



2014年9月13日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

乳がんに対する術前抗がん剤治療に最適な薬剤の組み合わせを同定

- 有効性・安全性に優れた適正な薬剤選択に期待 -

慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器）教室の北川雄光（きたがわゆうこう）教授らの研究グループは、乳がんの術前抗がん剤治療に関する複数の臨床試験を対象として、使用される薬剤の組み合わせについての比較検討を行い、最も有効かつ安全性に優れた治療法を明らかにしました。

乳がん全体の約20%に認められるヒト上皮細胞増殖因子受容体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）（注1）陽性乳がんは、従来は他の乳がんと比較して再発率および死亡率が高いとされてきました。しかし、トラスツズマブに代表される、HER2に対する分子標的治療薬（注2）の登場により、再発率の著しい改善が認められています。近年はトラスツズマブに加えて、複数の分子標的治療薬の開発が進み、治療法の選択肢が増える一方で、どの薬剤の組み合わせが最も有効かつ安全性に優れているかは明らかではありませんでした。

本研究グループは、過去に欧米を中心として行われた、10種類の異なる臨床試験を対象に、ネットワークメタ解析（注3）という特殊な統計学の方法を用いて、治療方法の有効性と安全性の検討を行いました。その結果、HER2に対する分子標的治療薬2剤と、抗がん剤を組み合わせる方法が、現在の標準治療であるトラスツズマブ単剤に抗がん剤を組み合わせる方法と比較して、有効性において優れ、安全性では同等であることが明らかになりました。本研究成果をふまえて、HER2陽性乳がんに対する術前抗がん剤治療において、有効性および安全性の両者を考慮した、適正な薬剤選択を行うことにより、治療による副作用を増加させることなく、再発率および死亡率を抑えることが期待されます。

本研究成果は、医学雑誌「Journal of the National Cancer Institute」の電子版に2014年9月12日（米国東部時間）に掲載されます。

1. 研究の背景

乳がんと診断された患者は、通常は手術が施行されますが、術前に抗がん剤治療を行って、がんの大きさをなるべく小さくすることで手術範囲を小さくし、乳房の形状の変化を最小限に保つことが可能です。この術前抗がん剤治療では、時には抗がん剤の投与のみで乳がん細胞が完全に死滅する現象が認められ、これを「病理学的完全奏効」と呼びます。現在までの多くの臨床試験の結果から、病理学的完全奏効を達成した患者では、再発率が著しく減少することが報告されているため、有効性の指標となり、術前抗がん剤治療を行うもう一つの大きな目的となっています。

乳がんは、薬剤に対する反応性などにより複数の病態に分類され、それぞれ悪性度や治療法が異なることが知られています。そのうちのひとつである、HER2 陽性乳がんでは、細胞増殖に関わる HER2 タンパクを過剰に発現し、従来は他の乳がんと比較して、再発率および死亡率が高いと考えられていました。しかし、この HER2 タンパクを治療の標的とした分子標的治療薬であるトラスツズマブが HER2 陽性乳がんの治療に使用可能となり、以前から使用されてきた抗がん剤と同時に投与することで、高い治療効果を発揮することがわかっています。

近年、トラスツズマブの他にも HER2 タンパクを治療の標的とするラパチニブ、ペルツズマブといった新たな分子標的治療薬が開発され、これらの薬剤と抗がん剤との組み合わせ、また複数の分子標的治療薬と抗がん剤を併用した治療の有効性が欧米を中心に報告され、その治療効果の向上に期待が寄せられています。このように治療の手段が増加する一方で、手術前治療として、どの薬剤をどのように組み合わせで使用することが、最も有効かつ副作用の発現が少ないのかは、これまでわかっていませんでした。

2. 研究の概要と成果

一般的に乳がんの治療法 A と治療法 B のどちらが効果的かを評価するためには、数百人から数千人の患者を集め、無作為にどちらかの治療法を割り当て、少なくとも数年の時間をかけて再発率の優劣を評価するという臨床試験を行います。しかし、臨床試験を行うためには多額の費用と労力、患者の負担、さらに長い年月が必要であり、また必ずしも期待する結果が得られるとは限りません。

