

## 【包 装】

タキソール注：5 mL（バクリタキセル30mg含有） 1バイアル  
16.7mL（バクリタキセル100mg含有） 1バイアル

## 【主要文献及び文献請求先】

### 主要文献

- 1) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 86, 1203 (1995)
- 2) 向瀬 英志 他：基礎と臨床, 28(3), 695 (1994)
- 3) 中名生 宏 他：基礎と臨床, 28(3), 707 (1994)
- 4) J.W.Harris, et al.: Cancer Research, 54, 5543 (1994)
- 5) D.S.Sonnichsen, et al.: J.Pharmacol. Exp. Ther., 275, 566 (1995)
- 6) R.C.Gaver, et al.: 社内資料 (1994)
- 7) R.Mayol, et al.: 社内資料 (1994)
- 8) R.C.Gaver, et al.: 社内資料 (1993)
- 9) 野田起一郎 他：癌と化学療法, 23(3), 317 (1996)
- 10) 吉瀬 洋行 他：新薬と臨床, 46(5), 487 (1997)
- 11) I.Sekine, et al.: Clin. Cancer Res., 2, 941 (1996)
- 12) 伊藤 良則 他：新薬と臨床, 46(5), 476 (1997)
- ※※13) 出口 鉄男：社内資料 (1999)
- ※※14) 大津 教：社内資料 (2000)
- ※※15) 坂田 優：社内資料 (2000)
- 16) E.Eisenbauer, et al.: 社内資料 (1992)
- 17) D.M.Namer, et al.: 社内資料 (1994)
- 18) W.C.Rose: Anticancer Drugs, 3, 311 (1992)
- 19) T.Yamori, et al.: Jpn.J.Cancer Res., 88, 1205 (1997)
- 20) T.Kubota, et al.: J.Surg. Oncol., 64, 115 (1997)
- 21) 吉崎 陽 他：日本癌治療学会誌, 30(5), 730 (1995)
- 22) 吉崎 陽 他：婦人科治療, 69(2), 234 (1994)
- 23) C.R.Fairchild: 社内資料 (1992)
- 24) C.R.Fairchild: 社内資料 (1993)
- ※※25) 矢守 隆夫 他：社内資料 (2000)
- 26) P.B.Schiff, et al.: Biochemistry, 20(11), 3247 (1981)
- 27) L.Wilson, et al.: Biochemistry, 24(19), 5254 (1985)
- 28) N.Kumar: J. Biol. Chem., 256(20), 10435 (1981)
- 29) J.Parness, et al.: J. Cell Biol., 91, 479 (1981)
- 30) P.B.Schiff, et al.: Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 77(3), 1561 (1980)

### 文献請求先

プリストル製薬株式会社 学術情報室  
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1  
(TEL) 03-5323-8355

®：登録商標



輸入販売元

プリストル製薬株式会社  
東京都新宿区西新宿6-5-1



日本標準商品分類番号  
874291

抗HER2<sup>h1</sup>ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

規制区分：指定医薬品  
要指示医薬品<sup>注2)</sup>  
貯法：2～8℃に保存すること  
使用期限：18ヶ月(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

# ハーセプチン<sup>®</sup> 注射用150

## Herceptin<sup>®</sup>

トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

承認番号 21300AMY00128000  
薬価収載 2001年6月  
販売開始 2001年6月

本剤は、ウシの脾臓由来成分を含む生産培地を用いて製造されたものです。ウシ成分を製造工程に使用しており、伝達性海綿状脳症(TSE)の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与するようお願いします(「重要な基本的注意」の項参照)。



### 【警告】

- 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(心駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。
  - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
  - 胸部へ放射線を照射中の患者
  - 心不全症状のある患者
  - 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
  - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
- 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、重度の肺障害等の副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、成人呼吸窮迫症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重症化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。
- 上記1、2の副作用が報告されているので、本剤は緊急時に十分な対応が可能な施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、使用上の注意等を遵守の上、投与すること。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。

重篤な心障害のある患者(【警告】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)

### 【組成・性状】

販売名	ハーセプチン注射用150	
有効成分	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	
含有量(1バイアル中)	150mg	
添加物	L-ヒスチジン	2.16mg
	L-塩酸ヒスチジン	3.36mg
	トレハロース	136.2mg
	ポリソルベート20	0.6mg
性状	白色～微黄色の塊	
剤形	注射剤(バイアル)	
溶解液	日局注射用水 7.2mL	
希釈液	日局生理食塩液 250mL	
日局注射用水7mLに溶解後の性状は下記のとおり		
pH : 5.8～6.4		
浸透圧: 55～70mOsm/kg		
容状: 澄明又はわずかにタンパク質特有の乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。		

### 【効能・効果】

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

### 【用法・用量】

- 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。
- 本剤の投与時には、添付の日局注射用水7.2mLにより溶解してトラスツズマブ21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに添付の日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する。

### 【体重あたりの換算式】

$$\text{初回 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 4 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\text{2回目以降 抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 2 \text{ (mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL)}}$$

(添付文書の末尾に、抜き取り量の目安を掲載しています。)

### 【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
  - 胸部へ放射線を照射中の患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]

注1) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型)  
注2) 注射-医師等の処方せん・指示により使用すること

- (3) 心不全症状のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (4) 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。または心不全等の心障害があらわれやすい。]
- (5) 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者[心不全等の心障害があらわれやすい。]
- (6) 安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者[重度のInfusion reactionがあらわれやすい(「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。]
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(心駆出率の変動を含む)を十分に観察すること(【原則禁忌】、「慎重投与」、「副作用」の項参照)。
- (2) 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction(症状：発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、疼痛、頭痛、咳、めまい、発疹、無力症等)が約40%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うこと(重度のInfusion reactionについては、「副作用」の項参照)。
- (3) 本剤の重篤な副作用の発現回避等を目的とした前投薬(抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等)に関する有用性は確立されていない。
- (4) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性が確立していない。
- (5) 現在迄に、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)をヒトに伝播したとの報告はない。また、本剤の製造工程において使用されるウシ脾臓含有培地成分は、米国農務省による検査済米国産ウシを用いて、ろ過処理により製造されている。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

