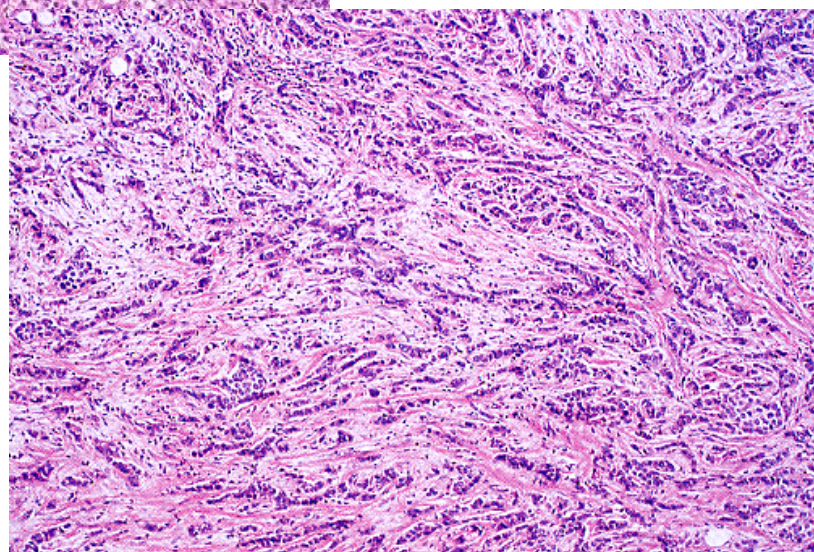
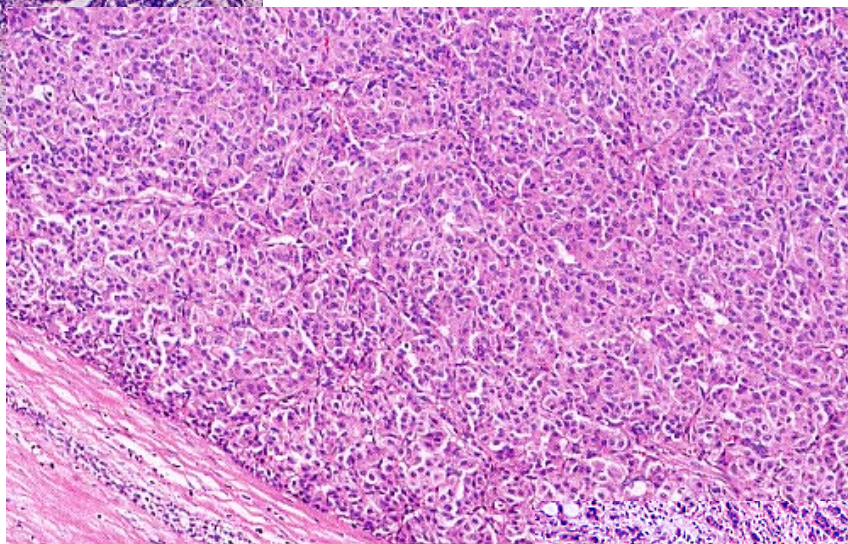
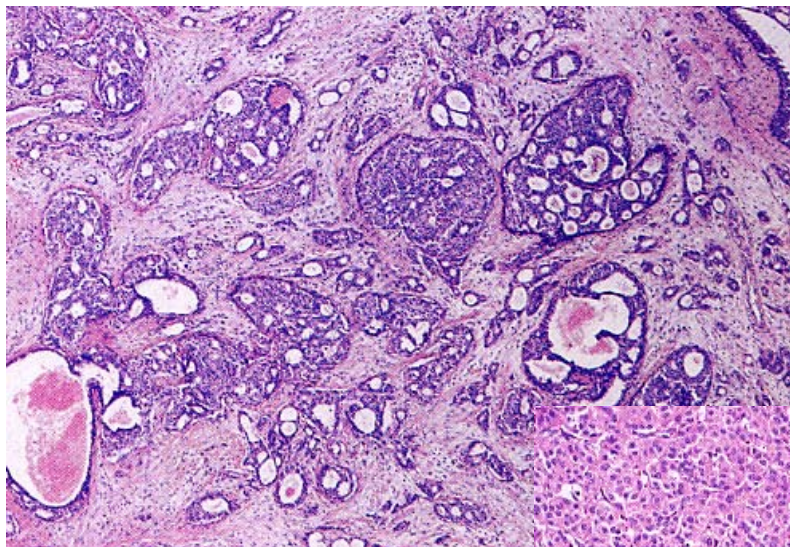


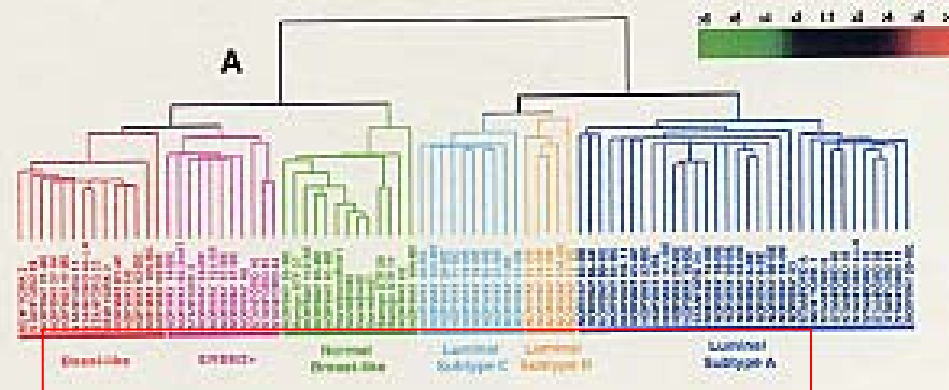
トラスツズマブ術後補助療法の適応拡大

愛知県がんセンター中央病院乳腺科
岩田広治

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

病理組織分類





Nature :p747~752,406, 2000

PNAS:p10869~10874,98, 2001

PNAS :p8418~8423,100, 2003

Gene signatureによる分類



Luminal subtype A

Luminal subtype B

ERBB2+

Basal-like

分子マーカーによる乳癌のサブタイプ

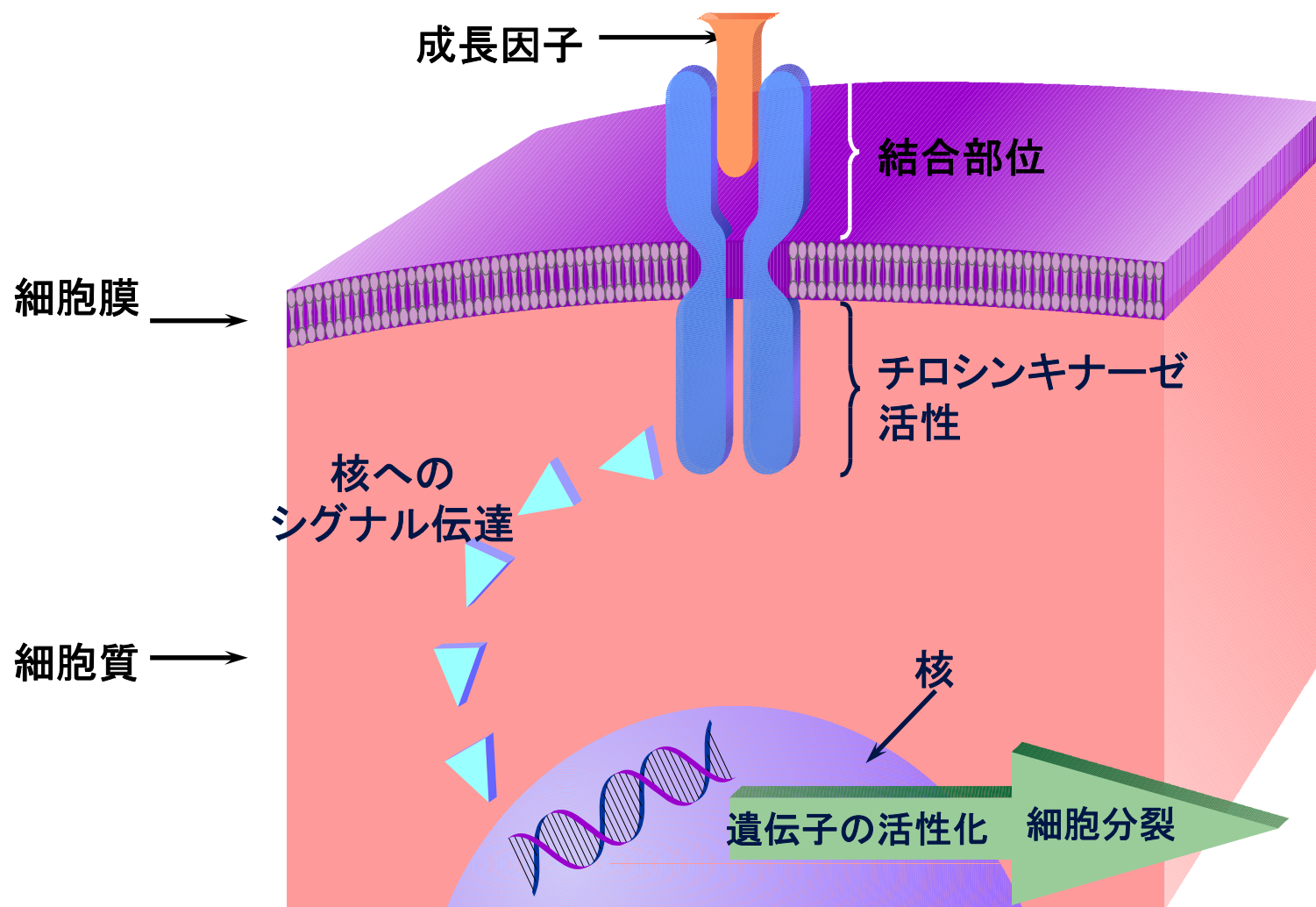
	ホルモン陽性	ホルモン陰性
HER2陽性	Luminal B	HER2 type
HER2陰性	Luminal A	Basal like

