



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

第 108 回日本外科学会定期集会

乳癌の新しい術後薬物療法

トラスツズマブを実臨床で活用するために知っておきたいエビデンス



今年2月に乳癌の術後薬物療法としての使用が承認されたトラスツズマブ。投与スケジュールは、転移性乳癌の場合とは異なり、初回投与時には8mg/kg、2回目以降は3週ごとに6mg/kgだ。また、投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、あらためて初回投与時と同様の8mg/kgを投与することとなっている。

トラスツズマブを実臨床で利用するためには、投与方法のみでなく、その根拠となる科学的エビデンスの

知識が不可欠だろう。

5月16日に開催された日本外科学会ランチョンセミナー（共催：中外製薬）「HER2 陽性乳がんに対する新治療戦略」では、熊本大学乳腺・内分泌外科教授の岩瀬弘敬氏により、基盤となるエビデンスのレビューが行われた。

まず岩瀬氏は、トラスツズマブの投与対象となるHER2 陽性乳癌患者が、日本にどれほどの割合で存在するかを語った。

2004年次の日本乳癌学会の登録委員会における症例報告からは、HER2 陽性の乳癌症例は約15%存在していたという。ちなみに、ホルモン感受性でHER2 陰性の乳癌（luminal型）は、全体の約7割を占めて最も症例数が多く、トリプルネガティブ（ホルモン非感受性でHER2 陰性）は約15%存在していた。また岩瀬氏は、HER2 陽性症例は、その約半数はホルモン感受性である点を指摘し、「HER2 陽性症例を治療する際には、ホルモン感受性の場合にはホルモン療法の対象でもあることを十分考慮し、治療法を選択すべき」とした。



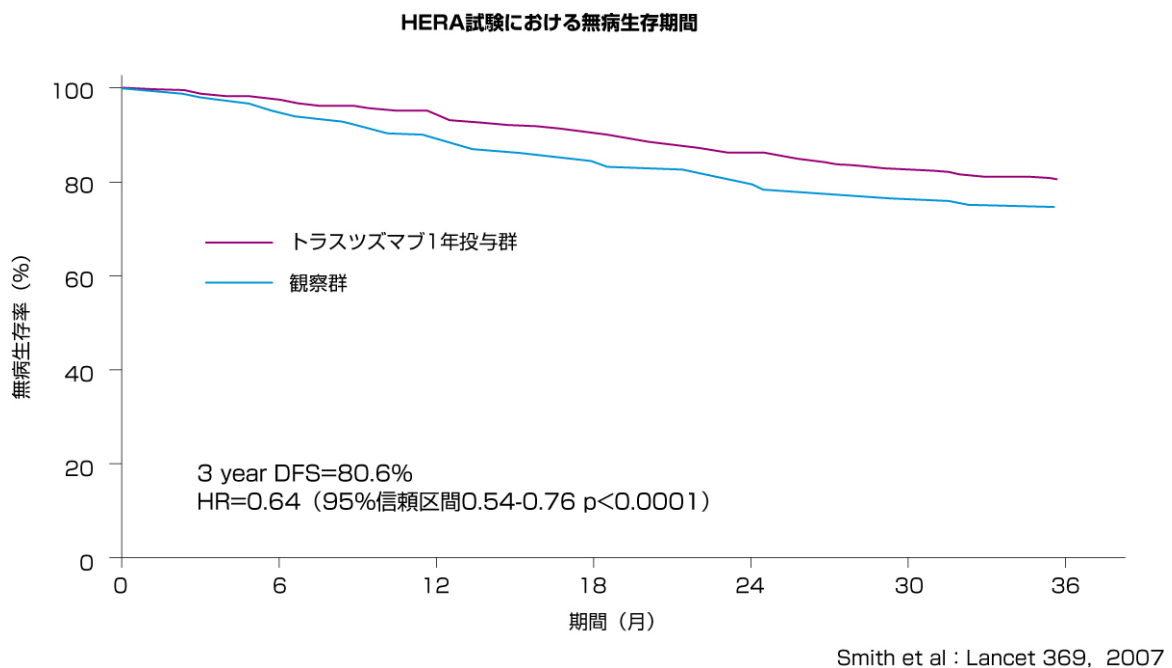
<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