3. 副作用

国内の承認時迄の調査18例において、副作用は14例(77.8%)に認められた。主な副作用は、発熱8例(44.4%)、嘔吐3例(16.7%)、悪寒3例(16.7%)、倦怠感3例(16.7%)等であった。

国外の臨床試験1,298例において認められた主な副作用は、発熱359例(27.7%)、悪寒359例(27.7%)、無力症257例(19.8%)、嘔気252例(19.4%)、疼痛165例(12.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 心障害(頻度不明)：心不全(症候：呼吸困難、起座呼吸、咳増加等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等)、心筋症、徐脈、心膜炎、心臓液貯留、肺浮腫、心原性ショック等が報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(心駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。

ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) 重度のInfusion reaction(頻度不明)：アナフィラキシー様症状、重度の肺障害等の副作用(呼吸不全、呼吸困難、低血圧、喘息、喘鳴、気管支痙攣、血管浮腫、肺炎、非心原性肺浮腫、胸水、頻脈、低酸素症、成人呼吸窮迫症候群等)があらわれることがある。このような症状は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者においてあらわれやすい。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、β-アゴニスト、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、このような患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

- 3) 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 4) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 腎糸球体症(頻度不明)：腎糸球体症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫(以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 敗血症(頻度不明)：敗血症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。(国内外の臨床試験1,316例の集計結果)

(頻度不明は※)

	10%以上又は頻度不明	2~10%未満	2%未満
精神神経系	無力症、頭痛、運動失調※、不全麻痺※	異常感覚、めまい、不眠	傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、ニューロパシー、思考異常
消化器	嘔気、嘔吐	下痢、腹痛、食欲不振、便秘、消化不良	—
循環器	—	血管拡張(潮紅、熱感、発赤)、頻脈	低血圧、動悸
呼吸器	—	呼吸困難、鼻炎、咳増加、鼻出血	喘息、咽喉炎、副鼻腔炎、胸水
血液	プロトロンビン減少※	—	—
皮膚	皮膚炎※	発疹、痒痒感、脱毛、爪疾患	発汗、疱疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹
腎臓	—	—	腎機能異常
その他	疼痛、疲労※	胸痛、背部痛、筋肉痛、末梢性浮腫、関節痛、骨痛	感染症、倦怠感、浮腫、顔部痛、難聴、尿路感染症

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているため、特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【動物実験(サル)において、胎盤通過(1、5、25mg/kg反復投与)が報告されているが、胎児への影響は報告されていない。】
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。【動物実験(サル)において、乳汁への移行(25mg/kg反復投与)が報告されている。】

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

- (1) 調製時
  - 1) 調製時には、添付の日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
  - 2) 溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。【本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。】
  - 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- (2) 投与時
  - 1) 他剤との混注をしないこと。
  - 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注をしないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告(921例中1例)があるが、当該症例において副作用は認められなかった。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

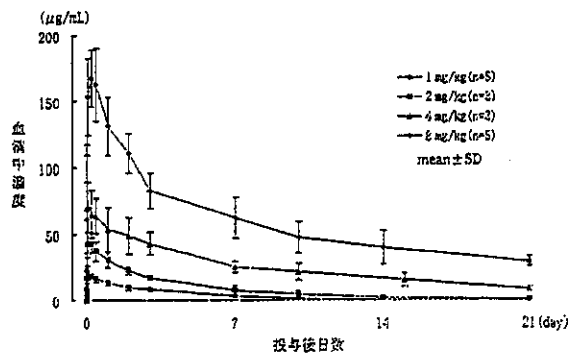
(日本人における成績)

1. 血中濃度

単回投与時<sup>1)</sup>

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8 mg/kg<sup>kg</sup>を90分間点滴静注したときの血中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血中からの消失は緩やかで、半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1 mg/kg<sup>kg</sup>では2.4日、8 mg/kg<sup>kg</sup>では5.5日であった。Cmaxは用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス(CL)は投与量の増加に伴って低下した。分布容積(Vd)では、投与量の増加に伴う変化は認められなかった。

図 単回投与後の血中濃度



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	症例数	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	Vd (mL/kg)
1 <sup>*)</sup>	5	19 ± 2.8	66 ± 15	2.4 ± 0.4	16 ± 3.8	55 ± 7.5
2	3	43 ± 8.5	154 ± 16	2.6 ± 0.7	13 ± 1.4	49 ± 12
4	3	72 ± 17	544 ± 68	5.9 ± 1.5	7.4 ± 1.0	63 ± 15
8 <sup>*)</sup>	5	177 ± 19	1,261 ± 330	5.5 ± 1.5	6.8 ± 2.4	51 ± 6.5

mean ± SD

※承認された用量は初回投与時 4 mg/kg、2回目以降 2 mg/kgである

反復投与時<sup>2)</sup>

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8 mg/kg<sup>kg</sup>を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低および最高血中濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の最低および最高血中濃度

投与量 (mg/kg)	症例数	Cmin (μg/mL)	Cmax (μg/mL)
1 <sup>*)</sup>	4	6.72 ± 0.869	26.7 ± 3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8 <sup>*)</sup>	4	200 ± 20.6	327 ± 41.6

1, 8mg/kg : mean ± SD

※承認された用量は初回投与時 4 mg/kg、2回目以降 2 mg/kgである

2. 分布・排泄<sup>3)</sup>

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1~8 mg/kg<sup>kg</sup>を90分間点滴静注したときの分布容積は、ほぼ血漿容量に相当した。また血清クリアランスは投与量の増加に伴い低下し、体内動態は非線形性を示した。投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった。

