

つのテーマに関して提言がなされております。その中で最も強調されていることが、バイオマーカーの有効利用で、その次に言われていることが臨床試験の合理化です。これは、基礎研究の進歩に比べると臨床研究は旧態依然としていて進歩が少なく、非合理的な進め方がされているためと言えます。それ以外にもいくつかのポイントが提言されておりますが、バイオマーカーを有効利用して臨床開発を合理化することによって確率を高めることがSTAKEHOLDER（患者・医療関係者・製薬企業）にとって重要であることが認識されつつあり、近年、非常に注目されております。バイオマーカーを有効利用することによって、薬剤に感受性が非常に高い患者さんを集めて治療することが可能となりますし、裏返せば思惑を蒙らない患者さんに投与しないで済みますし、あるいは有効性を高めるのに最適な投与スケジュールを決めたりすることが可能になってくるであろう、といった将来性も注目されている理由です。

鶴尾——アメリカではFDAが最初のスタートであったということですが、アメリカでは応用を含めて、新薬の研究開発において使っていくというのは明白になっていて、実行されているということですね。

塩津——はい。バイオマーカー研究はアメリカで先行していると言えます。私の所属する協和発酵ではバイオマーカーを活用しながら、新規メカニズムの抗がん剤を開発しています。具体的にはFLT3キナーゼ阻害剤（KW-2449）やHsp90拮抗薬（KW-2478）や抗CCR4抗体（KW-0761）などといった分子標的薬の治療において、バイオマーカーを使って患者さんを選択したり、薬剤が患者さんの体内で作用していることを指標に、臨床試験を進めております。

薬効を予測するバイオマーカー

鶴尾——バイオマーカーにはいろいろな側面からのアプローチの方法があると思いますが、一番重要なのは薬効です。薬効を予測するバイオマーカー、いわゆるefficacyバイオマーカーというものがあると思います。これは先ほどもお話があったと思いますが、その延長上でいろいろなバイオマーカーが研究されていると思います。最初に薬効を予測するバイオマーカーについて各論的にお話を伺いたしたいと思います。まずは、チロシンキナーゼ阻害剤ですが、この領域の薬が非常に多く開発されております。そのバイオマーカーについて西尾先生に解説していただきたいと思っております。

西尾——チロシンキナーゼ阻害剤には、腫瘍を標的とするものと、血管新生の小分子化合物があります。ここでは腫瘍を標的とするもの、いわゆるEGFR（epidermal growth factor receptor）に対するチロシンキナー

ゼ阻害剤、あるいはc-kit等に対するメシル酸イマチニブといった薬剤に対するマーカーが念頭にあると思います。肺がんに対してEGFR-TKI（EGFR-tyrosine kinase inhibitor）、ゲフィチニブ、あるいはエルロチニブ等がありますが、当初はバイオマーカーははっきりしませんでした。EGFRを標的としていますので、EGFRの発現量、あるいはリン酸化の状態を免疫染色で見て、それらと効果との関係を見てきました。その後、2004年にEGFRの遺伝子変異、あるいはメシル酸イマチニブに関してはc-kitの遺伝子変異が明らかになり、それは腫瘍特異的、いわゆる体細胞変異で、そういったものが感受性と強く関係することがわかってまいりました。例えばゲフィチニブの場合、EGFRの変異のある肺がんにおきましては約80%の奏効率を示すという事例があり、強力な効果予測バイオマーカーであるということがわかりました。現在このようなマーカーを用いていかに患者さんを選択していくかという方向で、臨床的にも考えられていると思っております。もう一つ重要な点は、メシル酸イマチニブ、あるいはEGFR-TKIの例にありますように、新たな変異が起こることによって耐性になる、すなわち遺伝子の変異が、高い感受性のみならず耐性にも関わっているということもあります。それは耐性のマーカーでありませんが、メカニズムが明確で耐性になったものに対して効果を表そうという新たな戦略が、創薬の分野でもなされております。実際、例えばメシル酸イマチニブに対する耐性を克服するような次世代のkinase inhibitor、あるいはゲフィチニブ、エルロチニブの耐性を克服するような薬というものが臨床的にも開発される時代になってきていると思っております。

鶴尾——この研究で、ヒトの細胞レベルでDNAに変異があることが高感受性につながるということがクリアに証明されましたが、日本で先行してできなかったことを非常に残念に思います。私も同じような研究をしておりましたが、発表されたデータが非常にきれいなデータなので驚かされました。先ほどおっしゃったように、変異が場合によっては耐性に結びつくということから新しい薬を開発する動きがあります。これは大きな動きであり、サイエンスという面からも非常にきれいにストーリーができつつあると思います。もう一つ新しい分子薬剤として注目されているものに血管新生阻害剤があります。これもいろいろなバイオマーカーが研究されつつあり、新しい薬の開発アプローチというものがあると思いますが、いかがでしょうか？

西尾——我が国でベバシズマブが上市されて臨床的に使えるようになったこと、あるいはたくさんの血管新生阻害剤が開発中であるということで、当然我が国においてもバイオマーカー研究の必要性が叫ばれています。しかし、海外において、ものすごく進んでいるか

という、そうでもないような気がいたします。それは何故かと考えてみますと、先ほどのチロシンキナーゼ阻害剤の効果予測のマーカーを遺伝子変異で予測できるというのは腫瘍での体細胞変異でありまして、一方、血管新生阻害剤の相手をしているのは腫瘍血管です。腫瘍そのものを相手にしているのではなくて、正常細胞からなる血管・微小環境といったものの変化の中で感受性を明確に示すバイオマーカーを探すのはなかなか難しいというのが前提にあります。一般的には血管密度を測定したり、あるいはmolecular imagingで血管の状態、腫瘍の状態を把握しよう、その代理マーカーとして血管新生に関係するようなケモカインやサイトカインといったようなもの、あるいは血管の状態を反映するような、例えば低酸素で誘導される因子を見ようといった探索的なアプローチが進んでいるということでもあります。このような研究が盛んですが、臨床上で患者さんのお薬の選択に使えるようなマーカーは、これからでてくると認識しております。そして、流血中の末梢血の細胞を使ったアプローチは臨床上使いやすいという観点から、今非常に注目されている血管新生のバイオマーカーの一つと考えております。

鶴尾——血管新生というのは実際に成功した分子標的薬剤があるということで非常に注目されております。

しかし、おっしゃるように内皮細胞以外に間質などいろいろな問題があります。組織のmicrobial environmentが絡んでいるということで、研究として未熟な段階にあるという理解でよろしいでしょうか。

西尾——その通りです。言い忘れましたが、臨床的なマーカーといいますが、例えばペバシズマブといった血管新生

の薬と抗がん剤との併用で効果があるという点が特徴的ですので、併用効果があるものとないものを区別するようなバイオマーカーといった側面からのアプローチも必要と考えています。

鶴尾——基礎的にはそういったバイオマーカーが研究されているということですが、臨床でバイオマーカーがどういう重要性があるか、あるいはどういったところで使われているのかということも大事であると思います。それが進んでいる領域として乳がん治療があり、実際、バイオマーカーが臨床、治療にも使われております。戸井先生、臨床治療におけるバイオマーカー、さらにホルモン療法や化学療法予測ということにも触れていただきたいと思います。

戸井——乳がんには現在、二つの主要な分子標的治療薬があります。一つは非常に長い歴史を持っておりますホルモン療法です。これはホルモンの受容体をターゲットとしたものです。タモキシフェンが出てから30

年ほど経過しておりますので、分子標的治療薬としては30年の歴史を持つということになります。もう一つは抗HER2療法で、これは臨床的に10年弱の歴史です。この二つはいずれも予め標的を選択して、ホルモン療法の場合はエストロゲン受容体陽性の乳がん、乳がん全体の6~7割、抗HER2療法の場合はHER2陽性の15~20%の乳がんだけを対象とした治療法で、完全に臨床に導入されています。従いまして、先ほどお話のありましたような、予め選択をしほって治療法を開発するという意味では既にそれが実践されているがんということになります。最近では更に、例えばOncotype DX®といった21遺伝子signatureも加わり、その中をさらに細かく切り分けていくという作業も臨床レベルで行われるようになりました。

鶴尾——歴史的にトラスツマブ、あるいはタモキシフェンというのは、バイオマーカーという、現在ほど強い認識がなかった時代から先行して実際に臨床に使われていたということですね。そしてきれいな治療戦略の中に組み込まれていると考えてよろしいですね。

戸井——そうですね。その背景にありますのはバイオマーカーのアッセイ系です。再現性の高い鋭敏なアッセイ系を開発することで、そのような臨床展開が可能になった側面があるかと思えます。

鶴尾——これが成功したということは、測定系がきれいなものであって、それが臨床のbed sideで使えるということですね。乳がんでHER2やホルモン受容体を測定して云々ということに対しては、現在研究が進んでいるバイオマーカーが将来到達しなくてはならない道程ということになりますね。

戸井——はい。

鶴尾——先ほどおっしゃった遺伝子のsignatureということに関しては、現在、発現解析などいろいろなものが出てきております。また、論文上でも有効性を予測するものについて、乳がん領域においてはかなり信頼性のあるsignatureができつつあると理解してよろしいでしょうか。

戸井——はい。ある程度既存のbiologicalデータに基づいて作られたsupervised signatureと、unsupervisedで選択されたsignatureと二つありますが、21遺伝子signatureは前者、MammaPrint®は後者になると思います。更に、三つ目として、最近乳がんstem cellのsignatureというものが出てきました。これは乳がんstem cellと考えられる細胞分画をもとに作られたsignatureです。Oncotype DX®やMammaPrint®は既に臨床に導入されており、化学療法をやるかやらないかというcriticalなところのdecision makingに使われております。

