



## 世界で初めて化学療法を行わない場合のトラスツズマブ 単独療法の有効性を化学療法併用治療と比較して検証

### ハイライト

---

- 乳がん術後の患者さんを対象に世界で初めて化学療法を行わない場合のトラスツズマブ単独療法の有効性を化学療法併用治療と比較して検証しました。
  - トラスツズマブ単独療法は、化学療法併用治療と比較して、重篤な副作用が少なく、健康関連 Quality of Life (QoL: 生活の質) を良好に保つことができることがわかりました。主目的の無病生存率は、全体として再発した患者さんが予想よりも少なかったため、あらかじめ定めた統計学的な非劣性を証明するには至りませんでした。しかし化学療法を省略しても境界付き平均生存期間は、3年で1か月未満とわずかな差でした。
  - 化学療法に耐えられない、あるいは行う希望のない高齢(70才以上)のHER2陽性乳がん患者さんにとって、副作用が少なく良好な健康関連 QoL を維持できるトラスツズマブ単独療法を選択肢として提示することができます。
- 

愛知県がんセンター乳腺科部の澤木 正孝 医長らは、HER2<sup>+</sup>陽性乳がん術後患者に対するトラスツズマブ単独療法の有効性を、化学療法併用治療と比較して検証した結果を世界で初めて発表しました。

HER2陽性乳がんの標準治療は、化学療法(殺細胞性抗がん薬)とトラスツズマブの併用治療です。そのため何らかの事情で化学療法を行えない場合、トラスツズマブによる治療の機会を逸してしまうこととなります。特に高齢者のように化学療法が困難な患者さんに化学療法の毒性を伴うことなくトラスツズマブの有効性を示すことができれば臨床的に大きな意義があります。そこで本研究ではこの臨床的な課題にこたえるため、高齢者を対象に臨床試験を行いました。結果、トラスツズマブ単独療法は、化学療法併用治療と比較して重篤な副作用が少なく、健康関連QoL(生活の質)を良好に保つことができることがわかりました。主目的の無病生存期間は、全体として再発をきたした患者さんが予想よりも少なかったため、あらかじめ定めた統計学的な非劣性を証明するには至りませんでした。しかし化学療法を省略しても境界付き平均生存期間は、3年で1か月未満とわずかな差でした。化学療法に耐えられない、あるいは行う希望のない70才以上のHER2陽性乳がん患者さんにとって、副作用が少なく良好な健康関連QoLを維持できるトラスツズマブ単独療法を治療選択肢として提示する根拠ができました。

本研究の詳細は、Journal of Clinical Oncologyに2020年9月16日(現地時間)に掲載されます(インパクトファクター 32.956)。さらに本Journal全体の5%にあたる、臨床的に重要とみなされ世界にインパクトを与える論文として、'Rapid Communications'に選ばれました。

