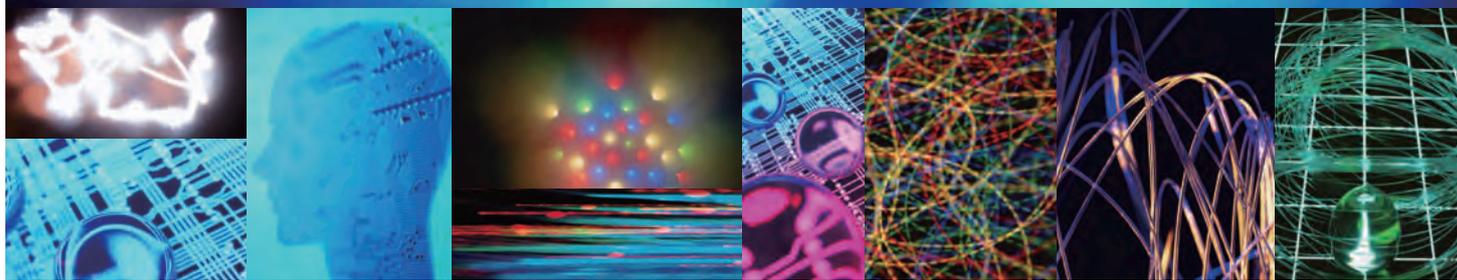


# 日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. **34**

2024年1月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

---

---

# Contents

---

短報

## Poisson 回帰モデルを用いた専門医療機関連携薬局（がん）の有益性評価

植竹 友輔 …… 1

かしわざ中央薬局

症例報告

## 血液透析を受けている超高齢の肝細胞がん患者に対してソラフェニブの薬物治療モニタリングを実施した一例

金剛 圭佑<sup>1</sup>, 刈谷 美里<sup>1</sup>, 入江 慶<sup>2</sup>, 福島 昭二<sup>3</sup>, 川口 晴菜<sup>4</sup>, 石田 淳<sup>4</sup> …… 10

1 神戸低侵襲がん医療センター薬剤部    2 神戸学院大学薬学部医療連携教育グループ  
3 神戸学院大学薬学部臨床薬剤学研究室    4 神戸低侵襲がん医療センター放射線科

シリーズ

新規抗がん薬紹介 No. 8

## HER2 低発現手術不能または再発乳癌治療におけるトラスツズマブデルクステカン

高田 武彦, 江角 隆行 …… 16

第一三共株式会社日本事業ユニットメディカルアフェアーズ本部オンコロジー・メディカルサイエンス部



# Poisson 回帰モデルを用いた専門医療 機関連携薬局（がん）の有益性評価

植竹友輔<sup>†</sup>  
Yusuke Uetake<sup>†</sup>

## Benefit Evaluation of Specialty Pharmacy (Oncology) Using Poisson Regression Model

### Abstract

In January 2022, Kashiwaza Central Pharmacy (hereafter referred to as “this pharmacy”) acquired the status of “Specialty Medical Institution Cooperative Pharmacy (Oncology)” to provide standardized guidance for patients receiving oral anticancer drug therapy. In addition to providing extensive options for oral anticancer drug therapy, we held telephone follow-ups, in-hospital conferences, and monthly training sessions for all pharmacists. We aimed to determine the benefit of the certification by comparatively analyzing the number of pharmacological interventions offered before and after the certification (Period I vs. II), using a Poisson regression model. The pharmacists in the pharmacy were divided into two groups: certified and general pharmacists. The rate of pharmacy interventions was higher in Period II, with a statistically significant increase in the rate ratio for the general pharmacist group. The economic benefit was estimated to be 5,345,124 yen vs. 16,467,399 yen for Period I vs. II. The Specialty Pharmacy certification was found to be beneficial in terms of quality improvement in oral anticancer therapy and health care economic costs.

### Key words

Specialty Pharmacy (Oncology), health care economic effects, pharmacological intervention, Poisson regression model analysis, oral anticancer therapy

### 要旨和訳

かしわざ中央薬局（以下、当薬局）では、経口抗がん薬治療を行う患者に対する指導内容の均てん化に向け、2022年1月に専門医療機関連携薬局（がん）を取得した。電話フォローアップや院内カンファレンス等、経口抗がん薬治療に対する包括的な治療支援に加え、全薬剤師への研修会を毎月開催した。今回、専門医療機関連携薬局（がん）の有益性を検討するため、取得前後（I期／II期）での薬学的介入事例数への影響をPoisson回帰モデル分析で検討した。当薬局の薬剤師を認定者群と一般薬剤師群の二つに分けた。薬学的介入事例数の発生増加率は、II期に上昇を認め、発生増加率比は一般薬剤師群で顕著に増大した。医療経済効果は、I期／II期で5,345,124円／16,467,399円と推算された。専門医療機関連携薬局（がん）の取得は、経口抗がん薬治療における質の向上、医療経済効果の観点から有益であると示された。

キーワード 専門医療機関連携薬局（がん）、医療経済効果、薬学的介入、Poisson回帰モデル分析、経口抗がん薬治療

〔受付：2023年5月13日 受理：2023年11月9日〕

かしわざ中央薬局 Kashiwaza Central Pharmacy

<sup>†</sup> Corresponding author

## 緒言

近年のがん治療では様々な経口抗がん薬の登場により、多くのがんは外来通院による治療が可能となっている。2021年8月より、がん患者に対する薬剤師の高度な薬学管理を目的として、専門医療機関連携薬局（がん）の認定制度が開始された。

かしわざ中央薬局（以下、当薬局）は日本臨床腫瘍薬学会における外来がん治療認定薬剤師（APACC: Accredited Pharmacist of Ambulatory Cancer Chemotherapy）及び外来がん治療専門薬剤師（BPACC: Board-certified Pharmacist of Ambulatory Cancer Chemotherapy）が在籍する保険薬局である。経口抗がん薬治療を行う患者に対し、APACC/BPACCが率先して患者対応を行っている。しかしながら、経口抗がん薬治療を行うすべての患者にAPACC/BPACCが対応できるとは限らないのが現状である。薬剤師個々の対応力に差がある場合、経口抗がん薬治療における治療強度への影響が懸念される。そこで、経口抗がん薬治療を行う患者に対する指導内容の均てん化を目標として、当薬局は2022年1月に専門医療機関連携薬局（がん）の認定を取得した。認定取得により経口抗がん薬治療への介入が本格化したことから、薬学的介入事例数への影響と副作用発現回避による医療経済効果を調査した。調査結果をもとに、専門医療機関連携薬局（がん）の取得が、経口抗がん薬治療における指導内容の均てん化に有益であるかを検証した。

## 方法

### 1. 施設と業務体制

当薬局は地域がん診療連携拠点病院である専門医療機関（以下、A病院）からの処方箋応需を主とする保険薬局である。24時間365日開局し、外来業務、施設調剤及び訪問薬剤管理指導業務を合わせ平均400枚/日の処方箋を応需している。無菌調剤室、お薬相談室を完備しており、専門医療機関連携薬局（がん）、地域連携薬局の認定を受けている。APACC/BPACCを各1名ずつ配置し、その他の一般薬剤師は常時35名勤務している（2023年1月時点）。当薬局における経口抗がん薬治療に対する業務体制について、図1に示した。

経口抗がん薬治療に関する専門的な知見を有するAPACC/BPACCとその他の一般薬剤師とでは、薬学的介入事例数を比較する際に大きく差が生じることが考えられた。そのため、当薬局におけるAPACC/BPACCを認定者群、その他の薬剤師を一般薬剤師群として分類した。専門医療機関連携薬局（がん）取得後から週に1~5回の頻度で、主に認定者群がA病院内で行われるカンファレンスへ参加した。カンファレンスでは、翌日の経口抗がん薬治療を含む外来がん薬物療法施行予定の患者に関する情報共有が行われた。カンファレンスで共有された情報は保険薬局へ持ち帰り、一般薬剤師群にも周知した。また、月1回の頻度で認定者群が一般薬剤師群に対し研修会を行った。研修会の内容は、過去に発生した外来がん薬物療法におけるヒヤリハット及びプレアボイドの共有、認定者群の薬学的介入事例の共有を主な内容とした。研修会は必ず勤務時間内に行うことで、すべての薬剤師が参加できるように配慮した。

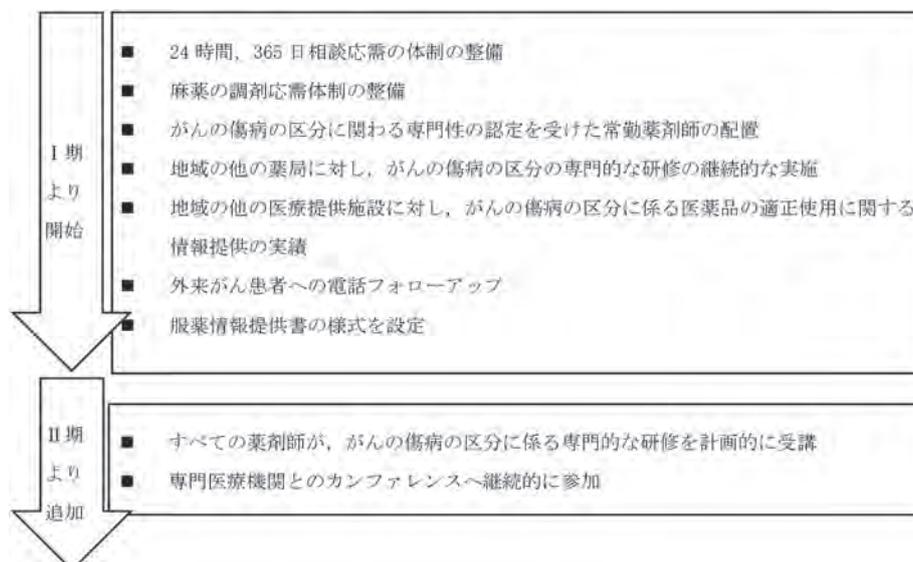


図1 経口抗がん薬治療に対する業務体制



評価は、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG: Japan Clinical Oncology Group) における有害事象共通用語基準 v4.0 (CTCAE v4.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0) を参考とした。

## 5. 統計処理

患者背景について年齢、性別、がん種をそれぞれ抽出した。年齢は Mann-Whitney *U* 検定、性別及びがん種はそれぞれ Fisher の正確確率検定を用いた。また、薬学的介入事例の抽出にあたり、期ごとの対象患者数、全指導数、当薬局における薬剤師の群 (認定者群、一般薬剤師群) ごとの対象患者群への指導件数を含め、情報提供の内訳、情報提供時の患者の同意に関するデータを抽出した。これらのデータも Fisher の正確確率検定を用いた。統計学的有意水準は、両側 5% とし、統計解析は EZR を用いて行った。