鶴尾——論文上で見させていただきますと、先ほどおっしゃっていただいたものは実際に使われていることを目にしますが、非常に米国の動きはダイナミックで、



鶴尾 隆

日本はついていけないという気がいたします。

戸井——そうですね。21遺伝子signatureの中でも日本でクローニングされたものが入っておりますから、その辺は残念な気がいたします。

鶴尾——このように、乳がんはバイオマーカーの研究の成果が臨床まで結びついていて、新しい治療戦略がいろいろと作られつつあると理解してよいと思います。代表的なバイオマーカーとして基礎から二つ、あるいは臨床で乳がんについてお話をさせていただきましたが、それ以外にもいろいろなバイオマーカーがあると思います。一つは例えばモニタリングバイオマーカーといったもの、CEA (carcinoembryonic antigen) やHER2のECD (extracellular domain) などがあると思います。戸井先生、この中で臨床的に使われているモニタリングのバイオマーカーについてお話をいただけますと幸いです。

戸井——モニタリングをしようということで、特に標的治療の抗HER2療法の働きをダイナミックに調べるための細胞外のフラグメント測定にはいろいろなものがあります。それらを血清レベルで検出して効果をみるという試みがありますが、まだ完全に臨床導入される段階までには到っておりません。ただ、いくつか有用性を示すデータは既にあります。それから抗体療法に関しましては、違う観点ですが、抗体に対するABCCに注目した動きも出てきています。

鶴尾——それからもう一つ私がサーチした範囲では、surrogate tissue analysisによるバイオマーカーというものがあります。西尾先生、これについての研究の状況がどういふものであるかということについてコメントしていただければと思います。

西尾——STAと略されるsurrogate tissue analysisというのは、代理組織による解析です。代理組織というものはさまざまあると思いますが代表的なものとしては末梢血があります。その利点は患者さんに負担がかからないこと、また、ほとんどの患者さんで採取することができることです。特に肺がんのような、生検サンプルを取るのが困難な症例において、血液で解析できれば良いだろうという臨床側の強い希望があります。臨床試験においては、バイオマーカーの意義を検討する場合に、やはりfeasibilityの問題が大きくありまして、肺がんの場合、組織を採って遺伝子の解析をしますと平均的には20%くらいしか採取できません。がん種によって違いますが、20%解析したpopulationだけで全体を説明して良いのかという問題があります。具体的には流血中に漏れ出てきた腫瘍由来のDNAや後から話題になるcirculating tumor cellという、流血中にあるがん細胞を測定、解析するというアプローチです。我々は流血中のEGFR変異を高感度アッセイ系で見るということを試みてきました。同様のアプローチ

は、例えば肺がんにおける末梢血のRas遺伝子変異といったものが、保険適用される検査として実施されています。STAは、海外でもバイオマーカーのシンポジウムでセッションとして取り上げられる状況を考えますと、実用に近い、臨床に優しい、患者さんにも優しいアプローチとして、注目されている分野になるかと思えます。

鶴尾——確かに血液を材料にするということで、それがうまくいった場合にはインパクトも大きいですし、患者さんには非常に優しい方法であると思います。ただし、surrogateということ、その有用性についてはこれからかなり詰めていかないといけない、また、いろいろな局面があると理解してよろしいでしょうか。

西尾——おっしゃる通りで、例えばmutationを見る場合、末梢血だけを見て真の値、真のmutationの有無を判断するという事は、もともとある原発巣をどれだけ反映しているのかということを検証していなければ難しいです。そういった検証の難しさは新しい問題点です。また、腫瘍組織でもそうですが、擬陽性という問題がありますので、こういった検査を臨床に持っていく時には、sensitivityやspecificity、アッセイ系自身のqualityが再度問われるような状況にあると思います。その上でしっかりとした臨床試験で腫瘍そのものを採るのと同様の、あるいはそれより優れた成績を示すということが、今後必要とされることであると思います。

鶴尾——研究と、その応用も含めて将来楽しみな一つのバイオマーカーということかもしれませんね。もう一つ最近お話を聞いて驚いたことは、CTC (circulating tumor cell) というもので、血中に腫瘍がある程度回ってしまっていて、一定量の中に何個がん細胞があったら予後が推定できるか、といった話があることです。こういった研究は、例えば乳がんの領域ではどのようになっているのでしょうか。

戸井——先ほどと同様米国での話になってしまいますが、米国では既に臨床応用の段階で、一般応用されつつあります。原発性の乳がんはサンプリングは比較的容易ですが、再発性の乳がんの場合サンプリングは非常に困難です。その中で、血液中からがん細胞を検出できるというのは重要なことだと思います。再発性の乳がんの場合、概ね40%程度の患者さんで10cc弱の採血に対して数個レベルのCTCを検出できます。CTCが出ているものは、出ていないものと比較すると予後が不良です。治療の効果によってCTCの数が減った場合は予後が良くなるというダイナミックな予測ができるということで、ここ最近注目度が増しています。また、採血の量は多くなりますが、原発の乳がんにも利用し



西尾 和人

ようという動き、あるいは検出される腫瘍細胞を更に細かく分析しようという試みが同時に進んでいます。

鶴尾——乳がんに限らず、他のがんでもこういったアプローチはなされていると考えてよろしいでしょうか。

戸井——大部分のがん種でやられております。例えば前立腺がんでは、報告によりますとCTCの数が多いというデータがあります。



戸井 隆和

鶴尾——西尾先生には先ほど血管新生についてお話していただきましたが、血液中の血管内皮細胞もバイオマーカーの一つとして考えられているかと思えます。そこで、現在の状況についてお話していただきたいと思えます。

西尾——臨床面に関しましては戸井先生に補足していただきたいと思いますが、血管新生阻害剤のバイオマーカーとしてCEC (circulation endothelial cell) やEPC (endothelial progenitor cell) は非常に注目されています。例えばCECやEPCの数が投与前後で変化することとは血管新生阻害剤として作用しているということであるというproof of conceptのための臨床試験が数多くされています。もともとのCECあるいはEPCの数が多い方が、血管新生阻害剤が効くであろうというデータもでてきます。しかしながら、それがどれくらい確固たる患者さんの薬の選択まで持っていけるかについては、現在、種々の血管新生阻害剤で検討されているところです。例えば国立がんセンター中央病院の肺がん症例であります、カルボプラチンとパクリタキセルを投与した群でCEC、EPCの数によりレスポンスが異なっているというデータが出つつあります。そういった面で今後期待されるべきものであると考えております。臨床的な側面や予後診断の側面について、戸井先生に補足していただきたいと思えます。

戸井——バイオリジーそのものの研究と言いますか、ヒトにおけるダイナミズムについての研究が進んでいるのだと思えます。従ってCTCのように直ちに臨床応用されるかという点では少し違うかも知れません。技術的にもCTCの場合にははっきりとしたプラットフォームができており、そちらを使うと再現性の高いデータが出るのですが、CECの場合は多数のチャンネルが必要で、ただ、欧州等では、組織的に、がんだけでなくいろいろな血管が関わる成人病を含めて、幅広い角度からCECあるいはEPCの解析が行われるようになってきました。がんにつきましては、血管新生阻害剤の予測性が一番注目されております。特にEPCの部分です。さらに抗がん剤のリバウンドによるEPCの誘導も興味を持たれています。抗がん剤によりがんは一過性に減少しますがまた増えてくる場合もしばしば

です。その耐性のメカニズムの一つにEPCの誘導というのが関係していると考えられています。

鶴尾——これも楽しいバイオマーカーの一つで、おそらく血管新生の阻害剤の研究と並行して有用性が分かってくると思います。それから、最近文献的に見ておもしろいと思ったバイオマーカーがあります。抗がん剤というのは細胞死を誘導するわけですが、細胞死のバイオマーカーで効果を予測しようというものがありません。乳がんの領域でも結構ですが、これについて少しお話をいただけたらと思います。

戸井——細胞死に直接関連するマーカー、特にサイトケラチンのフラグメントに標的を当てた検討が行われています。古くはヌクレオソームを対象に行われましたが、上皮系のがんに特異的という点では不満足でありました。その後、M30やM65というようなサイトケラチンのbreak down productあるいはアポトーシスよりもっと広い細胞死を検出できる測定系が出てきました。ELISAがベースとなっていますので、比較的容易にヒトのサンプルを使った解析ができる利点があります。In vitroにおいては抗がん剤による細胞死を定量的に検出可能です。ヒトでも試験が行われていますが、ヒトでの抗がん剤によるアポトーシスのピークは1日前後という結果もでてきます。いろいろな意味で重要ではないかと思えます。

PDバイオマーカー

鶴尾——薬効を予測するバイオマーカー以外に、PD (pharmacodynamics) バイオマーカーというものもございます。これは薬の開発上いろいろな面で研究されているバイオマーカーだと思います。塩津先生はこの領域がご専門だと思いますので、お話していただきたいと思えます。

塩津——PDバイオマーカーについて、実際に前臨床の試験結果をどれくらい臨床に取り入れてきたかを、いくつかのお薬について紹介させていただきたいと思えます。まず一つはプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブという薬があります。これはfirst in classのプロテアソーム阻害剤として2003年に米国で先に承認され、2007年に日本でも承認された薬です。対象は多発性骨髄腫の患者さんで、患者さんに対する臨床投与スケジュールは週に二回、しかも3~4日の間歇投与で、多くは四回投与です。この薬剤は非常に不思議な投与スケジュールであると思われ、いくつか調べたことがございます。もともとターゲットであるプロテアソームを阻害することが薬効なのですが、副作用として消化器系に対する毒性や骨髄抑制作用が出てくるということが、前臨床の試験で分かっていました。もう少し具体的に説明すると、複数の動物試験で末梢リンパ

