

Dr. Gunter von Minckwitz に聞く

**in vivo Chemosensitivity test
としての術前化学療法の意義を
検討したGEPAR-TRIO試験
について聞く**

Gunter von Minckwitz (German Breast Group, Germany)

聞き手：向井 博文 (国立がんセンター東病院 化学療法科)

斬新な German Breast Group の 臨床試験に注目



向井 本年のサンアントニオ乳癌シンポジウム最終日の General Session では、von Minckwitz 先生が Principal Investigator (PI) を務められた GEPAR-TRIO 試験の最終結果を発表されて注目を集めていました。私は、先生が行われる臨床試験のデザインがいずれもとても斬新なので、長年注目して

きました。GEPAR-TRIO 試験の結果についてお伺いする前に、先生が所属されている German Breast Group (GBG) についてお聞きしたいと思います。この臨床試験グループはいつ設立されたのですか。

von Minckwitz 私の研究に注目していただけて光栄です。GBG は 2003 年に設立されました。それ以前は、German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG) と言っていましたが、現在は術後補助療法の臨床試験のみを行っているわけではないので、Adjuvant の A を削除して GBG となりました。

向井 GBG は、短期間のうちに多数の症例を集積し、非常にポテンシャルの高い仕事をしておられると思います。本日の General Session では、AGO というドイツのグループも発表されていましたね。

von Minckwitz それは Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) という別のグループですが、今年は大半の試験を共同で行っています。

向井 それは素晴らしいことですね。GEPAR シリーズの試

験はすべて先生が指揮されているのですか。

von Minckwitz そうです。

私が臨床医を辞める決心をした理由

向井 このような大規模試験を立案し、コーディネートするには多くの困難を伴うと思いますが、日常診療を行いながら、臨床試験をうまく進める秘訣のようなものはあるでしょうか。

von Minckwitz 大切なことは、臨床研究をすることに強い責任感をもつことです。つまり、すべての時間をそれに注ぐ必要があります。そのため、私は大学を去り、GBG の Chairman になりました。

向井 先生は医師としては働いていらっしゃらないのですか。

von Minckwitz フランクフルトの大学病院で、今でも週に 1 日だけ臨床をしています。残りの日は GBG 本部に勤務しています。GBG は、大学とは全く独立した機関です。大学間では競争があるので、大学に属さないことは、臨床試験を組織する上で非常に重要なポイントです。もし、大学の研究者の誰かが力をもつと、その研究は 1 つの大学に属するようになり、他の組織の研究者はそれを嫌うからです。臨床試験グループを大学の外に置くことが重要です。

向井 それは、よく分かります。臨床医は日常診療にかなりの時間を費やさざるを得ません。臨床試験を実施するための十分な時間がとれないことが問題です。

von Minckwitz それが、私が臨床医を辞める決心をした理由です。臨床試験に自分の時間をすべてつぎ込みたかったからです。GBG では、60 名のスタッフが働いており、彼らの管理や世話をするだけでもフルタイムの仕事になります。

注目を集める試験デザインをたて、臨床試験のアイデアを共有することが必要

向井 GBGでは、現在、何施設が参加していますか。

von Minckwitz ドイツ国内で250施設以上です。今年は、新たに3,200例の患者に試験に参加していただきました。

向井 短期間で多数の患者を集める秘策はありますか。

von Minckwitz まず、注目を集めるような試験デザインをたてることが必要です。すると、施設のインフラにうまく適合します。次に、参加施設の支援をしなければなりません。参加施設の病院から、患者の治療法に関して多くの問い合わせがありますから、それに対応するという一種のサービスを行うことが必要です。参加施設の先生方は、GBGのそうしたサービスに感謝しておられます。また、エキスパート・グループやオピニオンリーダーの協力を得られるようにしなければなりません。参加施設でミーティングをする際には、彼らが臨床試験をサポートしてくれることになります。

向井 そうしたオピニオンリーダーに何らかのインセンティブを与える必要があるということですか。

von Minckwitz いいえ。臨床試験のアイデアをオープンにすることです。「私だけがアイデアをもっているから、私についてきなさい」などと言ってはいけません。ディスカッションをオープンにして、納得してもらうことです。その結果、臨床試験に賛同し、真の意味で試験に参加してくれることになります。

