

## 第18回日本乳癌学会学術総会

# HER2 陰性転移性乳癌治療における ゲムシタビンの活用



## 効果と毒性の バランスから見た薬剤選択

米 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center/  
Weill Medical College of Cornell University  
Andrew D. Seidman 氏

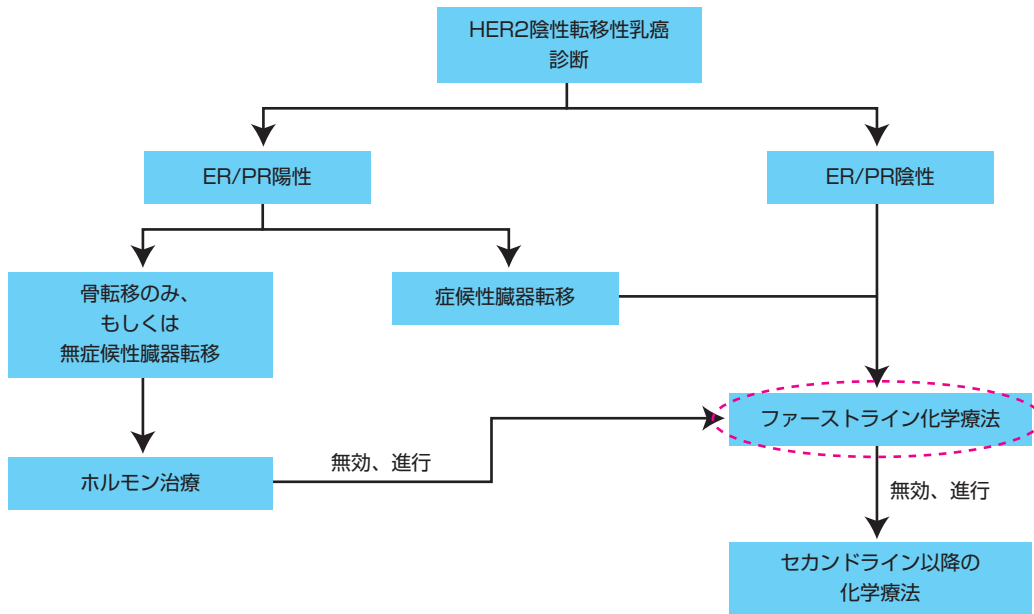
世界で毎年100万人以上が乳癌と診断され、毎年40万人以上が乳癌によって死亡している。効果が高く、かつ毒性の低い治療によって、いかに生存を延長させるかが転移性乳癌治療の目的であるが、化学療法の中でも忍容性が高いゲムシタビンはQOLを維持する治療薬として、特にタキサン系抗癌剤との併用で、その有用性が報告されている。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center/Weill Medical College of Cornell UniversityのAndrew D. Seidman氏が、第18回日本乳癌学会学術総会のランチョンセミナー「Evolution in the Chemotherapeutic Management of Metastatic Breast Cancer: The Road Traveled and the Path Ahead」(座長: 東京慈恵会医科大学附属病院乳腺・内分泌外科診療部長内田賢氏、共催、日本イーライリリー)で講演し、転移性乳癌治療の最適化に向け、効果と毒性のバランスを示す「治療係数(Therapeutic Index)」の概念を提案。それに基づき、ゲムシタビンによる併用療法の有用性を解説するとともに、今後期待できる新薬との併用療法についても語った。

### 治療係数を考えて治療の最適化を図る

NCCN(National Comprehensive Cancer Center Network)の治療アルゴリズムでは、HER2陰性の転移性乳癌に対して、第一に、ホルモン受容体(ER/PR)に感受性があるかどうかによって治療法が分かれる(図1)。ER/PR陽性の患者にはホルモン療法が行われるが、症候性の臓器転移がある場合は、ホルモン療法以外の治療法が選択されることもある。一方、HER2陰性で、ER/PR陰性、いわゆるトリプルネガティブ乳癌では殺細胞性抗癌剤がまず検討される。