球中で80%以上のプロテアソーム阻害作用を有する用量では、MTD (maximum tolerable dose: 最大耐用量) を超えるような閾値になってしまいます。その結果を活用して、ヒトの末梢血中のプロテアソーム阻害活性を測ることによって、何ミリグラムのところからプロテアソームの阻害が出て何ミリグラムでMTDとなるかといった、標的阻害であるPDマーカーと投与スケジュールを解析する研究が行われておりました。この薬の血中半減期は非常に短く10~20分です。それにも関わらず末梢血中のプロテアソーム阻害というのは3~4日継続するといったことがヒトの臨床試験およびGLP毒性試験等でわかっております。初期臨床試験でもPDマーカーを用いて投与量との関係を解析した結果、1.3~1.9mg/m²程度で80%のプロテアソーム阻害を有することや、更にその作用は72時間程度持続することがわかりました。このような検討結果を重ねてヒトでの投与を1.3mg/m²とし投与間隔を週に二回(3~4日で間歇投与)とするという臨床投与スケジュールを決定してきたというのが一つの例として挙げられます。それ以外にも一つ、チロシンキナーゼ阻害剤の場合、1日一回のスケジュールのものとして1日二回のもの、中には1日三回にするものがあります。これもPDマーカーを用いて標的阻害を持続的にすることが理由として挙げられると思います。低分子薬剤の血漿中の半減期は薬剤に依って異なりますが、チロシンキナーゼ阻害剤は持続的な標的阻害が薬効発現に重要であると考えられています。その様なことから、血中薬剤濃度のトラフ (trough) のレベルで、標的がきちんと阻害されているかを前臨床で検討して、それを人の臨床試験でも外挿できるか実際の臨床試験に取り入れながら投与スケジュールを決めているということが、いくつか薬で検討されております。PDマーカーにおいても、cytotoxicityを主薬効とした薬剤ではできなかったことが、分子標的薬になって初めてできるようになった部分が多分にあると思います。今後、臨床試験、あるいは前臨床試験で検討した結果を臨床試験に持っていくトランスレーショナルリサーチ的なことが現実に行えるような時代になって、薬効バイオマーカーとPDマーカーとをうまく組み合わせることによって成功確率を上げることができるようになると思います。

鶴尾——それは素晴らしい研究であると思います。私の過去の経験でも臨床でどのような投与スケジュールがベストであるかというのは、必ずしも論理的には進んでいなかったと思います。経験や臨床成績で反映させるということで、経験的なことを経て投与スケジュールがあったと思います。塩津先生から先ほどご紹介がありましたが、PDからそういったものが決まってくる可能性があるということは素晴らしいことです。基礎的な前臨床研究が臨床へ大きなフィードバックを

与えるようなバイオマーカーが研究されつつあるということで、将来薬の開発では重要な位置を占めると思っております。

塩津——我々もその部分とはとても重要なポイントであると思っております。特に分子標的薬を評価する場合、それが非常に重要になってきますので、キナーゼ阻害剤やプロテアソーム阻害剤だけでなく、HDAC (histone deacetylase) 阻害剤や一部の抗体医薬に関しても、標的阻害がどれくらい持続するかということとその深さ (efficacy) が投与量、あるいは投与スケジュールを決めることの根拠になってくると思います。

安全性バイオマーカー

鶴尾——それからもう一つ、安全性バイオマーカーというものもあります。これは最近遺伝子解析研究が進んでまいりまして、SNPsの情報等いろいろと集まってきております。これらを利用して薬の安全性を担保していこうという研究が進められていると思います。これについて塩津先生に解説していただきたいと思っております。

塩津——安全性バイオマーカーで一番有名なのは塩基多型です。塩基多型で薬剤の曝露が変わってしまうことがいくつかの薬で知られています。最も有名なのはトポイソメラーゼを阻害する塩酸イリノテカンであると思っております。UTG1A1*28という薬代謝酵素の個人差によって薬剤の曝露がかなり変わり、それが有効性、あるいは消化管毒性に結びついているということが分かってきております。ただしこれは実際に臨床をやってから分かってきた後付けの解析というイメージがあります。そういった観点で我々製薬企業としても個々の薬剤、特に低分子薬剤の場合、その主代謝酵素は何であるか、それに対する遺伝子多型、SNPsの部分がどれくらい影響しているかについての解析を事前にして、できるだけ課題の少ないお薬が臨床試験を進める戦略を取るようにしております。それ以外にも肺障害などの毒性発現のメカニズムに関する研究は多数されていますが、残念ながらバイオマーカーという形で公に認識されているものは未だありません。

鶴尾——恐らく企業にとっては安全性ということで、このバイオマーカー研究は非常に重要な位置付けになると思います。これからは、薬効、PD、安全性のバイオマーカーの研究がグローバルに進んでいくと理解しております。



塩津 行正

バイオマーカー研究のインパクト

鶴尾——バイオマーカー研究は、企業の開発戦略上、あるいは治療戦略上、医療経済にいろいろなインパクトを与えたと思っています。最後に、バイオマーカー研究のインパクトについて先生方からお話していただこうと思います。まず企業から見まして、開発戦略上バイオマーカー研究のインパクトは何か、将来何が期待できるかということについて、塩津先生にお話していただきたいと思っています。

塩津——これまで先生方にお話していただきました薬は、ほとんどのケースが分子標的薬であると思っています。ですので、分子標的薬において薬効を予測するバイオマーカーを予めある程度持っていることは、製薬企業が薬を開発していく上で非常に重要なポイントだと考えております。その最大の理由は、レスポンドの患者さんを濃縮することによって、成功確率を高めることができるためです。患者さんを集めることによって、患者さんのpopulation、市場が小さくなるように見えることもあります。患者さんを短期間に集めることによって開発のコストや期間等も短縮することができるのではないかと思います。実際にトラスツマブの例でもその解析は行われているようで、HER2 positiveの場合とnegativeの場合で開発のコスト、期間等かなり差があったと論文にも出ておりました。逆の観点から言いますと、先ほど西尾先生がおっしゃったようなproof of conceptを目指して、ターゲット阻害をすることによって薬効を示すような患者さんを集めたにも関わらず、何のレスポンスも出なかった場合、多分その薬の未来は考えにくいと言えます。つまり、それ以上投資してもfailすることが分かっていますから、コストが高い後期の臨床試験へ進まなくて済みます。このような観点で、私個人としてもfail fastという考え方を持っています。早めに有効性の高そうな患者さんを選択できるという意味で薬効のバイオマーカーと、先ほど述べたようなPDバイオマーカーでより良いスケジュールを用いて、合理的に臨床試験へ進めることが大事ではないかと思います。

鶴尾——既に戸井先生には治療戦略上のインパクトについても触れていただきました。現在、あるいはこれからバイオマーカー研究が治療戦略上に与えるインパクトとして個別化医療が言われておりますが、そういった内容も含めてお話していただきたいと思っています。

戸井——乳がんは、先ほどもお話したように大分個別化されておりまして、個別化医療は一般臨床に導入されています。バイオマーカーを新たに導入できるプラットフォームは既にでき上がっていると思います。今の臨床開発は複合戦略であり、予後因子、あるいは効果予測因子、モニタリングマーカー、PD、PGx

(pharmacogenomics) など全てうまく取り込みながら進めていく戦略です。例えばPGxでは、CYP2D6のSNPsによってタモキシフェンをtailoringするというようなことも臨床にきています。また、この点について興味深いことは、SNPsのパターンが欧米人と東洋人とかなり違うということです。従って、欧米人のデータをそのまま東洋人に応用はできません。Globalな開発といっても地域性や民族性も重要であるということも示しております。そして、もう一つ重要な動きは、臨床試験の中で前向きにバイオマーカーを解析していただくという動きです。トラスツマブの開発ではアジュバントの大規模試験が行われましたが、その際腫瘍サンプルをバンクとして保存することが行われました。人類の共通した財産として30年間保存するというプロジェクトです。ただ、解析はレトロスペクティブです。その次の世代の薬剤では薬剤の臨床検討と同時にプロスペクティブにバイオマーカー解析が行われております。

鶴尾——現在もそうですが、これからの薬の研究、臨床研究、臨床開発というのは、こういった情報を入れながら進められていくと思います。流れは大きく変わってきましたが、それについていかにいけなないと思います。こういった研究は日本の医療経済に与えるインパクトもかなり大きいと思います。最後に西尾先生、専門から少し離れると思いますが、その辺について解説していただきたいと思っています。

西尾——臨床の先生方で話題になっていることは、例えばベバシマブが導入された時に、薬価が高い、低いに関わらず、分子標的薬は高価なお薬でしかも長期間投与する必要があることでした。例えばそれでSD (stable disease) の状態が長く続く場合、あるいはそれで予後が改善される場合、非常に長く投与します。そうしますと、一回の治療で数千万円かかることとなります。保険の仕組みが日本と違うということもありますが、米国ではよく議論されていることです。日本でもコストについては問題になってくると思います。特に分子標的薬のような高価な薬が標準的治療に用いられた場合、日本の医療経済に及ぼす影響は大きいと予想されます。分子標的薬を用いて治療を行った場合、あまり効果のない患者さんは副作用が多いという事例もありますので、効果のある患者さんに限って使って治療を行った方が、患者さんのためにも医療経済的にも良いのではないかと思います。臨床的に、ずっと使っていても効いているかどうかわからない薬は、恐らく効いていないと考えられますが、耐性になった場合、突然止めることは難しいと思います。しかし、遺伝子の変異によって耐性になった場合、薬を止めるための割とクリアな判断材料になるかと思えます。投与の止め時期をバイオマーカーで見つけると