薬学的介入事例数に関しては、その特性上、必然的に発生する事象ではないことから、大量の母数に対しランダムに少数発生することが予想された。したがって、事象の発生回数が Poisson 分布に従うと仮定した上で、Poisson 回帰モデルによる分析を行った。Poisson 回帰モデル分析により、薬学的介入事例数に対し薬剤師の群間で、I 期に対する II 期での報告の発生増加率比に差があるかを検討した。薬学的介入事例数を従属変数とし、群、期、及びその交互作用項を独立変数とした解析モデルを構築した。Poisson 回帰モデル分析により得られた回帰係数に対し、指数変換を行うことで、各群における I 期に対する II 期の発生増加率比とその 95% 信頼区間 (95%CI) を算出した。統計学的有意水準は両側 5% とし、統計解析は R version 4.2.1 を用いて行った。

## 6. 医療経済効果の推算方法

調査期間内の対象患者群における薬学的介入事例をもとに、医療経済効果を推算した。医薬品医療機器総合機構 (PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) の令和 3 年度業務実績<sup>1)</sup> における医薬品副作用被害救済制度の給付件数は 1,213 件であり、支給金額は 2,375,568,000 円である。重大な副作用の未然回避または重篤化回避においては 2,375,568,000 円 ÷ 1,213 件 = 1,958,424 円/件の経済効果があると推定される。Hamblin ら<sup>2)</sup> は薬学的介入のうち 2.60~5.21% が重大な副作用の回避につながると報告している。また、薬剤師によるがん化学療法への介入をすべて most risky drug therapy (5.21%) として扱う田坂ら<sup>3)</sup> の報告から、薬学的介入を行うことによる医療費の節減効果は多大なものであることがわかっている。しかしながら、抗がん薬の副作用は医薬品副作用被害救済制度の対象外であ

り、すべての介入事例を重大な副作用の回避または重篤化の回避として一括りとした場合に、医療経済効果が過大評価されてしまうことが懸念される。そこで、土屋ら<sup>4)</sup> の方法に則り、介入時点の副作用の Grade 評価に応じて 2.60~5.21% の係数<sup>2)</sup> から算出した。本研究では CTCAE v4.0 により副作用の重症度を Grade 評価し、介入時点の副作用に対して薬剤師が介入した効果を評価した。Grade 0 への介入は未然回避事例であり、客観的な有益性が評価できないことから 0 円とした。Grade 1 への介入は 2.60% (normal-risk drug therapy) で 50,919 円、Grade 2 への介入は 3.91% (high-risk drug therapy) で 76,574 円、Grade 3 及び 4 への介入は 5.21% (most risky drug therapy) で 102,034 円の医療経済効果があるとそれぞれ推算した。検査依頼・モニタリング依頼といった直接処方に反映されない介入は 0 円とした。また、薬剤を処方提案または減薬提案することで薬剤費の増減が発生するが、本研究においては副作用の改善または維持に寄与した介入事例について医療経済効果を定めている。よって、これらの薬剤費の増減については検討から除外した。

## 7. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、北里大学北里研究所病院倫理審査委員会の承認をもって実施した (承認番号: 23005)。

## 結果

### 1. 背景因子

対象患者群 (I 期/II 期) を後方視的に電子薬歴端末より抽出した (表 1)。対象患者数は I 期で 658 人、II 期で 740 人であった。当薬局における薬剤師の群、期ごとの指導件数、情報提供の内訳及び情報提供時の患者の同意に関するデータを抽出した (表 1)。全指導数 (I 期/II 期) は 2,735 件/3,267 件であった。群及び期ごとの指導件数、情報提供の内訳に有意差は認められなかった。

### 2. 薬学的介入事例数への影響

対象患者 (I 期/II 期) は 658 人/740 人 (表 1)、薬学的介入事例数は 25 件/88 件であった (表 2)。認定者群において I 期が 22 件、II 期が 51 件であり、一般薬剤師群においては、I 期が 3 件、II 期が 37 件であった。Poisson 回帰モデル分析により、認定者群では I 期に比べ II 期で、薬学的介入事例数の発生増加率が 2.32 倍 [95%CI 1.41-3.82] と有意な増加を認めた ( $P < 0.001$ )。また、一般薬剤師群でも、I 期に比べ II 期で発生増加率が 12.33 倍 [95%CI 3.80-40.00]

表1 背景因子

| 患者背景                                    |     |               |               |         |
|---|-----|---------------|---------------|---------|
|   |     | I期(n=658)     | II期(n=740)    | P-value |
| 年齢, 歳 <sup>a)</sup>                     | 中央値 | 70 (52-84)    | 73 (49-86)    | 0.076   |
| 性別, 人 <sup>b)</sup>                     | 男性  | 112(32.28%)   | 127(33.16%)   | 0.813   |
|   | 女性  | 235(67.72%)   | 256(66.84%)   |         |
| がん種, n <sup>b)</sup>                    | 胃   | 84(12.77%)    | 97(13.11%)    | 0.873   |
|   | 大腸  | 58(8.81%)     | 47(6.35%)     | 0.085   |
|   | 肝胆膵 | 42(6.38%)     | 63(8.51%)     | 0.154   |
|   | 乳腺  | 265(40.27%)   | 276(37.30%)   | 0.271   |
|   | 肺   | 8(1.22%)      | 17(2.30%)     | 0.158   |
|   | 前立腺 | 142(21.58%)   | 147(19.86%)   | 0.467   |
|   | 腎   | 6(0.91%)      | 11(1.49%)     | 0.465   |
|   | 血液  | 49(7.45%)     | 79(10.68%)    | 0.041 * |
|   | その他 | 4(0.61%)      | 3(0.41%)      | 0.713   |
| 薬剤師の群, 期ごとの指導件数と情報提供の内訳                 |     |               |               |         |
|   |     | I期(n=658)     | II期(n=740)    | P-value |
| 対象患者数, n                                |     | 658           | 740           | -       |
| 全指導件数, 件                                |     | 2,735         | 3,267         | -       |
| 認定者群の指導件数, 件 <sup>b)</sup>              |     | 176(6.44%)    | 216(6.61%)    | 0.793   |
| 一般薬剤師群の指導件数, 件 <sup>b)</sup>            |     | 2,559(93.56%) | 3,051(93.39%) |         |
| 情報提供件数, 件 <sup>b)</sup>                 |     | 2,042(74.66%) | 2,480(75.91%) | 0.678   |
| 介入依頼件数, 件 <sup>b)</sup>                 |     | 47(2.30%)     | 78(3.14%)     | 0.101   |
| 介入依頼件数における<br>薬学的介入事例数, 件 <sup>b)</sup> |     | 14(29.79%)    | 43(55.12%)    | 0.093   |
| 指導報告件数, 件 <sup>b)</sup>                 |     | 1995(97.70%)  | 2402(96.85%)  | 0.848   |
| 指導報告件数における<br>薬学的介入事例数, 件 <sup>b)</sup> |     | 11(0.55%)     | 25(1.04%)     | 0.092   |
| 電話による医師への情報提供件<br>数, 件 <sup>b)</sup>    |     | 27(1.32%)     | 41(1.65%)     | 0.392   |
| ※介入依頼件数と一部重複あり                          |     |               |               |         |
| 電話による医師への情報提供件<br>数における薬学的介入事例数, 件      |     | 9(33.33%)     | 32(78.05%)    | 0.062   |
| b) ※介入依頼件数における薬学的介入事例数と一部重複あり           |     |               |               |         |

と有意な増加を認めた ( $P<0.001$ ) (表2)。

さらに交互作用項の検討により、認定者群と一般薬剤師群とで、報告件数の発生増加率比を比較したところ、統計学的有意に一般薬剤師群で発生増加率比が大きくなっていることを認めた (交互作用項:  $P=0.010$ ) (表2)。

### 3. 推算された医療経済効果の比較

対象患者群の薬学的介入事例から医療経済効果を推算したところ、I期では5,345,124円、II期では16,467,399円であると示された (表3)。また、薬剤師の群ごとに医療経済効果を推算したところ、I期/II期で認定者群は5,115,597円/14,249,097円、一般薬剤師群は229,527円/2,218,302円であった。全指導数より算出した薬剤管理指導1件あたり (I期

表1 つづき

|   |              |              |           |
|---|--------------|--------------|-----------|
| 患者の同意   |              |              |           |
| 『得た』, 件 <sup>b)</sup>   | 2031(99.46%) | 2464(99.35%) | 0.983     |
| 同意を『得た』情報提供<br>における薬学的介入事例数, 件 <sup>b)</sup>  | 23(1.13%)    | 86(3.49%)    | <0.001*** |
| 『得ていない』, 件 <sup>b)</sup>  | 11(0.54%)    | 16(0.65%)    | 0.702     |
| 同意を『得ていない』情報提供<br>における薬学的介入事例数, 件 <sup>b)</sup>                                     | 2(18.18%)    | 2(12.50%)    | 1.000     |
| 『患者は処方医への報告を拒否<br>していますが, 治療上重要と考え<br>られるため報告します』, 件 <sup>b)</sup>                  | 0(0.00%)     | 1(<0.001%)   | 1.000     |
| 『患者は処方医への報告を拒否<br>していますが, 治療上重要と考え<br>られるため報告します。』におけ<br>る薬学的介入事例数, 件 <sup>b)</sup> | 0(0.00%)     | 0(0.00%)     | 1.000     |

a)中央値(範囲) : Mann-Whitney の U 検定, b) Fisher の正確確率検定

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$

表2 経口抗がん薬治療における薬学的介入事例数への影響

| 期, 群ごとの薬学的介入事例数 |      |          |
|-----------------|------|----------|
| 群               | 期    | 薬学的介入事例数 |
| 認定者群            | I 期  | 22 件     |
| 認定者群            | II 期 | 51 件     |
| 一般薬剤師群          | I 期  | 3 件      |
| 一般薬剤師群          | II 期 | 37 件     |

| 期による発生率比とその群間差 |           |       |       |       |           |
|----------------|-----------|-------|-------|-------|-----------|
|                | 期         | 推定値   | 95%CI |       | P-value   |
| 認定者群           | [2 期/1 期] | 2.32  | 1.41  | 3.82  | <0.001*** |
| 一般薬剤師          | [2 期/1 期] | 12.33 | 3.80  | 40.00 | <0.001*** |
| 交互作用<br>[群*期]  |           | 5.32  | 1.48  | 19.10 | 0.010*    |

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$

／II 期)の金額は、認定者群で29,066 円／65,968 円、一般薬剤師群で90 円／727 円となり、各期間において認定者群の方が高い医療経済効果を示した。

薬学的介入事例を分析すると、重大な副作用の回避または重篤化の回避に寄与した事例 (I 期／II 期) は2 件／6 件であった。間質性肺炎、胸水、涙道閉塞、甲状腺機能低下症、顎骨壊死、視野欠損等が該当した。続いて、Grade 3 の副作用へ介入した事例が5 件／10 件、Grade 2 へ介入した事例が8 件／25 件、