**図1 ■ HER2陰性の転移性乳癌における治療アルゴリズム**  
(NCCNガイドラインを改変)



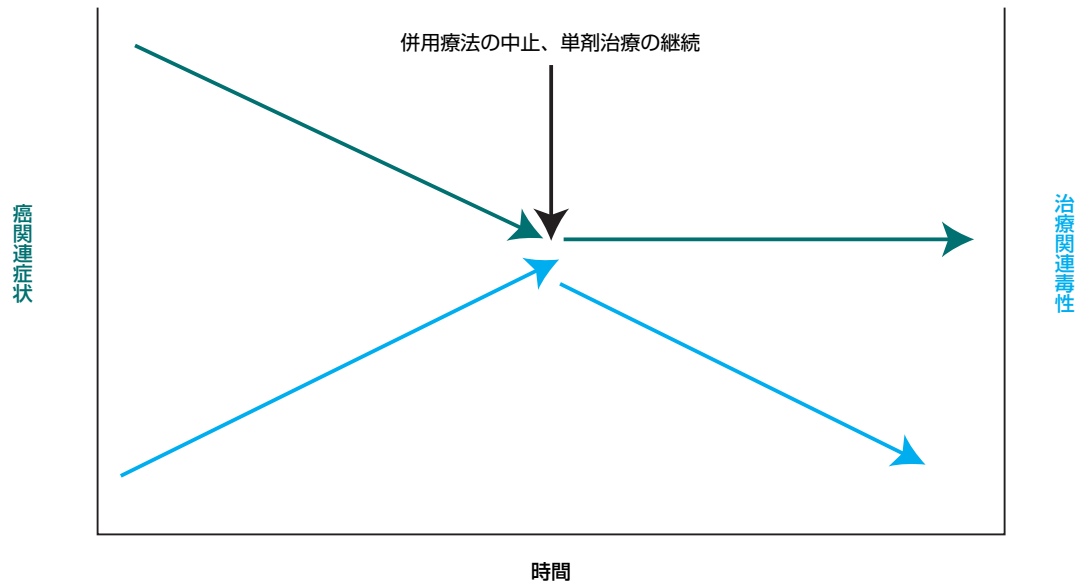
Seidman氏は、乳癌を「幾つもの章から成る物語」と表現した。つまり“第1章”がファーストライン治療、“第2章”がセカンドライン治療といった具合だ。例えば、“第1章”ではファーストライン治療として併用療法を行い、効果が見られれば、咳や骨痛、倦怠感といった癌による症状が緩和する。

しかし通常、化学療法を行うことによって、症状の緩和と同時に、悪心・嘔吐や神経障害、脱毛などの治療関連毒性も生じる。治療自体がときには癌よりも患者の症状を悪くすることもあり、「効果と毒性のバランスを示す治療係数 (Therapeutic Index) は時間とともに変わりやすい」とSeidman氏。ここでいう治療係数とは「癌症状の緩和／治療関連毒性」で表される。

治療係数の最適化を図るには、毒性が強い場合、ある時点で併用療法を止め、効果があって忍容性のある単剤の投与に切り替える(図2)。そうすれば、治療関連毒性は減り、癌症状の緩和が続くことが期待できるとSeidman氏は説明した。

さらに転移性乳癌の治療にあたって考えるべき点として、Seidman氏は、まず治療のターゲット、つまりER/PRあるいはHER2の状態を検索することを挙げた。そして、予後因子と考えられている臓器病変の有無や、術後補助療法後の無再発期間、前治療(アントラサイクリン系抗癌剤か、タキサン系抗癌剤か)、あるいは全身状態、患者の生活習慣、家族のことなどを考慮しなくてはならないと述べた。

図2 ■ 治療方針の最適化



### 転移性乳癌治療における化学療法の変遷

転移性乳癌に対する化学療法の歴史を振り返ると、アントラサイクリン系抗癌剤を中心とした併用療法の時代が長く続いた。その後、ECOG 1193試験において、アントラサイクリン系抗癌剤やタキサン系抗癌剤による単剤の逐次投与が有用であることが示されたが、一方で、O'Shaughnessy氏は、カペシタビンとドセタキセルの併用がドセタキセル単剤に比べて有効性が高いことを報告した。

