 国立病院機構四国がんセンター 外科

〒791-0288 松山市南梅本町甲160 国立病院機構四国がんセンター 外科

(平成17年12月26日受付)

(平成18年1月18日受理)



*JCOGホームページより

図1 JCOG組織図

日本の乳がん診療の特殊性

わが国の乳がん診療には欧米と異なった歴史的背景があることを理解しておく必要がある。1882年に米国の外科医 Halsted が開発した定型的乳房切除術は乳がんの治療をもたらすと同時に、乳房（原発巣）と腋窩リンパ節（所属リンパ節）をリンパ管も含めて一塊として切除する概念が他臓器がんの手術開発のモデルになった。したがって、Halsted 手術は外科医にとってがん手術の入門的な手技として定着し、外科医であれば乳がんの手術はだれでも、どこでも行えるものと考えられてきた。

その後、Halsted 手術では治療成績向上に限界があること、機能、形態障害の大きさから縮小手術の開発が行われ、放射線治療技術の進歩と相まって乳房温存療法に到達した。この過程で行われた基礎的研究と臨床試験の結果から、乳がんは比較的早期から微小転移をとともなう全身病の性格が強く、薬物療法の重要性が明確になった。このように乳がんの治療戦略が大きく変わったにもかかわらず、日本では腫瘍内科医が育っていなかったことから、乳がん診療は一般外科医が主役であり続け、手術のみならず、術後補助療法および転移性乳がんに対する薬物療法にまで携わる状況が、一部の施設を除いて続いて

いる。ちなみに、日本乳癌学会の会員数は2005年2月現在7,274名であり、そのうち外科医が6,132名を占め、しかも多くが胸部、消化器外科などを兼務していることがこの現状をよく表している。

乳がん薬物療法の現状

欧米においては、以前より乳がんに対する臨床腫瘍学上の関心が高く、各種の臨床試験グループによる大規模な臨床試験が行われ、この結果を反映したコンセンサス・ミーティングの開催により標準的治療法の合意が図られ、これに基づいてガイドラインが作成されている。

国際的に権威のあるコンセンサス会議としては、乳がんのリスクに基づいて推奨補助療法を決定する St. Gallen (スイス) 会議¹⁾、オックスフォード (英国) にて開催され、世界の臨床試験の結果をメタアナリシス分析して、術後療法の意義を明確にする Early Breast Cancer Trialist' Cooperative Group (EBCTCG) 会議²⁾、米国 National Cancer Institute (NCI) のコンセンサス会議があり、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) や American Society of Clinical Oncology (ASCO) 等のガイドラインとともに国際的標準治療の指針になっている。