向井 なるほど。ところで、GEPAR-TRIOはGEPARシリーズの3番目の試験という意味ですね。

von Minckwitz そうです。私が指揮しているのは術前化学療法の試験ですが、4番目の試験、GEPAR-QUATTROも先週終了しました。

向井 その試験も先生が指揮されたのですか。

von Minckwitz そうです。私がPIを務めました。私の他に8名の責任者がいますが、全員が自分自身の試験であると認識することが非常に大切なことです。

向井 4番目の試験でもチーターのロゴを使用されるのですか。

von Minckwitz そうです。GEPAR-TRIOとGEPAR-QUATTROはともに走っているチーターですが、試験ごとに異なるロゴを使っています。



向井 それは、人目を引きますね。

von Minckwitz ロゴにチーターを選んだ理由は、私たちが最初にドキシソルピシン+ドセタキセル療法のDose-denseの臨床試験を実施した時に、その効果を象徴する、迅速で、パワーのあるロゴが欲しかったからです。

向井 チーターにはそういう意味があったのですか。

TAC療法では治療第1サイクルで好中球減少を抑える支持療法が重要

向井 では、GEPAR-TRIO試験についてお伺いします。von Minckwitz先生はNon-Responder群で、TAC療法から切り替えるレジメンとして、NX（ビノレルピン+カペシタピン）療法を選んでいますが、このレジメンは日本ではあまり一般的ではありません。なぜ、この併用療法を選ばれたのですか。

von Minckwitz その理由は、ビノレルピンとカペシタピンのみが、当時、アントラサイクリン系およびタキサン系薬剤が奏効しない転移乳癌で試された薬剤だったからです。2000～2001年の頃は、アントラサイクリン系またはタキサン系薬剤が有効ではない患者に対する治療法は多くありませんでした。ビノレルピンとカペシタピンによる小規模な試験が1件だけあり、そこで、これら2剤を併用することにより毒性が軽減されることを期待しました。

向井 そうでしたか。TAC療法についてお伺いしたいのですが、このレジメンは毒性が高くありませんか。G-CSFの予防的投与を行っていますね。

von Minckwitz この試験のパイロット試験を開始した時は、抗生剤のみで、G-CSFの予防的投与は行いませんでした。TAC療法は、発熱性好中球減少の発現率が高く、BCIRGやGEICAMなど他の臨床試験グループでは、G-CSFの予防的投与を推奨していました。第Ⅲ相試験を開始した時点で、G-CSFを使用することに変更しましたが、それ以後も発熱性好中球減少による問題はありました。特に、TAC療法の第1サイクルで3例が好中球減少性腸炎を発症し、全例死亡しました。そこで、フィルグラスチム（G-CSF）による好中球減少に対する支持療法を強化し、さらに、シプロフロキサシンの予防的投与を追加しました。最終的には試験に参加した2,000例余りの患者全員がフィルグラスチムとシプロフロキサシン（10日間投与）の投与を受けていました。この支持療法により、治療第1サイクルで発症する発熱性好中球減少の発症率を実際にゼロにまで減少させることができました。TAC療法では、発熱性好中球減少の半数は第1サイクルで起こりますので、

第1サイクルで効果的な予防を行うことが最も重要だと思います。それで患者が回復すれば、次の治療サイクルでは予防的投与の必要はありません。次の試験でこの点を検討し、好中球減少が発現しない場合、続くサイクルではG-CSFの使用を控えるようにする予定です。

向井 それは参考になります。

術前化学療法のNon-Responder群をいかに治療するか

向井 次に、超音波検査についてお伺いします。先生は、超音波検査による腫瘍縮小効果をTAC療法2サイクル施行後の有効性の評価に用いておられますが、超音波診断による評価は客観性を得るのが難しいと思います。超音波診断の判定基準は、放射線科医が作成したのですか、またセントラル・レビューされたのですか。

von Minckwitz ドイツでは、乳房の超音波検査や乳癌の化学療法は婦人科医が行います。もちろん、同じ医師に任せるわけではありません。超音波診断、化学療法、手術の専門医がそれぞれいます。特に術前化学療法では、化学療法の専門医、診断を行う医師、外科医が緊密な連携の下に共同作業で患者を診る必要があります。