いうことも今後重要になってくると思います。その中でバイオマーカーは診断薬として分子標的薬と同じ土俵にのってきます。即ち、診断と治療の融合と考えた場合、診断薬の値段もやはり考慮しなくてはならないと思います。我が国におきましては、EGFRの遺伝子変異等の検査についても保険適用の制度があります。検査の保険点数が低ければ検査会社はやりませんが、検査は必須といったことも起こってきます。即ち、診断と薬が融合されて開発されていく時に、診断の価値ということも考えていく必要があると思います。

鶴尾——バイオマーカー研究で薬を合理的に使うという方向で、将来、開発あるいは治療が進んでいくと思います。

今日は三人の先生方にバイオマーカー研究の重要性、その将来について、非常におもしろいお話をしていただいたと思います。国の方も「イノベーション25」というプロジェクトがあり、バイオマーカー研究というのはその創薬研究の一つの柱になっており、今後日本でも進めていかなくてはならない重要な研究とされています。一方、私共基礎研究者としての興味から言いますと、この研究は新しい薬のシーズになるという可能性を含めていると思います。そして研究が進めば、最終的にはがん患者さんに、より有用な治療法を届けることができると期待できることから、バイオマーカー研究が更に進んでいけば素晴らしいと思います。

本日は先生方、ありがとうございました。

この座談会は2008年1月18日に行われました。

西尾 和人 にしお・かずと
近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室 教授
大阪府生まれ
和歌山県立医科大学卒
医学博士
専門は分子生物学

戸井 雅和 とい・まさかず
京都大学大学院 医学研究科
外科学領域 乳癌外科学 教授
広島県生まれ
広島大学 医学部卒
医学博士
専門は乳癌外科学

塩津 行正 しおつ・ゆきまさ
協和発酵工業株式会社 医薬研究センター
薬理研究所 がん薬理グループ マネジャー
東京都生まれ
東京大学大学院 農学系研究科 博士課程修了
農学博士
専門は腫瘍生物学

鶴尾 隆 つるお・たかし
財団法人癌研究会
癌化学療法センター 所長
香川県生まれ
東京大学 薬学部卒
東京大学大学院 薬学研究所 博士課程修了
薬学博士
専門はがん化学療法学

座談会

「トラスツズマブの臨床的評価と医療経済評価」

司会

京都大学医学部附属病院 乳腺外科診療科長・教授

戸井 雅和 氏

ディスカッサント

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部長

岩田 広治 氏

筑波大学保健医療政策学分野 講師

近藤 正英 氏

分子標的治療薬であるHER2 (Human Epidermal growth factor Receptor type 2) モノクローナル抗体「トラスツズマブ (ハーセプチン®)」に、乳癌の術後補助療法薬としての有用性が確認されたことから、2008年2月、効果効果に「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」が追加された。

この適応追加により、トラスツズマブの持つ乳癌の再発抑制効果が実地臨床に大きく寄与することが期待される。しかしながら、一方で画期的ゆえの高薬価を背景とした保険医療財政への影響、および患者の自己負担の増加も懸念される。そこで、本日は乳癌臨床の第一人者で臨床試験及び医療経済評価の分野にも明るい戸井雅和先生にご司会をお願いし、乳腺外科の専門家であり、トラスツズマブの国際共同治験にご参加された岩田広治先生と、医療経済学の専門家である近藤正英先生のお二人のディスカッサントとともに、医療経済評価の解説と、実際のトラスツズマブの術後補助療法薬としての評価について討議していただく。



医療経済学の目指す方向性は 限りある医療財源の適正配分

戸井 本日は、トラスツズマブに対する乳癌術後補助療法の適応追加を受けまして、その有用性についての試験結果を検証するとともに、国民医療費の適正化が声高に叫ばれる昨今、この薬剤の適応追加が医療経済的な面からはどのように評価されるかについて、それぞれの分野の専門家と議論して参りたいと思います。ディスカッサントには、愛知県がんセンター中央病院の岩田広治先生と筑波大学の近藤正英先生をお招きしております。

本題に入る前に、トラスツズマブはHER2過剰発現が確認された転移性乳癌の適応で2001年6月に臨床応用され、その有効性の高さから既に汎用されているわけですが、患者さんの経済的な負担について何か印象をお持ちですか。

岩田 トラスツズマブに代表される分子標的治療薬は、作用機序の画期的ゆえに総じて高薬価です。加えて、トラスツズマブの投与期間は長期間にわたりますので、患者さんから治療費に関する相談を受けることがあります。

戸井 他方で、高齢社会の影響が大きいと思うのですが、国民医療費が増加の一途をたどっており、その適正化に向けた行政の動きが目立ちます。従来、われわれ臨床医は、治療法の選択の際に経済的側面に重きを置いて来なかった点は否めないと思います。しかし、国の医療財源を考慮し、有効な治療技術のもたらす恩恵を患者さんに最大限に享受していただくには、もはや、医療の経済的な評価を抜きには議論できない時代に入りましたようです。

岩田 最近、副次評価項目に経済的な指標を挙げている臨床試験が増えてきました。私自身も含め、臨床試験に携わる医師の医療の経済性に対する関心も高まってきていると思います。

戸井 医療経済学、あるいは医療経済評価が目指すところはどこにあるのでしょうか。

近藤 医療経済学は限りある医療財源の適正配分という方向性を目指す、なかでも医療経済評価という手法は、より多くの患者さんを救う方法を選ぶというものです。

医療経済評価の実例

戸井 医療経済評価への取り組みは海外ではどうなっているのでしょうか。

近藤 英国が先駆者です。欧州、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド等は比較的社会的な医療保険システムをとっており、基本的には政府が国民に必要な医療が行き渡らせるような仕組みをとっています。その中でも英国は、国民医療費を全て税金で賄うシステムですから、必然性も大きいわけです。英国ではNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) という組織が創られ、新たな医療技術の導入にあたり、その有用性と経済性を同時に評価し、NICEの評価結果を基に新規の導入を判断することがいち早く制度化されています。また欧州では英国のNICE以外にもフランスやドイツでもそのような組織が出来ており、医療経済評価というものが政策に反映されるべく広がっています。一方、米国は私的保険が主体ですから、保険会社が医療経済評価を基に提供可能な医療技術のパッケージを設定しています。

表1 費用効果分析

- ① どのような分析か？
 - ・ 効果と費用を同時に評価する分析
- ② 目的
 - ・ 新薬を既存薬と比較して、医療財源の上手な使い方という観点から、どちらを使うべきか決める
- ③ 効果の分析
 - ・ (臨床) 研究などから得られたエビデンスによる
- ④ 費用の分析
 - ・ 診療報酬点数のモデル化やレセプトの実査による
- ⑤ どのようなことがいえるのか？
 - ・ 限りある医療財源のもとで国民の健康水準を高めるためには、例えば、新薬を普及すべきである、あるいは、既存薬の使用を続けるべきである

表2 効果と費用を同時に評価するエンドポイント

ICERは、臨床試験のエンドポイントと比較してみると分かりやすい例え、新薬と既存薬の比較では

	エンドポイント
臨床試験	増分効果 = 効果新薬 - 効果既存薬
経済評価	$\text{増分費用効果比 (ICER)} = \frac{\text{増分費用}}{\text{増分効果}} = \frac{\text{費用新薬} - \text{費用既存薬}}{\text{効果新薬} - \text{効果既存薬}}$

戸井 その国の医療保険制度により異なるということですか？

近藤 その通りです。ですから、特定の患者さん個人だけではなく健康人も含めた国民全体の立場に立って限りある医療財源の上手な使い方を考える上で、医療経済評価は、特定疾患の治療に対し新たな医療技術を導入すべきか否かを判断するための指標となります。

戸井 では、医療経済評価が実際にはどのように行われるか。この点の解説をお願いします。

近藤 医療経済評価は費用と効果を同時に評価しますので、“費用効果分析”(表1)と呼ばれます。その際、効果は延命効果で評価されることが多いため、単位を“生存年数”としています。また、医療の目的は単なる延命のみではなくQOLも考慮されることから、医療経済評価においても、QALYs (Quality-Adjusted Life Years: 質調整生存年) というQOLを考慮した概念を採り入れることもあります。

医療経済評価の具体的算定方法

～経済的先進国では、増分費用効果比(ICER)が600万円/年が目安

戸井 具体的にはどのように算定するのでしょうか。

近藤 費用効果分析では、“増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER)” という指標を使います。ICERの意味するところを解釈しやすくするために、臨床試験におけるエンドポイントと対比して示したのが表2です。表3に具体的事例を示します。RCT (ランダム化比較試験)

表3 増分費用効果比(ICER)の具体例

- ① 100人対100人のランダム化比較試験(RCT)を行った結果
 - 既存薬で奏効率30%、新薬で奏効率60%というエビデンス
- ② 効果の分析 (モデル化)
 - 経済評価では、増分効果は(QOLで調整した)延命年数として計算する
 - 奏効率30% → 生存30年、奏効率60% → 生存50年とすると増分効果は20年 (50年 - 30年)
- ③ 費用の分析
 - 適応患者100人に使う総医療費を、既存薬で1億5000万円、新薬で2億円と仮定すると増分費用は5000万円