乳癌の術後療法： 2 x 2の分子マーカーモデル

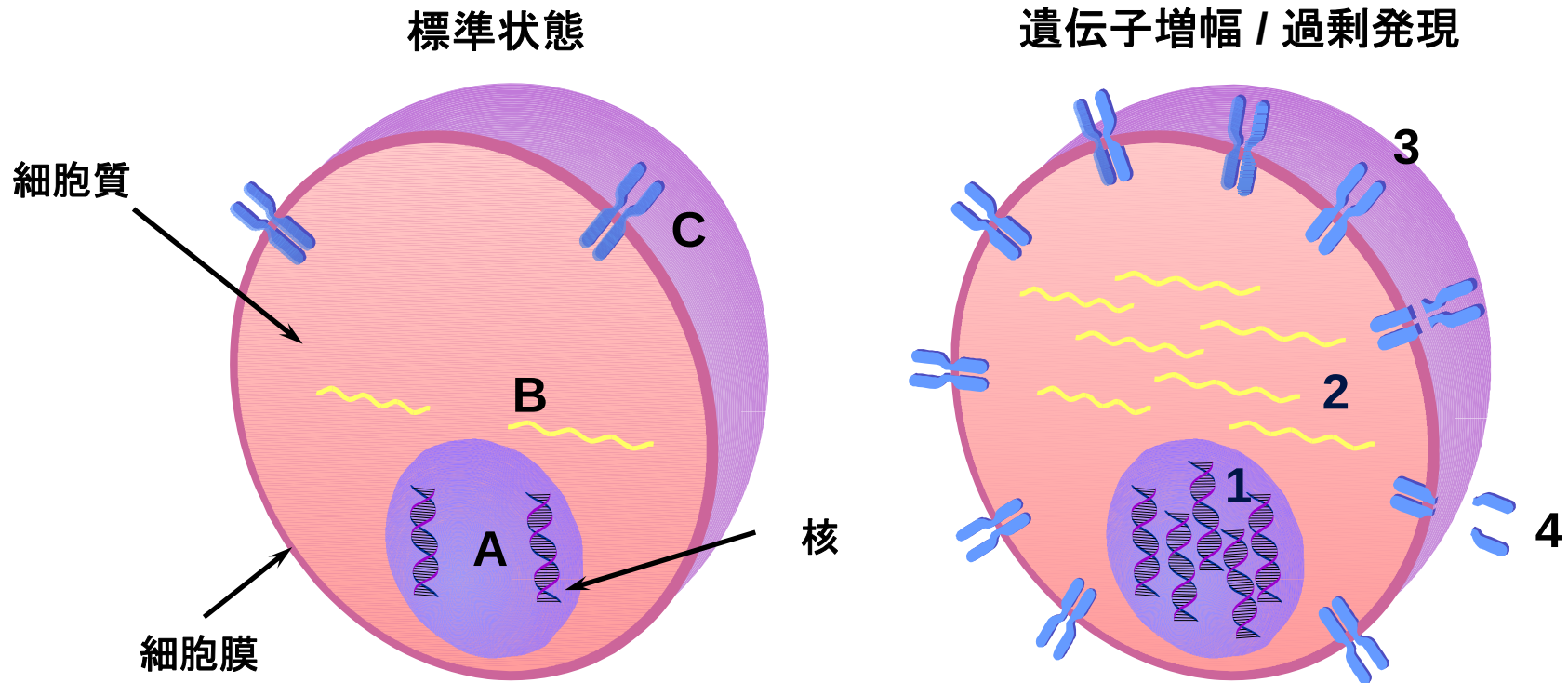
	ホルモン陽性	ホルモン陰性
HER2陽性	トラスツズマブ 化学療法 ホルモン療法	トラスツズマブ 化学療法
HER2陰性	ホルモン療法 ± 化学療法	化学療法

患者の選択方法が今後の課題

HER2受容体2量体からのシグナル伝達系



HER2遺伝子産物の増加過程



A = HER2 DNA
B = HER2 mRNA
C = HER2受容体

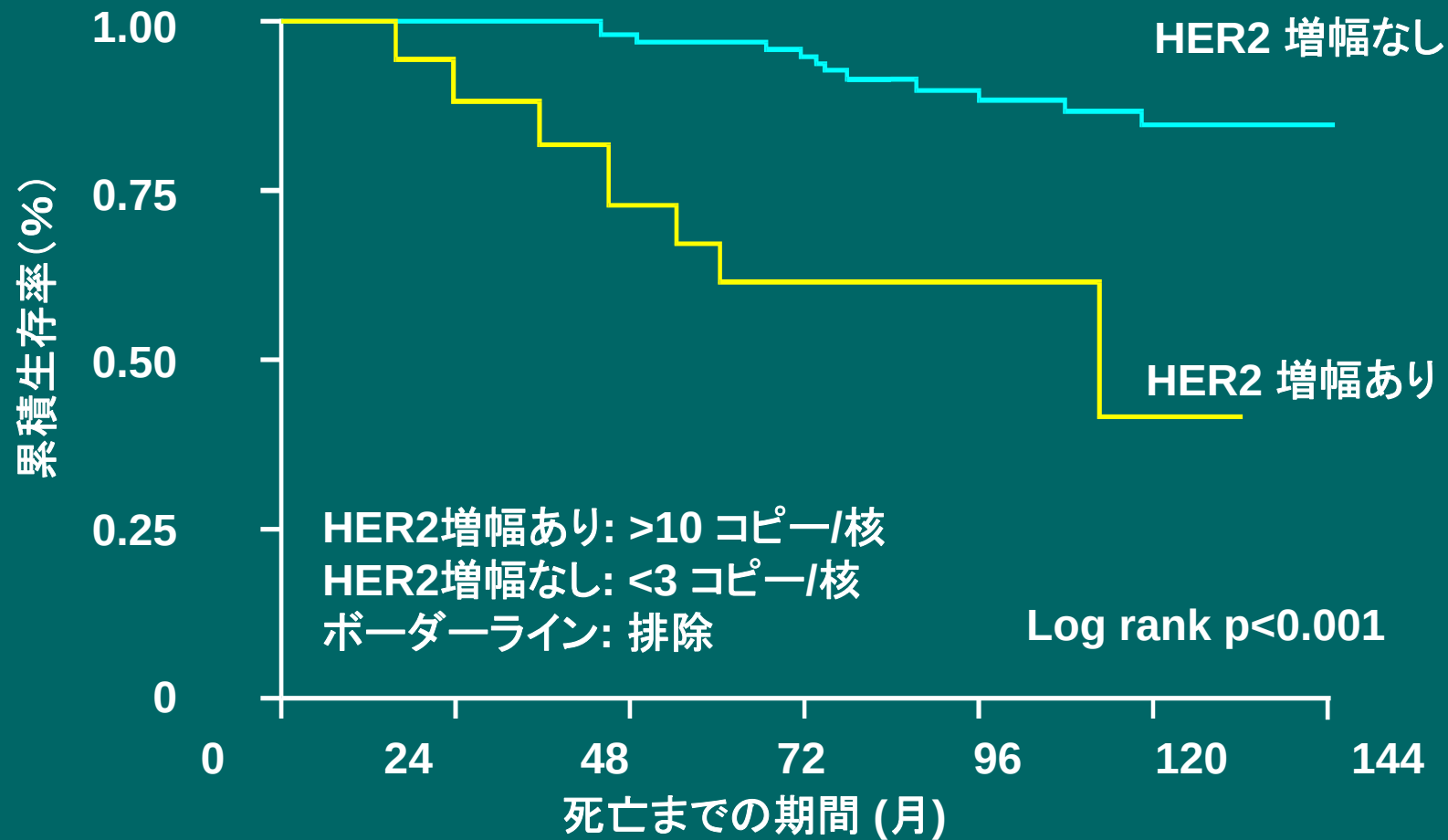
1 = - 遺伝子の複製
2 = - mRNAの転写
3 = - 細胞膜受容体の発現
4 = - 細胞外ドメイン受容体の放出

HER2過剰発現

DNA合成が増加、
細胞周期が早い、
転移率が増加する...