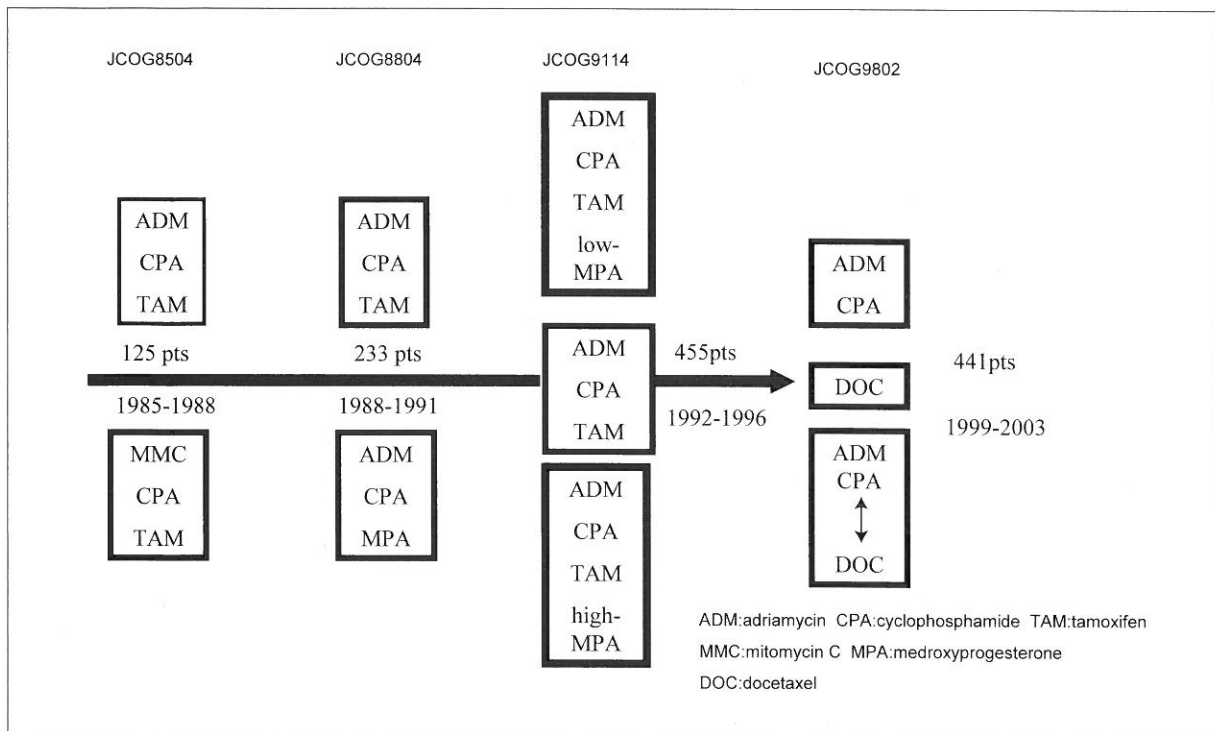


図2 転移性乳がんの標準的治療確立のためのJCOG臨床試験

これら国際標準治療は投与スケジュールが複雑で、投与量も多く、支持療法等安全面に対応できる専門医でなければ、実施が困難であるため、わが国においては最近まで、乳がん専門医が勤務する一部の施設でのみ行われてきた。

ガイドラインに関しては、2003年厚生労働科学研究「科学的根拠に基づく乳がん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）」の報告書に基づき日本乳癌学会編集の乳がん診療ガイドラインが発刊され、ようやく乳がん診療の標準化に向けての機運が高まっている³⁾。

JCOG乳がんグループで行われた臨床試験

JCOG乳がんグループは全国の乳がん診療の拠点と目される30施設から構成されており、多くの多施設共同臨床試験を実施してきた。その中で転移性乳がんを対象とした一連のランダム化第Ⅲ相試験を紹介する（図2）。

この臨床試験を開始した当時は、転移性乳がんに対しては化学療法と内分泌療法の併用が一般的であり、腫瘍内科医が少なく、薬物治療は外科医が行っている本邦の現状を考慮して、一般外科医でも施行できる安全性とコンプライアンスの高い化学内分泌療法を確立することを目指した。

JCOG8504は化学療法として現在でも標準薬である

adriamycin (A) と cyclophosphamide (C) にホルモン剤である tamoxifen (T) を併用した ACT に対して、わが国では消化器がんを含めて広く使用されていた mitomycin-C (M) を A に置き換えた MCT との比較を行った。ACT 群56例、MCT 群69例の解析により、ACT 群の生存率が有意に上回ること、MCT 群に重篤な血小板減少が認められたことから、効果安全性評価委員会の勧告により試験を中止し、MCT 療法は棄却し、次期研究の標準治療群は ACT とした。

JCOG8804では、試験治療群として当時承認されたホルモン剤、medroxyprogesterone (M) を TAM に置き換えた ACM とした。ACT 群117例、ACM 群116例を解析し、生存期間中央値 (MST) はそれぞれ32.2ヵ月、22.8ヵ月で有意ではなかったものの ACT が優る傾向にあった。また副次的評価項目である奏効率でも ACT : 61.3%、ACM : 51.4%であった。これらの結果から ACT を標準治療とした。