Grade 1 へ介入した事例が6 件／35 件、Grade 0 への介入 (未然回避に該当する事例) は4 件／9 件、保険薬局では客観的な評価ができず、検査依頼とともに A 病院へ介入を依頼した事例は0 件／3 件であった。

## 考察

薬剤師の薬学的介入によるアウトカムの一つとし

表3 経口抗がん薬治療における医療経済効果の推算

| 分類                                    | 医療経済効果推算式     | 群   | I期         |                    | II期  |            |            |              |     |          |
|---------------------------------------|---------------|---|------------|--------------------|--|------------|------------|--------------|-----|----------|
|                                       |               |   | 介入事例数      | 金額                 | 介入事例数  | 金額         |            |              |     |          |
|                                       |               |   | #1         | 重大な副作用の回避または重篤化の回避 | 令和3年度医薬品被害救済制度給付金額<br>2,375,568,000円<br>÷支給決定件数<br>1,213件<br>=1件あたりの給付金額<br>1,958,424円 | 認定者群<br>2件 | 3,916,848円 | 一般薬剤師群<br>0件 | 0円  | 6件       |
| 経口抗がん薬治療における薬学的介入事例#2~#4を内容に応じて3段階に分類 |               |   |            |                    |  |            |            |              |     |          |
| #2                                    | 薬物相互作用回避      | Most risky drug therapy:  | 認定者群<br>4件 | 408,136円           | 一般薬剤師群<br>1件   | 102,034円   | 6件         | 612,204円     | 4件  | 408,136円 |
| #3                                    | 腎機能に応じた投与量の推奨 | 1,958,424円×5.21%<br>=102,034円<br>high-risk drug therapy:                                  | 認定者群<br>7件 | 536,018円           | 一般薬剤師群<br>1件   | 76,574円    | 12件        | 918,888円     | 13件 | 995,462円 |
| #4                                    | その他の薬剤処方提案    | 1,958,424円×3.91%<br>=76,574円<br>normal-risk drug therapy:<br>1,958,424円×2.60%<br>=50,919円 | 認定者群<br>5件 | 254,595円           | 一般薬剤師群<br>1件   | 50,919円    | 19件        | 967,461円     | 16件 | 814,704円 |
| #5                                    | 検査依頼・モニタリング依頼 | 直接処方<br>反映されない介入<br>(0円)  | 認定者群<br>0件 | 0円                 | 一般薬剤師群<br>0件   | 0円         | 1件         | 0円           | 2件  | 0円       |
| #6                                    | 未然回避事例        | Grade 0への介入<br>(0円)   | 認定者群<br>4件 | 0円                 | 一般薬剤師群<br>0件   | 0円         | 5件         | 0円           | 4件  | 0円       |
|                                       |               |   |            | 認定者群               | 5,115,597円   |            |            | 14,249,097円  |     |          |
|                                       |               |   |            | 一般薬剤師群             | 229,527円   |            |            | 2,218,302円   |     |          |
|                                       |               |   |            | 合計                 | 5,345,124円   |            |            | 16,467,399円  |     |          |
| 薬剤管理指導1件あたりの医療経済効果                    |               |   | 認定者群       | 29,066円            |  |            | 65,968円    |              |     |          |
|                                       |               |   | 一般薬剤師群     | 90円                |  |            | 727円       |              |     |          |

て、プレアボイドが多用されてきた。これまでプレアボイドは、外来がん化学療法<sup>5,6)</sup>、腎臓病領域<sup>7)</sup>、糖尿病領域<sup>8)</sup>への介入等をはじめ、薬剤師外来、病棟やICU/CCUへの配置<sup>9-13)</sup>により薬剤師の有益性を示すアウトカムの一つとして活用されてきた。いずれもプレアボイドの増加により、薬剤師の有益性を評価している。医療経済効果まで検討した報告<sup>1,4,14,15)</sup>もあるが、専門医療機関連携薬局(がん)の取得によるアウトカムに関する報告は少ない。本研究では、経口抗がん薬治療における薬剤師の有益性を示

す指標として薬学的介入事例を用いている。専門医療機関連携薬局(がん)取得による薬学的介入事例数の増加は、薬学的側面に限らず医療経済的側面からも薬剤師の有益性を示すものと考えられる。

専門医療機関連携薬局(がん)取得前後の各1年間を比較した際の薬学的介入事例数の推移は、I期/II期で25件/88件であった。認定者群及び一般薬剤師群それぞれでI期に比べII期で、薬学的介入事例数の発生増加率が増加した。さらに交互作用項の検討による報告件数の発生増加率比に関しては、

一般薬剤師群で増大した。診療報酬改定やその他の研修会の寄与は定かでないが、APACC/BPACC以外の薬剤師においても専門性が向上し、薬学的に介入可能な事例が増加したことが要因と推定される。APACC/BPACC等のがん領域における専門的な知識を有する者の知見を、一般薬剤師群に共有する機会を専門医療機関連携薬局(がん)の要件として設定したことで、経口抗がん薬治療への専門性が向上したことが、さらなる介入を可能にしたと考えられる。重篤な副作用の回避はもちろんだが、それ以外の副作用の回避も経口抗がん薬治療を継続するうえで重要な介入である。一般薬剤師群においても経口抗がん薬治療へ大きく寄与できたことは、専門医療機関連携薬局(がん)の取得に意義があったと評価できる。専門医療機関連携薬局(がん)の取得は、薬局薬剤師の経口抗がん薬治療における指導内容の均てん化へ寄与していることが示された。

今回、A病院における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への感染対策実施期間と一部重なり、カンファレンス参加への制限が生じた。よって、本研究での調査期間中のカンファレンス参加頻度は、週に1~5回と回数にばらつきがみられた。薬学的介入事例数のI期からII期への発生増加率が、認定者群及び一般薬剤師群でそれぞれ増加した要因として、カンファレンス参加により新規レジメン情報入手や事前に薬学管理の準備ができたことが考えられた。参加により新規のレジメン情報を手に入れることができれば、保険薬局側でも事前に指導の準備を行う時間が確保できる点が有益であった。カンファレンスへの積極的な参加は、医療安全の観点からも大事であるが、保険薬局側の業務量や人員の問題からCOVID-19収束後も難しい場合があり、患者情報の共有には課題が残った。

医療機関との情報共有にあたり、I期より薬剤ごとの服薬情報提供書を活用することで、がん患者の半数以上について情報共有を行っていた。服薬情報提供書については、情報共有の手段として元より構築されていたことから、本研究においてI期と比較した場合のII期における薬学的介入事例数増大に関連した特異的な要素ではないと結論付けた。

院内の薬剤師外来における薬剤師が、外来がん薬物療法を施行する患者へ事前に薬学的介入を行っている医療機関<sup>9)</sup>もある。したがって、院内の薬剤師外来における薬剤師の有無が、保険薬局での薬学的介入事例数へ影響することが考えられる。本研究は一施設で得られたデータであり、当薬局特有の環境によるバイアスが排除できていない可能性がある。医療経済効果としてさらに精度の高い検討を行うには、複数の専門医療機関連携薬局による多施設合同の調査研究が必要である。また、本研究においては経口抗がん薬の処方がある患者のみを対象とし

ており、注射抗がん薬のみで治療する患者を含んでいない。注射抗がん薬のみで治療する患者は、保険薬局側で院内のレジメンが把握できないケースや外来での支持療法薬の処方箋発行がないケースがあり、患者の正確な母数を把握できないためである。しかしながら、このような本研究の限界点を考慮しても、今後多くの保険薬局が専門医療機関連携薬局(がん)の認定を取得し、維持していく意義は大きいと考えられる。

2023年4月現在、保険薬局の薬剤師が経口抗がん薬治療へ介入した場合の直接的な診療報酬はなく、注射抗がん薬治療に対して電話でのフォローアップに関連した特定薬剤管理指導加算2が算定できるのみである。また、経口抗がん薬治療のみのレジメンでは、院内へフィードバックした内容を服薬情報等提供料扱いでの算定しかないのが現状である。本研究結果により、薬学的介入及び医療経済効果の面からも、経口抗がん薬治療を受ける患者に対する専門医療機関連携薬局(がん)の有益性は明らかであり、更なる普及には診療報酬の後押しが望まれる。現在は様々な学会で認定薬剤師/専門薬剤師の育成が進んでいる。今後、がん領域に限らず多分野において専門医療機関連携薬局の展開が期待される。

今後の課題として、認定者群と一般薬剤師群との間には医療経済効果に大きな差がみられることが読み取れる。仮に、すべての対象患者群に認定者群が薬剤管理指導を行った場合、年間の医療経済効果をII期の金額をもとに算出すると、65,968円×3,267件=215,517,456円にのぼることが試算される。したがって、薬剤師の群間での能力差解消に向け、今後も継続的な経口抗がん薬治療における指導内容の均てん化に関する取り組みが必要である。取り組みの一環として、APACC/BPACCの育成を後押ししていきたいと考えている。

## 謝辞

本論文の作成にあたり、ご助言を賜りました上尾中央総合病院の土屋裕伴先生並びにあおば薬局の水井亮先生に深く感謝致します。

そして、本研究の趣旨を理解し快く協力して頂いた、かしわざ中央薬局の皆様にも心から感謝します。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構：令和3年度業務実績。

- <https://www.pmda.go.jp/files/000251424.pdf>, 令和5年4月13日参照.
- 2) Hamblin S, et al.: Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic Level I trauma center: an evidence-based approach, *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(6): 1484–1490.
  - 3) 田坂祐一, 他: 薬剤師による薬学的介入から得られる医療経済効果の推算, *医療薬学*, 2014; 40(4): 208–214.
  - 4) 土屋裕伴, 他: 薬剤師外来における退院後フォローアップ外来の有用性—入院から外来までのシームレスな介入による医療安全と医療の質の向上, *医療の質・安全学会誌*, 2020; 15(4): 355–363.
  - 5) 河添仁, 他: 外来化学療法におけるがん患者指導管理料3の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算, *医療薬学*, 2016; 42(4): 228–236.
  - 6) 平井利幸, 他: 外来がん化学療法における薬剤師の介入効果の検討, *日本医療マネジメント学会雑誌*, 2017; 17(4): 214–219.
  - 7) 成末まさみ, 他: 腎臓病療養指導における薬剤師の介入は腎機能悪化防止に貢献する, *日本腎臓病薬物療法学会誌*, 2020; 9(2): 165–172.
  - 8) 白髪恵美, 他: 外来糖尿病患者に対する「薬剤師外来」の成果, *医療薬学*, 2019; 45(3): 135–142.
  - 9) 栗村朋子, 他: 「薬剤師外来」における薬学的処方介入とその評価, *医療薬学*, 2017; 43(3): 169–175.
  - 10) 熊谷康平, 他: 術後感染予防抗菌薬の適正使用に向けた病棟薬剤師による電子カルテを用いた処方提案の効果, *日本外科感染症学会雑誌*, 2020; 17(4): 167–171.
  - 11) 安藝敬生, 他: ICU/CCUにおける薬剤師介入によるプレアボイド事例の解析, *医療薬学*, 2010; 36(9): 674–679.
  - 12) 今浦将治, 他: 副作用の発見及び重篤化回避に対する薬剤師の介入効果とその解析, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2017; 137(6): 767–774.
  - 13) 奥田泰考, 他: 胃がん術後補助療法としてのCapeOX療法における薬剤師外来の有用性の検討, *癌と化学療法*, 2022; 49(9): 963–967.
  - 14) 鹿村恵明, 他: 薬局薬剤師における薬学的疑義照会の医療経済学的研究, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2012; 132(6): 753–761.
  - 15) 鹿村恵明, 他: 薬局薬剤師の疑義照会による医療費削減効果及び医薬分業率との関連性—全国薬局疑義照会調査, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2016; 136(9): 1263–1273.