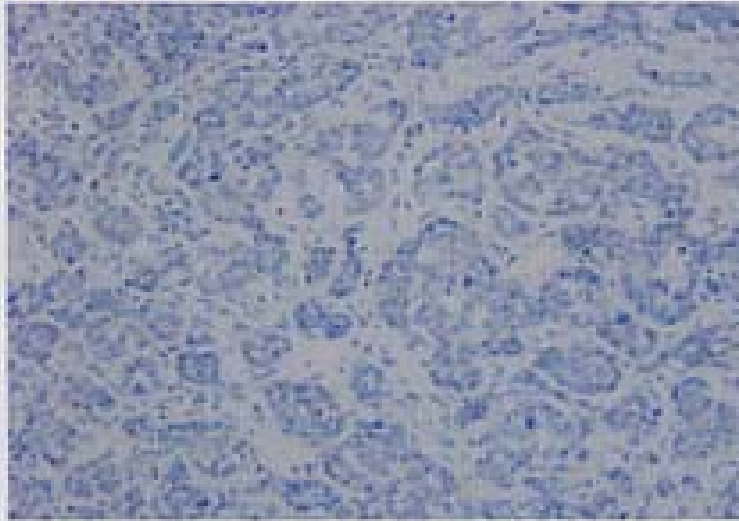
より悪性度の高いがんであることの証明

HER2発現状況に関する リンパ節転移陰性乳癌患者の生存率

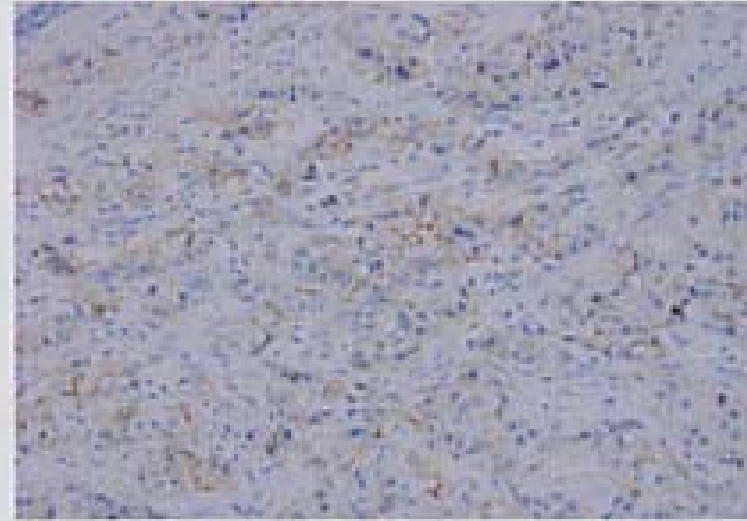


ハーセプテスト

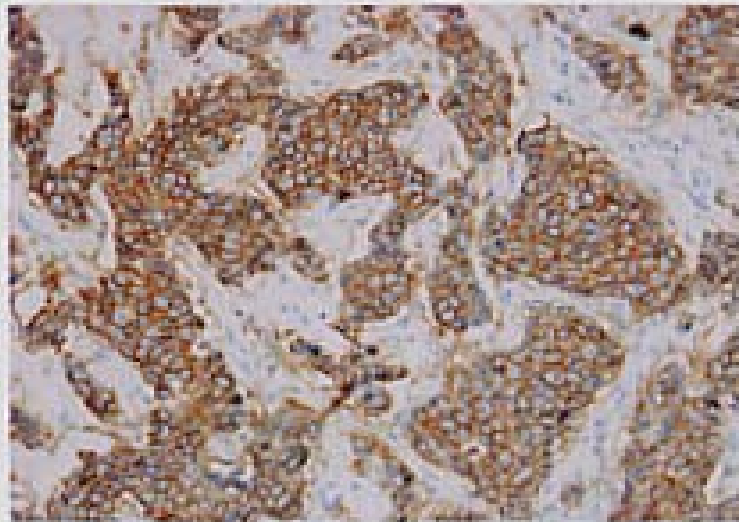
スコア0



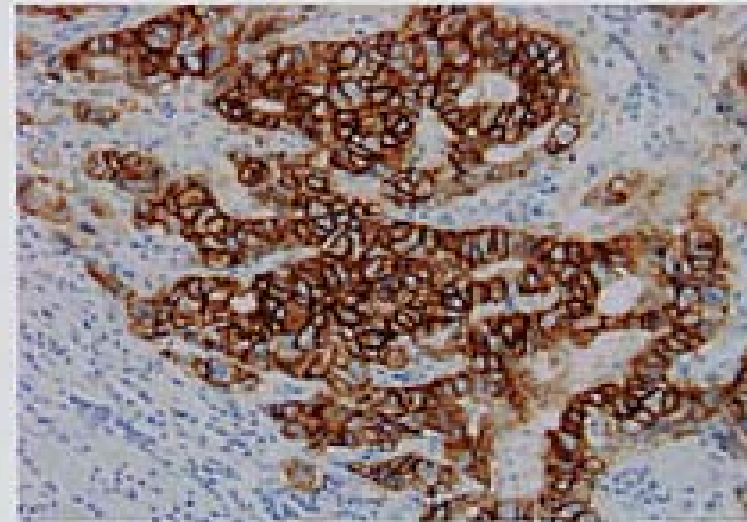
スコア1+



スコア2+

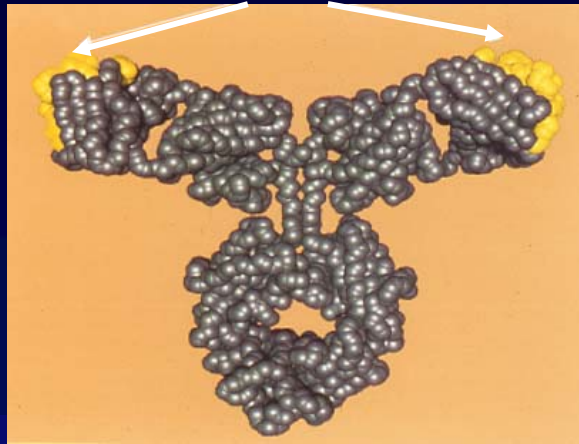


スコア3+



トラスツズマブ: 作用機序

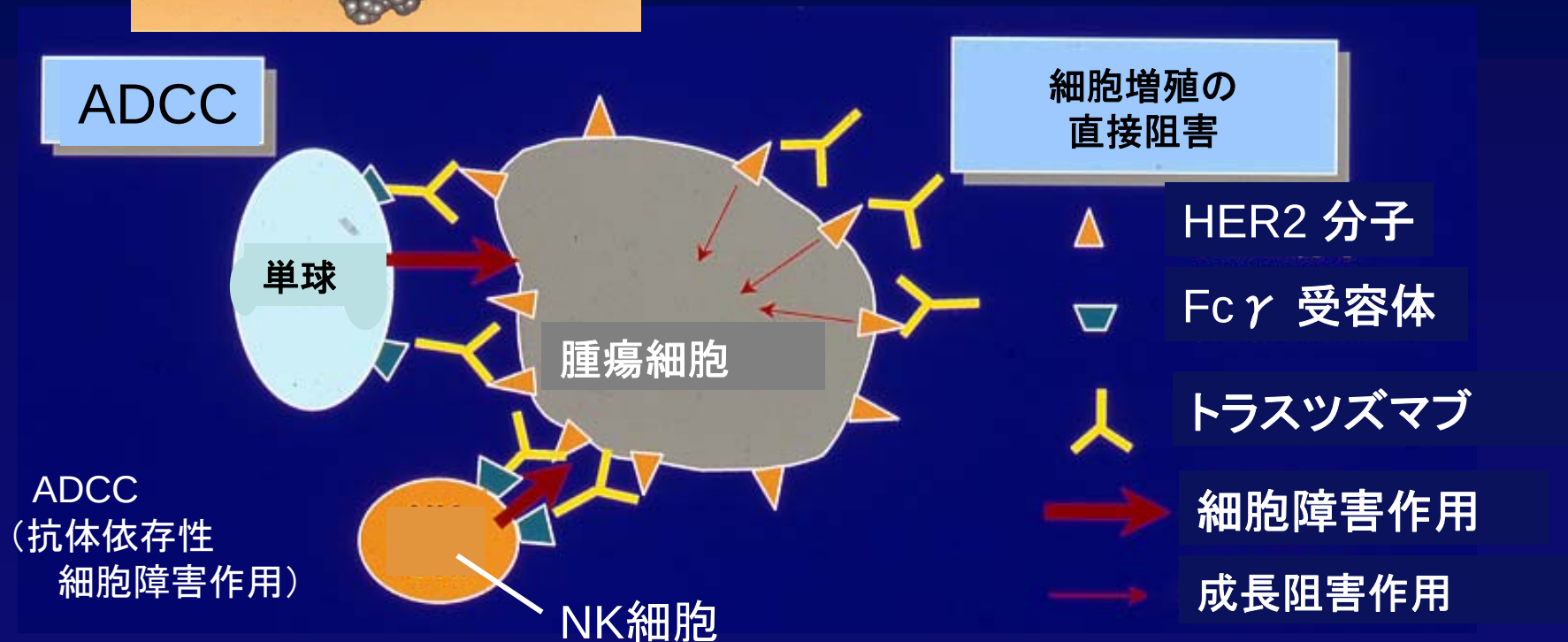
抗原抗体結合サイト: マウス由来



ヒト化HER2モノクローナル抗体

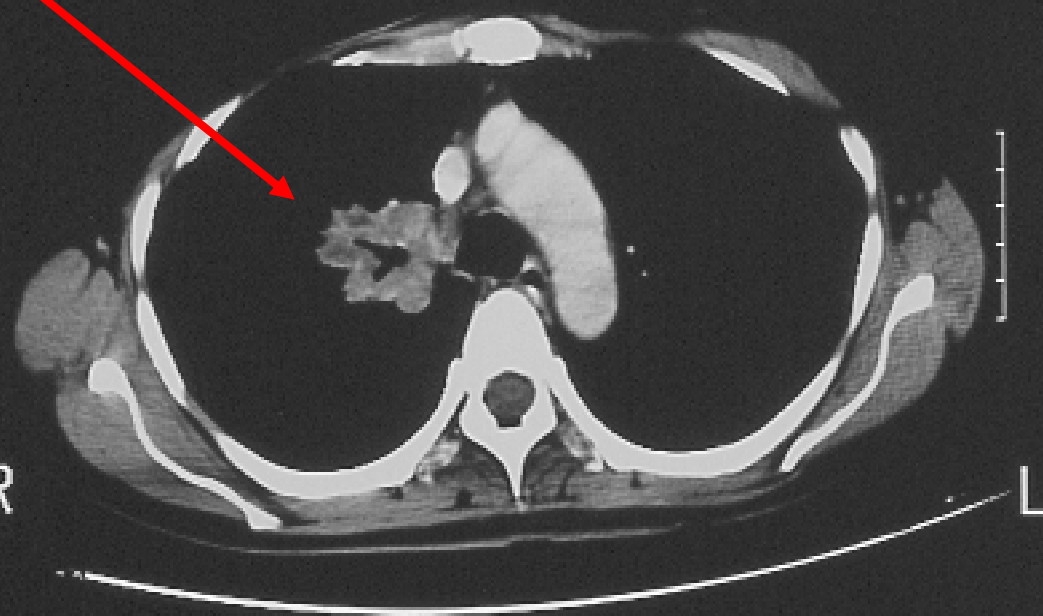
M.W. 148 kDa

ヒト IgG 95%, マウス IgG 5% (4D5)



投与前(5/22)

7回投与後(9/3)^R





投与前(7/10)

PaCO₂ : 33.5mmHg
PaO₂ : 56.9mmHg
(room air)

9/19 (8回投与後)

PaCO₂ : 36.9mmHg

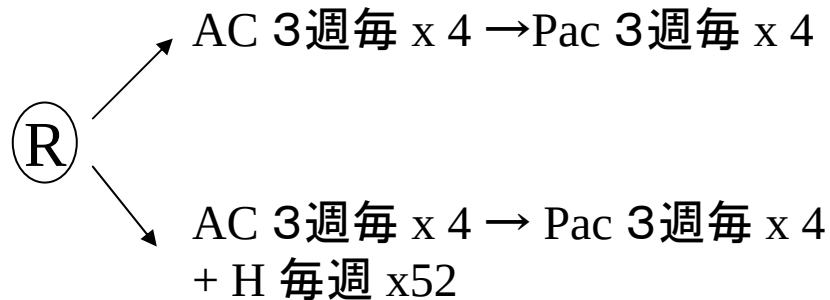
PaO₂ : 68.8mmHg
(room air)