術後薬物療法の強力なエビデンスは HERA 試験から

術後薬物療法にトラスツズマブを用いた臨床試験としては、5000 例以上の症例を集めた HERA 試験が最も大規模だ。この治験には日本からも 138 例が登録された。

HERA 試験では、標準的な抗癌剤治療が終了した後に、経過観察のみを行う観察群、トラスツズマブを 1 年間投与する群（1 年投与群）、トラスツズマブを 2 年間投与する群（2 年投与群）において無病生存率や全生存率が検討されている。「現時点では、2 年投与群のデータは出ておらず、現在データが示されているのは観察群と 1 年投与群のみ」（岩瀬氏）だ。

観察群と 1 年投与群の解析では、中間報告で非常によい結果が出た。そのため、観察群に対しても、その 51%にあたる 861 例にトラスツズマブの追加投与が行われている。「追加投与が行われた患者が半数を占めることは、この試験を理解する上で覚えておいて欲しい」と岩瀬氏。

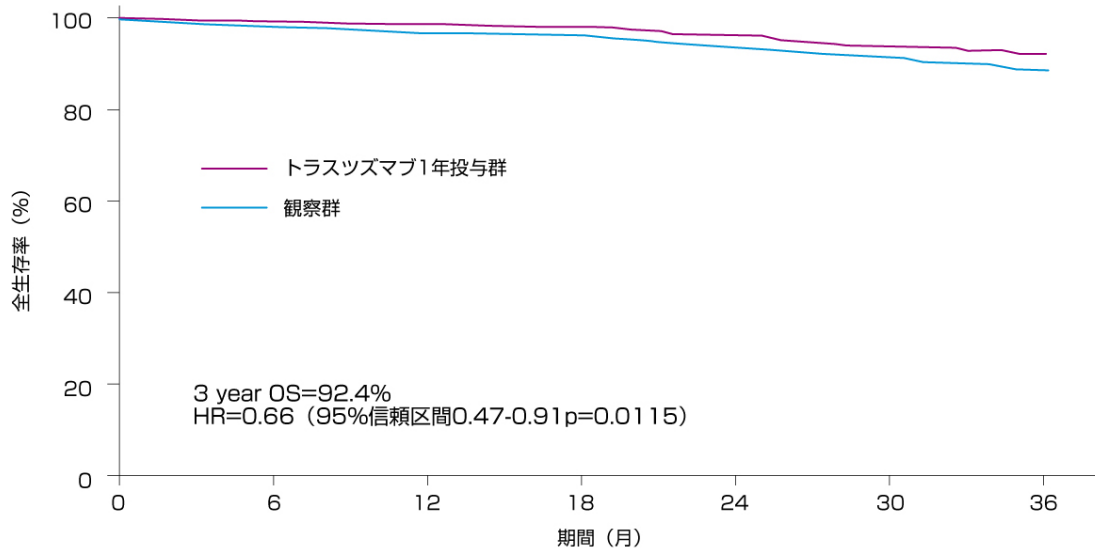


観察群においてトラスツズマブの追加投与が行われたにもかかわらず、「1 年投与群における、3 年の無病生存（DFS）のハザード比は 0.64 と非常に大きなものであった」と岩瀬氏（上図）。また、「全生存率（OS）のハザード比は 0.66 の改善効果が示され（次ページ図）、トラスツズマブが非常に有効であったことが示された」（岩瀬氏）試験であったのだ。