さらに、ゲムシタビンとパクリタキセルの併用はパクリタキセル単剤よりも優れていることがフェーズ3試験で明らかになった。またECOG 2100試験などのフェーズ3試験では、分子標的薬（ベバシズマブ）と殺細胞性抗癌剤との併用が報告され、HER2陰性の転移性乳癌治療も、殺細胞性抗癌剤だけでなく「将来的には分子標的薬との併用療法の方向性になるだろう」とSeidman氏は述べた。

分子標的薬と併用するにしても、治療係数が高く、QOLが維持できる殺細胞性抗癌剤が望ましい。転移性乳癌治療にはアントラサイクリン系抗癌剤とタキサン系抗癌剤が主に使われているが、ゲムシタビン、フルオロピリミジンやビノレルビンでも抗腫瘍活性が認められている。

例えば、ゲムシタビンは細胞内でデオキシシチジンキナーゼによって代謝され、活性型の二リン酸化物と三リン酸化物に分けられる。三リン酸化物であるdifluorodeoxycytidine triphosphate (dFdCTP)は、DNA鎖に取り込まれ、DNAの複製を阻害する。前臨床試験ではゲムシタビンに乳癌DNAの阻害活性があることが示されており、シスプラチンやパクリタキセル、トラスツズマブとの併用でも、ゲムシタビンによる上乗せ効果が確認されている。



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

## ゲムシタビン+パクリタキセルは単剤よりも高い有効性

転移性乳癌において、ゲムシタビンは単剤でも奏効率は14.3～33%と報告されているが、特に有用性が示されているのは、アントラサイクリン系抗癌剤による治療歴のある患者に対するタキサン系抗癌剤との併用療法である。

ゲムシタビンとパクリタキセルの併用による主な3つのフェーズ2試験では、奏効率は40～67%、無増悪期間は7～11カ月と報告されている。毒性については、全体的に骨髄抑制に忍容性があったが、口内炎や神経障害が見られた。

ゲムシタビンとパクリタキセル併用のフェーズ3試験は、2004年にAlbain氏らによって報告され、2008年にJournal of Clinical Oncology(JCO)に発表された。米国食品医薬品局(FDA)は、この試験結果に基づいて、ゲムシタビンとパクリタキセルの併用を認可している。

試験は19カ国98施設の529人を対象に、3週置きにパクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>を第1日目に投与する群(T群)と、同量のパクリタキセルを第1日目に、ゲムシタビン1250 mg/m<sup>2</sup>を第1日と第8日に投与する群(GT群)に無作為に割り付けた。主要評価項目は全生存(OS)、副次評価項目は無病生存(DFS)、無増悪期間(TTP)、忍容性、奏効率(ORR)で、奏効率は8週置きに評価された。

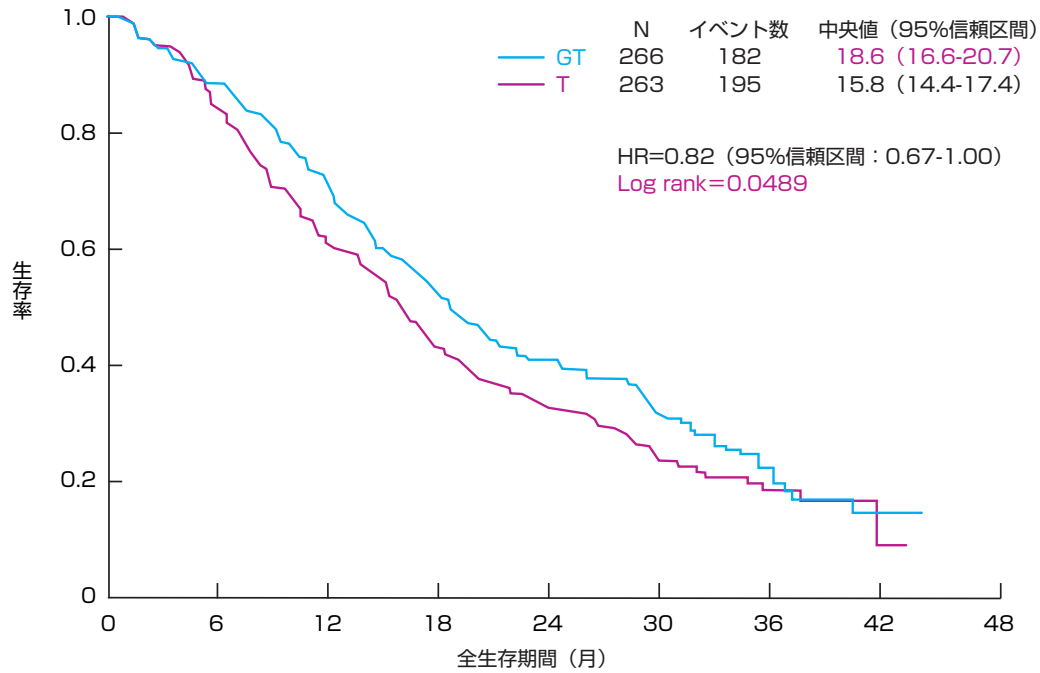
患者の年齢中央値は両群とも53歳、ほぼ全ての患者にアントラサイクリン系抗癌剤による治療歴があった。70%以上の患者で臓器病変があり、およそ3分の1の患者はホルモン受容体が陽性だった。GT群のサイクル数中央値は6、パクリタキセル単剤のT群は5で、用量強度は、GT群におけるゲムシタビンは約84%、パクリタキセルは93%、T群のパクリタキセル単剤は96%と、ほぼ計画どおりだったが、GT群では用量の減量が若干多かった。