そこで、本研究はネットワークメタ解析という統計学的手法を用いて、すでに行われた複数の臨床試験の結果を統合解析することで、上述の疑問を明らかにすることを目的として遂行されました。医学データベースから設定したキーワードにより抽出された、1047 件の研究論文を一つ一つ吟味し、メタ解析のガイドラインに則って、HER2 陽性乳がんに対する術前抗がん剤治療を扱った、合計 2247 人の患者を含む、10 種類の臨床試験が対象とされました。これらの臨床試験において、検討されている抗がん剤と分子標的治療薬（トラスツズマブ、ラパチニブ、ペルツズマブ）の組み合わせは 7 種類あり、以下の通りでした。

抗がん剤のみ
抗がん剤 + トラスツズマブ
抗がん剤 + ラパチニブ
抗がん剤 + ペルツズマブ
トラスツズマブ + ペルツズマブ
抗がん剤 + トラスツズマブ + ラパチニブ
抗がん剤 + トラスツズマブ + ペルツズマブ

ネットワークメタ解析を行うことで、有効性の指標である病理学的完全奏効と、安全性の指標である治療完遂率（注 4）・副作用（下痢・好中球減少（注 5）・心毒性（注 6）・皮疹（注 7））について、上記 から までの各治療法間の優劣を比較することが可能となります。例えば、ネットワークメタ解析のオッズ比（注 8）の計算により「抗がん剤のみ」の治療法に比べて、「抗がん剤 + トラスツズマブ + ペルツズマブ」の治療法は、病理学的完全奏効を達成する可能性が 5.39 倍高いことがわかりました。