結果のまとめ

	既存薬	新薬
効果	30年	50年
費用	1億5,000万円	2億円

増分費用効果比

$$\text{ICER} = \frac{20,000 - 15,000}{50 - 30} = \frac{5,000}{20} = 250 \text{万円/年}$$



戸井 康

の結果、奏効率既存薬30%、新薬60%という新たなエビデンスが得られたとします。医療経済評価では効果は一般に生存年数で示しますから、この新しいエビデンスと他のエビデンスも含めて奏効後の予後に関して延命年数を算出します。その結果、延命年数が既存薬30年、新薬50年となったとすると効果の増分(増分効果)は20年ということになります。一方既存薬では年間1億5,000万円の費用がかかり、新薬では年間2億円の費用がかかることが計算されます。この場合の費用の増分(増分費用)は2億円-1億5,000万円=5,000万円となりますから、ICERは5,000万円÷20年つまり、250万円/年となるわけです。また、ICERは図1のように考えられます。費用の増減と、効果の増減を組み合わせ、4つの区分(象限)を考えます。このうち効果は減少するの、費用は増加するという第Ⅱ象限にあたる場合は新薬を導入すべきではないですし、効果が増すのに費用は減少するという第Ⅳ象限に属する新薬は明らかに導入すべきです。戸井 問題は第Ⅰ象限に入る場合であるということですか？近藤 そうです。効果も高まるが、その分、費用も増える。これについては、図2に示したように、検討対象の新医療技術のICERを、モデル化した線で表すとわかりやすいと思います。赤い線分のように傾きが水平に近づくほどICERが小さいと言えます。これはつまり少ない費用増で大きな効果増が得られる(延命年数が長くなる)ということです。逆に青い線分のように垂直に近づくほどICERが大きいきと見え、僅かな効果増を得るのに大きな費用負担増を強いられることが示されるわけです。先ほどのように具体例で示しますと、青い線分の新薬AのICERは1,500万円/年、新薬BのICERは250万円/年となります。そして、経済的先進国では、ICERが600万円/年を超えない程度であればその新医療技術を保険医療に導入すべきであると判断されています。つまりこの

具体例ではこの新薬Bを導入すべきという結論になります。戸井 その600万円/年という基準は、どのような形で決まったのですか。

近藤 一般の人が一年の長生きのためにいくら払えるかなどを聞いた調査に基づいて設定されてきています。また、600万円/年という基準には幅を持たせてあり、例えば、対象疾患が致死性であって代替手段がないという場合には、1,000万円/年程度まで許容するといった運用になっています。

岩田 発展途上国や新興諸国では、経済的先進国に比べ保険医療財政がより厳しい状況にあると思うのですが、ICERを用いた判断基準は同じなのでしょう。

近藤 それぞれの国の情勢を勘案して、国民総生産額や国民一人当たりの所得額に基づき、発展途上国では150ドル/年(約18,000円/年)、新興諸国では3,000~10,000ドル/年(約36万~120万円/年)とされているようです。

4つの大規模臨床試験の成績からのトラスツズマブの臨床的評価 ~乳癌に対する臨床上的大変革~

戸井 それでは、話題をトラスツズマブに移したいと思えます。岩田先生、今回のトラスツズマブの適応追加がどのくらいのインパクトを持つかについてお話しください。

岩田 トラスツズマブの乳癌術後補助療法薬としての有効性について、4つの大規模臨床試験が行われました。図3は、これらの試験で示されたトラスツズマブの有効性を、無病生存期間(DFS: Disease Free Survival)で検討した結果です。いずれもトラスツズマブを使うことで、再発リスクがほぼ半減することが示されています。

それらの一つであるHerceptin Adjuvant (HERA) 試験¹⁾は、日本人症例138名を含む5,102症例が登録されました。

図1 増分費用効果比の解釈

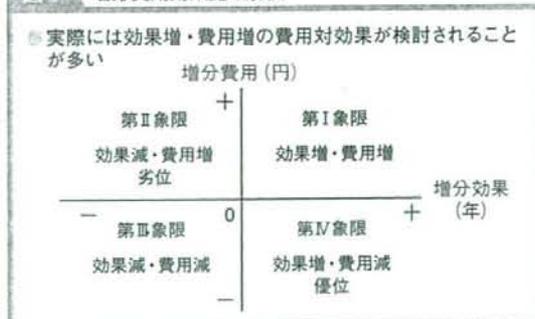


図2 費用対効果が効果増・費用増の事例

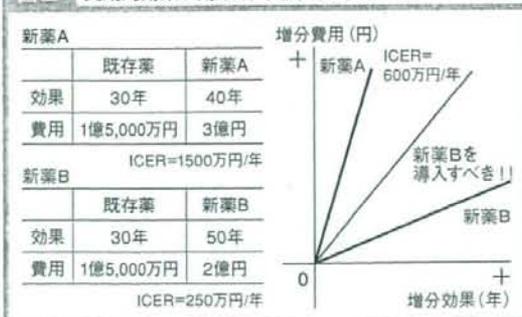


図4は、HERA試験における平均観察期間2年までのDFSです。トラスツズマブの再発抑制効果は36%と、驚異的な値が示されています。他の3つの試験でも同様の成績が得られたことから、術後補助療法の適応が追加されました。私自身は、乳癌に対する臨床上の大変革と捉えています。

戸井 安全性についてはいかがですか。

岩田 トラスツズマブを使用するときは心障害に注意が必要です。HERA試験では、トラスツズマブ投与群にNYHA III・IVのうっ血性心不全が0.6%認められており、一方図5に示しますようにNSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-31試験ではNYHA III・IVかつ規定されたLVEFの低下が認められたうっ血性心不全が、5年間の累積発生率として3.8%に認められました。表4が、トラスツズマブの臨床試験における心障害の発生状況のまとめです。すなわち、トラスツズマブ投与により心障害の発現が懸念されますが、アンスラサイクリンと異なり、可逆的である

ことが報告されています。

効果という点ではHER2陽性という再発リスクの高い患者さんに対し、大規模試験の結果、トラスツズマブ投与することによって再発のリスクがほぼ半減するということは画期的なことだと思います。ただ高価な薬剤ですので、心障害も含めたmedical careを考慮して医療経済的評価上の妥当性を検証しておく必要があると思います。



岩田 氏

トラスツズマブの医療経済評価 ～日本での検討においても経済性に優れる～

戸井 トラスツズマブについての医療経済評価がどのようなものか、実例を提示していただければ、この辺りの理解が進みそうですので、近藤先生、お願いします。

図3 早期乳癌に対するトラスツズマブの効果 (無病生存率)



図4 HERA試験における無病生存率 (ITT解析) (観察期間中央値2年)

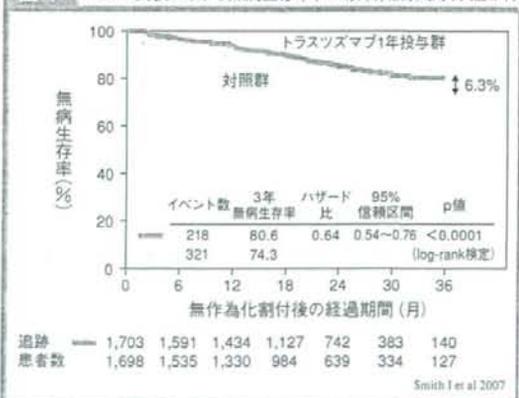


図5 心臓関連イベントの5年累積発生率 (NSABP B-31)

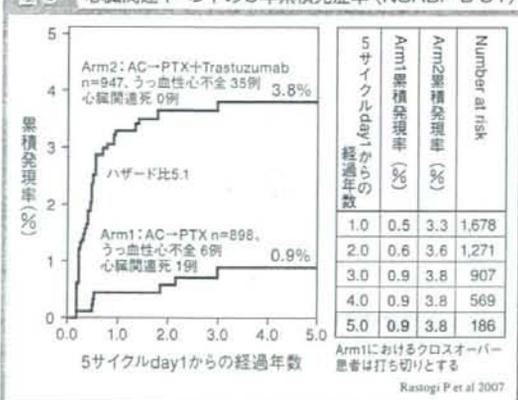


表4 早期乳癌におけるトラスツズマブの心障害

試験	投与薬剤	左室駆出率 (%)	うっ血性心不全 (%)	心血管疾患死 (件)
HERA ¹⁾	H 1 year	≥55	0.6	0
	Nil		0	1
NSABP B-31 ²⁾	AC→P	≥50	0.9 ^{cum}	1
	AC→PH		3.8 ^{cum}	0
NCCTG ³⁾	AC→P	≥50	0.3 ^{cum}	1
	AC→P→H		2.8 ^{cum}	1
BCIRG 006 ⁴⁾	AC→PH		3.3 ^{cum}	0
	AC→D	≥50	0.4	0
	AC→DH		1.9	0
FinHer ⁵⁾	DCarboH		0.4	0
	No H		1	0
	H		0	0

cum: 累積発生率
1) Smith I et al 2007; 2) Rastogi P et al 2007; 3) Perez E et al 2006; 4) Slamon DJ et al 2006; 5) Joensuu et al 2006

近藤 トラスツズマブは、医療経済評価の対象として非常に興味深い薬剤と言えます。すなわち、高い治療効果を有し、同時に高薬価でもあります。そして一方で、心毒性というリスクを伴っているからです。既に、医療経済性の調査機能を有する国で、トラスツズマブの医療経済評価が報告されています。

表5は、トラスツズマブを開発したロシュ社による検討結果です。ここでは7つのシナリオを創り、それぞれについて評価を行っています。7番目のシナリオは、“アジュバントでのトラスツズマブの効果の持続は5年間までで再発後にトラスツズマブを100%再投与する”という一番厳しいシナリオですが、その場合であっても英国の目安である30,000ポンド/QALY (約660万円/QALY)をはるかに下回っています。