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

HERA試験における全生存期間

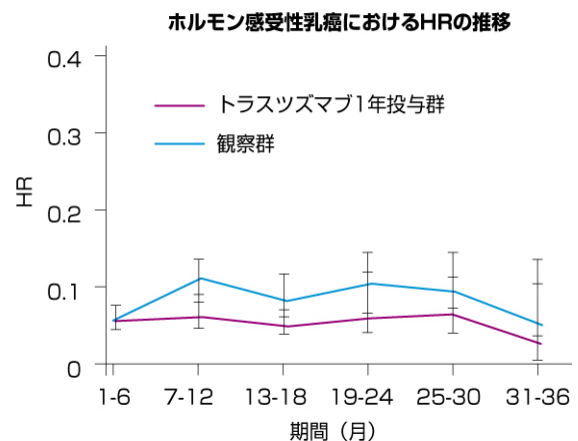
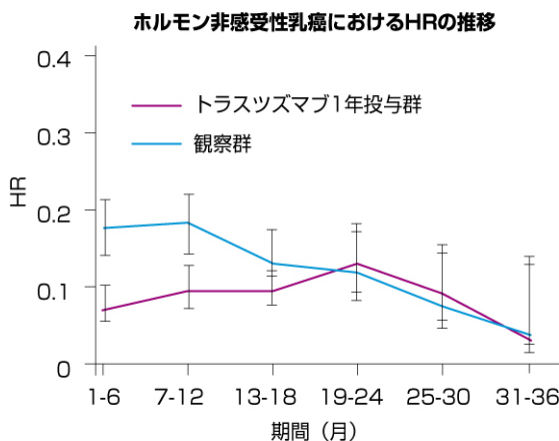


Smith et al : Lancet 369, 2007

また岩瀬氏は、HERA 試験のサブグループ解析データを示し、年齢、リンパ節転移の有無、ホルモン感受性の有無などの各サブグループにおいても、総じて、トラスツズマブの効果が示されていたと語った。

さらに岩瀬氏は、観察群とトラスツズマブ 1 年投与群の再発率の経時的な差は、ホルモン非感受性の患者においてより顕著に縮小し（下図左）、ホルモン感受性の患者では、その差が縮まらない可能性があることを指摘した（下図右）。

HERA試験のサブグループ解析



Untch M et al : AnnOncol, 2008



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

その理由について岩瀬氏は、「正直のところ、わからない」と語った上で、「ホルモン感受性の症例に対するホルモン剤の研究においても同様なキャリーオーバー効果と呼ばれる現象があるため、ホルモン感受性の有無が関連する現象なのかもしれない」と述べた。

続けて岩瀬氏は、トラスツズマブを術後薬物療法として用いた他の臨床試験（NSABP B-31 試験、NCCTG N9831 試験、BCIRG 006 試験、FinHER 試験）にも触れ、どの臨床試験においても、トラスツズマブを術後薬物療法に加えることで、DFS が有意差を持って改善することが確認されているとした。また、OS に関しても、症例数が 232 症例と少ない FinHER 試験では差が出ていないものの、他の臨床試験では有意差が確認されているとした。

世界のガイドラインがトラスツズマブの術後薬物療法を推奨

ここで岩瀬氏は、リンパ節転移の有無やホルモン感受性の有無に関わらず、HER2 陽性例に対してはトラスツズマブを術後薬物療法として追加すべきとした 2007 年の St. Gallen 早期乳癌に関するコンセンサス会議の合意内容を示した。この会議では、再発リスクで分類した場合には、中間リスク群と高リスク群ではトラスツズマブの投与を推奨している（下図）。

St.Gallen早期乳癌に関するコンセンサス会議（2007）の治療チャート

	高度内分泌反応性	不完全内分泌反応性	内分泌非反応性
低リスク	ホルモン療法	ホルモン療法	Not applicable
中間リスク	ホルモン療法 or 抗癌剤→ホルモン療法	抗癌剤→ホルモン療法 or ホルモン療法	抗癌剤
	HER2+ 抗癌剤→ホルモン療法 +トラスツズマブ	抗癌剤→ホルモン療法 +トラスツズマブ	抗癌剤+トラスツズマブ
高リスク	抗癌剤→ホルモン療法	抗癌剤→ホルモン療法	抗癌剤
	HER2+ 抗癌剤→ホルモン療法 +トラスツズマブ	抗癌剤→ホルモン療法 +トラスツズマブ	抗癌剤+トラスツズマブ

続けて米国 NCCN（National Complex Cancer Network）のガイドライン（Vol.2 2008）においても、ホルモン感受性の有無に関わらず、HER2 陽性であれば、腫瘍径が 1cm を超えた場合には、化学療法にトラスツズマブ投与を追加することになっていることも言及した。NCCN のガイドラインでは、リンパ節転移が 2mm 以上ある場合は、リンパ節転移陽性として



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

トラスツズマブ投与の対象となっているという。

一方、日本乳癌学会の診療ガイドライン（2007 年版）では、『HER2 陽性早期乳癌においてトラスツズマブは有効か？』という問いに対して、推奨グレードは B だ。その点について岩瀬氏は、「このガイドラインはトラスツズマブの適応拡大が承認される前に作られたものであり、承認が下りたことで、この推奨グレードは A と考えてよいだろう」と語った。