グレード3/4の血液毒性は、GT群で貧血、好中球減少、血小板減少が多く見られ、血小板輸血もGT群のほうが多かった。しかし発熱性好中球減少はGT群でも約5%で、「ドセタキセルなどの単剤よりも良好な結果だった」(Seidman氏)。非血液毒性は、グレード3の倦怠感はGT群のほうが多かったが、全体的には両群とも忍容性が優れていた。

奏効率はGT群で41.4%、T群では26.2%で、有意差も認められた(p=0.0002)。臓器病変の有無で比べても、奏効率はGT群のほうが高く、肺病変および肝病変のある患者での奏効率はGT群が33.2%、T群が19.9%だった。

無増悪期間の中央値はGT群で6.1カ月、T群は4.0カ月と、2カ月の違いがあり、併用によって増悪が抑制されたことが示された。Seidman氏は「乳癌のように幾つものラインの治療を行う疾患では全生存はエンドポイントとは思っていない」というが、試験の主要評価項目である全生存は、GT群で18.6カ月、T群は15.8カ月と、併用によって約3カ月延長した(図3)。

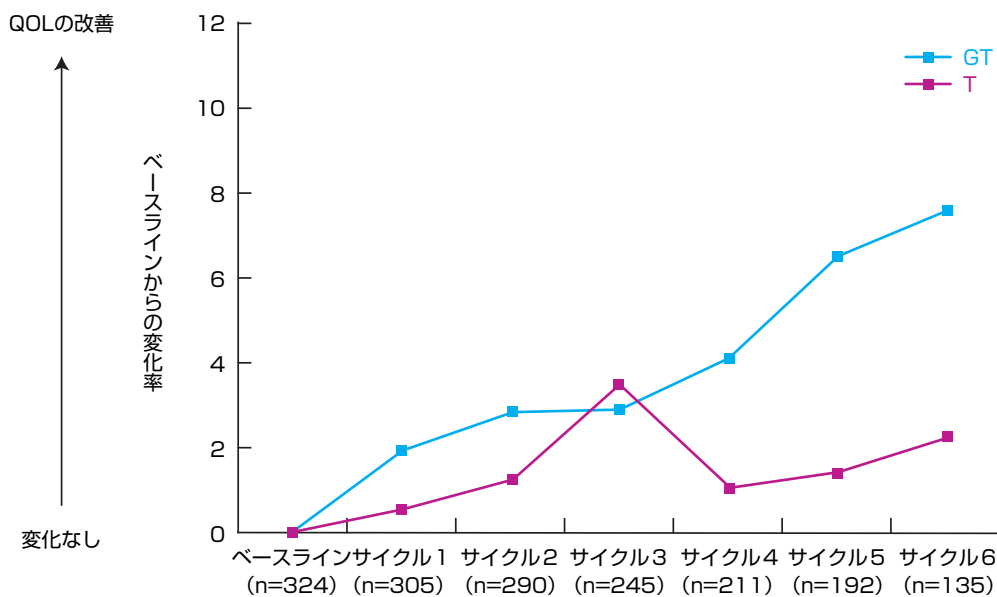
**図3 ■ ゲムシタビン+パクリタキセル(GT)とパクリタキセル(T)のフェーズ3試験  
全生存期間の比較**