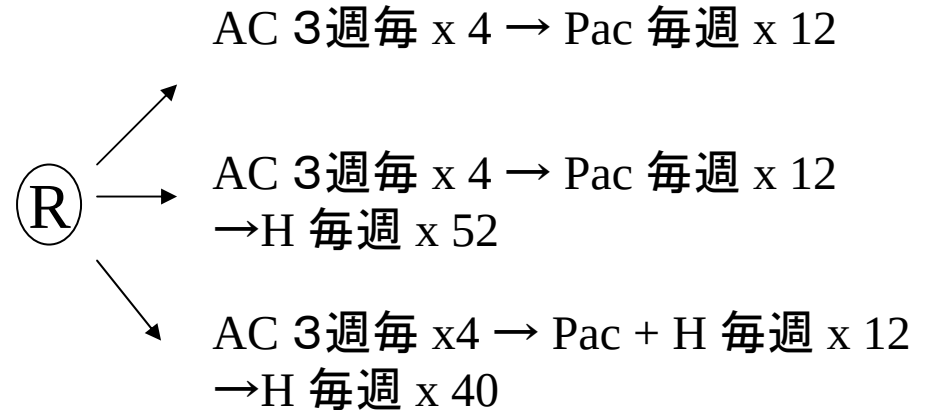
HER2陽性再発乳がんの
治療成績が飛躍的に改善

術後トラスツズマブ study design

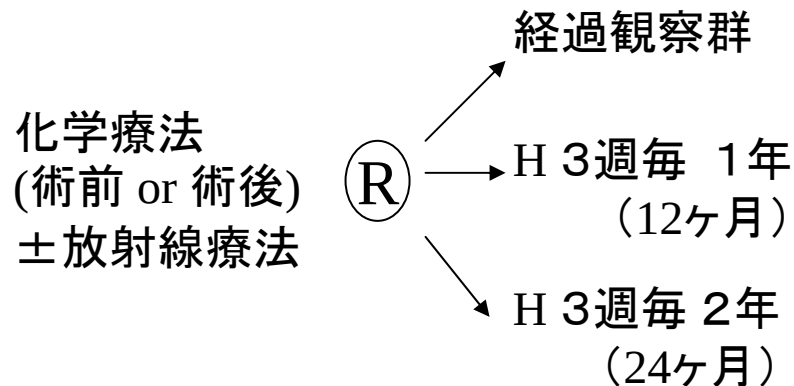
NSABP B-31



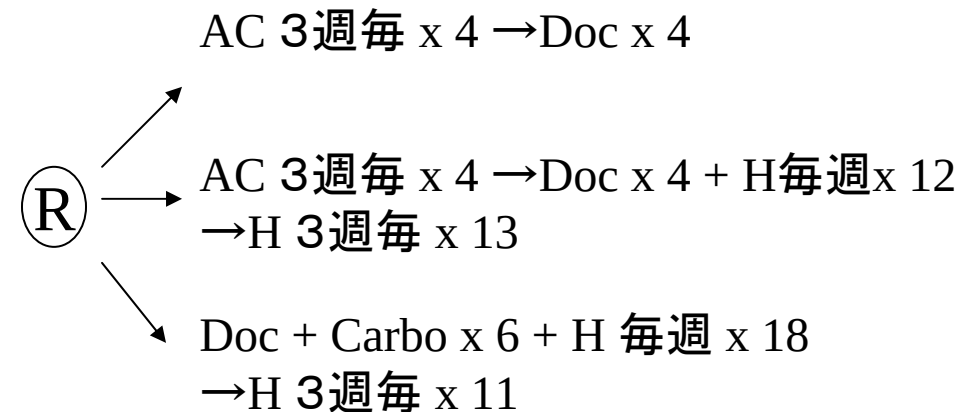
NCCTG



HERA

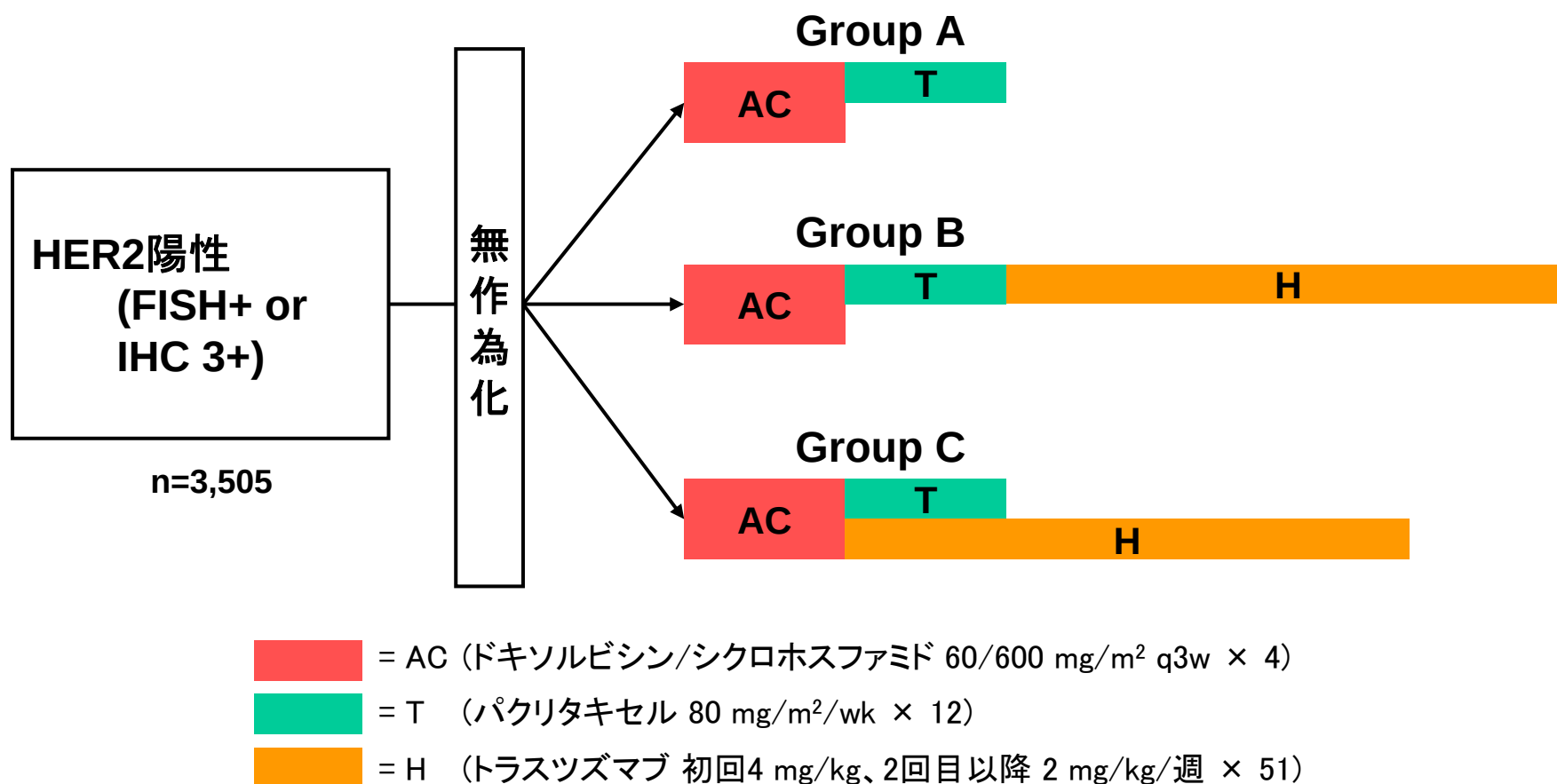


BCIRG006

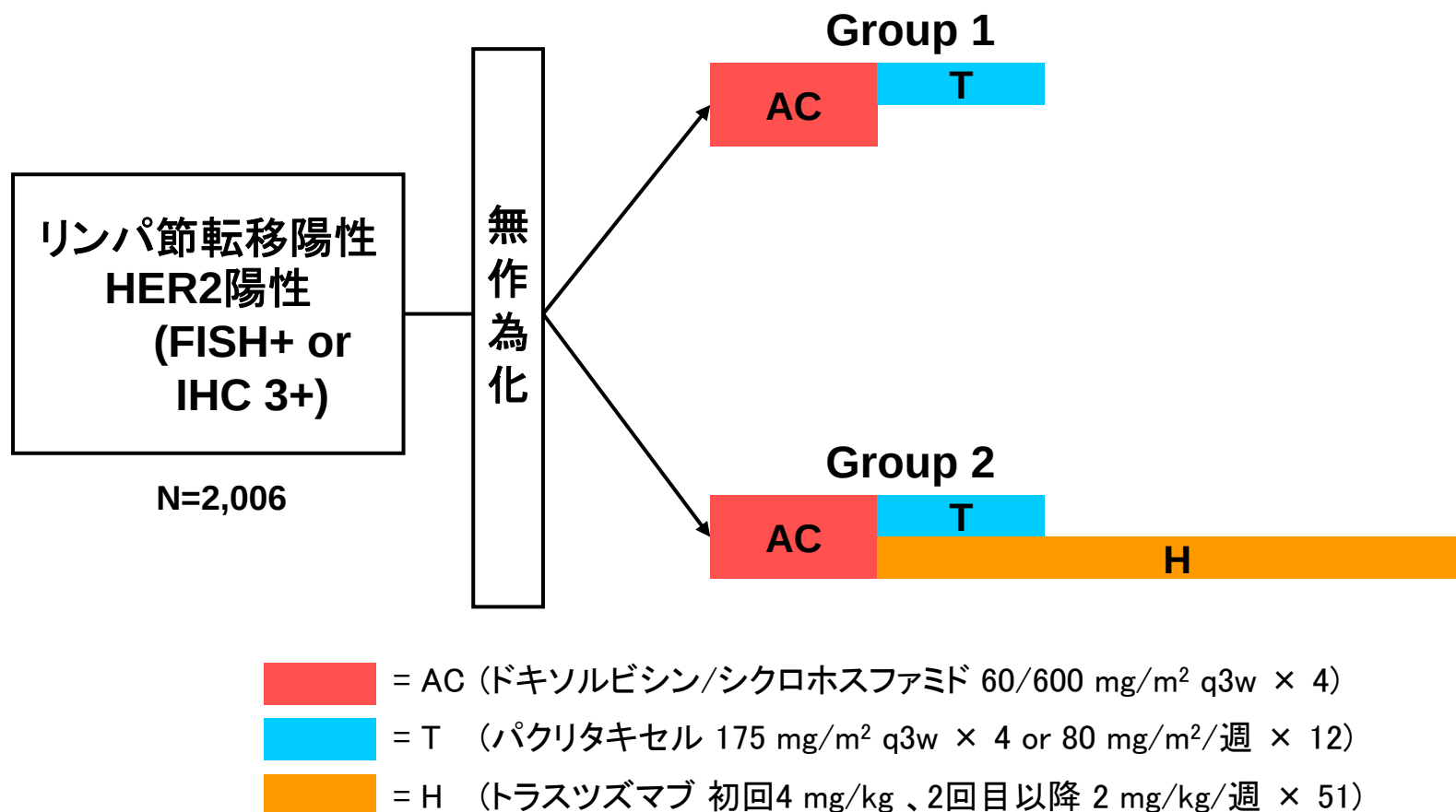


Pac:パクリタキセル, Doc:ドセタキセル, H:トラスツズマブ, CT:化学療法, Carbo:カルボプラチン

術後療法のトラスツズマブを含む NCCTG N9831試験



術後療法の特ラスツズマブを含む NSABP B31試験



HER2+の合同解析 術後試験

N9831 + B-31の2アーム

対象群 (n=1,979) : AC → T

N9831 Group A  

B-31 Group 1  

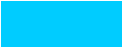
トラスツズマブ群 (n=1,989) : AC → T+H

N9831 Group C   

B-31 Group 2   

 = AC (ドキソルビシン/シクロホスファミド 60/600 mg/m² q3w × 4)