# 血液透析を受けている超高齢の肝細胞がん患者に対してソラフェニブの薬物治療モニタリングを実施した一例

金剛圭佑<sup>1,†</sup>, 刈谷美里<sup>1</sup>, 入江 慶<sup>2</sup>  
福島昭二<sup>3</sup>, 川口晴菜<sup>4</sup>, 石田 淳<sup>4</sup>

Keisuke Kongo<sup>1,†</sup>, Misato Kariya<sup>1</sup>, Kei Irie<sup>2</sup>  
Shoji Fukushima<sup>3</sup>, Haruna Kawaguchi<sup>4</sup>, Jun Ishida<sup>4</sup>

## A Case Study of Sorafenib Therapeutic Drug Monitoring in a 90-year-old Patient with Hepatocellular Carcinoma on Hemodialysis

### Abstract

Sorafenib (SOR) is an efficient drug against hepatocellular carcinoma; however, no reports exist regarding the administration of this treatment in patients over 90 years of age (super-old patients) undergoing hemodialysis. In this study, we present a case of a 90-year-old man with hepatocellular carcinoma who received an oral dose of 200 mg of SOR once daily. Therapeutic drug monitoring was conducted to ensure that the treatment of patient could continue safely and efficiently. Drug blood concentrations were evaluated by maximum concentration (C<sub>max</sub>) for comparison with the interview form (IF). The results showed a C<sub>max</sub> of 3.71 mg/L on day 11, 2.16 mg/L on day 18, and 4.44 mg/L on day 38 when the drug was discontinued due to disease progression, corresponding to the geometric mean (4.9±1.92 mg/L) when given at the standard dose (800 mg/day) indicated in the IF. Adverse events were well-tolerated, with grade 1 skin dryness and grade 2 thrombocytopenia observed during the administration period. Our findings suggest that SOR treatment may be safely initiated at a reduced dose of 200 mg/day in hemodialysis patients aged over 90 years.

### Key words

Sorafenib, hemodialysis, super-old patient, therapeutic drug monitoring, hepatocellular carcinoma

### 要旨和訳

ソラフェニブ (SOR) は、血液透析 (HD) を受けている90歳以上の患者に投与した報告はない。HDを受けている90歳の男性に肝細胞がんの治療でSORを200 mg/日で導入し、薬物治療モニタリング (TDM) を実施した。血中濃度は、インタビューフォーム (IF) と比較するため、最大血中濃度 (C<sub>max</sub>) で評価した。結果は、11日目は3.71 mg/L、18日目は2.16 mg/L、病勢進行で中止となった38日目は4.44 mg/Lであり、IFで示された標準投与量 (800 mg/日) で投与した場合の幾何平均値 (4.9±1.92 mg/L) に相当する値であった。有害事象は皮膚乾燥 grade 1、血小板減少 grade 2であった。以上より、90歳以上のHD患者に、SORを200 mg/日に減量して導入することにより、安全に治療を開始できる可能性が考えられた。

キーワード ソラフェニブ, 血液透析, 超高齢者, 薬物治療モニタリング, 肝細胞がん

[受付: 2023年7月24日 受理: 2023年10月16日]

- 1 神戸低侵襲がん医療センター薬剤部 Department of Pharmacy, Kobe Minimally Invasive Cancer Center
- 2 神戸学院大学薬学部医療連携教育グループ Medical Cooperative Education Group, Kobe Gakuin University
- 3 神戸学院大学薬学部臨床薬剤学研究室 Faculty of Pharmaceutical Science, Kobe Gakuin University
- 4 神戸低侵襲がん医療センター放射線科 Department of Radiology, Kobe Minimally Invasive Cancer Center

† Corresponding author

## 緒言

ソラフェニブは腫瘍細胞における Ras/MAP 経路の細胞内 Raf キナーゼを阻害<sup>1)</sup>することによる細胞増殖抑制作用と、血管内皮細胞増殖因子受容体 VEGFR-2、3 および血小板由来成長因子 PDGFR- $\beta$  のロシキナーゼを阻害<sup>2)</sup>することによる血管新生阻害作用により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。本剤は、本邦において、肝細胞がん、腎細胞がん、甲状腺がんに適応承認がある経口分子標的薬である。本邦の肝臓診療ガイドライン<sup>3)</sup>では、塞栓治療でコントロールが困難な多発する進行肝細胞がんの一次治療は、ベバシズマブ+アテゾリズマブが推奨されており、ソラフェニブは二次治療以降で推奨される薬剤である。

肝細胞がん患者に対してソラフェニブの有効性が報告された試験のうち、承認の根拠となった SHARP 試験<sup>4)</sup>、Asia-Pacific 試験<sup>5)</sup>では、血液透析 (hemodialysis: HD) を受けている患者は除外されている。また、これらの臨床試験では、日本老年医学会で超高齢と定義<sup>6)</sup>されている90歳以上の患者は含まれていない。

HD 患者のソラフェニブの薬物動態については、腎機能正常者と比較し、血中濃度が上昇するという報告<sup>7)</sup>がある。一方では、主な薬物代謝経路が肝代謝、糞便排泄であるため<sup>8)</sup>、HD 前後で血中濃度の変化がなく腎機能正常者の血中濃度と同等とされている報告もある<sup>9,10)</sup>。高齢の肝細胞がん患者に対するソラフェニブの有効性と安全性はいくつかの研究で検討されている。通常、成人に投与する用法用量で有効性、安全性に問題はないとされている報告<sup>11-13)</sup>と、重度な有害事象が発現する可能性があるため、減量投与を推奨している報告<sup>14,15)</sup>がある。ソラフェニブは HD 患者や高齢者に対して確立した投与方法がないのが現状である。また、これまでに HD を受けている超高齢患者に対してソラフェニブを投与した報告はない。今回、糖尿病性腎症による腎不全により HD を受けている90歳の超高齢患者に対して、ソラフェニブの重篤な副作用を回避し、最大限の治療効果を得ることを目的に薬物治療モニタリングを実施したため報告する。

## 症例

90歳 男性 身長153.7 cm 体重52.3 kg  
臨床診断：肝細胞がん (Stage IVB)  
肝外転移部位：腎臓 (ソラフェニブ開始時の診断)  
身体所見：Performance status 1  
合併症：糖尿病性腎症による腎不全 (血液透析を

週3回：月、水、金曜日)  
透析膜：セルローストリアセテート透析膜 (FB-150P $\beta$ eco: ニプロ社)  
家族歴：なし  
腎機能：血清クレアチニン5.02 mg/dL、CCr7.2 mL/min、eGFR9.13 mL/min  
肝機能：AST19 U/L、ALT17 U/L、 $\gamma$ -GTP92 U/L、T-bill0.5 mg/dL、ALP171 U/L、Child Pugh A  
常用薬：リナグリプチン錠5 mg 1錠/分1 朝食後 レバミピド錠100 mg 3錠/分3 毎食後 酢酸亜鉛水和物錠25 mg 1錠/分2 朝夕食後 硝酸イソソルビドテープ40 mg 1日1回 1回1枚  
健康食品：なし  
喫煙：なし  
飲酒：なし

## 現病歴

20XX年3月に肝左葉に38 mm大の肝細胞がんおよび22 mm大の左腎細胞がんが指摘された。治療は、腫瘍径が大きい肝細胞がんが優先された。同年5月に当院を紹介され肝S4の腫瘍に対して肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) を施行された。続いて、50 Gy/8Frで放射線治療を施行された。肝細胞がんの治療終了から2ヵ月後に、腎細胞がんに対して56 Gy/8Frで放射線治療を施行された。その後は局所制御できており、経過観察していた。20XX+1年9月から20XX+2年5月までの期間に、肝内に異所性の再発が指摘され、S3、S8、S5、S6、S7に対してTACEを施行された。20XX+2年4月のコンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) では、多発する肝内再発を認め、TACEによる制御が困難と判断された。患者は生命予後を考慮し、ベストサポータティブケアを提案されたが、治療継続を強く希望した。患者家族も同様に治療の継続を強く希望された。患者は90歳と超高齢であるが、performance status 1かつChild Pugh Aで全身状態および肝予備能が良好なことから、化学療法の適応について検討した。本邦のガイドライン<sup>3)</sup>では、TACEで制御困難なStage IVの肝細胞がんの一次治療は、ベバシズマブ+アテゾリズマブが推奨されている。医師は、超高齢患者であり、ベバシズマブによる出血イベントが致死的になる可能性があることを特に懸念した。ベバシズマブ+アテゾリズマブが承認される根拠となった臨床試験<sup>16)</sup>における出血イベントは、アテゾリズマブ+ベバシズマブ群の7%に対してソラフェニブ群は4.5%であり、発生率が低かったことが示唆されている。これ

をもとにソラフェニブの導入を患者に提案された。患者は治療による不利益について十分な説明を受けた上で、患者自身が同意し、ソラフェニブによる治療を開始された。

## ソラフェニブの血中濃度測定と評価

ソラフェニブの血中濃度測定において先行研究<sup>17)</sup>では、ソラフェニブの目標トラフ値を明確にすることはできなかった。一方、Fukudoらの研究<sup>18)</sup>では、ソラフェニブの治療効果のカットオフ値を最高血中濃度 (maximum plasma concentration: Cmax) で検証していた。また、ネクサパール® のインタビューフォーム (interview form: IF)<sup>19)</sup>では、定常状態の血中濃度は Cmax で示されており、定常状態到達後は一定であるとされている。これらの理由により、血中濃度は Cmax で評価し、IF に記載されている結果と比較した。標準投与量 (1回400 mg を1日2回) で反復投与した場合、定常状態に到達する投与日数が10日であること、単回投与した場合の最高血中濃度到達時間が8時間と記載されていることから、ソラフェニブの服薬時間は21時 (空腹時) に設定した。血中濃度測定をするための初回採血時間は、11日目の午前とし、透析の影響を最小限にする目的で透析前に実施する計画をした。以降は、有害事象モニタリングのための採血日に初回と同様の設定時刻で採血し、血中濃度を確認したうえで投与量を検討した。また、測定した血中濃度が IF に記載されている幾何平均値の標準偏差の範囲内であれば、適正な血中濃度であると判断することにした。ソラフェニブの血中濃度の測定は、神戸学院大学薬学部臨床薬剤学研究室へ依頼し、液体クロマトグラフィー質量分析法<sup>20)</sup>で測定した。なお、測定機関において分析法バリデーションを実施し、検量線の真度が93.4-105.0%、患者検体の繰り返し測定精度が0.3-8.9%であることを確認した。