## 研究の背景

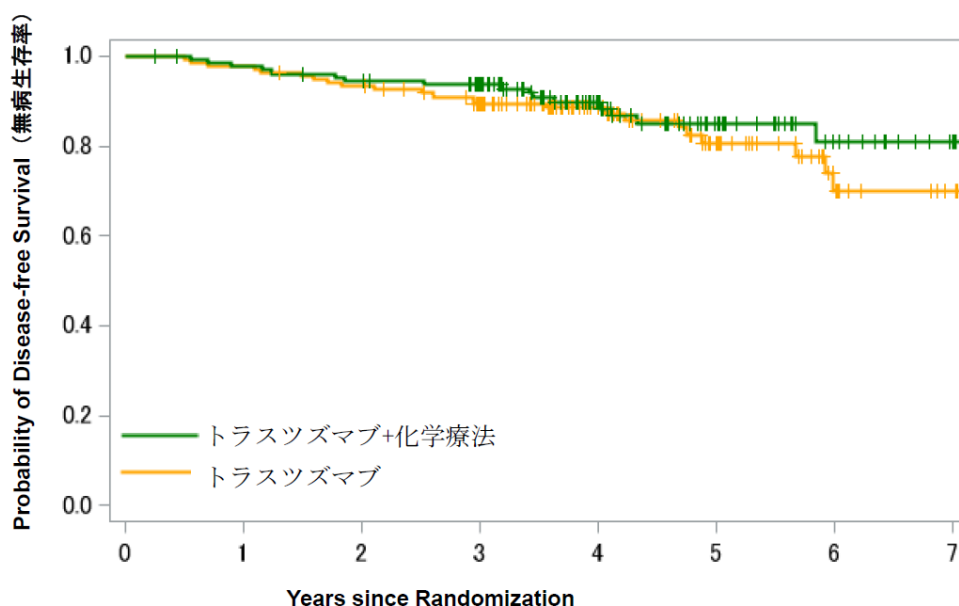
HER2 陽性乳がん術後の標準治療は、化学療法（殺細胞性抗がん薬）とトラスツズマブの併用治療です。トラスツズマブは、HER2 阻害薬という分子標的治療薬で、それだけでは副作用が少なく、化学療法のような脱毛、吐き気、白血球減少、貧血などがほとんどないことが特徴です。しかしトラスツズマブは化学療法と合わせた治療として有効性が証明されてきたため、トラスツズマブ単独でどの程度有効かはわかっていませんでした。そのため例えば高齢者が副作用を懸念して化学療法を避けたいという希望があった場合でも、トラスツズマブ単独の有効性は証明されていないため、「化学療法をしないのであれば無治療」とならざるを得なかったのです。すなわちトラスツズマブによる治療の機会を逸してしまうこととなります。化学療法の毒性を伴うことなくトラスツズマブの有効性を示すことができれば臨床的に大きな意義があります。この臨床的な課題にこたえるため、日本全国で 70 才以上の HER2 陽性乳がん患者さんを対象に 2009 年から臨床試験（RESPECT 試験）が開始されました。高齢者における治療の鍵は、効果と副作用とのバランスであり、他年齢とは異なる点として副作用で QoL の低下をきたす重みをより考慮する必要があるといわれています。そのため有効性に加え、安全性と QoL 調査を合わせて検証致しました。

## 研究内容と成果

70 才以上の HER2 陽性乳がん患者さん 275 人が登録され、化学療法＋トラスツズマブ併用療法群（併用群）、トラスツズマブ単剤療法（単独群）の 2 群に割り付けられました。患者さんの年齢中央値は 73.5 才（70～80 才まで登録）、病期 I: 43.6%、IIA: 41.7%、IIB: 13.5%、IIIA: 1.1% です。主目的である無病生存率（3 年時）は、単独群: 89.5%、併用群: 93.8%（ハザード比 1.36, 95% 信頼区間: 0.72-2.58,  $P=0.51$ ）でした。これは両群ともに再発した患者さんが予想よりも少なかったため、あらかじめ定めた統計学的な非劣性を証明するには至りませんでした。しかし化学療法を避けることで失われる生存期間である、境界付き平均生存期間 restricted mean survival (RMST)を副次的に計算すると、1 か月未満（0.39 ヶ月、95%信頼区間: 0.72-2.58,  $P=0.56$ ）とわずかでした。一方、副作用については、主なものは食思不振が単独群で 7.4%、併用群で 44.3% ( $P<0.0001$ )、脱毛が単独群で 2.2%、併用群で 71.7% ( $P<0.0001$ )でした。生活に支障のある副作用（グレード 3, 4）の出現率は、単独群で 11.9%、併用群で 29.8% ( $P=0.0003$ )でした。主なものは高血圧症（3.7% vs. 6.9%,  $P=0.043$ ）、倦怠感（0% vs. 6.1%,  $P<0.0001$ ）、嘔吐（0% vs. 3.1%,  $P<0.0001$ ）感覚性末梢神経障害（0% vs. 6.1%,  $P<0.0001$ ）等でした。また健康関連 QoL の低下率は、治療開始後 2 か月時の調査で単独群 31%、併用群 48% ( $P=0.016$ )、1 年時の調査で 19%、38% ( $P=0.009$ )と、併用群で低下した患者さんが多くみられました。健康関連 QoL の改善は、治療開始後 2 か月時の調査で単剤群 38%、併用群 15% ( $P<0.01$ )、1 年時の調査で 43%、25% ( $P=0.021$ )と、単剤群で多くが改善していました。1 年時の調査まで両群で差があり、3 年時の調査では差はありませんでした。