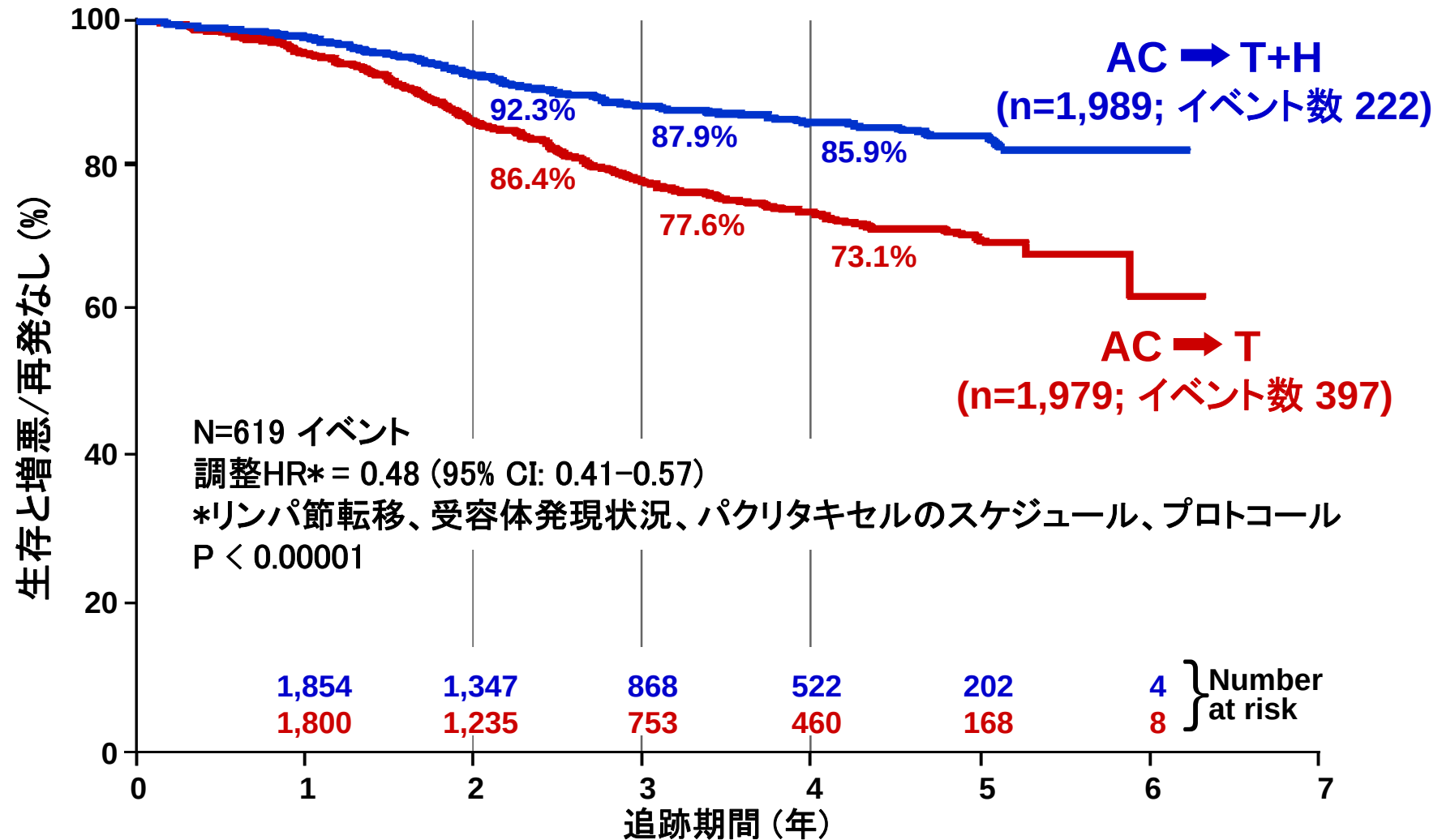
 = T (パクリタキセル 80 mg/m²/wk × 12)

 = T (パクリタキセル 175 mg/m² q3w × 4 or 80 mg/m²/週 × 12)

 = H (トラスツズマブ 初回4 mg/kg、2回目以降 2 mg/kg/週 × 51)