JCOG9114では、ACT を標準治療群とし、M の常用量、1200mg と低用量の600mg を上乘せした ACTM-high と ACTM-low を試験治療群とした。これは前試験で ACM 群に消化器症状、血液毒性の減少がみられ、QOL の維持に M が有用である可能性が示唆されたためである。ACT 群153例、ACTM-high151例、ACTM-low151例の解析で、MST はそれぞれ26.6月、27.8月、25.9月

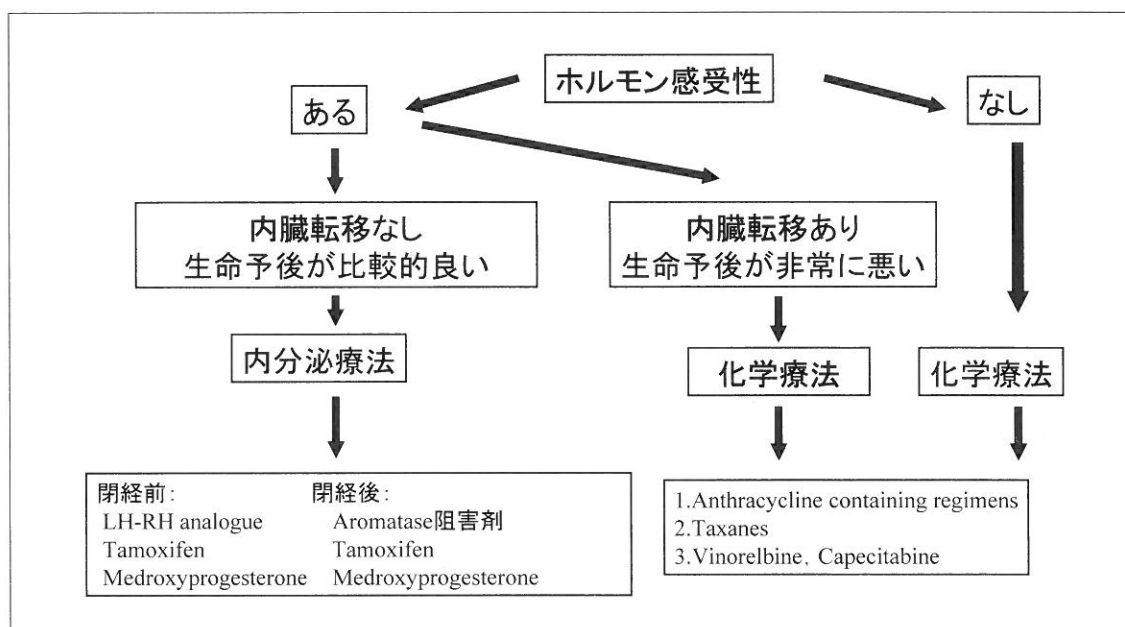


図3 転移性乳がんの治療戦略

と差を認めなかった。ACTにMを追加することで、悪心・嘔吐・食欲不振等の消化器症状は有意に減少した。ただし、ACTM-high群では肥満が高頻度に出現した。この結果は、2000年 ASCO (the American Society of Clinical Oncology) 総会で発表した⁴⁾。しかし、すでに転移性乳がんに対する治療方針は大きく変わっており、化学療法と内分泌療法の同時併用は行われなくなったこと、AおよびCの投与量が欧米より少なかったことより、この報告はほとんど注目されなかった。

JCOG9802では、転移性乳がんの国際的標準治療方針に則り、これまでの化学内分泌療法の路線から化学療法へと転換した(図3)。新規抗がん剤である docetaxel (DOC) がACに代わって使用されることが多くなったことから、ACとDOCおよびAC-DOC交代投与の3群の比較を行った。AC群146例、DOC群147例、AC-DOC群例148例の解析で、主要評価項目のtime to treatment failure (TTF)では、3群間に差を認めなかったが、副次的評価項目の全生存期間において、DOC群がAC群に優っていた。この結果は、2005年 ASCO 総会で口演発表に採択され、ようやく日本発のエビデンスを提示することができた⁵⁾。

