

第34回 日本病院薬剤師会近畿学術大会 Luncheon Seminar

最新の乳がん薬物療法

2013. 01. 26 BIWAKO HOTEL

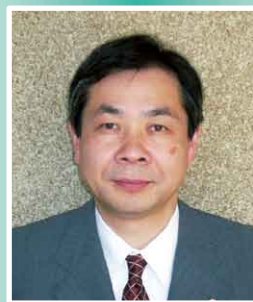
座長



独立行政法人労働者健康福祉機構 関西労災病院 薬剤部

部長 **松原 史典** 氏

演者



社会医療法人生長会 ベルランド総合病院 乳腺センター

センター長 **阿部 元** 氏

(元 滋賀医科大学医学部附属病院 乳腺・一般外科 病院教授)

なによりも患者さんのために

沢井製薬

最新の乳がん薬物療法



座長

独立行政法人労働者健康福祉機構 関西労災病院 薬剤部
部長 **松原 史典**氏



演者

社会医療法人生長会 ベルランド総合病院 乳腺センター
センター長 **阿部 元**氏
(元 滋賀医科大学医学部附属病院 乳腺・一般外科 病院教授)

2009年、病型分類に基づく治療選択の方向性が打ち出されて以降、内分泌療法、化学療法、抗HER2療法を使い分けながら、個々の患者さんに適応する乳がん治療が行われている。ベルランド総合病院乳腺センター センター長の阿部元氏は、この方向性に基づく最新の乳がん薬物療法について語った。



乳がんを取り巻く現状

日本人女性の乳がん罹患率は著しく増加しており、1990年代前半にはがん罹患率の中で第1位となった。死亡率も増え続け、6万人発症して1万人亡くなっているのが現状である。年齢別罹患率を見ると、欧米では年齢が高くなるほど上がるのに対し、日本人は1970年代半ば以降変わらず45～50歳が多い。アジア系黄色人種に見られる特徴だが、理由は解明されていない。

イギリスやアメリカの乳がん死亡率は日本よりも多かったが、1990年以降減少に転じた。逆に、日本ではここ20年間で約2倍となっている。その理由は何か。実は1990年代に欧米で転機

があった。1つはマンモグラフィによる検診が始まり、早期乳がんが発見されるようになったこと。もう1つは、補助療法として化学療法を行うようになったことである。これにより、欧米では乳がんによる死亡率が減少したのだが、日本は遅れている。

薬物療法の効果の中でも、乳がんの奏効率は60～80%と効果が高いことを考えれば、日本でも早期発見と適切な薬物療法施行への取り組みが急がれる。

乳がんのサブタイプ

2年に1度開催されるコンセンサス会議、St. Gallen 2009で病型分類を

意識した治療選択の方向性が打ち出されたが、遺伝子発現分析により病型は次のように分類される。ホルモン受容体が陽性のLuminal AとLuminal B。HER2が陽性のHER2-enriched。エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PgR)、HER2が陰性、すなわちtriple negativeのbasal-likeである。St. Gallen 2011ではさらにLuminal BをHER2陽性と陰性の2つに分けて、5つに分類するよう提案された(図1)。

サブタイプ別に推奨される治療手段が異なるのは、サブタイプによって生存率が異なるためだ。治療手段は次のとおりである。Luminal Aは内分泌療法単独、Luminal B(HER2陰性)は内分泌療法に化学療法を追加する。Luminal B

(HER2陽性)は内分泌療法と、併用が基本である抗HER2療法と化学療法を行う。HER2陽性タイプは抗HER2療法と化学療法。triple negativeは化学療法単独である。これらの治療は、補助療法も再発療法も基本的に同じである。

最適な薬物療法の選択にあたり考慮すべきなのは腫瘍関連因子と臨床的エビデンスである。治療期間、投与方法、同時併用か逐次併用かなどデータを踏まえ、1人1人の患者さんにテーラーメイド治療を行っていく。

図1. ザンクトガレンコンセンサス会議2011によるサブタイプ分類

Intrinsic Subtype	臨床病理学的定義
Luminal A	'Luminal A' ER陽性かつ・またはPgR陽性 HER2陰性 Ki-67低値(<14%)
Luminal B	'Luminal B (HER2陰性)' ER陽性かつ・またはPgR陽性 HER2陰性 Ki-67高値 'Luminal B (HER2陽性)' ER陽性かつ・またはPgR陽性 Ki-67不問 HER2陽性
Erb-B2 overexpression	'HER2 positive (non luminal)' HER2陽性 ER陰性かつPgR陰性
Basal-like	'Triple negative (ductal)' ER陰性かつPgR陰性 HER2陰性