その他の報告を表6にまとめます。英国のNICEの評価は、標準的なシナリオの場合は18,000ポンド/QALY (約396万円/QALY)で、最も厳しいシナリオでは33,000ポンド/QALY (約726万円/QALY)と、ロシュ社に比べかなり高くなっていますが、それでも許容の範囲内ということで導入すべきとの認可が下りています。

戸井 日本と他国のICERの間はかなり大きな開きがありますが。

近藤 医療経済評価の場合、増分効果の評価に用いた臨床試験が同一であっても、このような差が現れることは珍しくはありません。その国の医療保険制度に左右されるからです。したがって、国家間の値を直接比較することにあまり意味はありません。しかし、このモデルをもう少し詳細にみると、投与量に体格差が反映されてきます。日本人の体格は英国人よりも小さいため、その分トラスツズマブの投与量が減りますから、薬剤費の部分は安くなるので、その影響

はあると思います。

戸井 わかりました。では、日本での検討について解説をお願いします。

近藤 日本での検討結果については、2007年に白岩ら²⁾による論文が報告されています。効果についてはHERA試験を用い、トラスツズマブの1年間投与群と観察群とを比較しています。費用は、社会保険診療報酬点数表と薬価基準表を用い、出来高払いで計算されています。

戸井先生が指摘されたように、トラスツズマブの効果の持続期間が不明です。それを2年、5年、10年と仮定した3つのシナリオを創り、それぞれについて費用効果分析が行われました。結果は表6のとおりです。患者さんの体重を60kgとした場合の3つのシナリオのいずれもICER 600万円/年を下回っており、論文の考察(表7)にもトラスツズマブ1年間投与は有効性・経済性の両面において優れているとされています。

戸井 今回のトラスツズマブの適応追加の妥当性が、有用性と医療経済性の両面から認められたことがよくわかりました。

表6 トラスツズマブの医療経済効果分析の概要

報告	増分費用効果比 (ICER)
日本 (HERA) ¹⁾	2年: ¥6,000,000/LYG 5年: ¥2,601,000/LYG 10年: ¥1,800,000/LYG
Roche (HERA) ²⁾	£2,400 (¥528,000) /QALY
NICE (HERA) ³⁾	£18,000 (¥3,960,000) /QALY
US Trial	米国 ⁴⁾ \$26,417 (¥2,905,870) /QALY イタリア ⁵⁾ €14,861 (¥2,377,760) /QALY ノルウェー ⁶⁾ €35,947 (¥5,751,520) /LYG
NICEの推奨 £20,000-30,000 (440-660万円) 以内⇒Cost effectiveである。	
LYG (Life year gained) ⇔ QALY (Quality adjusted life years), £=¥220, \$=¥110, €=¥160	

1) Shiroiwa T et al 2007; 2) Wardley AM et al 2006; 3) NICE 2006; 4) Garrison Jr LP et al 2007; 5) Liberato NL et al 2007; 6) Norum J et al 2007

表5 Rocheの検討結果

シナリオ番号	再発後の再投与を行った割合 (%)	トラスツズマブの治療効果	治療費/QALY
1	0	一生効果が持続	£587
2	0	効果は徐々に減弱したが、一生持続した	£2,396
3	50	効果は徐々に減弱したが、一生持続した	£6,673
4	50	5年間は効果が持続したが徐々に減弱、10年間経過以降は効果なし	£8,403
5	100	効果は徐々に減弱したが、一生持続した	£10,777
6	100	5年間は効果が持続したが徐々に減弱、10年間経過以降は効果なし	£13,266
7	100	5年間経過以降は効果なし	£18,942

仮定別の費用対効果の予測 Wardley AM et al 2006

表7 日本における検討結果 (HERA)

- イギリスのNICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)では1QALYあたり2万~3万ポンド(約400-600万円)が閾値の目安となっている。この値を参照すれば、本研究におけるトラスツズマブのICER(約260万円)は費用対効果に優れた値と考えられる。
 - NICEでは1年間トラスツズマブ投与のICERを18,000ポンド/QALY(約400万円)と推定しており、2006年6月に出されたdraft guidanceでは、術後補助療法での使用が推奨されている。
 - 発表されているいくつかのRCTと今回の分析結果から、術後補助療法としてのトラスツズマブ1年間投与は、有効性・経済性の両面において優れていると考えられる。
- Shiroiwa T et al 2007

患者自己負担額の試算 ～高額療養費制度の有効活用～

戸井 冒頭で岩田先生からお話があったように、トラスツズマブにはもう一つ、患者さんの自己負担という問題があると思います。

近藤 トラスツズマブは優れた治療薬ですから、薬価基準制度に則って高薬価が付与されているのは当然だと思います。一方、比較的低い負担額で標準的な治療が幅広く提供されるのが、日本の医療保険制度の根本理念です。ところが、現実には治療費についての相談を患者さんから持ちかけられていると聞いていますがいかがですか。

岩田 投与期間が長期にわたる患者さんからの相談が多いですね。

近藤 表8は、トラスツズマブを転移性乳癌に使用した場合の診療報酬点数と患者さんの自己負担額です。確かにこの金額は患者さんにとって大きな負担と言えます。

このようなケースに対して、日本の医療保険制度では“高額療養費制度（70歳以上は高額医療費制度）”を適用でき

る仕組みになっています。患者さんがこの制度を利用した場合、自己負担額の一部が償還されます。図6の桃色の部分が償還額で、水色の部分が最終的な自己負担額になります。月次推移でみてみますと、多数該当ですと4ヵ月以降は基準に達することから、自己負担額は4ヵ月目より、約80,000円から44,400円に減額となります。この制度の利用については、患者さん自身の申請が必要ですので、その存在を教えてあげるとよいのではないのでしょうか。

戸井 われわれ臨床医は、もはや患者さんの自己負担額に無頓着ではいけないし、有用な治療を受けていただくために用意されている制度の存在を患者さんに知っていただく努力も惜しんではならないと思います。



近藤氏

まとめ ～適応症例の的確な判断がいつそう重要に

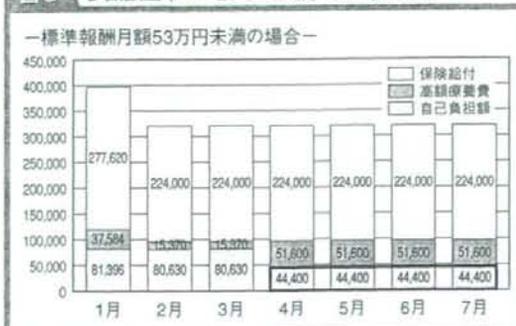
岩田 高額療養費制度を活用した患者さんの自己負担軽減措置についての周知が大切であると同時に、トラスツズマブに関してわれわれが適応症例を的確に選定することがますます重要になってくると思います。

戸井 本日は、トラスツズマブに乳癌術後補助療法の適応が追加されたことを受け、その有用性と医療経済性の両面について議論して参りました。岩田先生からは、トラスツズマブが心障害という留意点を持ちながらも、術後の再発抑制効果が大いに期待できることを、また近藤先生にはトラスツズマブの適応追加が医療経済評価の面からも妥当であることを示していただきました。その一方で、患者さんの自己負担という問題からわれわれは高額療養費制度を良く知っておくこと、さらに適応症例を的確に判断する義務が課せられていることを改めて明らかにできたと思います。これを本座談会の結論と致しまして、会を終了したいと存じます。岩田先生、近藤先生、ありがとうございました。

表8 ハーセプチンの治療の場合

ハーセプチン薬価 (150mg:73,981円、60mg:30,258円)		
再診料	57点	
入院基本料 (10対1)	1,697点	
注射料 (点滴注射)	95点	
無菌性剤処理加算	50点	
外来化学療法加算	400点	
薬剤費 (4mg/kg・50kg)	10,424点	
(2mg/kg・50kg)	7,398点	
入院治療 (2泊3日)	15,660点	46,980円
外来治療	8,000点	24,000円
1月 (入院3日、外来3回)	39,660点	118,980円

図6 多数該当 (ハーセプチン入院→外来投与例)



【引用文献】

- 1) Smith I, et al. Lancet. 369 (9555): 29-36:2007.
- 2) Shiroiwa T, et al. Breast Cancer Res Treat 2007 (Early Publication).