※承認された用量は初回投与時 4 mg/kg、2回目以降 2 mg/kgである

(外国人における成績(参考))<sup>4)</sup>

HER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回 4 mg/kg、2回目以降 2 mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed抗原(腫瘍から遊離したHER2細胞外領域)ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最小血中濃度は、低値を示す傾向が認められた。

(参考)動物実験の結果

1. 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、<sup>125</sup>I標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血中濃度とはほぼ同様の濃度で漸減した。<sup>5)</sup>血中放射能のほとんどはトラスツズマブであった。<sup>6)</sup>

妊娠サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(1、5、25mg/kg/回)したとき、胎児への移行が認められた。<sup>7)</sup>

2. 排泄

マウス(ICR系)に<sup>125</sup>I標識トラスツズマブ(10mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった。<sup>8)</sup>しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった。<sup>9)</sup>

サルにおいて本薬を週2回反復静脈内投与(25mg/kg/回)したとき、わずかに乳汁中への移行が認められた。<sup>9)</sup>

【臨床成績】

国内第1相臨床試験における評価対象症例18例の成績概要は以下のとおりであった。<sup>10)</sup>

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1 mg/kg*	—	—	—	1	4	1	6
2 mg/kg	—	—	1	—	2	—	3
4 mg/kg	—	1	—	—	2	—	3
8 mg/kg*	1	—	2	1	1	1	6
計	2(11.1)		3	2	9	2	18

NE: Not Evaluate 症例数(%)

\*承認された用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgである

上記18例における本剤の投与期間は1~10週(中央値:10週)であった。また、高齢者(65歳以上)への投与は行われなかった。

(外国人における成績)

国外における臨床試験成績概要は以下のとおりであった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

試験相	投与方法	症例数	抗腫瘍効果
第Ⅱ相	単独投与 <sup>1)</sup>	43	5(11.6)
	シスプラチン併用 <sup>1)</sup>	37	9(24.3)
第Ⅲ相	アントラサイクリン+シクロホスファミド併用 パクリタキセル併用 <sup>2)</sup>	143	80(55.9)
	単独投与 <sup>1)</sup>	92	38(41.3)
その他の 臨床試験	用量別単独投与 <sup>3)</sup>		
	初回4 mg/kg、維持量2 mg/kg	33	7(21.2)
	初回8 mg/kg*、維持量4 mg/kg*	29	8(27.5)
	既存の癌治療 <sup>4)</sup> 併用 <sup>1)</sup>	155	22(14.2)
	標準的癌化学療法併用 <sup>1)</sup>	154	5(3.2)

症例数(%)

注3)放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法

\*承認された用量は初回投与時4 mg/kg、2回目以降2 mg/kgである

第Ⅲ相試験において、本剤の投与期間は、化学療法併用群で1~131週(中央値:36週)、本剤単独投与群で1~181週(中央値:17週)であった。対象症例のうち、高齢者(65歳以上)は化学療法併用群で35例、本剤単独投与群で30例であった。病勢進行までの期間について本剤+化学療法併用群と化学療法単独群とを比較すると、中央値は、アントラサイクリン+シクロホスファミド併用群9.08ヶ月、パクリタキセル併用群6.87ヶ月であり、それぞれ化学療法単独の場合の6.48ヶ月、2.89ヶ月に比べ延長が認められた。さらにHER2過剰発現の程度別に病勢進行までの期間を比較すると、パクリタキセルとの併用において3+群7.1ヶ月、2+群5.3ヶ月、本剤単独投与において3+群3.3ヶ月、2+群1.9ヶ月と、いずれも3+群の方が2+群に比べ延長が認められた。

【薬効薬理】

ヒト癌遺伝子HER2の遺伝子産物であるHER2蛋白は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約185kDaの膜貫通型蛋白質である<sup>1)</sup>。ヒト乳癌細胞において、HER2の高発現が認められているものもある<sup>1)</sup>。HER2遺伝子を導入しHER2蛋白が高発現したヒト乳癌細胞MCF7では、親株に比べ腫瘍増殖速度の亢進が観察されている<sup>2)</sup>。

1. 抗腫瘍効果<sup>3), 2)</sup>

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌(MCF7-HER2、BT-474(細胞当たりのHER2レセプター数=1.0×10<sup>6</sup>))及び卵巣癌(CAOV3-HER2)\*に対し抗腫瘍効果が認められた。

MCF-7-HER2、CAOV3-HER2に対しては、総投与量3~100mg/kg(3回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1~30mg/kg(8~10回投与)の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1 mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された。

\*承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌である

2. 作用機序<sup>1), 2)</sup>

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞障害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発揮する。ヒトInterleukin-2で処置したヒト末梢血単核球を作用細胞として、Na<sup>24</sup>CrO<sub>4</sub>で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞:標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツズマブを添加し、4時間培養した(37℃、5%CO<sub>2</sub>)。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

ヒト乳癌上皮細胞184A1株(HER2発現レベル<sup>4)</sup>=0.3)

ヒト乳癌細胞MCF7株(HER2発現レベル=1.2)

ヒト大腸癌細胞COLO201株\*(HER2発現レベル=8.3)

ヒト胃癌細胞MKN7株\*(HER2発現レベル=16.7)

ヒト乳癌細胞SK-BR-3株(HER2発現レベル=33.0)

注4)ヒト乳癌上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値

その結果、いずれの作用細胞:標的細胞比率においても、細胞障害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ(作用細胞:標的細胞=25:1、12.5:1、6.25:1、3.13:1の時、それぞれR<sup>2</sup>=0.93、0.92、0.87、0.66)、トラスツズマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞障害活性を発揮することが示された。

また、ヒト乳癌細胞SK-BR-3(HER2高レベル発現株(細胞当たりのHER2レセプター数=9.0×10<sup>5</sup>))及びMCF7(HER2低レベル発現株細胞(細胞当たりのHER2レセプター数=2.2×10<sup>4</sup>))細胞を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した。この結果より、HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる。