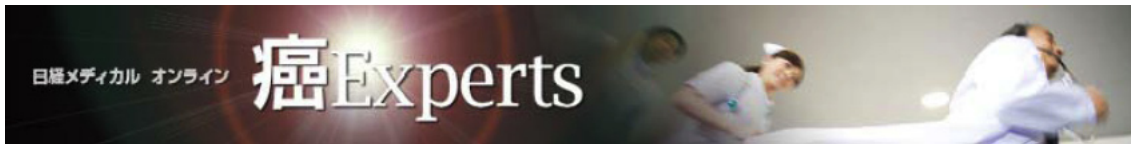
(Albain et al., J Clin Oncol. 2008, 26 (24) : 3950-7)

**図4 ■ ゲムシタビン+パクリタキセル(GT)とパクリタキセル(T)のフェーズ3試験  
QOLと疼痛緩和**

Rotterdam Symptom Checklist(RSCL)による評価



(The Breast Journal 2008, 14 (3) : 228-235)



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

この試験ではQOLも評価された。患者のQOLを身体的および心理的な側面から評価する Rotterdam Symptom Checklistを用いた結果、3サイクル目以降ではGT群のほうがT群よりも改善していた(図4)。これらの結果から、「GTは単剤に比べて有意に効果があり、毒性は管理可能で、併用療法の有力な選択肢である」とAlbain氏らは結論付けている。

### ゲムシタビン+ドセタキセルの効果はカペシタビン+ドセタキセルと同等

ゲムシタビンとドセタキセル併用については、フェーズ2試験で、ファーストライン治療の奏効率は80%、セカンドライン治療では36%と報告された。毒性は骨髄抑制や脱毛がセカンドライン治療では多く認められた。

フェーズ3試験は、アントラサイクリン系抗癌剤による治療歴のある転移性乳癌を対象に、ゲムシタビンとドセタキセルの併用(GD群)とカペシタビンとドセタキセルの併用(CD群)が比較された。試験の結果は昨年JCOにSteven Chan氏らが報告している。

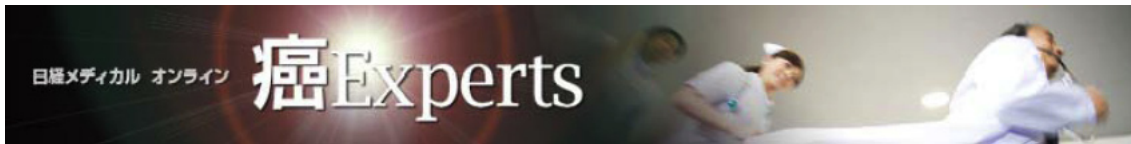
GD群では21日置きにゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>を第1日と第8日に、ドセタキセル75 mg/m<sup>2</sup>を第1日に投与した。CD群は21日置きに同量のドセタキセルとカペシタビン1250mg/m<sup>2</sup>を1日2回、第1日～第14日に投与した。

結果として、奏効率はGD群(153人)もCD群(152人)も32%と同じ(p=0.931)で、無増悪期間中央値もそれぞれ4.24カ月、4.07カ月(p=0.059)、全生存期間中央値も19.3カ月、21.4カ月(p=0.983)と変わらなかった。ただしCD群はGD群に比べて毒性のために脱落する患者が早期に多い傾向が見られた。

**図5 ■ ゲムシタビン+ドセタキセル(GD)とカペシタビン+ドセタキセル(CD)のフェーズ3試験 グレード3/4の非血液毒性**

毒性(%)	GD群(N=152)		CD群(N=150)	
	グレード3	グレード4	グレード3	グレード4
手足症候群	0	0	26	0
下痢	7	1	17	1
口内炎	4	0	12	3
悪心・嘔吐	7	0	4	0
無力症	7	0	11	0
AST/ALT	9	0	5	0

(Chan S et al., J Clin Oncol. 2009, 27 (11): 1753-60)