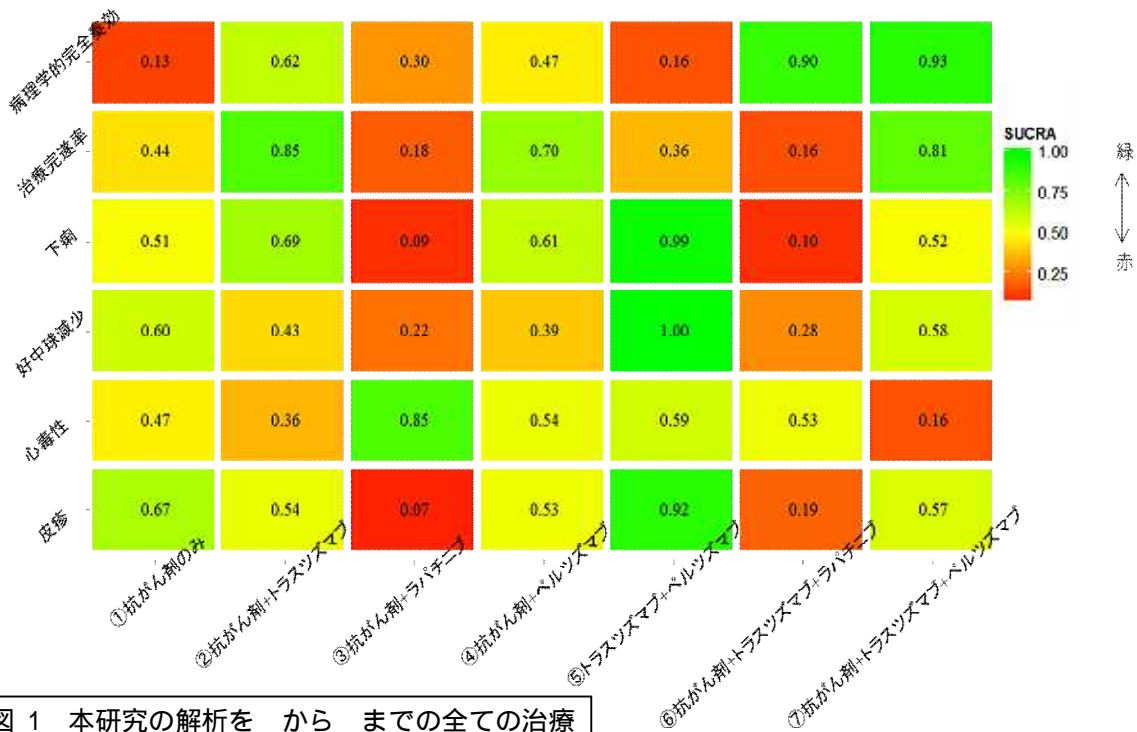


図 1 本研究の解析を から までの全ての治療法の組み合わせについて解析し、視覚化したもの（本図はカラーです）

この解析では数値が 1.00（緑）に近づくほど治療法として優れており、数値が 0（赤）に近づくほど治療法として劣っていると考えられます。これによれば、抗がん剤に分子標的治療薬を 2 剤併用する「抗がん剤+トラスツズマブ+ラパチニブ」と「抗がん剤+トラスツズマブ+ペルツズマブ」は、病理学的完全奏効に関しては両者とも極めて優れており、優劣はありませんが、治療完遂率や副作用に関しては が に比べて大幅に劣っていることがわかりました。また、現在の標準治療である「抗がん剤+トラスツズマブ」は治療法として最も優秀ではないが、効果と副作用発現のバランスがとれた、優れた治療法であることがわかりました。さらに、分子標的治療薬のみの組み合わせである「トラスツズマブ+ペルツズマブ」は、下痢や好中球減少などの副作用はほとんどなく、安全性は極めて高いと考えられますが、有効性は他の治療法と比較して著しく劣っており、やはり従来の抗がん剤を併用することが必要であることが示されました（図 1）。

3. 研究の意義・今後の展開

本研究において、最も優れた治療法であると考えられた「抗がん剤+トラスツズマブ+ペルツズマブ」を術前抗がん剤治療として使用することは、日本では保険診療の適用外です。高価な分子標的薬を 2 剤用いるため、国民による医療費の負担増という大きな問題は無視できません。しかし、ネットワークメタ解析という強固な臨床的根拠が今回示され、また本研究をもとにした新しい臨床試験の遂行・検討がなされることにより、日本においても将来的に有効性および安全性に優れた適正な薬剤選択が、HER2 陽性乳がん患者に対して行われることが期待されます。

4. 特記事項

本研究は主に以下の事業・研究領域・研究課題によって遂行されました。

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））

研究課題名：新規網羅的スクリーニング法によるサブタイプ別乳がん細胞における薬剤耐性遺伝子の検索

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（若手研究（B））

研究課題名：ラパチニブによる E 2 F 1 抑制を介した薬剤感受性制御メカニズムと至適併用薬の検討

5. 論文について

タイトル（和訳）

“ Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis”, Journal of the National Cancer Institute

（ネットワークメタアナリシスを用いた HER2 陽性乳がん術前療法の比較検討）

著者名：永山愛子、林田哲*、神野浩光、高橋麻衣子、関朋子、松本暁子、村田健、Hutan Ashrafian、Thanos Athanasiou、岡林剛史、北川雄光（*責任著者）

【用語解説】

注1：human epidermal growth factor receptor 2

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2。乳がん細胞の表面に位置し、細胞増殖・転移に関与する。

注2：分子標的治療薬

がん細胞の増殖や転移に必要な分子を特異的に阻害する薬剤。

注3：ネットワークメタ解析

メタ解析の一種で、複数の臨床試験の結果を合わせて解析し、治療法の比較における1試験よりも精度の高い結果を得る方法。

注4：治療完遂率

治療を中止することなく、予定通り治療薬を投与できた患者の割合。

注5：好中球減少

抗がん剤の投与により、血中の好中球の数が減少すること。重症の場合、細菌感染のリスクが増し、発熱などを引き起こしやすい。

注6：心毒性

抗がん剤による心臓の機能障害。

注7：皮疹

皮膚に出現する発疹など。

注8：オッズ比

ある事象の起こりやすさを2つの群で比較して示す統計学的な尺度。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部

外科学（一般・消化器）教室

林田 哲（はやしだ てつ）助教

TEL:03-5363-3802 FAX 03-3355-4707

E-mail: tetsu@z7.keio.jp

<http://keiosurg.umin.jp/ggs/index.html>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:富田、三船

〒160-8582 東京都新宿区信濃町3 5

TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612

E-mail:med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>