超音波検査については、パイロット試験で検証を行いました。実際に患者毎に検査結果を比較し、病理学的完全奏効（pCR）を予測するのに超音波検査が正確であることが分かりましたので、これを採用しました。もちろん、超音波検査で診断できない患者もいます。例えば、炎症性乳癌では、触診や皮膚の赤くなった部位から奏効性を判断しました。

向井 GEPAR-TRIO試験の結果から、術前化学療法は*in vivo* Chemosensitivity testとしての機能を果たすというコンセプトが明確に証明されました。しかし、問題はNon-Responderの患者です。TAC療法2サイクル施行後、レジメンを変更しても結果は良好ではありませんでした。このような患者は、TAC療法2サイクル施行後に、どのような治療を行うべきとお考えですか。

von Minckwitz この試験の結果から、現時点で私たちが推奨することは、より毒性の少ない化学療法に切り替えるということです。しかし、実際には、レジメンを切り替えてもpCR率が低い場合、その患者群は特に低分子の分子標的治療薬のような新規薬剤を試験するのに適しています。これらの薬剤は、転移乳癌の後期では評価が難しいのですが、術前化学療法であれば、よりhomogeneousな疾患において、これらの薬剤の効果を容易に評価できると思います。

向井 私も同意見です。

von Minckwitz こういった低分子化合物の分子標的治療薬の試験を行う場合、手術時の（手術標本での）奏効性の評価は大変役に立ちます。私は、GEPARシリーズの新しい試験で、まさにこのことを利用してLapatinibの効果を評価しようと計画しているところです。

pCR率は生存に関する有益性の代理マーカーとなるか

向井 pCRに関してお伺いします。NSABP B-27試験¹⁾の結果からは、pCRはDFS(Disease-Free Survival)の代理マーカーではありませんでしたね。

von Minckwitz 私はそうは思いません。pCR率とは、治療効果の差をみる方法として一種の顕微鏡のようなものだと考えています。NSABP B-27試験では、ドセタキセルの（生存に関する）有益性を示すにはイベント数がまだ十分ではありません。しかし、ドセタキセルの追加投与によってpCR率は13%（AC療法群）から26%（AC療法→ドセタキセル群）と約2倍になっていますので、今後、ドセタキセル追加の有益性が示されると推測しています。

pCR患者についての Kaplan-Meier 曲線で、AC療法群ではpCRに達した患者数は少なかったにもかかわらず、それらの患者はAC療法→ドセタキセル群でpCRになった患者とほぼ同じ予後を示しました。私は、pCR率がさらに高くなれば、予後に反映できると考えています。

向井 解析時点ではまだpCR率が低いので、全体での効果の差は薄められたというわけでしょうか。

von Minckwitz NSABP B-27試験は、現在追跡期間中であり、どの程度のpCRに達した患者が追加されれば、最終的にDFSに関してベネフィットが得られるようになるのかについては、結果を待たなければならないと思います。それまでは確証的なことがいえるデータではないと思います。

1) NSABP B-27試験

対象	: 手術可能乳癌 (n=2,411) (T1c-3 N0-1 M0 > 1cm, T1-3 N1 M0)
I群	: AC療法×4サイクル(+タモキシフェン*) →手術
II群	: AC療法×4サイクル(+タモキシフェン) →ドセタキセル×4サイクル→手術
III群	: AC療法×4サイクル(+タモキシフェン) →手術→ドセタキセル×4サイクル