ただし、HER2低発現の腫瘍株(MCF7)では、*in vitro*の試験において、トラスツズマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用(トラスツズマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた)は認められなかった。

\*承認された効能・効果は、HER2過剰発現が確認された転移性乳癌である

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:トラスツズマブ(遺伝子組換え)

(trastuzumab (genetical recombination))

構造式:アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

分子式:軽鎖(C<sub>102</sub>H<sub>162</sub>N<sub>27</sub>O<sub>33</sub>S<sub>6</sub>)

重鎖(C<sub>212</sub>H<sub>327</sub>N<sub>57</sub>O<sub>71</sub>S<sub>14</sub>)

分子量:148,000

【取扱い上の注意】

投与時に、患者の体温低下を避けるために、本剤及び添付の溶解液、希釈液は冷蔵庫より取り出し、数分間室温に放置したのち使用すること。

【承認条件】

本薬品に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

ハーセプチン注射用150:1バイアル  
日局注射用水1アンブル(7.2mL)及び  
日局生理食塩液1ポトル(250mL) 添付



## 【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1~17) 社内資料  
18) Coussens, L., et al. : Science 230 : 1132, 1985 [HER0277]  
19) Lewis, G. D., et al. : Cancer Immunol. Immunother.  
37 : 255, 1993 [HER0038]  
20) Pietras, R. J., et al. : Oncogene 17 : 2235, 1998 [HER0054]  
21) Baselga, J., et al. : Cancer Res. 58 : 2825, 1998 [HER0030]  
22~23) 社内資料

## 【文献請求先】

日本ロシュ株式会社 医薬品情報センター  
〒105-8532 東京都港区芝2-6-1  
TEL 0120-642-644  
FAX 0120-642-645

〔下記にて最新添付文書を入手できます。〕

1. 日本ロシュFAX情報BOX  
TEL 0120-642-643  
最新添付文書BOX番号 881471
2. インターネットホームページ  
<http://www.nipponroche.co.jp/phmenu.html>  
「製品学術情報」内の当該製品欄をご参照下さい(登録制)。

(参考)

溶解後バイアルからの抜き取り量(mL)の目安

体 重(kg)	初 回(mL)	2回目以降(mL)
35	6.7	3.3
40	7.6	3.8
45	8.6	4.3
50	9.5	4.8
55	10.5	5.2
60	11.4	5.7
65	12.4	6.2
70	13.3	6.7
75	14.3	7.1



製造・販売

日本ロシュ株式会社  
東京都港区芝2-6-1

®登録商標

350010401A

高齢者の原発性乳癌に対する  
パクリタキセル週1回±トラスツズマブ  
投与による  
術前化学療法の新II相試験  
附随研究  
「DNAアレイによる原発性乳癌の  
術前化学療法における抗癌剤感受性  
決定遺伝子の検索」

研究代表者

藤原康弘

国立がんセンター中央病院 内科

連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511

FAX：03-3542-3815

E-mail：yfujiwar@nml.go.jp

試験計画書第1案作成

平成14年8月16日

試験計画書第2案作成

平成14年10月17日

国立がんセンターIRB承認

平成15年1月31日

## 目次

1. 研究の意義 .....	3
2. 研究の目的 .....	4
3. 提供者の選択 .....	4
4. 研究方法 .....	4
5. 予想される結果および危険 .....	7
6. 提供者によるインフォームドコンセント.....	8
7. 検体等の保存および廃棄.....	8
8. 個人識別情報の管理と匿名化の方法 .....	8
9. 説明・同意文書.....	9
10. 遺伝情報の開示に関する考え方 .....	9
11. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制.....	9
12. 本研究の grant support について .....	9
13. 研究結果の発表.....	9
14. 研究組織および研究責任者 .....	10
15. 参考文献.....	11
添付 説明同意文書	
添付 Custom ATLAS array 遺伝子一覧	



## 1. 研究の意義

臨床試験により得られたエビデンスでは、原発性乳癌に対する初期治療として、大多数の患者群には何らかの術後補助化学療法が推奨されている<sup>1,2</sup>。一方で、既存の予後分類による術後補助化学療法の選択法では、補助化学療法を施行しなくても長期生存が期待できる、多くの患者に対して over-treatment が施されていることになる<sup>3</sup>。長期生存に伴い、術後化学療法の晩期毒性（二次癌、不妊、認知障害、易疲労感など）が問題となってきており、抗癌剤感受性に基づいた tailored chemotherapy の開発は、急務であるといえる。

原発性乳癌に対する術前化学療法は大規模な臨床試験において術後化学療法と同等の再発抑制効果があることが証明されている<sup>4,5</sup>。術前化学療法により病理学的完全寛解 (pathological complete response, 以下 pCR) を得られた患者群は予後良好とされ、本試験を含め pCR 率の向上を目指したレジメンの開発が世界的に行われている。術前化学療法は in vivo で薬剤感受性を検討する系として最適であるが、今のところ pCR を的確に予測する因子またはその組み合わせは知られてない。pCR を前もって正確に予測することができれば、手術など侵襲的で乳房の整容性を損なう治療法を回避できる可能性がある。

cDNA array は、検体より抽出した RNA の蛍光あるいは RI 標識した cDNA を、array 上に配置させた target DNA と hybridization させることにより、検体と target との DNA の発現量の差から、数百〜数万個の遺伝子の発現パターンを一度に包括的に解析することを可能にした新しい技術である。近年の欧米からの報告では、乳癌原発巣における遺伝子発現プロファイルが予後予測に有用である可能性が示唆された<sup>6,7</sup>。cDNA array を用いた in vivo の抗癌剤の効果予測に関しては、食道癌の術前化学療法においてその有用性が示唆されている<sup>8</sup>が、乳癌領域では術前・術後薬物療法の効果予測に関する cDNA array の有用性についての報告はまだない。