術後薬物療法の今後の課題

岩瀬氏は、トラスツズマブを術後薬物療法に用いる上での課題を何点か示した。その 1 つは、至適投与期間であり、「6 カ月がいいのか、1 年がいいのか、それとも 2 年間投与すべきなのか、その答えはまだ出ていない」とした。HERA 試験のさらなる解析や、6 カ月間と 1 年間のトラスツズマブの投与による有効性を比較している PHARE 試験の結果を待つ必要があるという。

術後ある程度時間が経過したのちにトラスツズマブ投与した場合に効果が期待できるかどうかについても、どの程度の期間であればよいのかについて、まだ答えが出ていないとした。ただし岩瀬氏自身は、術後最長で 1 年半が経過した後の患者に対して、トラスツズマブの術後薬物療法を行った経験があるという。

また、トラスツズマブの投与は化学療法と同時併用がよいのか、順次併用がよいのかも、現在進行中の臨床試験（NCCTG N9831 試験）の結果を待つ必要があるという。

加えて術後薬物療法としてトラスツズマブ投与を受けた後に再発した場合、再度、トラスツズマブの効果が期待できるかどうかという点も今後の大きな課題とした。

この点のエビデンスとしては、術後薬物療法としてトラスツズマブ投与を受けた後に再発した症例に対して、再度トラスツズマブ投与を行った RHEA 試験という臨床試験を紹介した。RHEA 試験では、PR が 5 例（42%）、SD が 12 例（50%）、PD は 1 例（8%）であったという。症例数が増えないと結論はいえないものの、「やはり、術後薬物療法としてトラスツズマブ投与を受けている症例でも、再発後のトラスツズマブと抗癌剤の併用はよく効くであろうということが示唆されている」と岩瀬氏は分析している。



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

初回投与時のアレルギー反応に注意が必要

さて、トラスツズマブの安全性はどうだろう。HERA 試験における有害事象のほとんどは初回投与時の infusion reaction であり、アナフィラキシー様症状を含めたアレルギー反応がほとんどであったという。「いわゆる悪寒や頭痛、発熱」(岩瀬氏)だ。初回投与を慎重に行うことが重要という。

加えて岩瀬氏は、重篤化の可能性があり気になる副作用として、心機能への影響を指摘した。

心筋の細胞内には、アントラサイクリン系抗癌剤などの酸化ストレスにより、ネクローシスが誘導されるカスケードが存在する。ただし、通常は心筋に発現している HER2 や HER4 により、このシグナルはブロックされ、酸化ストレスへの保護作用が働いている。