## 治療経過

ソラフェニブの導入量は、HD 患者かつ90歳と超高齢であることから、Millerらの投与方法<sup>21)</sup>を参考に、1回200 mg を1日1回へ減量した投与方法で開始し、血中濃度と忍容性を確認しながら投与量を検討する方針となった。

投与開始11日目の Cmax の結果は3.71 mg/Lであった (図1)。この結果は、IF で記載されている定常状態における Cmax の幾何平均値である  $4.9 \pm 1.92$  mg/L の範囲内であった。有害事象の発現がなかったことから、12日目以降も投与量は変更せず継続された。1週間後の投与開始18日目に血中濃度を測定したところ、2.16 mg/L であり、IF の幾何平均値の範囲外となっていた (図1)。これまでの服薬アドヒアランスは連日、薬剤師、看護師が内服したことを確認しており、服薬アドヒアランスの不良による血中濃度の低下は否定できると考えた。血中濃度が低下した要因は特定できなかったが、翌日に退院し、以降は外来診療の予定であったことからソラフェニブの増量により重度の有害事象が発現した場合に対応が困難になることが懸念された。よって、19日目以降の投与量は変更せず、次回来院時の血中濃度を確認し、投与量を検討する方針となった。投与開始38日目の CT で腫瘍の増大を認め、同日の protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)、alpha-fetoprotein (AFP) も著明な上昇が確認されたことから病勢進行 (progressive disease: PD) と判定され、ソラフェニブの投与は中止された (表1)。また、同日にソラフェニブの血中濃度を測定したところ、4.44 mg/L であり、初回測定時と差異はなく IF における幾何平均値の標準偏差の範囲内であった (図1)。ソラフェニブ内服中の有害事象は、grade 1 の皮膚乾燥、grade 2 の血小板減少を認めたが (表1)、血圧上昇の発現はなかった (図2)。ソラフェニブ中止後、患者はベストサポータティブケアを希望された。

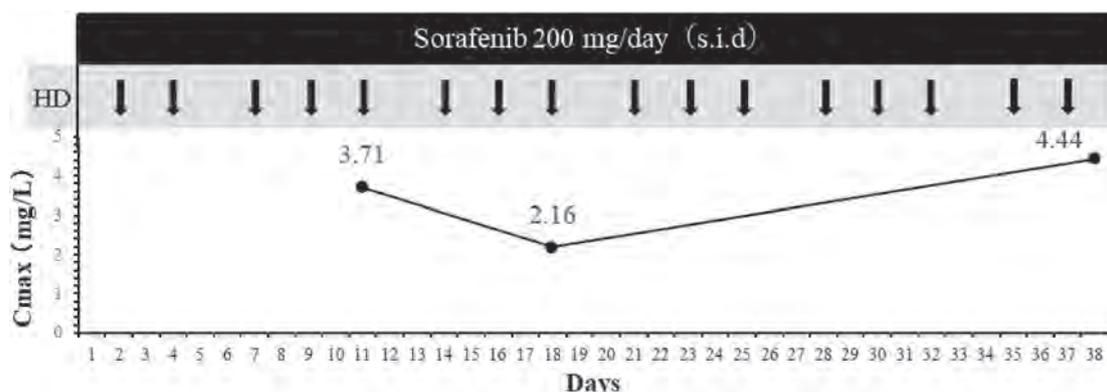


図1 ソラフェニブ投与期間中の Cmax の経過

Cmax: maximum concentration, HD: hemodialysis, s.i.d. semelin die

## 考察

本症例では、ソラフェニブの導入量を、標準投与量の800 mg/日（1回400 mgを1日2回）より減量して、200 mg/日（1回200 mgを1日1回）に設定した。200 mg/日に投与量を設定した根拠として以下の点があげられる。まず、HD患者に対するソラフェニブの投与量に関して既存の報告<sup>9,21)</sup>では、200 mg/日（1回200 mgを1日1回）から導入し、増量を検討することを推奨されている。次に、高齢者に投与した報告<sup>15)</sup>では、標準投与量で開始した場合、80歳以上かつperformance status 1の患者群では有害事象の発現が高率であったため減量を考慮すべきとされている。これらの報告をもとに、患者の安全性を優先し、減量して投与を開始した。

本症例のCmaxの結果は、11日目は3.71 mg/L、18日目は2.16 mg/L、PDの判定となった38日目は4.44 mg/Lであった。IFに記載されている定常状態

におけるCmaxの幾何平均値は $4.9 \pm 1.92$  mg/Lであり、今回の測定結果は18日目に血中濃度は低下したが、11日目と38日目は標準偏差の範囲内であった。ソラフェニブは、ヒト血漿蛋白結合率が99.5%と高く<sup>19)</sup>、薬理効果は遊離型に依存する。HD患者では、腎機能が正常な患者と比較して、未結合のソラフェニブ画分が高い傾向にあったが、中央値では群間で差がなかったことがしめされている<sup>21)</sup>。ソラフェニブの透析性を示した既知の報告<sup>9)</sup>では、透析中に一時的な血中濃度の上昇を認めたが、透析日と非透析日におけるCmaxの幾何学的平均値に差がなかったことが示されている。本症例では、採血を透析前に行っており、透析中および透析直後の血中濃度推移に関しては検証できていない。よって、ソラフェニブの透析性や蛋白結合と血中濃度と関連性への考察は詳細にはできなかった。しかし、今回の結果ではソラフェニブを200 mg/日の減量投与であっても、IFで示された日本人がん患者6例に800 mg/日（標準投与量）で投与した場合のCmaxに相当する数

表1 臨床検査値の経過

| Days                       | Sorafenib 200 mg/day (s.i.d) |      |     |     |       |       |
|----------------------------|------------------------------|------|-----|-----|-------|-------|
|                            | -21                          | 1    | 11  | 18  | 38    | 50    |
| AFP (ng/mL)                | 13.7                         | 23.6 | -   | -   | 66.3  | 83.3  |
| PIVKA-II (mAU/mL)          | 3012                         | 1806 | -   | -   | 16445 | 14009 |
| AST (U/L)                  | 18                           | 19   | 27  | 32  | 34    | 25    |
| ALT (U/L)                  | 16                           | 17   | 20  | 22  | 23    | 18    |
| ALP (U/L)                  | 188                          | 171  | 165 | 172 | 168   | 171   |
| WBC ( $10^2/\mu\text{L}$ ) | 73                           | 56   | 56  | 52  | 56    | 43    |
| Hb (g/dL)                  | 8.1                          | 7.5  | 7.6 | 7.5 | 8.7   | 8.0   |
| PLT ( $10^4/\mu\text{L}$ ) | 12.8                         | 12.3 | 8.6 | 7.5 | 5.8   | 8.8   |
| T-bill (mg/dL)             | 0.5                          | 0.5  | 0.7 | 0.6 | 0.7   | 0.4   |
| Alb (g/dL)                 | 3.3                          | 3.2  | 2.6 | 2.6 | 2.7   | 2.6   |
| PT-INR                     | 1.02                         | 1.05 | -   | -   | 1.07  | 1.06  |

AFP: alpha-fetoprotein, PIVKA-II: protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, T-bill: total bilirubin, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio

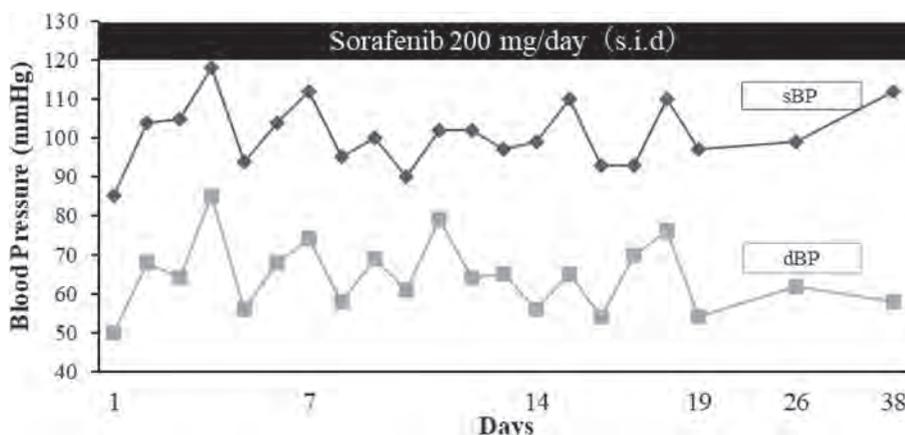


図2 治療期間中の血圧の変動

sBP: systolic blood pressure, dBP: diastolic blood pressure

値が得られたことから、超高齢のHD患者の初期投与量として200 mg/日は妥当であったと考えられる。

ソラフェニブの主な有害事象は、手足症候群、下痢、高血圧でありアジア人を対象とした臨床試験<sup>5)</sup>における発現率は、それぞれ45.0%、25.5%、18.8%と報告されている。これらの有害事象は、治療期間中に留意するべきである。本症例における投与期間中の有害事象は、grade 1の皮膚乾燥とgrade 2の血小板減少で、血圧上昇は認めなかった。肝細胞がん患者におけるソラフェニブの血中濃度と有害事象の発現には相関があると示唆されている報告<sup>18)</sup>がある。この報告は、日本人を対象とした研究であり、grade 2以上の手足症候群と高血圧が発現する血中濃度のカットオフ値がそれぞれ5.78 mg/L、4.78 mg/Lであったことが示されている。本症例の血中濃度の測定結果は、これらの数値を上回らなかったことから、忍容性が良好であった結果を支持するものとする。一方で、HDを受けている患者において、ソラフェニブを減量して開始してもgrade 5のくも膜下出血やgrade 4の小脳出血など本症例で懸念していた出血関連の有害事象が発現した報告<sup>9)</sup>もあり、治療期間中は慎重に観察を継続するべきであるとする。治療効果に関しては、服薬期間が38日でPDとなり、ソラフェニブの有効性が証明された試験<sup>4)</sup>における症状増悪までの期間の中央値が4.1ヵ月であった結果と比較すると短かった。先行研究<sup>18)</sup>では、ソラフェニブの血中暴露量の高さは、有害事象の発現に相関する一方で、生存期間の延長にも寄与する可能性が示されている。今回の症例では、血中濃度をもとにソラフェニブの投与量を200 mg/日で継続した。しかし、血中濃度を指標にして超高齢患者に対してソラフェニブの減量投与を継続する科学的妥当性は今回の症例からは得られていない。そのため、忍容性が良好であれば投与量を漸増し、標準投与量の800 mg/日を維持量としていたほうが、全生存期間が延長していた可能性は否定できない。