また、最近では薬物代謝に関わる遺伝子の発現を解析し、その発現の程度により薬剤の投与量を調整し、有害事象を軽減することも試みられている<sup>9</sup>。

以上より、cDNA array により、治療効果と有害事象の発現の程度に関わる複数の遺伝子を検索することにより、将来、個別の症例に応じた有効性がより高く、より有害事象の程度が軽度な治療を選択することが可能となることが予想される。

本研究は、国立がんセンター中央病院 乳腺グループの院内研究である高齢者の原発性乳癌に対するパクリタキセル週1回±トラスツズマブ投与による術前化学療法の第II相試験（国立がんセンター倫理審査委員会へ承認審査中）の附随研究である。術前化学療法として一定のプロトコール治療が行われた患者より、化学療法前後に採取した腫瘍組織について、薬剤感受性・耐性に関与すると考えられる custom cDNA filter array による解析を行い、病理学的抗腫瘍効果や有害事象等との対比を行うことにより、原発性乳癌の初期治療の個別化、最適化を目指す探索的研究である。

なお、本研究は RNA を用いて遺伝子発現を解析するため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理的指針<sup>10</sup>の適応範囲外であり、本指針には準拠していない。

## 2. 研究の目的

本研究では以下の項目について検討する。

- a. cDNA filter array を用いた乳癌術前化学療法の pCR 予測因子となりうる遺伝子発現プロファイルの検索。
- b. DNA 発現プロファイルと既知の予後・予測因子との相関  
検討する予後・予測因子（当院ではルーチン検査として病理組織学的評価を行っている）： 組織学的異型度、核異型度、mitotic index、estrogen receptor, progesterone receptor, HER2-neu, p53, Ki67
- c. 化学療法前後における DNA 発現プロファイルの変化による薬力学的評価 (Herceptin を含む)
- d. DNA 発現プロファイルと薬物有害事象の発現との相関

## 3. 提供者の選択

対象は高齢者の原発性乳癌に対するパクリタキセル週1回±トラスツズマブ投与による術前化学療法の第 II 相試験に参加する患者のうち、本研究に参加することへのインフォームドコンセントを取得し得た患者とする。

## 4. 研究方法

### 1) 研究期間

2002 年 10 月より 1 年間（予定症例数 40 例）

### 2) 試料の種類・量

術前化学療法症例においては、初回化学療法施行前のルーチン検査として、乳癌原発巣より core needle biopsy (CNB) 標本 (14-16G、22mm 長) を 3 本採取する。本研究の参加に同意を取得できた症例においては、同時に microarray 用に CNB 標本を 2 本採取する。CNB は手技に習熟した担当医が、安全かつ確実に施行するものであり、2 本追加することによる提供者への身体的影響はほとんどない。またプロトコール治療施行後には、同じ患者の治療のために施行される手術時の新鮮手術標本より、残存腫瘍組織 (pCR 例以外) 及び正常乳腺組織を各 100-500mg ずつ採取する。

また第1回化学療法施行時および入院日に各10mLの静脈血採血を行なう。

\* 末梢血の単核球をCNB施行時および入院日に採取する目的について

本研究の主目的は腫瘍組織での治療効果の薬力学的評価にある。しかし治療前の検体では、組織型が原因で細胞成分が少ない、あるいは採取できたつもりでも腫瘍成分が含まれていない、治療後の検体では腫瘍消失・縮小により検体の量が不十分である、など目的とする評価を行えない可能性がある。また厳密には、治療前のコントロールとして術前化学療法前の正常乳腺組織を用いるべきであるが、治療前に正常乳腺組織を採取することは倫理的に不可能である。一方、末梢血単核球は、比較的確実に検体の採取が実施可能であり、原発巣における薬物投与前後の遺伝子発現変動の評価としては不十分であるが、その遺伝子発現がある程度腫瘍細胞での変化を反映する予想されるため、サロゲート組織として前後サンプルの変化を評価するのは適切であると考えられる。以上より末梢血単核球をCNB施行時と化学療法終了後の手術目的入院時に末梢血単核球の採取を行うものとする。

### 3) 検体の保存方法

採取されたCNB及び手術検体はRNA stabilization reagentを直ちに加え室温で24時間浸透後、ISOGENで処理する。やむを得ず保存する場合は、室温浸透後、そのまま $-20^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存する。

一方、CNB施行時および手術日採取された血液はLymphocyte Separation Medium (LSN<sup>®</sup>, ICN Biochemical Inc.) 処置により末梢血単核球層を分離し、ISOGENを加え、同日RNA抽出し70%エタノールで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存する。

組織試料保存チューブには、検体の種類、採取日・時刻、研究プロトコル番号、提供者識別番号を記入する。

### 4) RNAの増幅と処置

国立がんセンター研究所 薬効試験部 西尾らにより、上記試料より抽出したtotal RNA(100-1000ng)より、T7 RNA増幅法を用いてRNAを検体採取後1週間以内に増幅する。RNA→DNA→RNAの増幅サイクルは2回繰り返し、50 $\mu\text{g}$ 以上のRNAを得る。cDNA probeを作成し、Custom Atlas<sup>™</sup> Array(CLONTECH社)を用いて遺伝子解析を行う。反応水はRnase free(DPEC処理済)のものを用い、RNAは必ず70%エタノールにて保存する。

高齢者の原発性乳がんに対するパクリタキセル週 1 回±トラスツズマブ投与による術前化学療法第 II 相試験 附随研究

「DNA アレイによる原発性乳がんの術前化学療法における抗がん剤感受性決定遺伝子の検索」  
同意書

私は高齢者の原発性乳がんに対するパクリタキセル週 1 回±トラスツズマブ投与による術前化学療法第 II 相試験の附随研究「DNA アレイによる原発性乳がんの術前化学療法における抗がん剤感受性決定遺伝子の検索」について、担当医師より以下の項目について文書を用いた説明を受け、十分理解いたしましたので、研究への参加に同意します。