N9831/B-31 合同解析のアップデート

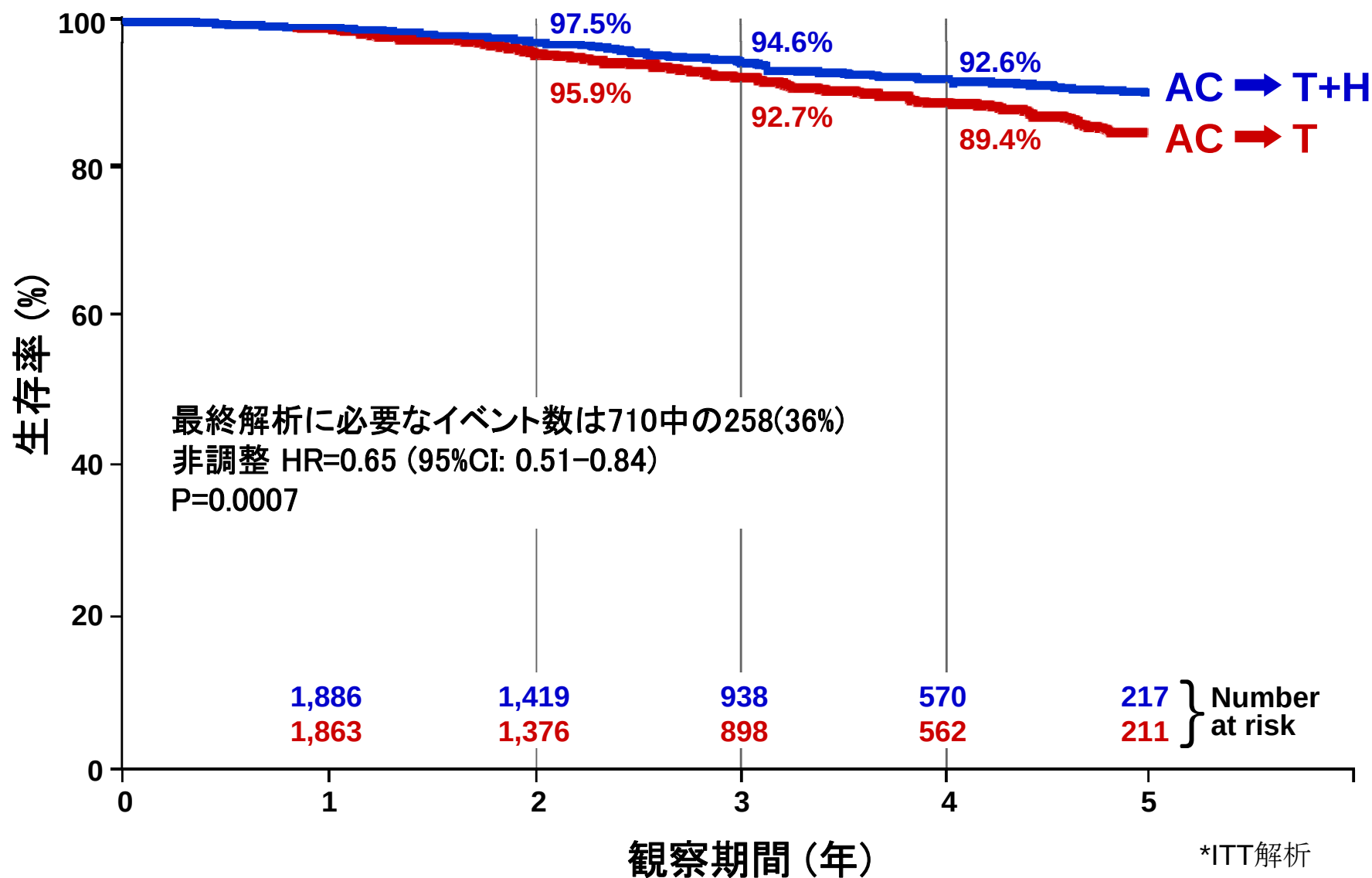
無病生存率*



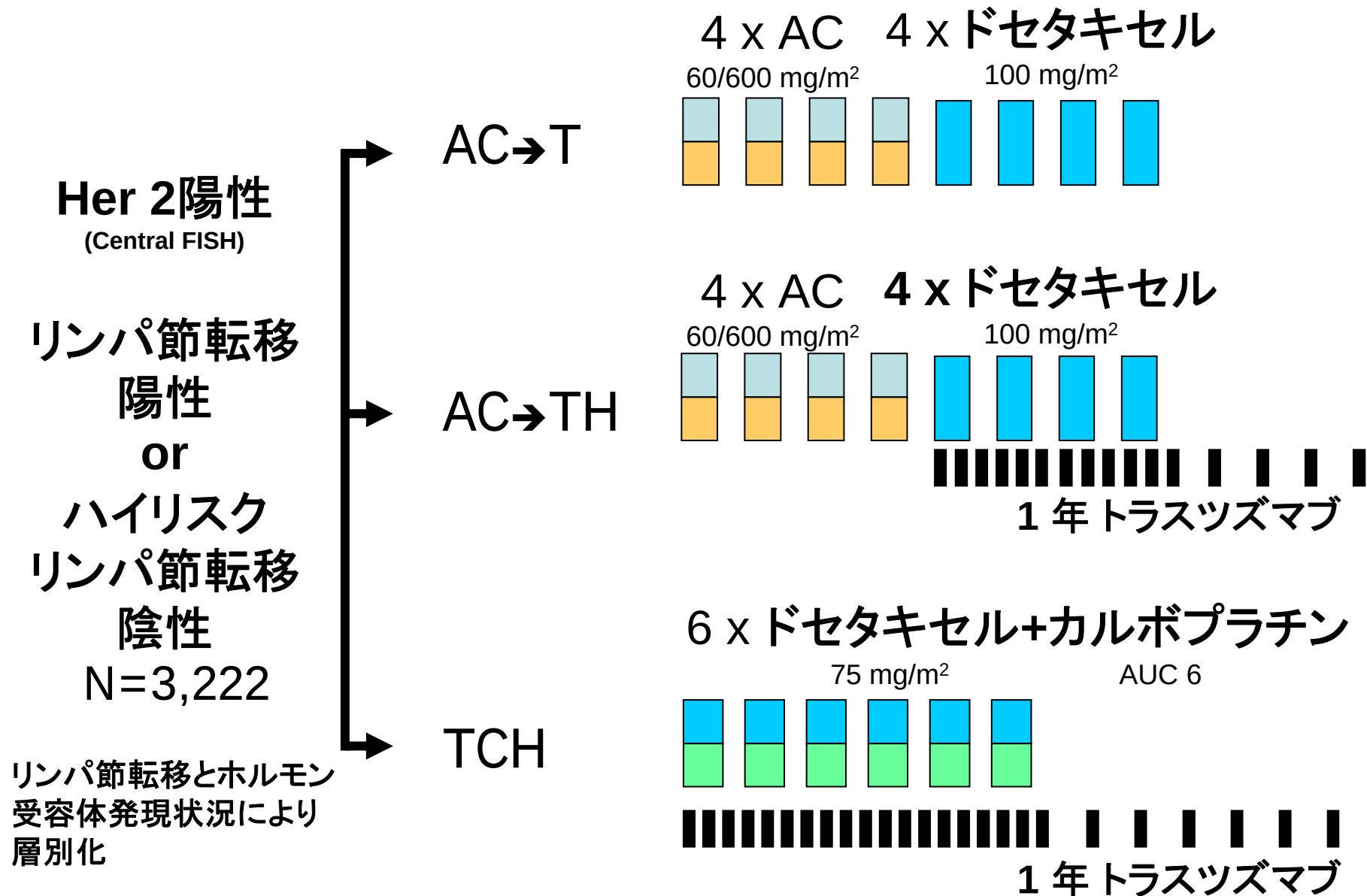
*ITTイベント: 再発、対側乳癌の発生、2次癌、死亡

N9831/B-31 合同解析のアップデート

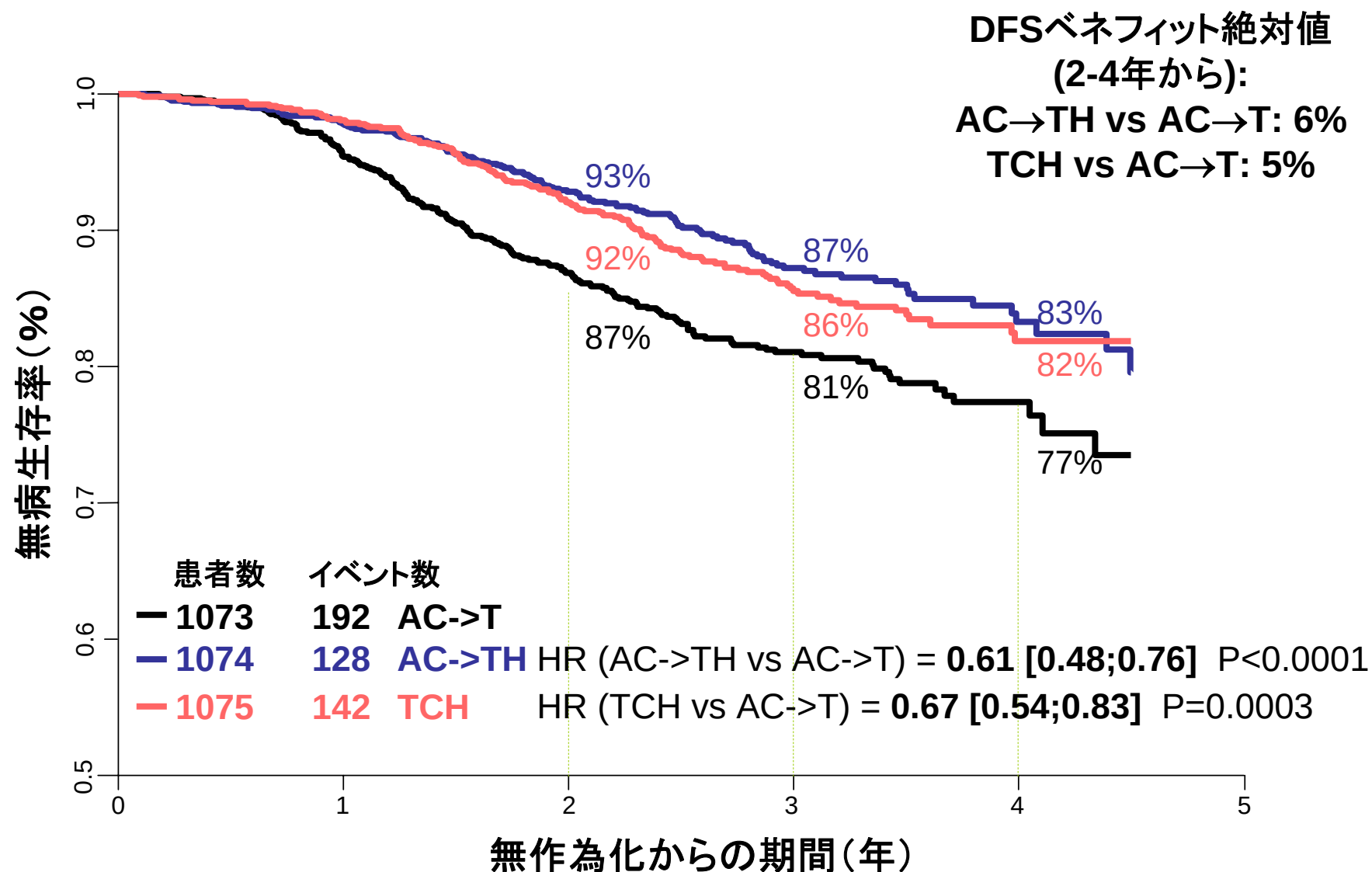
生存率*



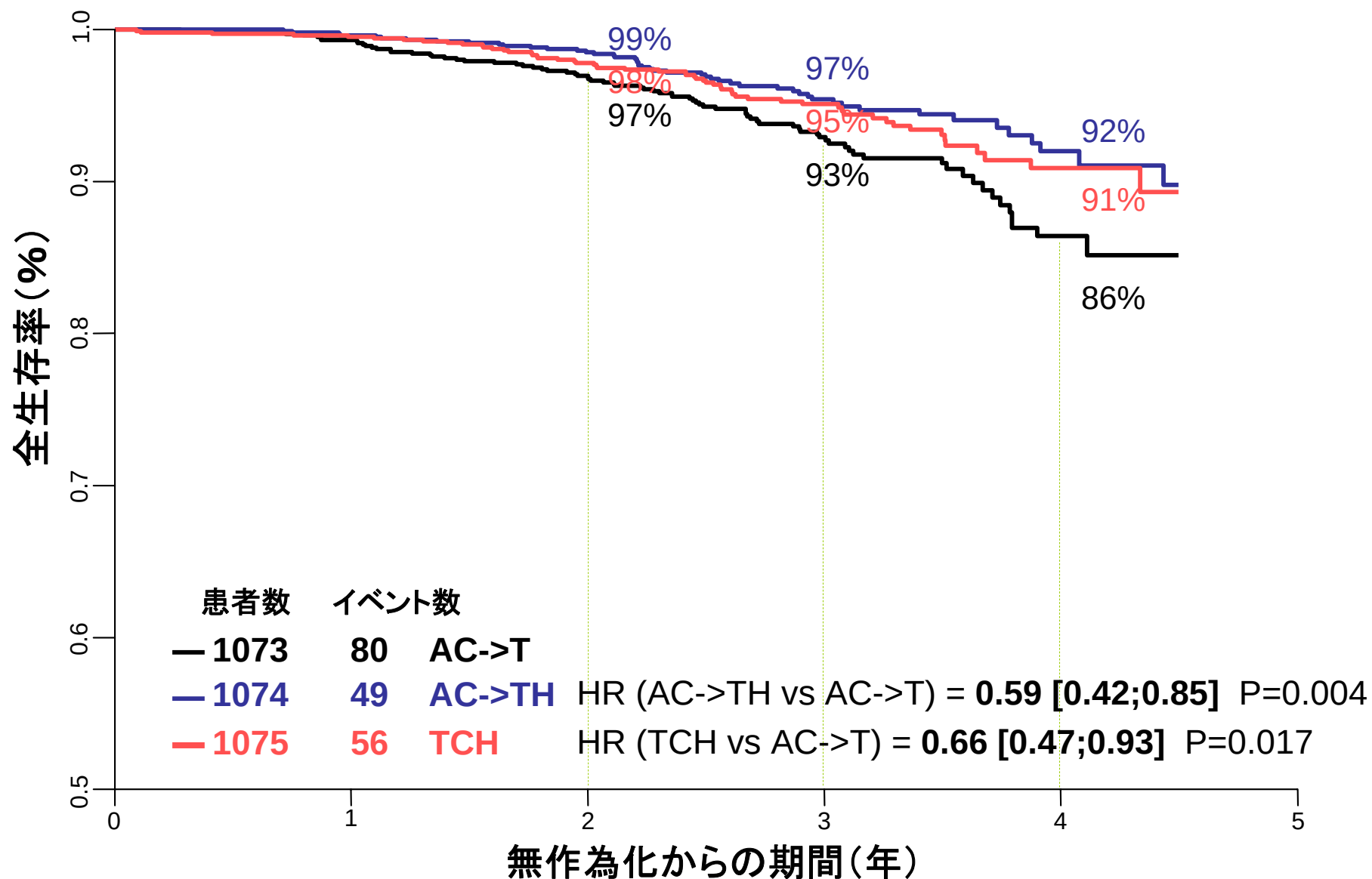
BCIRG 006



無病生存率 - 2nd 中間解析



全生存率 – 2nd 中間解析



HERA試験デザイン

HER2陽性の浸潤性早期乳癌
(HER2陽性: local labにて判定)