乳 癌

Treatment option in elderly patients with breast cancer

山城 大泰 戸井 雅和*

YAMASHIRO Hiroyasu

TOI Masakazu

高齢者、とくに80歳以上の乳癌患者に対してはほとんどの臨床試験において対象外であるため十分なエビデンスはない。他の年齢層に対する試験結果から治療の効果予測を行うことは可能であるが、身体の脆弱性、合併症の有無、社会・経済的背景、ADL、期待しうる余命など高齢者に特有な問題をふまえた上で適切な治療法を選択する必要がある。

はじめに

高齢者の乳癌治療では合併症などから標準治療と異なる治療選択がなされ¹⁾「手控えた治療(Undertreatment)」が予後を悪くしていると指摘する報告²⁾もあるが、高齢の乳癌患者に対する治療指針は十分に確立されているとは言えない。高齢者に対する治療では合併症の有無や社会的背景、期待しうる平均的余命など特別な考慮を要する点が多く、一般的なガイドラインに従うだけでは適切な治療を行うことは困難である。

本稿では高齢者、とくに80歳以上の乳癌患者に対する治療戦略について考察する。

I. 高齢者乳癌の特徴

乳癌学会から報告されている全国乳癌患者登録調査報告2005年次によれば80歳以上の高齢者乳癌は全体の5.8% (80~84歳:3.8%, 85歳以上:

2%)で65歳以上の乳癌が約半数を占め、80歳以上の患者が20%余りを占める欧米とは疾患の年齢構成が大きく異なるが、ホルモン受容体陽性率が高く、HER2強陽性率が低くなる³⁾ことなどは共通している(表1)。高齢者の治療においては合併症の有無や社会的背景、ADL(activity of daily living)、期待しうる余命などを十分考慮して治療法を選択する必要がある。

II. 手術、放射線治療による局所療法

高齢者では手術を受けない、あるいは乳房温存より乳房切除が選択される傾向が指摘されている²⁾が、乳房温存療法はすでに十分に確立された治療法であり⁴⁾、EBCTCG(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)のメタアナリシスでは70歳以上の高齢者でも放射線治療の併用によって局所再発率の低下が認められる⁵⁾。したが

京都大学医学部附属病院乳癌外科 助教 *教授

Key words: 乳癌/高齢者/化学療法/分子標的治療

表1 高齢者乳癌の受容体発現状況 欧米との比較
 (文献3, 全国乳癌登録調査報告2005年次より改変)

		年齢			
		55~64	65~74	75~84	≥85
ER 陽性 (%)	San Antonio database	83	87	90	91
	全国乳癌患者登録2005年	71	76	78	75
PgR 陽性 (%)	San Antonio database	57	63	64	66
	全国乳癌患者登録2005年	52	58	60	62
HER2 陽性 (%)	San Antonio database	21	15	14	10
	全国乳癌患者登録2005年	19	13	11	10

って、乳房温存療法の適応に関しては80歳以上の高齢者でも放射線治療の禁忌となるような合併症がなく、分割照射のための通院などが可能であればそれ以下の年齢層の患者と区別する必要はない。

一方で放射線治療から得られる局所制御のメリットは若年患者に比べれば相対的に小さくなる傾向にある。70歳以上のホルモン受容体陽性乳癌患者に対して Tamoxifen を投与した場合は、放射線治療を行わなくて同側乳房の再発率は5~10%程度⁴⁾と報告されているが、AI剤を使用すればさらに再発率は低下することが予想される。また70歳以上のホルモン受容体陽性患者を対象とした試験では、放射線治療を行った方が同側乳房の再発率は低下するが、Tamoxifen 投与下では遠隔再発や生存率に関しては放射線治療の有無による差はないことが報告されている⁷⁾。したがって、切除断端が十分に確保された2 cm 以下、リンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性の高齢乳癌患者に対しては補助内分泌療法の投与が行われるのであれば放射線治療の省略が可能かもしれない。

T3, T4 などの大きな原発層や4個以上のリンパ節転移を有する高リスク患者では、乳房切除が選択される。これらの患者では乳房切除後の胸壁照射は局所再発率の減少や生存率の向上に寄与することが知られており⁸⁾、70歳以上の患者に関しても生存率が向上することが報告されている⁹⁾。

III. センチネルリンパ節生検の適応と センチネルリンパ節生検省略の可能性

臨床的に腋窩リンパ節転移が認められる場合は最大限の局所制御を目的とした腋窩リンパ節郭清は、現在もまだ標準的な術式であると考えられる。また、臨床的に腋窩リンパ節転移陰性の症例では原則的にセンチネルリンパ節生検の適応である。高齢者ではセンチネルリンパ節の同定率が低下することが知られているが、NCCN や ASCO 等のガイドラインによれば80歳以上の高齢者でもセンチネルリンパ節生検をさける特別な理由はない。

一方で80歳以上の高齢者では臨床的に腋窩リンパ節転移が陰性の場合、腋窩リンパ節郭清が腋窩再発の低下や生存率の向上に与える影響はほとんどないことや、仮にセンチネルリンパ節に転移が認められた場合でも多剤併用化学療法を行う可能性がほとんどないことを考えれば、センチネルリンパ節生検自体が不要である可能性がある。

60歳あるいは70歳以上のホルモン受容体陽性早期乳癌を対象とした試験では、tamoxifen 投与下の腋窩再発率は郭清の有無にかかわらずきわめて低く、5年間の追跡期間中1~2%程度で⁷⁾¹⁰⁾生存率も同等であったと報告されている。したがって、ホルモン受容体陽性かつ臨床的に腋窩リンパ節転移が陰性で、化学療法を行う可能性がほとんどない場合には Tamoxifen あるいは AI 剤の投与を前提にすればセンチネルリンパ節生検自体を省略できる可能性がある。

IV. 薬物療法

ガイドライン、治療決定ツール

薬物療法の決定は、基本的には St Gallen コンセンサス会議の推奨¹¹⁾や NCCN のガイドライン (National Comprehensive Cancer Network ガイドラインは以下のウェブサイト入手可能 www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp)に従って良いと思われるが、患者や腫瘍のさまざまな因子を加味して治療法を決定するツールの一つとして Adjuvant! (<http://www.adjuvantonline.com/>)などが利用可能である。年齢、合併症の有無、内分泌感受性、腫瘍グレード、腫瘍径、リンパ節転移個数を入力することにより無再発生存や全生存のリスク推定値が SEER (surveillance, Epidemiology and End Results) 腫瘍登録データベースを基に検索できる。現時点では HER2 および trastuzumab 療法についての選択肢がないなど今後の改良が必要と思われる。

Oncotype Dx (Genomic health Inc)¹²⁾は ER 関連 (ER, PGR, BCL2, SCUBE2), 増殖関連 (Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2), その他 (HER2, GRB7, MMP11, CTSL2, GSTM1, CD68, BAG1) の計16個の遺伝子と5個の基準遺伝子からなる RT-PCR assay でパラフィン固定のサンプルで検査が可能である。NSABP B-14, B-20 の TAM で治療を受けた内分泌感受性、リンパ節転移陰性症例を検討し、再発スコア (RS: recurrence score) と呼ばれる多変量予後モデルを開発し、RS が年齢や腫瘍径、組織グレードより予後予測において優れていると報告した。また、RS が高い (再発率が高い) 患者では、RS が低い患者に比べ化学療法による利得が大きく、RS が低い群では利得がほとんど得られないことを報告している¹³⁾。

V. 化学療法 Anthracycline, Taxane, Capecitabine

EBCTCG のメタ解析¹⁴⁾ではすべての患者群に対して anthracycline を含む多剤併用化学療法は利益があることが示されているが、このメタ解析には70歳以上の患者は4%しか含まれておらず、実際には80歳以上の高齢者に対する化学療法の効果を検証したメタ解析は存在しない。また、anthracycline を含む化学療法の利益の程度は年齢が高くなるに従って減少し、ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陰性¹⁴⁾¹⁵⁾、HER2 陰性乳癌¹⁶⁾などの臨床病理学的因子を有していれば利得はさらに減少する。

SEER の65歳以上のデータを解析した結果からも、リンパ節転移陰性の場合やリンパ節転移陽性でもホルモン受容体陽性の場合には anthracycline による生存率の向上は認められず、ホルモン受容体陰性、リンパ節転移陽性の場合に効果が認められるとしている¹⁷⁾。

Taxane 系薬剤の臨床試験のメタ解析¹⁸⁾ではホルモン受容体の発現状況や、リンパ節転移の程度、年齢、閉経状況、投与スケジュールに関係なく taxane 系薬剤の効果がたとえ報告されている。しかしこれらの試験は70歳あるいは75歳以下の患者を対象にしており、80歳以上の高齢者に限定すれば Taxane 系薬剤の検証は不十分である。

したがって、ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陰性の場合には anthracycline や Taxane の適応はほとんどなく、ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陽性であれば Taxane が、ホルモン受容体陰性であれば Anthracycline や Taxane を再発リスクや合併症の有無に応じて選択することになる。

Capecitabine などの経口剤は化学療法が必要と考えられるリスクの高い高齢者の乳癌に比較的好んで使用される傾向にある。1,053例を対象とした市販後調査では70歳以上の患者が12.4%を占めていたが、副作用の発生頻度は70歳以上

であっても他の年齢層の患者等同等であった。65歳以上の転移性乳癌を対象とした試験では2,000 mg/m²/日投与で奏効率34.9%, グレード3~4の有害事象は22%であったが減量が必要であった患者は4%と報告されている¹⁹⁾。Capecitabineの投与量はクレアチニンクリアランスに応じて設定する必要があるため、血液検査でクレアチニン値が正常であっても注意を要する。

VI. 分子標的治療

TrastuzumabはHER2(human epidermal growth factor receptor 2)を標的とする分子標的治療薬である。日本でもようやく術後補助療法での使用が認められた。Trastuzumabに関する、術後補助療法での大規模臨床試験(HERA, NSABP B-31, Intergroup N9831, BCIRG 006, FinHer)が行われている(表2)^{20)~22)}。個々の試験で症例の選択基準に差があるためNB31やN9831試験ではリンパ節転移陽性患者の割合が高いが、いずれの試験でもtrastuzumabの有効性が認められNCCNのガイドラインでもHER2陽性乳癌の術後補助療法に組み入れられている。

日本国内の市販後調査の成績では1,142例を追跡し、このうち65歳以上の患者はこのうち12.8%であった。主な副作用は発熱32.1%, 悪寒12%, 嘔気7.2%, 嘔吐6.5%, 白血球減少5.4%, 呼吸困

難3.7%, 心不全0.9%, 高血圧・血圧上昇0.5%, 心不全・うっ血性心不全0.35%などが報告されている。高齢者ではもともと心機能が低下していることがあるため、80歳以上の高齢者でもHER2強陽性の場合には補助療法でtrastuzumabを使用する場合は、投与前および投与期間中の心機能の適切な観察が必要であると思われる。