以上、今回得られた結果から、超高齢のHD患者に対してソラフェニブ200 mg/日と低用量から導入し、忍容性が得られる場合には、標準投与量の800 mg/日まで増量し、維持量とする方法が最も有効な可能性が示唆された。また、本症例で得られた結果では、ソラフェニブの薬物治療モニタリングが有用である可能性は明確に示すことはできなかったが、補助的に治療期間中の血中濃度を確認し、IFなどの既知の報告との著明な乖離がないか確認することは、安全に治療ができる可能性が示された。血中濃度の評価に関しては、定常状態におけるC<sub>max</sub>で行い、IFの結果と比較をした。トラフ値に関しては、毒性発現に相関性がないことが既に示されている<sup>17)</sup>ことから、評価対象にしなかったことは、

安全性や忍容性を確認する目的と照らし、妥当であったと考える。今回の症例は90歳の超高齢であるが、performance status 1と全身状態が良好かつ、Child Pugh Aと肝予備能が保たれている患者であったため、忍容性が良好であった可能性も推察される。本症例では、ベストサポーターケアを提案されたが、患者と家族が治療継続を強く希望され、治療による不利益を十分に説明を行ったうえで、ソラフェニブによる治療を開始した。超高齢の患者にソラフェニブの導入を検討する際は、患者と家族の意向を十分に配慮し、治療の適応を慎重に検討するべきである。

本症例報告の限界点として、通常診療の範囲内で採血し、血中濃度を測定していたため、より詳細に血中濃度の追跡ができなかったことがあげられる。このような問題点を解決するためには、前向き介入研究を企画し、採血時間や測定間隔をそろえるなど一定のプロトコールにしたがって検証する必要があると考える。また、18日目の血中濃度が標準偏差の範囲を下回っており、次の診療までの間隔を短くするべきであったが、遠方から通院される患者であったため、19日後に外来診療をしていた。このため、19日目から38日目の血中濃度の推移が不明であり、血中濃度の低下がPDとなったことに関連しているかより深く考察できなかった。がん治療の急速な進歩に伴い、慢性疾患を持つ高齢のがん患者は今後も増加していくとは想定され、本症例のようなHDを受けている超高齢の肝細胞がん患者も増えることが予想される。このような患者において、ソラフェニブの薬物治療モニタリングに関するデータのさらなる蓄積が望まれる。

## 倫理的配慮

症例報告であり倫理委員会の審議対象ではないが、著者らはソラフェニブの血中濃度測定を実施するうえで、患者に測定の意義と血液検体を扱うことについて十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを同意書面で取得した。

## 有害事象の評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0で評価した。

## 謝辞

本論文の執筆にあたりご指導いただいた神戸大学名誉教授、平井みどり先生に深く感謝申し上げます。

## 利益相反

本論文のすべての著者は開示すべき利益相反はない。

### 引用文献

- 1) Wilhelm SM, et al.: BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis, *Cancer Res* 2004; 64(19): 7099–7109.
- 2) Carlomagno F, et al.: BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants, *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(5): 326–334.
- 3) 日本肝臓学会, 肝臓診療ガイドライン2021年版: 金原出版, 2021: 213–216.
- 4) Llovet JM, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma, *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390.
- 5) Cheng AL, et al.: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 25–34.
- 6) Ouchi Y, et al.: Redefining the elderly as aged 75 years and older: proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society, *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17(7): 1045–1047.
- 7) Hilger RA, et al.: Pharmacokinetics of sorafenib in patients with renal impairment undergoing hemodialysis, *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47(1): 61–64.
- 8) Strumberg D, et al.: Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors, *Oncologist* 2007; 12(4): 426–437.
- 9) Kennoki T, et al.: Clinical results and pharmacokinetics of sorafenib in chronic hemodialysis patients with metastatic renal cell carcinoma in a single center, *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(5): 647–655.
- 10) Shinsako K, et al.: Tolerable sorafenib therapy for a renal cell carcinoma patient with hemodialysis: a case study, *Int J Clin Oncol* 2010; 15(5): 512–514.
- 11) Arora SP, et al.: The efficacy and safety of sorafenib in older adults with advanced hepatocellular carcinoma: an analysis of a majority Hispanic cohort, *J Geriatr Oncol* 2020; 11(7): 1157–1160.
- 12) Wong H, et al.: The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC), *Oncologist* 2011; 16(12): 1721–1728.
- 13) Edeline J, et al.: Sorafenib use in elderly patients with hepatocellular carcinoma: caution about use of platelet aggregation inhibitors, *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75(1): 215–219.
- 14) Montella L, et al.: Sorafenib in elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma: a case series, *Oncology* 2013; 84(5): 265–272.
- 15) Williet N, et al.: Tolerance and outcomes of sorafenib in elderly patients treated for advanced hepatocellular carcinoma, *Dig Liver Dis* 2017; 49(9): 1043–1049.
- 16) Finn RS, et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1894–1905.
- 17) Labeur TA, et al.: The value of sorafenib trough levels in patients with advanced hepatocellular carcinoma—a substudy of the SORAMIC trial, *Acta Oncol* 2020; 59(9): 1028–1035.
- 18) Fukudo M, et al.: Exposure-toxicity relationship of sorafenib in Japanese patients with renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma, *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(2): 185–196.
- 19) ネクサバール®錠 医薬品インタビューフォーム バイエル薬品株式会社, 2021年10月(第18版)
- 20) Haouala A, et al.: Therapeutic Drug Monitoring of the new targeted anticancer agents imatinib, nilotinib, dasatinib, sunitinib, sorafenib and lapatinib by LC tandem mass spectrometry, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877(22): 1982–1996.
- 21) Miller AA, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301, *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1800–1805.

# HER2 低発現手術不能 または再発乳癌治療における トラスツズマブ デルクステカン

高田武彦<sup>†</sup>, 江角隆行Takehiko Takata<sup>†</sup>, Takayuki Ezumi

## Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2-low Unresectable or Metastatic Breast Cancer

### 緒言

抗悪性腫瘍剤「エンハーツ<sup>®</sup>（一般名：トラスツズマブ デルクステカン〔遺伝子組換え〕、以下「本剤」）は、第一三共株式会社が創製・開発した、ヒト上皮増殖因子受容体2型 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2: HER2) に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、ペプチド含有リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。本剤は、化学療法による前治療を受けた HER2 低発現の手術不能又は転移性乳がん患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (DESTINY-Breast04 試験、DS8201-A-U303 試験、NCT03734029) の結果に基づき、「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」に対する効能又は効果に係る国内製造販売承認事項一部変更承認を 2023 年 3 月に取得した<sup>1)</sup>。

本剤は本邦で初めて HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌を対象に承認された抗 HER2 療法薬であることから、本稿では乳癌における HER2 低発現について概説するとともに DESTINY-Breast04 試験とその日本人サブグループ解析から得られた本剤の有効性及び安全性について紹介する。

### 乳癌と HER2

乳癌の診療では、一般的に腫瘍の進行度や生物学的性状 (エストロゲン受容体 [estrogen receptor: ER]、プロゲステロン受容体 [progesterone receptor: PgR]、及び HER2 の発現状況) 等の判定結果に基づき、治療法が選択される。HER2 に対する免疫組織化学染色法 (immunohistochemistry: IHC) 3+、または IHC 2+かつ *in situ* ハイブリダイゼーション法 (in situ hybridization: ISH) 陽性と定義される HER2 陽性乳癌は乳癌患者の約 15% を占める<sup>2-5)</sup>。HER2 陽性乳癌では、HER2 を認識する抗体を利用した抗 HER2 療法により無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) や全生存期間 (overall survival: OS) の改善が認められている<sup>6-9)</sup>。

HER2 低発現乳癌はいくつかの研究で生物学的特徴が調査されており<sup>10-13)</sup>、HER2 に対する免疫反応性が低く、生物学的に不均一な腫瘍であることが示されている。HER2 低発現乳癌の遺伝子発現プロファイルの重要な決定要因は、ホルモン受容体 (Hormone receptor: HR) の発現である。HR の発現で補正すると、HER2 低発現乳癌と HER2 null 乳癌の間では遺伝子発現に特異的かつ一貫した差異は確認されていない<sup>10, 13)</sup>。手術不能又は再発の HER2 陰性 (IHC 0、IHC 1+、または IHC 2+かつ ISH 陰性) 乳癌の中で、内分泌療法を含む治療に対して無効となった HR 陽性 HER2 陰性乳癌、及び ER と PgR が陰性のトリプルネガティブ乳癌に対しては、単剤化学療

法を中心とした治療が実施されるものの、有効性は限られている<sup>14,15)</sup>。近年、HER2 陰性乳癌の中でも、乳癌全体の約45%を占める IHC 1+または IHC 2+かつ ISH 陰性を示す乳癌は HER2 低発現乳癌と定義される<sup>2-5)</sup>。化学療法歴のある手術不能又は再発の HER2 陰性乳癌の中に HER2 低発現乳癌が含まれることから、HER2 低発現乳癌に対する新たな治療薬の開発が望まれていた。

現の手術不能又は再発乳癌」の適応で追加承認された。肺がんについては2つの国際共同第II相臨床試験 (DESTINY-Lung01 試験 [NCT03505710]、および DESTINY-Lung02 試験 [NCT04644237]) の結果に基づく一部変更承認申請を行い、2023年8月に「がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応での承認を取得している<sup>1)</sup>。

## トラスツズマブ デルクステカン

本剤は、本邦において「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」の適応で2020年3月に初めて製造販売承認を取得し、2020年9月に「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌」の適応追加承認を得た<sup>1)</sup>。また、トラスツズマブ及びタキサン系薬剤による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (DESTINY-Breast03 試験 [NCT03529110]) の結果に基づき一部変更承認申請を行い、2022年11月に乳がんの適応が「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」に変更された<sup>1)</sup>。その後、DESTINY-Breast04 試験で示された臨床的有用性に基づく一部変更承認申請を行い、2023年3月に「化学療法歴のある HER2 低発