手術 + (術前) 術後 CT ± RT

IHC 3+ or FISH+ (central labにて判定)
LVEF ≥ 55%

無作為化割付

観察群

ASCO 2005以降,
trastuzumab投与に
切り替え可能とする

トラスツズマブ
1年投与群
8 mg/kg → 6 mg/kg
3 weekly schedule

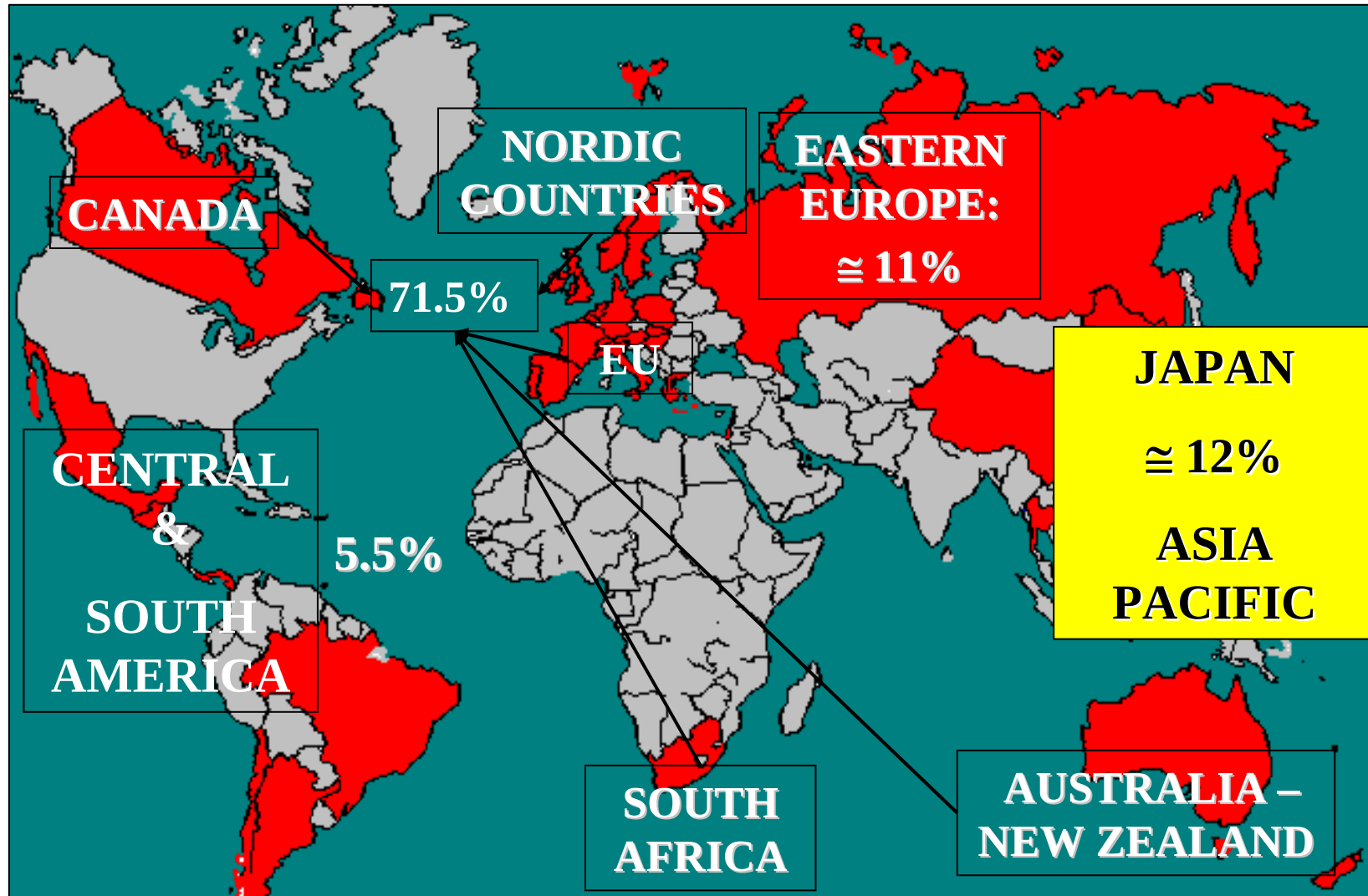
~~トラスツズマブ
2年投与群
8 mg/kg → 6 mg/kg
3 weekly schedule~~

CT, chemotherapy (化学療法); RT, radiotherapy (放射線療法)



ACCRUAL: 5090 WOMEN

39カ国から478施設 (2002-2005)



評価項目と解析内容

● 評価項目

- 主要評価項目: DFS
- 副次的評価項目: OS, TTR, TTDR
Safety (心機能に関するエンドポイント3種の間接解析)

● 有効性の間接解析

- (n=475 events)
- ASCO 2005
- Piccart-Gebhart et al NEJM Oct 2005

DFS, disease-free survival(無病生存期間);

OS, overall survival(全生存期間);

TTR, time to recurrence(再発までの期間);

TTDR, time to distant recurrence(遠隔再発までの期間)

患者背景 (1)

	% 症例数	
	観察群 (n=1698)	トラスツズマブ 1年投与群 (n=1703)
年齢, 歳		
<35	7.4	7.5
35-49	44.3	44.4
50-59	32.3	32.2
≥60	16.0	16.0
(術前)術後の前化学療法		
非アントラサイクリン	5.9	5.9
アントラサイクリン, 非タキサン	68.1	67.8
アントラサイクリン + タキサン	26.0	26.3

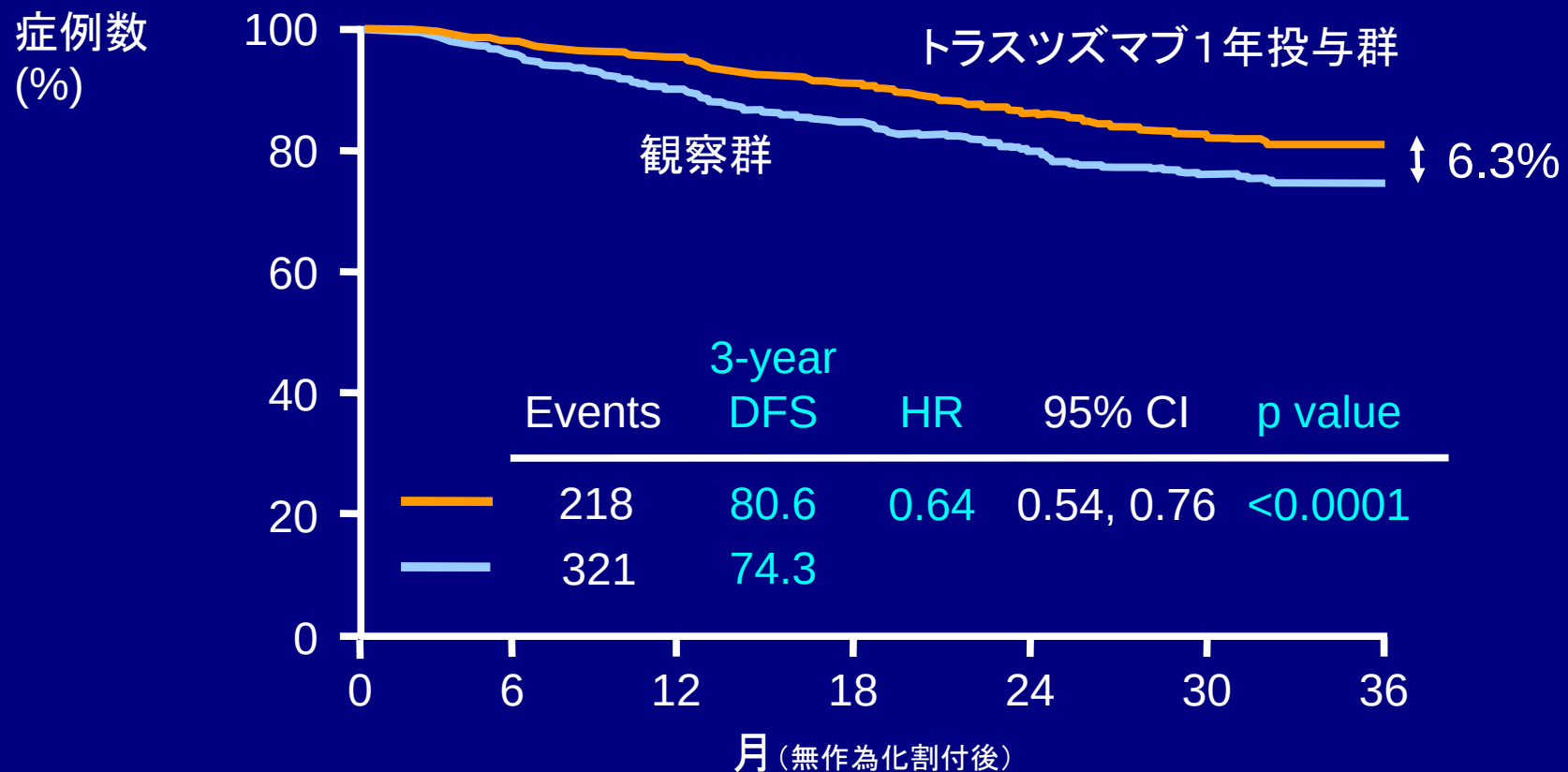
患者背景 (2)

	% 症例数	
	観察群 (n=1698)	トラスツズマブ 1年投与群 (n=1703)
閉経状況 ^a		
閉経前	45.3	44.9
不明	13.8	15.1
閉経後	40.8	40.0
ホルモン受容体の発現状況		
陰性	50.4	50.5
陽性	49.6	49.5
リンパ節転移状況		
術前化学療法施行	10.5	11.4
陰性	32.7	31.9
1-3	28.9	28.5
≥4	27.9	28.1

^a無作為化割付時の状況

Disease-free survival (ITT解析)