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

毒性については、グレード3/4の発熱性好中球減少はGD群で8%、CD群で14%だが、白血球減少はGD群のほうが多く77%で、CD群は66%だった。手足症候群はCD群でグレード3が26%だったのに対し、GD群では見られなかった(図5)。また下痢や口内炎、無力症もCD群で多い傾向があった。

### GD → C 療法は CD → G 療法よりも優れた逐次療法

Seidman氏は、これとは別のゲムシタビンとドセタキセル併用のフェーズ3試験を試験の責任医師として行い、昨年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)でその結果を発表した。この試験もカペシタビンとドセタキセルの併用と比較しているが、特徴は病勢進行した時にはクロスオーバーして単剤を投与していることだ。GD群には病勢進行後にカペシタビン(C)を、CD群にはゲムシタビン(G)を投与した。また毒性を抑えるため、O'Shaughnessy氏やChan氏の試験よりもカペシタビンの用量を下げている(1000mg/m<sup>2</sup>)。

対象者475人をGD群239人、CD群236人に分けたところ、両群の年齢、PS、ホルモン受容体の状態はほぼ同じで、2群とも3分の2の患者に臓器病変があった。また3分の1の患者(158人)は単剤にクロスオーバーしたが、クロスオーバーした患者でも2群間の患者背景はバランスがとれていた。

毒性は、GD群で骨髄抑制が多かったが、グレード3/4の発熱性好中球減少はGD群が7%、CD群が6%で、2群に違いはなかった。非血液毒性は、グレード3/4の倦怠感、肝機能低下がGD群に多く見られたが、グレード3/4の悪心・嘔吐、手足症候群、口内炎は、低用量カペシタビンにも関わらずCD群で多かった。

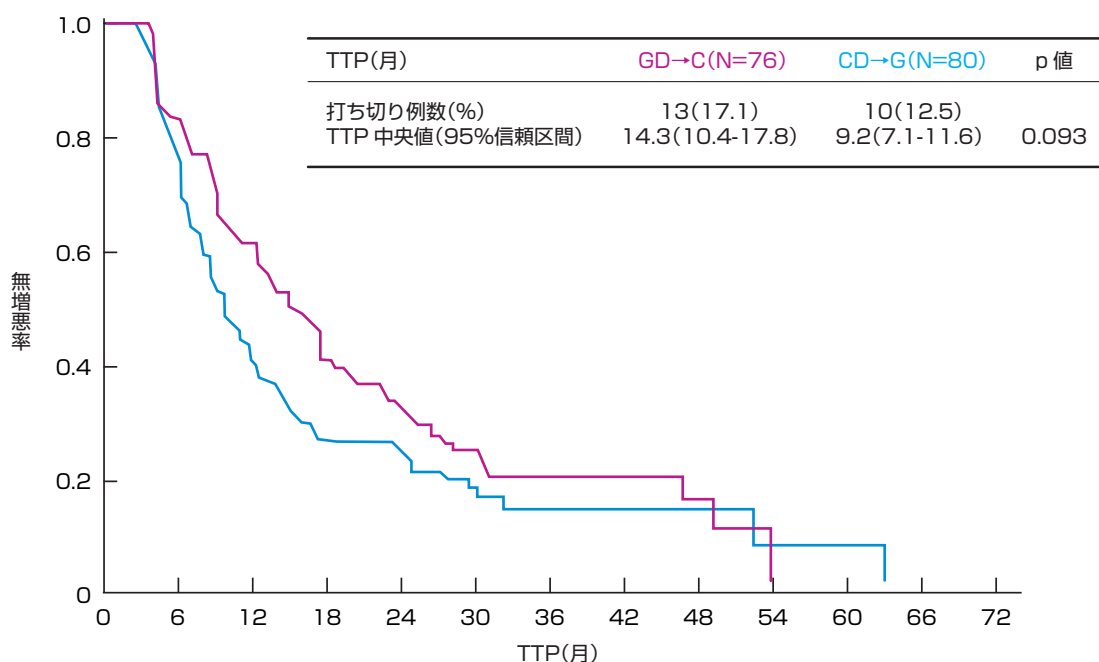
**図6 ■ ゲムシタビン+ドセタキセル(GD)→カペシタビン(C)と  
カペシタビン+ドセタキセル(CD)→ゲムシタビン(G)のフェーズ3試験  
無増悪期間(TTP)のまとめ**