有効性に関する統計学的な仮説は証明できなかったため、化学療法とトラスツズマブ併用療法は標準治療のままです。しかし単独療法でも概ね予後は良好で、併用療法と比較して重篤な副作用

用と健康関連 QoL の低下が少なくその改善も早いと、総合的に判断すると化学療法を避けたい高齢者にとっては単独療法も選択肢とはなり得る、という結論です。



#### No. at Risk

Trastuzumab plus chemotherapy	131	126	121	112	64	38	19	6
Trastuzumab monotherapy	135	132	125	112	71	40	17	9

図 無病生存率. 術後 3 年時の無病生存率は、単独療法群で 89.5% (95%信頼区間 82.9 - 93.6%)、化学療法併用療法群:で 93.8% (95%信頼区間 87.9 - 96.8%)、(ハザード比 1.36, 95%信頼区間: 0.72-2.58, P=0.51)でした。「無病」とは、「再発・転移、新たな乳がんやその他のがんの発生、死亡」のないことを意味します。

### 今後の展望

本試験の結果、有効性と安全性、健康関連 QoL のバランスから、健康な高齢者については化学療法とトラスツズマブ併用療法を勧めるものの、脆弱 (フレイル) な高齢者や、何らかの理由で化学療法を受けられない患者さんに対して、トラスツズマブ単独療法を提示することが可能となりました。国際的には、本試験結果をもとに国際老年腫瘍学会の作成した治療ガイドラインにてトラスツズマブ単独療法を治療オプションとして提示されるに至りました<sup>1)</sup>。

高齢の患者さんにとって治療の副作用がどの程度に出現して、どのくらい QoL が落ちてしまうのか、それはどのくらいの期間続くのか、回復するのか、などの情報は治療を受ける側としては重要な情報となります。そのため本研究の副次的な解析として、化学療法の副作用の予測について、どのような患者さんに多く出現したのか、どのような患者さんに化学療法継続が難しかったのかを検証しています。具体的には、高齢者総合的機能評価を用い、治療を開始した頃の自立活動 (身の回りのことが自分でできるか)、併存症の有無 (高血圧など)、内服薬の数・種類、認知機能、精神状態 (うつ病や不安感)、体重の変動度などを複合的に解析し、副作用を予測し得る指標を作成しました (本試験にちなんで RESPECT モデルと言います)。この RESPECT モデルが

妥当かを検証するため、現在、前向きの研究としてこれから治療を受ける高齢の患者さんを登録しています。最終的には高齢の患者さんが化学療法を行う際に、RESPECT モデルをもとにどのような副作用がどの程度出現するのかを提示した上で過不足のない治療選択ができることを目標に研究を続けています。

1) Brain E, Caillet P, de Glas N, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. J Geriatr Oncol. 2019; 10: 1003-1013.

## 研究支援

公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業

## 用語解説

### 1) HER2

HER2 (human epithelial growth factor receptor type 2) はヒト上皮細胞増殖因子受容体遺伝子で、HER2 陽性乳がんは、がん細胞の増殖に関わる HER2 タンパクあるいは HER2 遺伝子を過剰にもっていることを意味します。

## 掲載論文

### 【タイトル】

Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients

### 【著者】

Masataka Sawaki, Naruto Taira, Yukari Uemura, Tsuyoshi Saito, Shinichi Baba, Kokoro Kobayashi, Hiroaki Kawashima, Michiko Tsuneizumi, Noriko Sagawa, Hiroko Bando, Masato Takahashi, Miki Yamaguchi, Tsutomu Takashima, Takahiro Nakayama, Masahiro Kashiwaba, Toshiro Mizuno, Yutaka Yamamoto, Hiroji Iwata, Takuya Kawahara, Yasuo Ohashi and Hirofumi Mukai

### 【掲載誌】

Journal of Clinical Oncology  
(インパクトファクター 32.956)

## 問合せ先

### <研究に関すること>

愛知県がんセンター 乳腺科部

医長

澤木 正孝

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111

E-mail : m-sawaki@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略課

細井、鈴木

Tel : 052-762-6111 (内線 2511)

Fax : 052-764-2963

E-mail : [kosuzuki@aichi-cc.jp](mailto:kosuzuki@aichi-cc.jp)