*タモキシフェンの投与は50歳以上の患者

同時併用療法と逐次併用療法の術前化学療法の効果を比較する GEPAR-QUATTRO 試験に期待

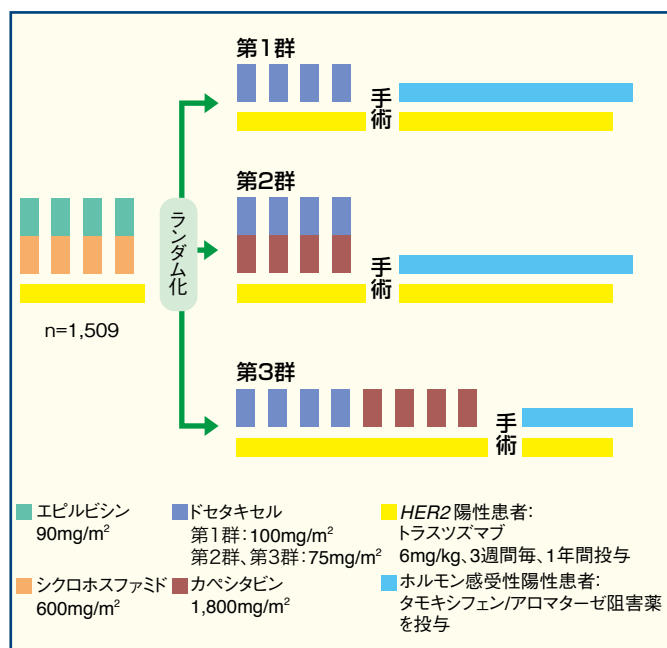
向井 では、先生の次の試験、GEPAR-QUATTRO 試験についてご説明いただけますか。

von Minckwitz GEPAR-QUATTRO 試験は、112施設から1,509例を登録した3群間の比較試験です。患者登録はすでに終了しています。

向井 登録にはどのくらいの期間がかかりましたか。

von Minckwitz 15ヶ月間です。非常に早かったです。1,509例の患者のうち、およそ500例がHER2陽性でした。対象患者は、4サイクルのEC（エピルビシン+シクロホスファミド）療法とHER2陽性患者にはトラスツズマブを併用投与します。その後、奏効性を評価し、第1群は4サイクルのドセタキセル単剤投与、第2群はドセタキセル+カペシタビンの同時併用投与、第3群はドセタキセル→カペシタビンの逐次併用投与でそれぞれ4サイクル治療します。この試験の目的は、新規薬剤（カペシタビン）を併用することが重要なのか、あるいはどの併用療法が重要であるのかを評価することです。ファーストラインで同時併用すべきか、逐次併用すべきかは、転移・再発乳癌における最も重要な課題の1つですが、まだ明らかにされていません。この3群間比較のデザインで、この疑問に答えることができるでしょう。もう1つの目的は、トラスツズマブの術前化学療法における有効性を示すことです。本日、私が示したデータでは、HER2の状況はアントラサイクリン系+タキサン系薬剤併

GEPAR-QUATTRO 試験のデザイン



用療法の効果予測因子ではありませんでした。そこで、もし、HER2陽性と陰性の患者で差が認められれば、トラスツズマブの追加投与によるものといえるでしょう。

向井 GEPAR-QUATTRO試験の中間解析はいつ頃発表される予定ですか。

von Minckwitz おそらく、2007年のサンアントニオ乳癌シンポジウムで発表できるでしょう。2007年に日本乳癌学会総会に招かれています。そこではGEPARシリーズの新しい試験のデザインについて発表する予定です。

向井 先生のご講演を拝聴するのを楽しみにしています。

乳房温存を望む女性にとって術前化学療法は標準的な治療選択肢である

向井 では最後に、von Minckwitz先生から日本の乳癌専門医の先生方にコメントをいただけますか。

von Minckwitz まず1番目のメッセージは、これは私のグループだけでなく、術前化学療法を行っている他の臨床試験グループの意見でもありますが、大きい腫瘍の患者は最初に化学療法を実施するチャンスを与えられることが必要です。今年、オックスフォード大学のEBCTCGによるメタ解析が示されました。本日のSir Richard Petoによるプレゼンテーションではそのデータが示されませんでした。乳房温存術の比率が有意に増加していることは明らかです。乳房温存を重要と考える女性にとって、これは適切なアプローチです。標準的な治療選択肢として術前化学療法を考慮してください。そして、あなたの患者にもこういった治療選択肢があることを是非伝えてください。

2番目のメッセージは、アントラサイクリン系とタキサン系薬剤を含む適切な化学療法レジメンを選ぶことです。その理由は、CMF療法あるいはAC療法はタキサン系薬剤を含むレジメンよりかなり効果が劣るからです。

向井 von Minckwitz先生、ありがとうございました。