パラメーター	GD / GD→C	CD / CD→G	p 値
導入治療患者数	239	236	
TTP 中央値 (95%信頼区間)	9.3 (7.7-10.8)	8.9 (7.4-11.1)	0.385
クロスオーバー後の治療患者数	76	80	
TTP 中央値 (95%信頼区間)	4.5 (2.1-7.8)	2.3 (2.0-3.8)	0.145
導入治療およびクロスオーバー後の治療 * 患者数	76	80	
TTP 中央値 (95%信頼区間)	14.3 (10.4-17.8)	9.2 (7.1-11.6)	0.093

\* post-hoc解析による

奏効率は、Chan 氏らの試験と同様に、2群で違いがなく、GD群で34.8%、CD群で40.8% (p=0.216) だった。生存曲線は2群が重なり合い、全生存期間中央値はそれぞれ23.0カ月、23.3カ月であった(p=0.785)。主要評価項目である無増悪期間も、投与から増悪までは両群ともおよそ9カ月であり、クロスオーバー後の無増悪期間も統計的には差が見られなかった(図6)。

**図7 ■ ゲムシタビン+ドセタキセル(GD)→カペシタビン(C)と  
カペシタビン+ドセタキセル(CD)→ゲムシタビン(G)のフェーズ3試験  
post-hoc 解析による無増悪期間(TTP)の比較**



ただし、GD療法後にカペシタビンを投与したほうが、CD療法後にゲムシタビンを投与した場合よりも、統計的に有意ではないが、無増悪期間は良好な結果であった(図7)。このため、Seidman氏は「GD→CはCD→Gよりも良い逐次療法だろう」と述べている。

また「これは分子的に説明ができる」とSeidman氏。日本の前臨床試験で、タキサン系抗癌剤はチミジンホスホリラーゼ(TP)を亢進し、さらにこの酵素はカペシタビンの活性を高める。そのためGD療法では、この酵素の亢進によってカペシタビンへの感受性が增強される可能性があるという。

### アジア太平洋地域の試験でも確認された併用療法の有用性

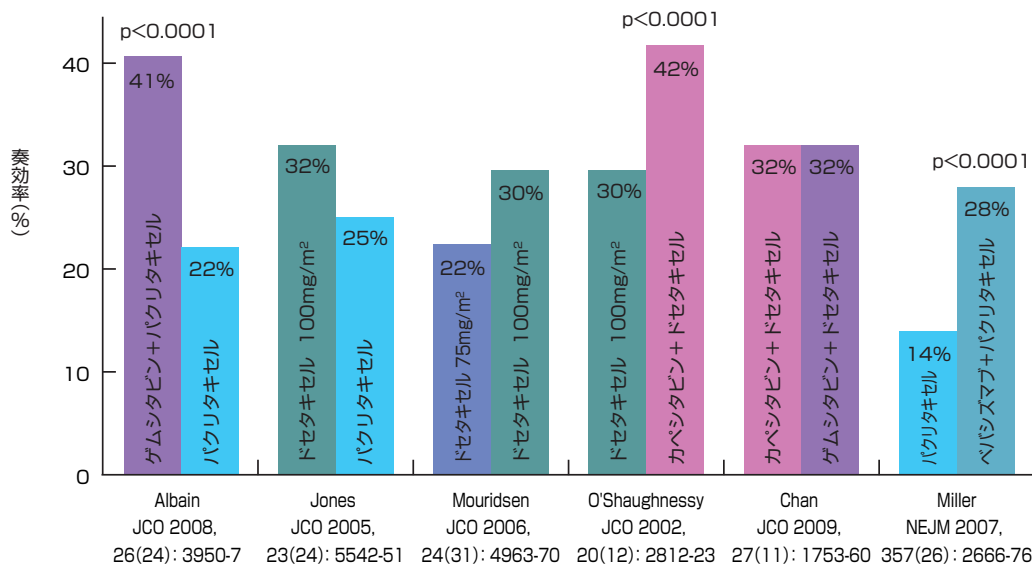
転移性乳癌におけるゲムシタビンとタキサン系抗癌剤の併用療法の有用性は、シンガポールで行われたフェーズ2試験でも明らかになっている。