## トラスツズマブ デルクステカンの薬理作用機序

本剤の薬理作用は、HER2 に対する抗体が腫瘍細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合することで細胞内に取り込まれることから始まる。細胞内リゾソーム酵素により本剤のペプチド含有リンカーが加水分解され、カンプトテシン誘導体が遊離する。遊離したカンプトテシン誘導体が腫瘍細胞の DNA を損傷して細胞死を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用が発揮されると考えられている (図1)<sup>1,16,17)</sup>。また本剤は、細胞内で遊離したカンプトテシン誘導体が細胞膜を通過して細胞外へ遊離することで、周辺がん細胞に対して同様の効果を示すバイスタンダー腫瘍効果を通じて、HER2 低発現乳癌のように HER2 を不均一に発現する腫瘍細胞群に対して

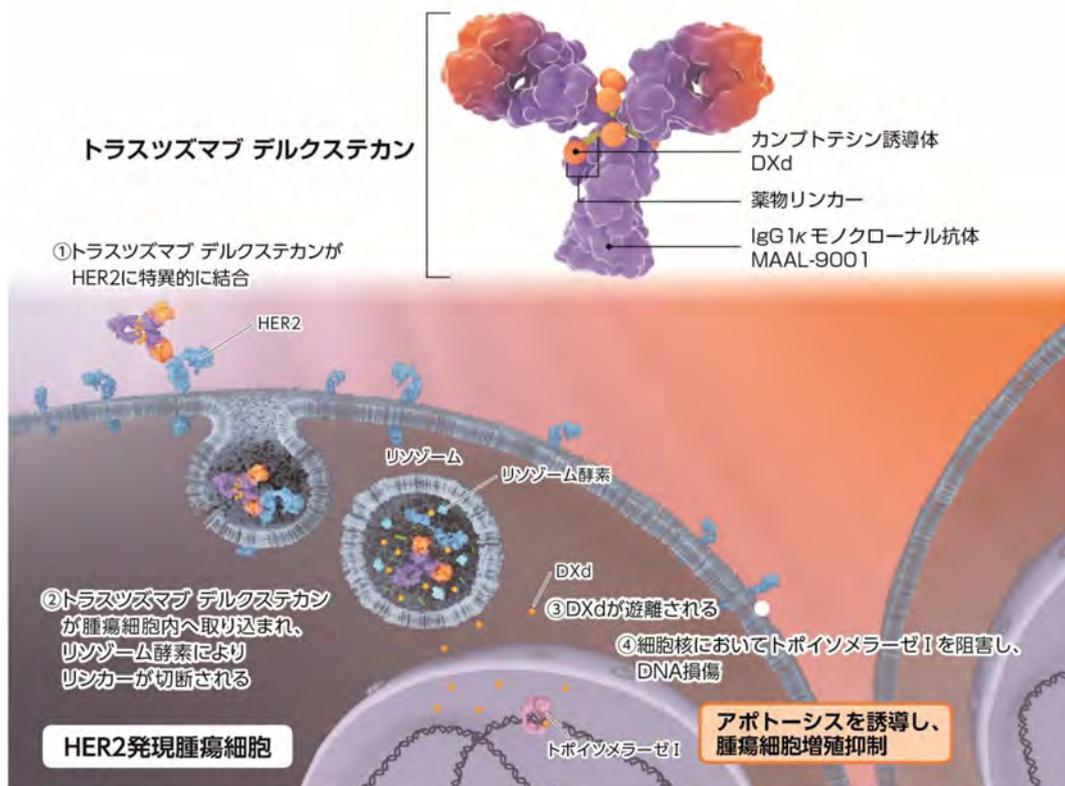


図1 トラスツズマブ デルクステカンの薬理作用機序モデル<sup>1)</sup>

も高い抗腫瘍効果を示すと考えられる<sup>16)</sup>。実際に、HER2 低発現乳癌患者の腫瘍組織を移植したマウスモデルでは、本剤は強い抗腫瘍活性を示し、腫瘍の退縮が認められた<sup>16)</sup>。

## DESTINY-Breast04 試験 (NCT03734029)

### 試験の概要

DESTINY-Breast04 試験 (以下、本試験) は、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験医師が選択した治療薬 (カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル、またはアルブミン懸濁型パクリタキセル) と、本剤の有効性及び安全性を比較した非盲検無作為化国際共同第 III 相試験である<sup>18)</sup>。HER2 低発現は、組織検査用腫瘍マーカーキットベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) を用い、ASCO/CAP HER2 検査ガイドライン 2018 に基づき<sup>19)</sup>、HER2 発現状況が IHC 1+、または IHC 2+かつ ISH 陰性と判定された患者と定義された。557 名 (HR 陽性患者 494 名を含む) の患者は無作為に、本剤投与群 373 名 (HR 陽性 331 名) と、治験医師が選択した治療群 184 名 (HR 陽性 163 名) に 2: 1 の比率で割り付けられた。治験医師が選択した治療薬の内訳は、エリブリン (51.1%)、カペシタビン (20.1%)、アルブミン懸濁型パクリタキセル (10.3%)、ゲムシタビン (10.3%)、パクリタキセル (8.2%) であった。本剤投与群では、本剤 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した。初回は約 90 分かけて点滴静脈内投与し、忍容性が良好であれば 2 回目以降は投与時間を 30 分まで短縮可能とした。本試験の追跡期間の中央値

は 18.4 カ月であり、全体集団、HR 陽性集団ともにベースラインの各治療群の患者背景に明確な違いは認められなかった。HR 陽性集団では、平均年齢は本剤投与群で 56.3 歳および医師選択治療群で 56.3 歳、性別は本剤投与群の 2 名のみが男性で、他はすべて女性であった。HER2 発現状況は、IHC 2+かつ ISH 陰性が本剤投与群 41.7% および医師選択治療群 41.7%、IHC 1+が本剤投与群 58.3% および医師選択治療群 58.3% であった。転移・再発乳癌に対する化学療法の前治療レジメン数が 2 であったのは本剤投与群 40.5% および医師選択治療群 41.1%、HR 陽性かつ CDK4/6 阻害剤治療歴を有していたのは本剤投与群 70.4% および医師選択治療群 70.6% であった。ほとんどの患者が転移・再発乳癌に対する内分泌治療歴を有しており (本剤投与群 91.5%、医師選択治療群 89.6%)、転移・再発乳癌に対する内分泌治療の前治療レジメン数の中央値 (範囲) は、本剤投与群 2.0 (0-7) および医師選択治療群 2.0 (0-6) であった。

本試験では、国内施設で試験を実施された患者を日本人とみなしてサブグループ解析が行われた<sup>20)</sup>。日本人集団は本剤投与群 56 名 (HR 陽性 47 名)、医師選択治療群 29 名 (HR 陽性 25 名) の計 85 名であった。本試験の主要な有効性、安全性解析のデータカットオフ日は、2022 年 1 月 11 日である。

### 有効性

主要評価項目である HR 陽性集団における PFS 中央値は、本剤投与群で 10.1 カ月 [95% 信頼区間 (CI): 9.5-11.5] および医師選択治療群で 5.4 カ月 [4.4-7.1]、ハザード比は 0.51 [0.40-0.64, p<0.0001] であり、医師選択治療群と比較して本剤投与群で有意に延長した (表 1)<sup>18)</sup>。副次評価項目である全体集団における PFS 中央値も同様に、本剤投与群で 9.9 カ月 [9.0-

表 1 国際共同第 III 相試験 DESTINY-Breast04 試験の全体および日本人集団の無増悪生存期間

|                    | 全体集団                        |                     | 日本人集団                    |                      |
|--------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|
|                    | 本剤投与群                       | 医師選択治療群             | 本剤投与群                    | 医師選択治療群              |
| 全体                 | N=373                       | N=184               | N=56                     | N=29                 |
| mPFS<br>[95% CI]   | 9.9 カ月<br>[9.0-11.3]        | 5.1 カ月<br>[4.2-6.8] | 9.8 カ月<br>[7.0-15.1]     | 4.8 カ月<br>[1.4-8.1]  |
| HR [95% CI]<br>p 値 | 0.50 [0.40-0.63]<br>p<0.001 |                     | 0.51 [0.30-0.86]<br>N.C. |                      |
| HR 陽性              | N=331                       | N=163               | N=47                     | N=25                 |
| mPFS<br>[95% CI]   | 10.1 カ月<br>[9.5-11.5]       | 5.4 カ月<br>[4.4-7.1] | 11.0 カ月<br>[7.0-15.1]    | 5.8 カ月<br>[1.4-11.0] |
| HR [95% CI]<br>p 値 | 0.51 [0.40-0.64]<br>p<0.001 |                     | 0.56 [0.32-0.99]<br>N.C. |                      |

N.C., not calculated

表2 国際共同第III相試験 DESTINY-Breast04 試験の全体および日本人集団の全生存期間

|                    | 全体集団                        |                        | 日本人集団                    |                       |
|--------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
|                    | 本剤投与群                       | 医師選択治療群                | 本剤投与群                    | 医師選択治療群               |
| 全体                 | N=373                       | N=184                  | N=56                     | N=29                  |
| mOS<br>[95% CI]    | 23.4 ヶ月<br>[20.0-24.8]      | 16.8 ヶ月<br>[14.5-20.0] | 21.7 ヶ月<br>[17.8-推定不能]   | 17.0 ヶ月<br>[8.2-推定不能] |
| HR [95% CI]<br>p 値 | 0.64 [0.49-0.84]<br>p=0.001 |                        | 0.57 [0.31-1.06]<br>N.C. |                       |
| HR 陽性              | N=331                       | N=163                  | N=47                     | N=25                  |
| mOS<br>[95% CI]    | 23.9 ヶ月<br>[20.8-24.8]      | 17.5 ヶ月<br>[15.2-22.4] | 21.7 ヶ月<br>[17.8-推定不能]   | 17.0 ヶ月<br>[8.2-推定不能] |
| HR [95% CI]<br>p 値 | 0.64 [0.48-0.86]<br>p=0.003 |                        | 0.68 [0.34-1.36]<br>N.C. |                       |

N.C., not calculated

11.3] および医師選択治療群で5.1 ヶ月 [4.2-6.8]、ハザード比は0.50 [0.40-0.63, p<0.001] で、医師選択治療群と比較して本剤投与群で有意に延長した(表1)。HR 陽性集団および全体集団におけるOS 中央値は、HR 陽性集団では本剤投与群で23.9 ヶ月 [20.8-24.8] および医師選択治療群で17.5 ヶ月 [15.2-22.4]、ハザード比は0.64 [0.48-0.86, p=0.003] となり、全体集団では本剤投与群で23.4 ヶ月 [20.0-24.8] および医師選択治療群で16.8 ヶ月 [14.5-20.0] でハザード比は0.64 [0.49-0.84, p=0.001] であり、両集団とも本剤投与群で有意に延長した(表2)。全体集団における確定奏効率 (confirmed Objective Response Rate: confirmed ORR) は、本剤投与群52.3% [47.1-57.4]、医師選択治療群16.3% [11.3-22.5] であった。