- ① 研究の意義
- ② 研究の目的
- ③ 研究の方法
- ④ 予想される結果と不利益
- ⑤ 研究参加の同意は私の自由意志にもとづくこと
- ⑥ 同意の撤回について
- ⑦ プライバシーの保護と研究結果の発表について
- ⑧ 研究計画書や資料の閲覧について
- ⑨ 検体の保存について（将来乳がん治療に関わる研究目的に利用するためご提供いただいた検体を保存いたします。）
- ⑩ 研究組織および責任者
- ⑪ 問い合わせ先

ご提供いただいた血液や乳がん組織の保存について、

- 同意する  
 同意しない

平成 年 月 日

氏名 \_\_\_\_\_

私は高齢者の原発性乳がんに対するパクリタキセル週 1 回±トラスツズマブ投与による術前化学療法第 II 相試験の附随研究「DNA アレイによる原発性乳がんの術前化学療法における抗がん剤感受性決定遺伝子の検索」について、上記事項につき文書を用いて説明を行いました。

平成 年 月 日

説明医師 氏名 \_\_\_\_\_

# 本研究の流れ

乳がんに対する  
針生検  
(合計5本)



抗がん剤による術前化学療法  
パクリタキセル±トラスツズマブ(週1回) x 12コース



乳がんに対する  
切除手術



治療方針決定のための  
病理学的検査(3本)  
2本を遺伝子解析へ



初回抗がん剤治療前に10mLの採血  
リンパ球を遺伝子解析へ



手術目的の入院時に10mLの採血  
単核球および手術にて切除  
された乳がん、正常乳腺組織を  
遺伝子解析へ



術前化学療法後の乳がんのしこりに対する治療効果および  
抗がん剤治療による副作用の程度と治療前後の遺伝子の  
変化(乳がん組織およびリンパ球)との関連の検討を行います。

## 5) 測定項目

三菱化学安全科学研究所 関島らにより増幅した RNA から 32P でラベルした cDNA プローブを作成し、Custom ATLAS™ Array (Clontech 社) にハイブリダイズさせる。本 array は、薬剤感受性に関与する可能性のあるヒト癌に関連の深い 775 種類の遺伝子をスポットした filter array である。(array 上の遺伝子は別途添付) BAS system (FUJIFILM 社) により各スポットのシグナル強度を数値化する。

## 6) 解析

国立がんセンター研究所 薬効試験部 西尾ら、および東京大学大学院医学系研究科健康化学 大橋らにより、腫瘍縮小効果および有害事象の程度と、化学療法施行前の乳癌組織および末梢血リンパ球の遺伝子発現量との関係を、多変量解析をベースにした統計学手法 (クラスタリング、Q-Q プロット、Bi-プロット解析) を用いて解析し、臨床像を予測する遺伝子を選択する。また化学療法前後の遺伝子発現を比較し、遺伝子発現に及ぼす薬力学的効果の検討も行う。

### a) 乳癌術前化学療法の pCR 予測因子となりうる遺伝子群、および薬物有害事象を予測する遺伝子群の選択

(用いる検体) 化学療法施行前の乳癌組織、末梢血リンパ球

825 個の乳癌組織の遺伝子発現値を用いて主成分解析をおこない、臨床像と解析結果を比較し、臨床効果、有害事象を反映する主成分を見出し、遺伝子を選択する。選択された遺伝子については、既知の予後予測因子との相関を検討する。またリンパ球の遺伝子発現値、および両組織を併せた発現値を用いた同解析を行い、各主成分の意味付けを、臨床像と比較して行う。この解析から、リンパ球の、化学療法の感受性、有害事象予測のサロゲート組織としての可能性についても検討する。

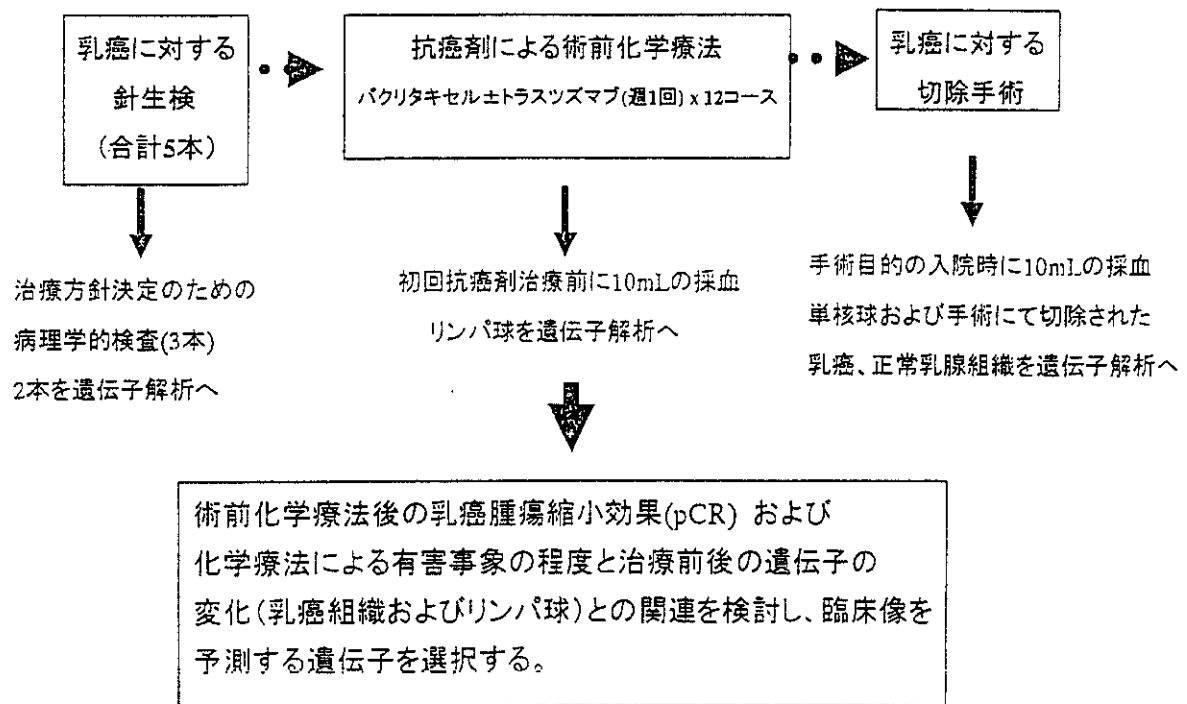
### b) 化学療法前後の遺伝子発現変化による薬力学的評価

(用いる検体) 化学療法施行前後の乳癌組織、末梢血リンパ球、

化学療法施行後の正常乳腺組織 (化学療法施行前の検体があるときのみ)