この試験では21日置きにゲムシタビン1250mg/m<sup>2</sup>を第1日と第8日に投与し、パクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>を第1日に投与する群 (GT1群)と、21日置きにゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>を第1日と第8日に投与し、パクリタキセル100mg/m<sup>2</sup>を第1日と第8日に投与する群 (GT2群)、そして21日置きにゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>を第1日と第8日に投与し、ドセタキセル40mg/m<sup>2</sup>を第1日、第8日に投与する群 (GD群)の3群を比較した。

200人以上を対象に行われたが、奏効率はGT1群とGT2群で35%、GD群は34%と3群で同じであり、無増悪期間中央値も3群でほぼ同じだった。毒性は、GT1群とGT2群では、GD群に比べて骨髄抑制が多かったが、GD群では発熱性好中球減少が多い傾向が見られた。

これまでのフェーズ3試験の奏効率を比べると、Albain氏らの試験をはじめ、タキサン系抗癌剤の単剤よりもタキサン系抗癌剤にゲムシタビンを加えることで抗腫瘍効果が高くなることわかる(図8)。

**図8 ■ タキサン系抗癌剤との併用における奏効率**  
 アンスラサイクリン系抗癌剤不応の転移性乳癌に対するフェーズ3試験の結果から  
 (なお試験間で1対1の比較をしたものではない)



また毒性については、グレード3/4の発熱性好中球減少が、ドセタキセル単剤では約16%、ドセタキセルとトラスツズマブでは約29%、ドセタキセルとアントラサイクリン系抗癌剤では約23%、ドセタキセルとカベシタビンでは約15%と報告されているのに対し、ドセタキセルとゲムシタビンでは8%だった。また無力症についても、ドセタキセルとゲムシタビンの2剤併用はドセタキセルベースの他のレジメンよりも良好な結果を示している。



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

Seidman氏は、HER2陰性、ER陽性、PR陰性の乳癌で、アントラサイクリン系抗癌剤による術後補助療法および術後ホルモン療法を行ったものの、症候性の臓器転移を来した症例を紹介。こうした患者には、術後補助療法でタキサン系抗癌剤を使っていないなら、タキサン系抗癌剤をベースに、「良好な治療係数を示すパクリタキセルとゲムシタビンの併用あるいはドセタキセルとゲムシタビンの併用を検討してほしい」と語った。

### 転移性乳癌治療の展望

最後に、Seidman氏は今後の転移性乳癌治療の展望として、PARP阻害剤とゲムシタビン、カルボプラチン併用への期待を語った。昨年のASCOでトリプルネガティブの転移性乳癌を対象にしたフェーズ2試験において、PARP阻害剤であるIniparib (BSI-201)とゲムシタビン、カルボプラチンの併用は、ゲムシタビンとカルボプラチンの併用 (GC群) よりも、有効性が高いことが報告された。

PARPはDNA修復に重要な役割を果たしている酵素で、PARP遺伝子発現が高いトリプルネガティブ乳癌ではPARP阻害剤であるBSI-201によってDNA修復が阻害されると考えられている。

実際、GC群の奏効率は16%だったが、BSI-201の追加で48%と明らかに高い抗腫瘍効果が認められ ( $p=0.002$ )、クリニカルベネフィット (6カ月以上のCR+PR+SDの合計) も、GC群の21%に対して、BSI-201併用群では62%だった ( $p=0.0002$ )。

無増悪生存期間の中央値はGC群が3.3カ月だが、BSI-201併用群では6.9カ月 ( $p<0.0001$ 、ハザード比0.342)、生存期間中央値はGC群が5.7カ月、BSI-201併用群が9.2カ月と、化学療法へのBSI-201の追加によって生存期間が有意に延長した ( $p=0.0005$ 、ハザード比0.348)。

このフェーズ2試験の良好な結果を受け、フェーズ3試験が昨年開始され、今年の3月には患者登録が終了した。「これは実に期待できるもので、トリプルネガティブの転移性乳癌に対する新しいレジメンを我々は得ることができるだろう」とSeidman氏は話した。