日本人集団を対象としたサブグループ解析においても上述の全体集団と同様に、本剤投与群でPFS 中央値とOS 中央値の延長が確認された<sup>20, 21)</sup>。PFS に関して、日本人のHR 陽性集団では本剤投与群で11.0 ヶ月 [7.0-15.1] および医師選択治療群で5.8 ヶ月 [1.4-11.0] で、ハザード比は0.56 [0.32-0.99] であり、日本人集団全体では本剤投与群で9.8 ヶ月 [7.0-15.1] および医師選択治療群で4.8 ヶ月 [1.4-8.1]、ハザード比は0.51 [0.30-0.86] であった(表1)。OS に関して、HR 陽性集団では本剤投与群で21.7 ヶ月 [17.8-推定不能]、医師選択治療群で17.0 ヶ月 [8.2-推定不能]、ハザード比は0.68 [0.34-1.36] であり、日本人集団全体では本剤投与群で21.7 ヶ月 [17.8-推定不能]、医師選択治療群で17.0 ヶ月 [8.2-推定不能]、ハザード比は0.57 [0.31-1.06] であった(表2)。

## 安全性

安全性解析の対象は本剤投与群371名および医師選択治療群172名で、投与期間の中央値はそれぞれ8.2 ヶ月 [範囲: 0.2-33.3] および3.5 ヶ月 [範囲:

0.3-17.6] であった<sup>18)</sup>。グレード3以上の副作用、投与中止に至った副作用、および死亡に至った副作用の発現割合はそれぞれ本剤投与群で41.5%、15.1%、および1.9%、医師選択治療群で57.6%、7.0%、および0% であった<sup>21)</sup>。本剤投与群で認められた主な副作用(発現割合)は、悪心(73.0%)、疲労(47.7%)、嘔吐(34.0%) および脱毛症(37.7%) であり、グレード3以上の主な副作用(発現率)は、好中球減少症(13.7%)、貧血(8.1%)、疲労(7.5%)、白血球数減少(6.5%)、血小板数減少(5.1%) であった<sup>18)</sup>。本剤投与群で発現した死亡に至った副作用は計7名に認められ、内訳は肺臓炎2名、虚血性大腸炎、播種性血管内凝固、呼吸困難、発熱性好中球減少症、敗血症が各1名であった。なお、間質性肺疾患独立判定委員会により本剤投与と関連ありと判定された間質性肺疾患及び肺臓炎の発現割合は12.1% (45名) で、グレードの内訳はグレード1が3.5% (13名)、グレード2が6.5% (24名)、グレード3が1.3% (5名)、グレード5が0.8% (3名) であった。

日本人集団で安全性解析の対象となったのは本剤投与群56名、医師選択治療群29名で、投与期間の中央値はそれぞれ、6.1 ヶ月 [範囲: 0.7-33.3] と2.8 ヶ月 [範囲: 0.5-17.5] であった<sup>21)</sup>。グレード3以上の副作用の発現割合、投与中止に至った副作用の発現割合、死亡に至った副作用の発現割合はそれぞれ本剤投与群で53.6%、28.6%、0%、医師選択治療群で72.4%、6.9%、0% であった。本剤投与群の主な副作用(発現割合)は、悪心(82.1%)、疲労(51.8%)、白血球数減少(46.4%)、好中球数減少(46.4%) であり、グレード3以上の主な有害事象(発現割合)は好中球減少(17.9%)、貧血(14.3%)、白血球数減少(12.5%)、疲労(12.5%)、食欲減退(5.4%)、リンパ数減少(5.4%)、血小板数減少(5.4%) であった。本剤投与群で死亡に至った有害

事象はなかった。

### 使用にあたっての留意事項

本剤の重大な副作用として、間質性肺疾患 (10.1%)、骨髄抑制 (58.0%)、Infusion reaction (1.5%) が報告されており<sup>22)</sup>、間質性肺疾患は死亡に至った例が報告されている<sup>23,24)</sup>。現在、添付文書に記載されている警告 (間質性肺疾患に関連する内容の抜粋) を以下に紹介する<sup>22)</sup>。詳細は最新の添付文書を参照されたい。

- ・呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用する。
- ・治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性 (特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報) を十分説明し、同意を得てから投与する。
- ・投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断する。
- ・投与中は、初期症状 (呼吸困難、咳嗽、発熱等) の確認、定期的な動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行う。
- ・異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

一方、間質性肺疾患及び肺臓炎に関する本剤の市販後調査では、販売開始 (2020 年 5 月 25 日) から 2022 年 2 月 27 日までに本邦の医療機関等から間質性肺疾患または間質性肺疾患が否定できないと報告され、ILD 外部判定委員会で判定された症例は、国内推定使用患者数 3,000 例 (乳癌 1,830 例、胃癌 1,170 例) のうち 138 例 (乳癌 105 例、胃癌 33 例) であった。そして、判定症例のうち 130 例が本剤との関連が認められた間質性肺疾患 (乳癌 101 例、胃癌 29 例) であった<sup>25)</sup>。

本邦では、一般社団法人日本乳癌学会より、HER2 低発現乳癌に対する本剤適応拡大についてのステートメントが発表されており、本剤を保険診療下で使用するに当たっての注意すべきポイントが示されている<sup>26)</sup>。本剤を使用する場合の注意すべきポイントとして、2023 年 3 月 3 日に薬事承認されたコンパニオン診断薬 (以下、CDx) である組織検査用腫瘍マーカーキットベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) による検査が必要であることが示されている。他の HER2 体外診断用医薬品 (ダコ HercepTestII 等) は、「HER2 陽性」に対する本剤や他の抗 HER2 薬 (トラスツズマブ等) の適応決定のために用いることはできるが、「HER2 低発現」に対する本剤の適応決定には用いることができない。また、CDx による HER2 低発現の診断結果は、本剤の適応が追加された 2023 年 3 月 27 日以降のものが必

要であり、その検査方法は 2021 年 10 月以降、本邦に提供されている新しいグローバルプロトコルを参照して免疫染色が実施されたものに限られる。過去にベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) や他の HER2 用体外診断用医薬品 (ダコ HercepTestII 等) で実施された染色標本の再評価は、HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができない。そのため、多くの HER2 陰性転移・再発乳癌症例において CDx を用いた HER2 再検査が必要となる。

### おわりに

本剤は、間質性肺疾患及び肺臓炎等の重大な副作用に対して注意深くモニタリングを行いながら使用する必要があるものの、HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌患者のアンメットニーズに応える新たな治療選択肢のひとつである。現在、本邦および米国、欧州、アジアの乳がん治療に関するガイドラインにおいて、化学療法歴のある HER2 低発現の転移・再発乳癌に対して本剤が推奨されている<sup>27-30)</sup>。

### 謝辞

本稿のメディカルライティングは第一三共株式会社の資金提供の下、株式会社インフロント・メディカルパブリケーションズの支援を受けて行われた。

### 利益相反

高田 武彦と江角 隆行は、2023 年 10 月現在、第一三共株式会社の従業員である。

### 引用文献

- 1) 第一三共株式会社, 医薬品インタビューフォーム エンハーツ® 点滴静注用 100 mg 2023 年 8 月改訂 (第 10 版), 2023.
- 2) Giuliani S, et al.: In a cohort of breast cancer screened patients the proportion of HER2 positive cases is lower than that earlier reported and pathological characteristics differ between HER2 3+ and HER2 2+ / Her2 amplified cases, *Virchows Arch* 2016; 469(1): 45-50.
- 3) Horisawa N, et al.: The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status, *Breast*

- Cancer* 2022; 29(2): 234–241.
- 4) Prat A, et al.: An Overview of Clinical Development of Agents for Metastatic or Advanced Breast Cancer Without ERBB2 Amplification (HER2-Low), *JAMA Oncol* 2022; 8(11): 1676–1687.
  - 5) Tarantino P, et al.: HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape, *J Clin Oncol* 2022; 38(17): 1951–1962.
  - 6) Verma S, et al.: Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer, *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1783–1791.
  - 7) Swain SM, et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study, *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 461–471.
  - 8) Swain SM, et al.: Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer, *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724–734.
  - 9) Diéras V, et al.: Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2017; 18(6): 732–742.
  - 10) Agostinetti E, et al.: HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis, *Cancers (Basel)* 2021; 13(11): 2824.
  - 11) Schettini F, et al.: Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer, *NPJ Breast Cancer* 2021; 7(1): 1.
  - 12) Tarantino P, et al.: Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer, *JAMA Oncol* 2022; 8(8): 1177–1183.
  - 13) Zhang H, et al.: HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles, *Mod Pathol* 2022; 35(8): 1075–1082.
  - 14) Cortes J, et al.: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study, *Lancet* 2011; 377(9769): 914–923.
  - 15) Takashima T, et al.: Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): An open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2016; 17(1): 90–98.
  - 16) Ogitani Y, et al.: DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1, *Clin Cancer Res* 2016; 22(20): 5097–5108.
  - 17) Nakada T, et al.: The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy, *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2019; 67(3): 173–185.
  - 18) Modi S, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer, *N Engl J Med* 2022; 387(1): 9–20.
  - 19) Wolff AC, et al.: Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update, *J Clin Oncol* 2018; 36(20): 2105–2122.
  - 20) 独立行政法人医薬医療機器総合機構, エンハーツ®点滴静注用100 mg 審査報告書 (2023年3月27日), 2023
  - 21) 承認時評価資料 (国際共同第Ⅲ相試験 (DS8201-A-U303 試験))
  - 22) 第一三共株式会社, エンハーツ®点滴静注用100 mg 添付文書2023年8月改訂 (第9版), 2023
  - 23) Modi S, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer, *N Engl J Med* 2020; 382(7): 610–621.
  - 24) Fabrice A, et al.: Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial, *Lancet* 2023; 401(10390): 1773–1785.
  - 25) Baba T, et al.: Clinical and imaging features of interstitial lung disease in cancer patients treated with trastuzumab deruxtecan, *Int J Clin Oncol* 2023; 28(12): 1585–1596. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02414-x>.
  - 26) 日本乳癌学会: HER2低発現乳癌に対するエンハーツ使用に関するステートメント2023年5月1日改訂版, 2023
  - 27) 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン①治療編2022年版: 金原出版, 2022.
  - 28) National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.4.2023.
  - 29) ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline; ER-positive HER2-negative Breast Cancer, v1.1. May 2023: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er->

positive-her2-negative-breast-cancer. (2023 年 8 月  
31 日アクセス)  
30) Im SA, et al.: Pan-Asian adapted ESMO Clinical

Practice Guidelines for the diagnosis, staging and  
treatment of patients with metastatic breast cancer,  
*ESMO Open* 2023; 8(3): 101541.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会