VII. 内分泌療法

術前、術後内分泌療法

EBCTCGのメタ解析の結果から¹⁴⁾70歳以上のホルモン受容体陽性乳癌患者にtamoxifenを5年投与した場合再発を51%抑制し、死亡を37%抑制することが報告されている。高齢者では服薬コンプライアンスが低下することが知られているため、服薬できているかどうかのチェックが必要であるが、高齢者は「医師に対して遠慮して」服薬できていないことを隠すことがある。またADLが低下している高齢者では血栓症のリスクが高くなることも注意が必要である。

閉経後女性に対するアロマターゼ阻害剤(AI)はTamoxifenと比較して年次再発率を30%程度低下させることが知られており、有用性が確立しているが、薬剤費の問題や有害事象の観点からERとPgRが共に高発現の場合はTAMを選択する意見も多い。(St Gallen 2007)各AI剤の試験結果を見ると、それぞれの試験に参加した患者

表2 Trastuzumabの臨床試験

臨床試験	症例数	レジメン	HR for DFS(95% CI) p-value	CHF発生率(%)		心関連死(例数)	
				コントロール群	試験群	コントロール群	試験群
NSABP B-31+ NCCTG N9831	3,351	AC→P vs AC→PH	0.48(0.39-0.59) <0.0001	0.8	4.1(p<0.001)	1	0
		CTx only vs CTx→H		0	2.9(p<0.001)	1	1
HERA	3,387	CTx→H	0.54(0.43-0.67) <0.0001	0.05	1.73(p<0.001)	1	0
		AC→T vs AC→TH or TCH		0.95	1.33(p=0.54)	0	0
BCIRG 006	3,222	T→FEC, V→FEC vs TH→FEC, VH→FEC	0.49(0.37-0.65) <0.0001 0.61(0.47-0.79) <0.0002 0.42(0.21-0.83) 0.008	1	2.34(p=0.016)	0	0
		FinHer		232	0(P=NA)	0	0

AC: Doxorubicin+Cyclophosphamide P: Paclitaxel H: Trastuzumab CTx: Chemotherapy (any regimen)

T: Docetaxel TCH: Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab V: Vinorelbine FEC: 5-FU+Epirubicin+Cyclophosphamide

表3 術後補助療法におけるアロマターゼ阻害剤の主な試験結果の比較

試験名	治療	患者数	患者背景(%)		平均観察期間 (ヵ月)	無病生存率		全生存率	
			HR+	LN+		ハザード比	p値	ハザード比	p値
ATAC	ANA vs TAM vs ANA+TAM	9,366	84	34	68	0.87	0.01	0.97	0.7
BIG 1-98	LET vs TAM	8,028	100	41	51	0.82	0.007	0.91	0.35
IES	TAM→EXE vs TAM	4,724	81	50	55.7	0.76	0.0001	0.85	0.08
ARNO 95	TAM→ANA vs TAM	979	97	26	30.1	0.66	0.049	0.53	0.045
ITA	TAM→ANA vs TAM	448	91	100	64	0.57	0.005	0.56	0.1
MA17	TAM→LET vs TAM→Placebo	5,187	100	46	30	0.58	<0.001	0.82	0.3

ANA: anastrozole TAM: tamoxifen LET: letrozole EXE: exemestane →: switch ⇨: extended
HR: hormone receptor 陽性 LN+: リンパ節転移陽性

背景や有効性には差があり注意が必要である(表3)。現時点でAIの使い分けについて明確な指針はないが、AI同士の直接比較試験として、MA27試験(steroidalとnonsteroidal)、FACE試験(Letrozole対anastrozole)が進行中である。またBIG 1-98の結果が明らかになることにより、AIとtamoxifenのどちらを先行投与すべきかという疑問が解決されると思われる。有害事象に関してはTamoxifenに比べAIでは虚血性心疾患、静脈血栓、子宮内膜癌等は少ないが、骨粗鬆症や骨折のリスクは上昇するため、AIを使用する場

合は骨塩定量を定期的に行い、骨粗鬆症の予防を行う必要がある。

おわりに

高齢者、とくに80歳以上の乳癌患者に対しては確立したガイドラインはないものの、他の年齢層に対する試験結果から治療の効果予測を行うことは可能である。身体の脆弱性、合併症の有無、社会・経済的背景、ADL、期待しうる余命など高齢者に特有な問題をふまえた上で適切な治療法を選択する必要がある。

文 献

- Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, et al: Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 23(4): 783-791, 2005.
- Bouchardy C, Rapi E, Fioretta G, et al: Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 21(19): 3580-3587, 2003.
- Diab SG, Elledge RM, Clark GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 92(7): 550-556, 2000.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347(16): 1233-1241, 2002.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366(9503): 2087-2106, 2005.
- Smith BD, Haffty BG, Buchholz TA, et al: Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 98(18): 1302-1310, 2006.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al: Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351(10): 971-977, 2004.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al: American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19(5): 1539-1569, 2001.
- Smith BD, Haffty BG, Hurria A, et al: Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24(30): 4901-4917, 2006.
- International Breast Cancer Study Group: Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 24(3): 337-444, 2006.
- Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, et al: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18(7): 1133-1144, 2007.
- Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to pre-

- dict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351 (27) : 2817-2826, 2004.
- 13) Paik S, Tang G, Shak S, et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24 (23) : 3726-3734, 2006.
 - 14) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365 (9472) : 1687-1717, 2005.
 - 15) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 371 (9606) : 29-40, 2008.
 - 16) Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al: Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 23 (19) : 4287-4297, 2005.
 - 17) Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, et al: Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24 (18) : 2750-2756, 2006.
 - 18) Laurentis M, Cancello G, D'Agostino D, et al: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 26 (1) : 44-53, 2008.
 - 19) Bajetta E, Procopio G, Cello L, et al: Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 23 (10) : 2155-2161, 2005.
 - 20) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353 (16) : 1659-1672, 2005.
 - 21) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353 (16) : 1673-1684, 2005.
 - 22) Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG study. *Breast Cancer Res Treat* 94 (suppl 1) : 55a, 2005.
 - 23) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354 (8) : 809-820, 2006.

Trastuzumab と Fc γ

山城 大泰 戸井 雅和*

[Jpn J Cancer Chemother 35(7):1097-1100, July, 2008]

Trastuzumab and Fc γ : Hiroyasu Yamashiro and Masakazu Toi (Dept. of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

Summary

Trastuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody directed against the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). ADCC is considered to be a major mechanism of anti-tumor effect of trastuzumab. The difference in subtype and gene polymorphism of Fc γ receptor of effector cells causes difference in affinity to Fc fragment of antibody and in ADCC activity. Consequently, it may cause the difference of trastuzumab treatment efficacy. These findings suggest the importance of gene polymorphism in strategy of new therapeutic antibody development and predict of treatment efficacy. Key words: Trastuzumab, Polymorphism, Fc γ R, Corresponding author: Hiroyasu Yamashiro, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawahara-cho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

要旨 trastuzumab は HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 受容体に対するヒト化抗体で、ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 活性はその作用機序のなかで非常に重要である。エフェクター細胞の Fc γ 受容体のサブタイプや遺伝子多型によって抗体の Fc 部分に対する親和性が異なり、惹起される ADCC 活性にも差があることが trastuzumab の抗腫瘍効果の差となって現れている可能性がある。これらの知見は今後の治療薬開発や治療効果予測の観点から重要と思われる。

はじめに

trastuzumab は、HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 受容体の細胞外ドメインに対して作製されたマウス由来モノクローナル抗体 (4D5) の抗原結合部位をヒト免疫グロブリンの定常部に移植したヒト化抗体である。trastuzumab の作用機序は完全には解明されていないが、① HER2 を介して継続的に生じる細胞増殖シグナルの抑制、② HER2 受容体の細胞内移行および分解の促進、③ 血管内皮成長因子やその他の血管形成因子の減少などの他に④ ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) の関与¹⁾があげられる (図 1)。ADCC 活性の主体をなす NK (natural killer) 細胞は、細胞表面の Fc γ 受容抗体を介して抗体の Fc 部に結合するため、抗体を使用した分子標的治療薬の Fc γ 部分は重要視されている。本稿では trastuzumab を中心に抗体薬の Fc γ と Fc γ 受容体の遺伝子多型の影響について最近の知見を概説する。

I. ADCC 活性と Fc γ R

ADCC を惹起する能力のない Fc γ 受容体欠損マウスでは trastuzumab や rituximab (B 細胞分化抗原である CD20 分子を標的としたマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体) の抗腫瘍効果が減弱する¹⁾ことから、ADCC 活性の関与はこれらのモノクローナル抗体を用いた治療薬の主要な作用機序の一つであると考えられている。

ADCC 活性は、単球やマクロファージ、NK 細胞などのエフェクター細胞表面の Fc γ 受容体 (Fc γ R) を介して IgG クラスの抗体と結合することにより惹起されるが、Fc γ 受容体には Fc γ R I (CD64), Fc γ R II (CD32), Fc γ R III (CD16) の主要な三つのサブクラスが存在する。ヒトでは Fc γ R II, Fc γ R III はさらに Fc γ R IIa と Fc γ R IIb, Fc γ R IIIa と Fc γ R IIIb に分類され、それぞれの受容体は IgG の Fc 部分に対する親和性 (結合力) が異なる²⁾。Fc γ R I は高い親和性を持ち IgG の単量体でも結合するが、Fc γ R II, Fc γ R III の親和性は比較的 low、