臨床試験の問題点と今後の展望

JCOG乳がんグループは1985年以来、多くの臨床試験を行ってきたが、残念ながらこれらの結果がわが国の乳がん治療に貢献できたとはいえない。この理由として、研究者主導の臨床試験が承認薬を用いなければならない

という制限があること、計画当初の目的は斬新であっても、症例集積に難渋しその結果は時代遅れになるという繰り返しで、欧米の臨床試験のスピードに太刀打ちできず、国際的に認められるエビデンスを創ることができなかったことにある。

JCOG乳がんグループは乳がん診療の有力施設を網羅しており、症例数は十分確保していたものの、これまでの臨床試験への登録数が少なく、計画どおりの症例集積が進まなかった。この理由について、共同研究者からはランダム化試験のため同意取得が困難、プロトコルに魅力がない、業績にならない、研究費が少ない、CRCの配置など施設の体制が整っていないなどの問題点があげられている。

とくに、多施設共同臨床試験に参加しても、学問的業績は基礎研究に比べて評価が低く、その対象が筆頭者として論文執筆や学会発表した一部の人に限られるとの不満は強かった。そのためか、研究者は公的臨床試験グループとしてJCOG乳がんグループの重要性は認め、参加継続を希望するものの、臨床試験によりエビデンスを創るという本来の目的よりも、乳がん専門医との交流による情報の収集、公的研究グループに属するステータス、治験の依頼が増加することなどを期待していることが明らかとなった。

わが国のエビデンスを創るための大規模臨床試験を成功させるためには、研究者の意識改革が必要であり、施設においては、治験のみならず臨床試験にもCRCの配置を行うなどの体制整備を進めるとともに、参加してい

る研究者に対する理解とこれを評価する姿勢が望まれる。

JCOG 乳がんグループは外科医が主体であるが、わが国では数少ない腫瘍内科医が加わっている。混成チームとして当初意見の対立もみられたが、グループの活動を通して外科医が臨床腫瘍学を学び臨床試験への理解が深まる結果となった。とくに若手の乳腺外科医は腫瘍内科医に伍して臨床試験のプロトコルを作成する力をつけている。ちなみに、2004年6月に開始した「腫瘍径2cm以上のI-III A期原発乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験」は2年間で104例を集積する予定がわずか10ヵ月で目標を達成しており、臨床試験活性化への展望が開けつつあると感じている。

おわりに

乳がんは薬物療法に高い感受性を示すこと、全身病とする新しいbiologyが定着したことより、薬物療法の重要性は増している。近年の分子標的薬剤をはじめ新薬が使用可能になっているが、これらの薬剤を有効に組み合わせる一般臨床に導入できる治療法の確立は研究者主導の臨床試験によって行わなければならない。従来の治療法に優る有用性を証明するためには、ランダム化臨床第III相試験を行う必要がある。パイロットスタディや小規模の臨床第I・II相試験に終始している現状から脱却し、国際的に通用するエビデンスをわが国から発信するために、研究者の意識改革と臨床試験グループの整備が急がれる。

文 献

- 1) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al: Meeting Highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology Advance Access* published September 7, 2005
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group: Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365: 1687-1717, 2005
- 3) 高嶋成光: 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン. 厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合事業研究報告書. 2003
- 4) Katsumata N, Watanabe T, Sano M et al: Evaluation of addition of Medroxyprogesterone Acetate (MPA) at two doses to the chemoendocrine therapy with Doxorubicin (A), Cyclophosphamide (C) and Tamoxifen (TAM) in metastatic breast cancer. 36th Annual Meeting of the American Society Clinical Oncology. 2000
- 5) Katsumata N, Minami H, Aogi K et al: Phase III trial of doxorubicin (A)/cyclophosphamide (C) (AC), docetaxel (D), and alternating AC and D (AC-D) as frontline chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC): Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9802): 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2005