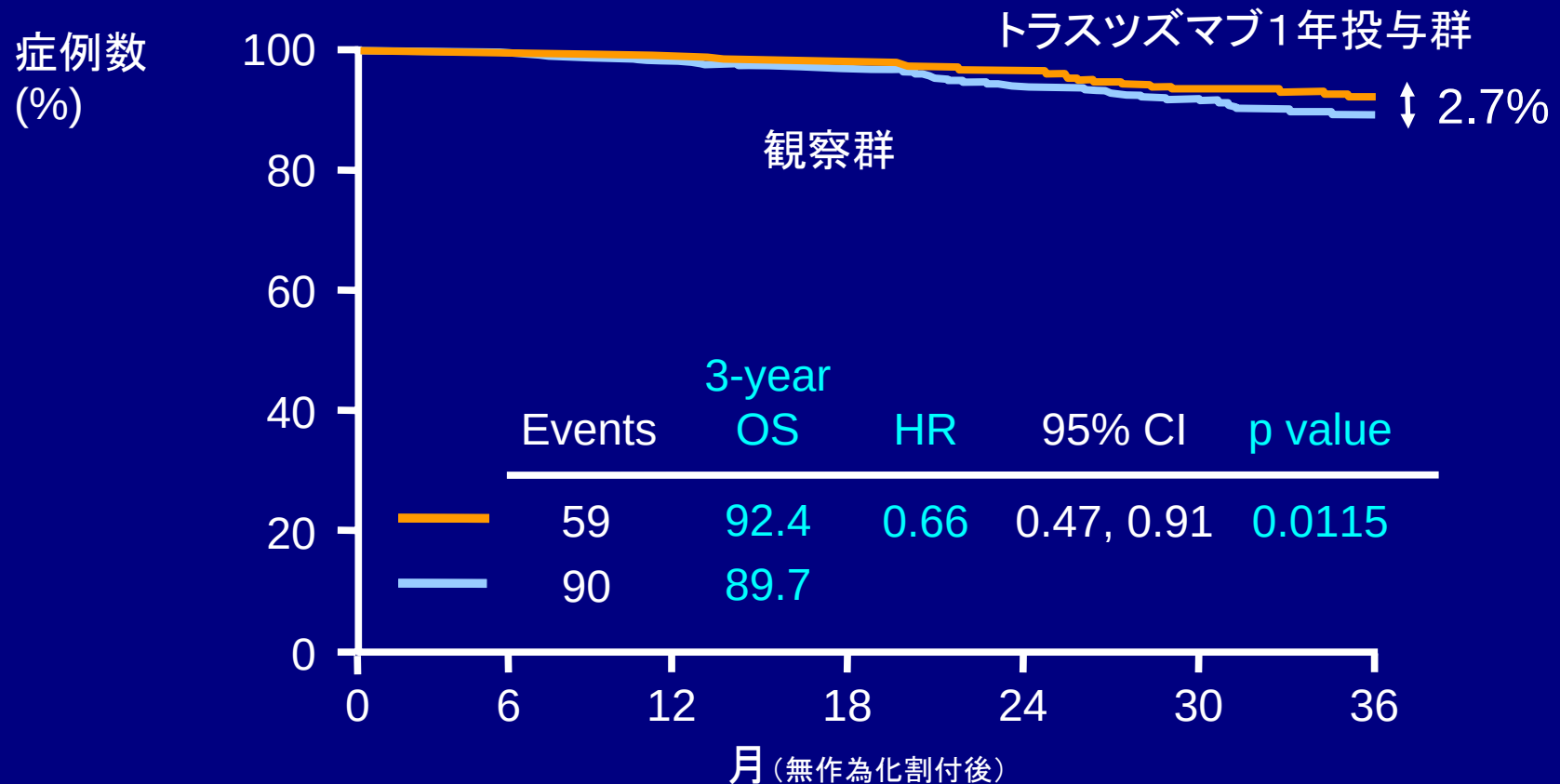
Medianフォローアップ: 2年



No.	1703	1591	1434	1127	742	383	140
at risk	1698	1535	1330	984	639	334	127

Overall survival (ITT解析)

Medianフォローアップ: 2年



No.	1703	1627	1498	1190	794	407	146
at risk	1698	1608	1453	1097	711	366	139

1st DFSイベント部位

(ITT解析)

	イベント数 (%)	
	観察群 (n=1698)	トラスツズマブ 1年投与群 (n=1703)
総イベント数	321 (18.9)	218 (12.8)
遠隔再発イベント	233 (13.7)	152 (8 .9)
中枢神経系	22 (1.3)	26 (1 .5)
局所再発イベント	68 (4.0)	45 (2.6)
対側乳癌	9 (0.5)	7 (0.4)
乳癌以外の重複癌	8 (0.5)	6 (0.4)
死亡(1次イベント)	3 (0.2)	8 (0.5)

探索的DFS サブグループ解析 (ITT解析): トラスツズマブ1年投与群 vs 観察群 (1)

サブグループ (症例数)

実施地域

ヨーロッパ, カナダ, 南アフリカ, オーストラリア, ニュージーランド (2438)

アジア, 日本 (405)

東ヨーロッパ (369)

中央 + 南 アメリカ (189)

割付時 年齢

<35歳 (253)

35-49歳 (1508)

50-59歳 (1096)

≥60歳 (544)

割付時 閉経状況

閉経前 (491)

不明 (1373)

閉経後 (1535)

リンパ節転移状況

術前化学療法施行 (372)

陰性 (1099)

1-3個 (976)

≥4個 (953)

総症例数 (3401)

イベント数
T vs 観察群

HR (95% CI)

161 vs 235 0.66 (0.54, 0.81)

21 vs 37 0.53 (0.31, 0.90)

23 vs 36 0.54 (0.32, 0.91)

13 vs 13 0.98 (0.45, 2.11)

19 vs 31 0.57 (0.32, 1.01)

89 vs 150 0.54 (0.42, 0.70)

71 vs 97 0.71 (0.52, 0.97)

39 vs 43 0.91 (0.59, 1.41)

43 vs 49 0.80 (0.53, 1.21)

70 vs 135 0.48 (0.36, 0.64)

105 vs 137 0.75 (0.58, 0.97)

39 vs 50 0.66 (0.43, 1.00)

34 vs 58 0.59 (0.39, 0.91)

50 vs 80 0.61 (0.43, 0.87)

95 vs 132 0.64 (0.49, 0.83)

218 vs 321 0.64 (0.54, 0.76)

全体結果

0.0 0.5 1.0 1.5
HR (ハザード比)

探索的DFS サブグループ解析 (ITT解析): トラスツズマブ1年投与群 vs 観察群 (2)

サブグループ (症例数)

病理学的腫瘍径

Any (術前化学療法施行) (372)

0-2 cm (1351)

>2-5 cm (1482)

>5 cm (171)

ホルモン受容体発現状況

ER-陰性 + PgR-陰性 (1627)

ER-陰性 + PgR-陽性 (172)

ER-陽性 + PgR-陰性 (460)

ER-陽性 + PgR-陽性 (984)

組織学的グレード

3 - poorly differentiated (2047)

2 - moderately differentiated (1111)

原発乳癌の術式

乳房温存療法 (1432)

乳房切除術 (1968)

前放射線療法

あり (2606)

なし (795)

(術前)術後補助化学療法の種類

非アントラサイクリン (202)

アントラサイクリン, 非タキサン (2310)

アントラサイクリン + タキサン (889)

総症例数 (3401)

イベント数
T vs 観察群

HR (95% CI)

39 vs 50

0.66 (0.43, 1.00)

61 vs 95

0.65 (0.47, 0.90)

97 vs 150

0.55 (0.43, 0.71)

20 vs 25

1.14 (0.63, 2.06)

126 vs 190

0.63 (0.50, 0.78)

12 vs 12

0.77 (0.34, 1.74)

26 vs 39

0.82 (0.50, 1.34)

46 vs 61

0.63 (0.43, 0.93)

157 vs 201

0.73 (0.59, 0.90)

47 vs 97

0.46 (0.33, 0.65)

77 vs 121

0.59 (0.44, 0.79)

141 vs 200

0.68 (0.55, 0.84)

183 vs 265

0.64 (0.53, 0.77)

35 vs 56

0.64 (0.42, 0.98)

12 vs 15

0.76 (0.35, 1.62)

132 vs 221

0.57 (0.46, 0.71)

74 vs 85

0.80 (0.59, 1.10)

218 vs 321

0.64 (0.54, 0.76)

全体結果

0.0 0.5 1.0 1.5
HR (ハザード比)

有害事象

	イベント数 (%)	
	観察群 (n=1466)	トラスツズマブ 1年投与群 (n=1688)
grade 3, 4の有害事象	88 (6.0)	190 (11.3)
重篤な有害事象	97 (6.6)	156 (9.2)
死亡に至る有害事象	3 ^b (0.2)	9 ^c (0.5)
治療中止		172 (10.2 ^d)

^B心不全, 自殺, 不明

^C脳内出血, 脳血管障害, 突然死, 虫垂炎, 腸閉塞, 不明(交通事故, 癌性リンパ管症, 2例の不明な乳癌以外の二次癌発症後の腸閉塞)

^d有害事象による中止: 6.8%, 患者拒否: 2.5%, その他: 0.8%

心臓関連の有害事象

	症例数 (%)	
	観察群 n=1708	トラスツズマブ 1年投与群 n=1678
心臓死	1 (0.1)	0 (0.0)
重篤なCHF* (NYHA III, IV)	0 (0.0)	10 (0.6)
症候性CHF (II, III, IV)	3 (0.2)	36 (2.1)
大幅なLVEF低下	9 (0.5)	51 (3.0)
心臓関連の事象による トラスツズマブ治療中止		72 (4.3)

*congestive heart failure: うっ血性心不全

乳癌患者のリスク評価と最適な術後補助療法の選択

	感受性あり	感受性不明瞭	非感受性
低リスク リンパ節転移陰性で以下の条件をすべて満たすもの: 病理学的腫瘍径 ≤ 2cm Grade 1 脈管侵襲(－) HER2/ <i>neu</i> 過剰発現 or 増幅(－) 年齢 ≥ 35	ホルモン療法 無治療	ホルモン療法 無治療	Controversial
中リスク リンパ節転移陰性で以下の条件を1つでも満たすもの: 病理学的腫瘍径 > 2cm Grade 2-3 脈管侵襲(＋) HER2/ <i>neu</i> 過剰発現 or 増幅(＋) 年齢 < 35歳 _____ もしくは _____ リンパ節転移 1～3個 HER2/ <i>neu</i> 過剰発現 or 増幅(＋)	ホルモン療法単独or 化学療法→ ホルモン療法 (化学療法＋ ホルモン療法) トラスツズマブ	化学療法→ ホルモン療法 (化学療法＋ ホルモン療法) トラスツズマブ	化学療法 トラスツズマブ
高リスク リンパ節転移 1～3個かつ HER2/ <i>neu</i> 過剰発現 or 増幅(＋) _____ もしくは _____ リンパ節転移 4個以上	化学療法→ ホルモン療法 (化学療法＋ ホルモン療法) トラスツズマブ	化学療法→ ホルモン療法 (化学療法＋ ホルモン療法) トラスツズマブ	化学療法 トラスツズマブ

- ◆ Node-negative cohort with small tumors (pT < 1 cm) may remain in the low-risk category even if higher grade and/or younger age.
- ◆ Clinical trial evidence indicates that chemotherapy and tamoxifen should be delivered sequentially but no such data exist to dictate sequential or concurrent use of chemotherapy with aromatase inhibitors or ovarian function suppression/ablation. Hence, the option to deliver concurrent chemotherapy and some forms of endocrine therapy must be included. Specifically, concurrent gonadotropin-releasing hormone analogue given with chemotherapy for premenopausal women is acceptable.
- ◆ Where feasible, trastuzumab should be added with or after chemotherapy for patients whose tumors show overexpression or amplification of HER2/*neu*. Concurrent anthracyclines and trastuzumab are associated with increased cardiac toxicity.

トラスツズマブの術後薬物療法への 適応拡大がもたらす変化

- 今後、日本でもHER2陽性の再発患者は激減することが予想される。
- 今まで、予後不良であったHER2陽性乳がんが、適切な治療で予後良好なタイプに変化する。
- 期間限定（1年）のトラスツズマブ投与のために医療経済的にも利点あり。

お問い合わせ先：広報IR部

報道関係者の皆様：広報グループ

Tel : 03-3273-0881

e-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当：山田、島田、荒木

投資家の皆様：IRグループ

Tel : 03-3273-0554

e-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当：内田、前田、清水、時田