乳癌の臨床 特別号 2012

術前補助療法について

薬物療法には、術前補助療法、術後補助療法、転移・再発後治療の3つがある。補助療法とは、全身の微小転移を撲滅し、再発を抑えることを目的に行う治療である。

術前化学療法はしこりをできるだけ小さくして、乳房温存ができるようにする。しこりが小さくなれば患者さん自身が効

果を確認できるため、副作用があっても治療意欲を保つことができる。日本の乳癌診療ガイドラインでは、手術可能浸潤性乳癌に対する術前化学療法は、推奨グレードBである。

アメリカでは、ドキシソルピシン+シクロホスファミド(AC)の手術前・手術後の投与群を比較した試験、ACにドセタキセルを加えた群と加えなかった群と、手術前と手術後で比較した試験が同時期に行われた。結果、再発率、生存率は手術前・手術後の投与群でほぼ同等だが、唯一乳房温存率が異なっていた。ドセタキセルを追加しても同じであるため、化学療法は術前を推奨している。また、術前化学療法によって病理学的完全奏効(pCR)が得られた場合は予後が非常に良好であった。

術前内分泌療法について、日本のガイドラインでは推奨グレードは患者さんが閉経後の場合C1、閉経前の場合はC2である。閉経後の場合、乳房温存率は向上するが、予後への影響はわからない。閉経前に関しては意義が明らかではなく、基本的に勧められていない。

術後補助療法について

内分泌療法について、タモキシフェンの術後補助療法の効果を見ると、健存率はリンパ節転移がない人では15%も差があり、10年生存率も5%の差がある*1。

内分泌療法の効果は閉経前と閉経後で異なり、閉経前は抗エストロゲン剤、閉経後はアロマターゼ阻害薬が基本となる。内分泌療法により再発のリスクは減少し、タモキシフェンを5年使用すると再発リスクは半減する。

タモキシフェンを10年継続使用したATLASという試験結果によると、再発率、生存率ともに10年後ではほとんど

差がないものの、15年後にはそれぞれ3.7%、2.8%の差となった。まだこの試験結果しかないので、2013年3月に開催されるSt. Gallenでの検討が待たれる。

術後化学療法についても、行うほうが再発率、生存率ともに5%向上する。欧米では、1970年代はシクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル(CMF)が基本だったが、その後、アントラサイクリン系を使用する療法からタキサン系を上乗せした療法へと変遷を遂げている。再発率はCMFで24%、ACで33%、ACにタキサン系を追加すると45%も減少する。

日本のガイドラインでは、原発乳がんに対するアントラサイクリン系を含まない術後化学療法の推奨グレードはBである。ACとドセタキセル+シクロホスファミド(TC)の比較試験ではTCのほうが有意に優れていたという結果に基づく。一方、HER2陽性は比較的アントラサイクリン系が奏効しやすいが、アントラサイクリン系もトラスツズマブも心毒性があるため、2剤を同時に使うことは推奨できない。

実際アメリカでは、HER2陽性の治療は心毒性の問題からアントラサイクリン系をベースからタキサン系をベースへと移行している。

また、トラスツズマブの術後補助化学療法についても、様々な試験が行われている。1年使用した場合、2年使用した場合を比較したHERA試験によると、1年使用で十分だという結果であった。また、HER2陽性の患者さんの予後解析では、トラスツズマブ投与群と非投与群には生存率に大きな差がある。比較的予後が良いとされるHER2陰性よりも、トラスツズマブ投与群のほうが生存率がよく、HER2陽性の患者さんにトラスツズマブを使用することは前提といえる。

再発・転移後治療について

再発するとQOL改善のための治療を行うことになる。治療薬の開発によって、再発乳がんの患者さんの生存率は向上しているが、今なお治癒は困難である。

転移性乳がんに対しては、ホルモン感受性がある場合は内分泌療法を行い、内分泌療法ができず、生命を脅かす転移のある患者さんには化学療法を行う。補助療法で内分泌療法を行った場合は再発時期によって使用する内分泌療法剤の種類を選択する。