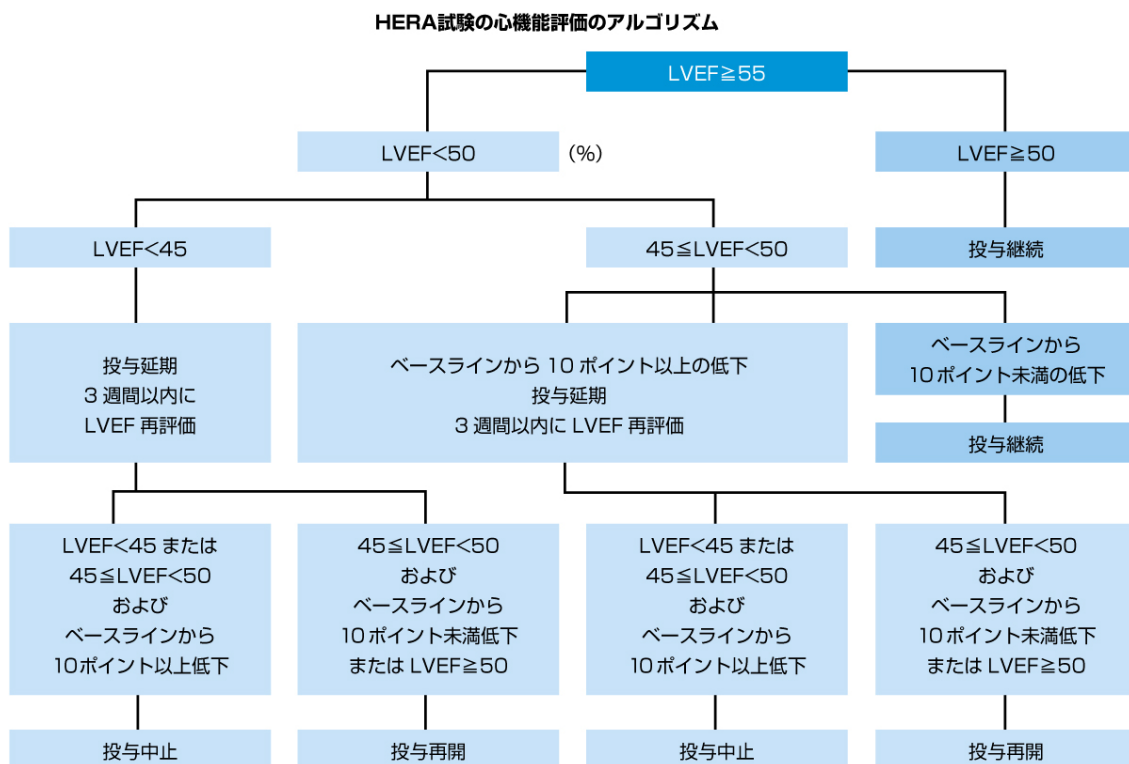
ところが、HER2 に結合するトラスツズマブを投与すると、この保護作用が働かなくなり、心筋はストレスを受けやすくなるのだ。そのため岩瀬氏は、「アントラサイクリン系抗癌剤とトラスツズマブの同時併用は、少なくとも術後薬物療法としてはまずい」とした。

トラスツズマブの投与を行う場合、「まず心機能をしっかり評価することが必要であり、左室駆出率 (LVEF) は最低でも 50%は必要だろう」と語った。また、実臨床における心機能のモニタリング間隔としては、「トラスツズマブ投与期間中は3カ月ごと、投与終了後も可能であれば6カ月ごとに行うのが勧められる」と語った。

実際、投与中に LVEF が低下した場合には、HERA 試験のアルゴリズムが参考になるとした(次ページ図)。「例えば 50%よりも低下した場合。45~50%で、ベースラインから 10 ポイント以上の低下では、投与を延期して 3 週間以内に再評価し、その時点で回復していなければ投与中止であり、回復していれば再開できる」とした。また、「45%未満になっている場合には、投与延期して 3 週間以内に再評価し、機能が回復していれば投与を再開し、戻らなければ中止」という。



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



Suter TM, et al : J Clin Oncol 25, 2007

最後に岩瀬氏は、「トラスツズマブを投与するにあたって医療経済の問題がある。患者さんへの個人的な負担や、医療費全体にどれほど影響を与えるかも気になるところだ」と述べ、実臨床として利用する上では非常に重要な経済的問題についても言及した。

まず、医療費全体への影響としては、東京大学薬学系研究科白岩健氏らが行ったトラスツズマブの費用対効果を検討した論文を引用した。白岩氏らによると、術後薬物療法としてトラスツズマブを1年間投与した場合のコストと、投与により抑制された再発患者の治療費コストを考慮し検討を行っている。その結果、トラスツズマブを術後薬物療法として使用することは費用対効果に優れるという結論を出している。

臨床のデータだけでなく、医療経済的にも利益が示されていることから、「後ろめたさを感じて使うことはないことが示されている」と岩瀬氏。また、個人個人の患者の経済的負担は、高額療養費制度を活用することで、極力、抑えることができる点も付け加えた。



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

適応拡大により、日本でも一斉に使用が始まったトラスツズマブによる術後薬物療法。臨床的のみでなく、医療経済的な検討結果も踏まえ、トラスツズマブを適正に使用することによって、HER2 陽性乳癌患者の再発抑制に大きく貢献することが期待される。

関連サイト HER2 NET（中外製薬の情報提供サイト）

乳癌とハーセプチンに関する情報が掲載されている。

サイトはこちらから (<http://www.her2.org>)

この記事に関して、癌 Experts サイト上でアンケートを実施中です。
この PDF を掲載している記事リーフにアンケート項目があります。是非ご協力下さい。