化学療法施行前後の遺伝子発現値を用いて Q-Q plot 解析を行い、薬剤が遺伝子発現に影響を及ぼしたかを検証する。また同解析法を用いて、どの遺伝子カテゴリーが最も薬剤の影響を受けるかを見出す。併せて癌組織と、リンパ球の薬剤反応性の違いも検討する。その後主成分解析を行い、薬剤によって最も影響を受ける遺伝子を選択し、この際 Herceptin の薬力学的作用に特異的と考えられる遺伝子の選択も試みる。可能であれば、a) で選択された遺伝子の、化学療法後の発現変化についても検討する。

## 本研究の流れ



## 5. 予想される結果および危険

本研究の主たる目的は腫瘍の術前化学療法(高齢者の原発性乳癌に対するパクリタキセル週1回±トラスツズマブ)に対する感受性予測に関わる遺伝子情報の検索である。術前化学療法によるpCRを予測することができれば、将来乳がん初期治療において、切除手術の省略や、予後因子や薬剤感受性に応じた術前・術後化学療法のレジメンの選択など、治療の個別化が実現されることが期待される。

本研究に用いるcDNA arrayはヒト癌との関連性が高い遺伝子を選択し作成されたフィルターアレイで、各遺伝子の発現量を半定量的に解析するものである。したがって特定の遺伝子変異を検出する性質のものではなくゲノム解析にはあたらない。また本研究による提供者の遺伝子発現解析結果が外部に漏洩したとしても、提供者およびその家族が社会的差別を受ける可能性や、精神的・心理的不利益を蒙る可能性はない。また本研究は探索的なものであり、現時点で本研究による解析結果をもって治療方法が変更されることはない。

## 6. 提供者によるインフォームドコンセント

研究責任者または研究担当者は提供者に対し、本研究の意義、目的、方法、予想される結果、提供者が蒙る可能性のある不利益、資料の保存及び使用方法などについて、十分な説明を行い、文書による同意を取得する。

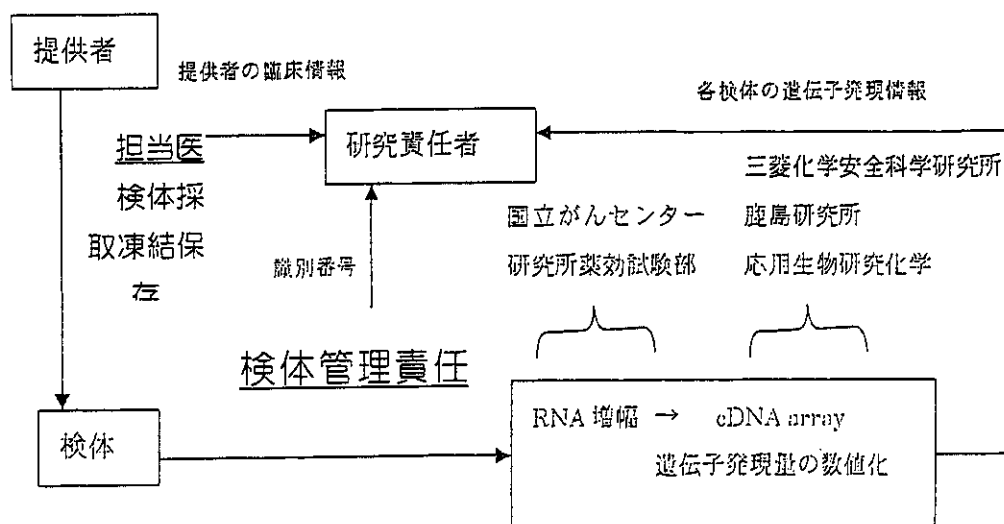
提供者は自らが与えた同意について、随時、不利益を受けることなく撤回することができる。研究責任者は提供者から同意の撤回があった場合には、当該提供者に関する資料や結果を廃棄する。ただし、すでに結果が公表されている場合には、研究結果については廃棄しなくてもよい。

## 7. 検体等の保存および廃棄

研究期間中は研究実施担当者が研究実施機関である国立がんセンター中央病院内研究支援施設内の冷凍庫内に保管する。提供者の同意が得られた場合には、更なる遺伝子研究の貴重な資源として、研究期間終了後も同所に保管する。ただし、更なる遺伝子研究の目的は乳癌の化学療法の効果や有害事象に関連した遺伝子の研究に限定したものである。提供者との同意事項により試料を廃棄する場合には、しかるべき破壊処理を施した後、廃棄する。

## 8. 個人識別情報の管理と匿名化の方法

保存した検体は一定数に達したのち、検体管理責任者が検体識別番号により符号化する。符号化された検体は研究支援施設内でRNAの増幅およびcDNA arrayとのハイブリダイゼーションを行い、測定機関(三菱化学安全研究所 鹿島研究所)に搬入する。症例・符号対照表は、国立がんセンター中央病院乳腺内科の検体管理責任者により厳重に保管するものとし、RNAの増幅やcDNA array測定の担当者には個人を特定するような臨床情報は伝えない。