化学療法についても、補助療法時のレジメンによって再発後の治療内容が変わる(図2)。

図2-1. 乳癌治療体系(化学療法)

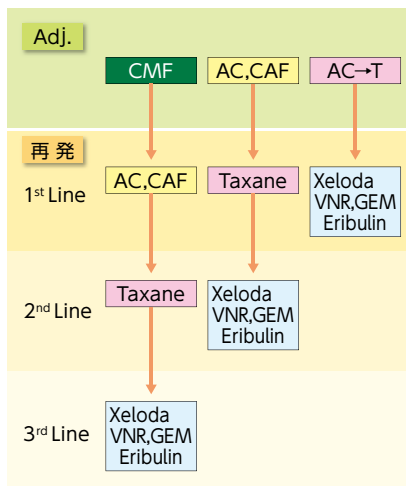


図2-2. 乳癌治療体系(化学療法)HER2(+)

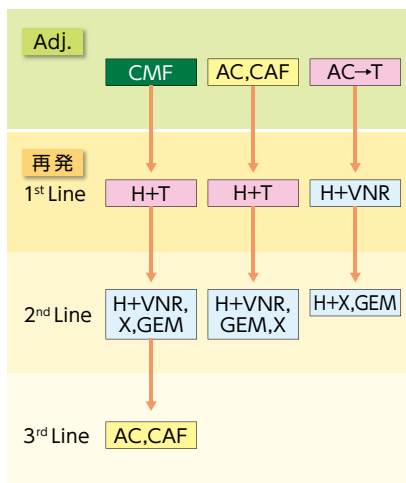


図3. 遺伝子サブタイプ毎の薬物療法

サブタイプ	治療法	ターゲット
Basal-like型	化学療法+プラチナ系薬剤 抗VEGF療法 (bevacizumab) 抗EGFR療法 (cetuximab) 抗Src療法 小分子TK阻害剤 (sunitinib) ポリアデニンリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤	DNA修復機構異常 VEGFR-2 (?) EGFR発現 c-Kit発現 BRCA変異
Luminal型	抗エストロゲン療法 (Everolimusの追加) trastuzumab併用療法 (HER2陽性例)	ホルモン受容体発現
HER2型	trastuzumab+化学療法 lapatinib+化学療法 pertuzumab, TDM-1 (増悪時)	HER2受容体発現

アメリカで術後化学療法にエリブリンメシル酸塩とカペシタビンを使った比較試験が行われたが有意差がなく、アントラサイクリン系、タキサン系の後、エリブリンメシル酸塩かカペシタビンを使用するかはどちらでもよいというのが現状である。

HER2陽性でトラスツマブの効果がなくなった場合、トラスツマブとは作用機序が異なるラパチニブは効果がある可能性がある。カペシタビン単独投与群とカペシタビン+ラパチニブ投与群を比較すると、カペシタビン+ラパチニブ投与群のほうが無増悪生存期間が延長されているため^{*2}、何らかの抗HER2療法を続けることが基本だろう。

今後、日本での承認が待たれる薬剤や治療法もある。PertuzumabやT-DM1などの抗HER2薬、エキセメスタンにエペロリムスを追加する治療法などである。

以上から、今後承認予定の薬剤も含めるとサブタイプごとの薬物療法は図3のようになる。

骨転移治療にはゾレドロン酸とデノスマブが使用できる。顎骨壊死リスクについては、口腔ケアを徹底すれば休薬の必要はないとされている。それぞれの効果、副作用、点滴と皮下注の違いなどを考慮し、患者さん個々に選択すればよい。

薬物療法における薬剤師の役割

薬物療法における薬剤師の役割は安全性の確保である。調製を行うのは薬剤師であり、レジメンの確認から投与速度・投与間隔、副作用の管理など、薬剤師が果たす役割は大きい。医療者側の安全のため、曝露対策にも細心の注意が必要だ。

NCCNガイドラインにも「抗がん剤の選択、用量設定、投与には、がん患者に対する抗がん剤の使用と付随する毒性の管理経験が豊富な医療チームが必要である」と書かれているように、乳腺外科医、看護師、薬剤師とともにより安全な薬物療法を目指したい。

* 1 The Lancet Vol.351 May 16, 1998

* 2 N Engl J Med 335 2006