## 9. 説明・同意文書

説明同意文書は本研究計画書に添付する。説明・同意文書は原本を診療記録へ保管する。また、コピーを患者本人へ手渡す。

## 10. 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究は得られる遺伝情報が提供者の状態を評価するための情報として精度や確実性に欠く可能性があり、原則として提供者に解析結果は開示しない。ただし、提供者本人が開示を希望する場合には、情報の精度や確実性に留意し、説明する。提供者本人の同意がない場合には、提供者以外の人に対し情報は開示しない。

## 11. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

本研究の位置付けは、腫瘍組織における抗癌剤感受性・耐性に関する探索的研究の段階にあり、遺伝子カウンセリングの対象とならない。

## 12. 本研究の grant support について

平成 14 年度厚生労働省科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）（研究代表者：藤原康弘 研究課題名：cDNA アレイを用いた新しい乳癌治療体系の構築（H14-トキシコ-007））（平成 14 年 7 月 22 日承認）により本研究は support される。

## 13. 研究結果の発表

試験終了後に遺伝子発現プロファイルの解析を行い、研究結果を公表する。

公表は研究代表者、あるいは試験担当医師がしかるべき英語論文発表及び学会発表の形で発表する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。

#### 1.4. 研究組織および研究責任者

##### 研究責任者

国立がんセンター中央病院 内科：藤原康弘

##### 共同研究者

国立がんセンター研究所 薬効試験部：西尾和人

国立がんセンター中央病院 内科：渡辺 亨

東京大学大学院 医学系研究科健康科学：大橋靖雄

(株)三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所 応用生物化学研究化学：関島 勝

##### 研究協力者

国立がんセンター中央病院 内科：勝俣範之

安藤正志（検体管理責任者）

チーフレジデント：清水千佳子

山中康弘

徳永伸也

河野 勤

国立がんセンター中央病院 外科：福富隆志

木下貴之

---

## 15. 参考文献

- <sup>1</sup> Eifel P et al. National institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 93, 979-989, 2001.
- <sup>2</sup> Goldhirsch A et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J ClinOncol 19, 3817-3827, 2001.
- <sup>3</sup> Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 352, 930-42, 1998.
- <sup>4</sup> Fisher B et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 15, 2483-2493, 1997.
- <sup>5</sup> Hage JA, Velde CJH, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902, J Clin Oncol 19, 4224-4237, 2001
- <sup>6</sup> Van' t Veer LJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 415, 530-536, 2002.
- <sup>7</sup> Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS 98, 10869-10874, 2001.
- <sup>8</sup> Kihara C, Tsunoda T, Tanaka T et al. Prediction of sensitivity of esophageal tumors to adjuvant chemotherapy by cDNA microarray analysis of gene expression profiles. Cancer Res 61, 6474-6479, 2001.
- <sup>9</sup> Evans WE, Yi HY, Bomgaars L, et al. Preponderance of Thiopurine S-Methyltransferase Deficiency and Heterozygosity Among Patients Intolerant to Mercaptopurine or Azathioprine. J Clin Oncol 19, 2293-2301, 2001
- <sup>10</sup> 文部科学省、厚生労働省、経済産業省。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針ホームページ(URL: <http://www2.nml.go.jp/elsi/>)

高齢者の原発性乳がんに対するパクリタキセル週 1 回±トラスツズマブ投与  
による術前化学療法第Ⅱ相試験

附随研究

「DNA アレイによる原発性乳がんの術前化学療法における抗がん剤感受性  
決定遺伝子の検討」

説明文書

《個別化医療を目指して》

現在、乳がんの初期治療はしこりの大きさや性質などに応じて手術とホルモン剤や抗がん剤などの内科的な治療の組み合わせで行うことが標準になっています。それは大勢の患者さんの参加した臨床試験の結果によって、再発リスクの高い患者さんへの術前・術後のお薬の治療が再発予防に有効であることが証明されてきたからです。

しかし、患者さん一人一人について考えるとき、例えばAさんは抗がん剤が非常によく効いて手術のときに細胞がひとつも残っていなかったのも手術は不要だったかもしれない、Bさんでは再発するまでの期間を延ばす効果はあったかもしれない、Cさんは手術だけで十分再発しなかったかもしれない、またDさんは抗がん剤にはまったく再発予防効果がなくて副作用ばかり強かった、などいろいろな状況が考えられます。現在の科学では抗がん剤の効きやすさ、効きにくさ、および抗がん剤などのお薬の治療による副作用を正確に予測することはできませんが、もしそれを前もって知ることができれば、患者さん個人個人に応じて安全で有効性の高い治療を提供できるようになると考えられます。こうした治療法は個別化医療といわれ、21世紀の究極のがん治療として、全世界的に先端的な研究への取り組みが始まったところです。

遺伝子とは、染色体中に一定の順序で配列されて、各々一つずつの遺伝子の特徴となる性質を決定し、両親から子孫へ、細胞から細胞へと伝えられる遺伝因子です。遺伝子の本体は、多くの場合、DNA（デオキシリボ核酸）であり、DNAの配列の小単位によって特定の性質を発現したり、調節したりする情報が伝えられます。抗がん剤の効きやすさ、効きにくさは、がんの組織での遺伝子の働きの程度によって決まっていることが予想されています。遺伝子とは生物の構造や機能に関する情報をのせた最小の単位であり、ヒトには約20,000 - 30,000 個の遺伝子があると報告されています。多数の遺伝子をいちどに解析する方法はありませんでした。しかし、近年 cDNA マイクロアレイという新しい技術の導入とコンピュータ技術の発達により、数百から数万の遺伝子の解析をいっぺんに行うことが可能になりました。また、最近ではあるお薬の治療による副作用の程度と遺伝子の関係を調べる研究が行われています。

私たちはこの手法を用いて、様々な遺伝子を解析し、抗がん剤の効果および副作用を予測できるようになり、将来乳がんにかかる患者さんに、より安全で有効な治療を提供することができるようになるのではないかと考えています。この研究はその第一歩として大変