

2025年9月30日

さいたま市民医療センター 2025年度第1回 レジメン説明会 乳癌 抗HER2療法(トラスツズマブ、ペルツズマブ)



 社会医療法人 さいたま市民医療センター
大木崇弘

当研修は、連携充実加算算定要件に含まれる研修会です。

COI開示

本日の内容について開示すべきCOIはございません。

社会医療法人 さいたま市民医療センター
大木崇弘

本日お話しする内容

乳がんの疫学

レジメン、治療薬紹介

…今回は

抗HER2療法(トラスツズマブ, ペルツズマブ)です。



乳がんの疫学

がん情報サービス
ganjoho.jp

罹患数 99,449人
女性1位、全体4位 (2021年) **NEW!**

死亡数 15,763人
女性4位 (2023年)

乳がんのリスクファクター

女性（男性の約100倍）

内因性エストロゲンへの曝露期間（妊娠可能期間が長いとリスク上昇）

低用量経口避妊薬、エストロゲン・プロゲスチン配合薬によるホルモン補充（HR 1.26）

生活習慣（アルコール摂取、喫煙、高脂肪食）

遺伝（*BRCA1/BRCA2*変異など）

肥満

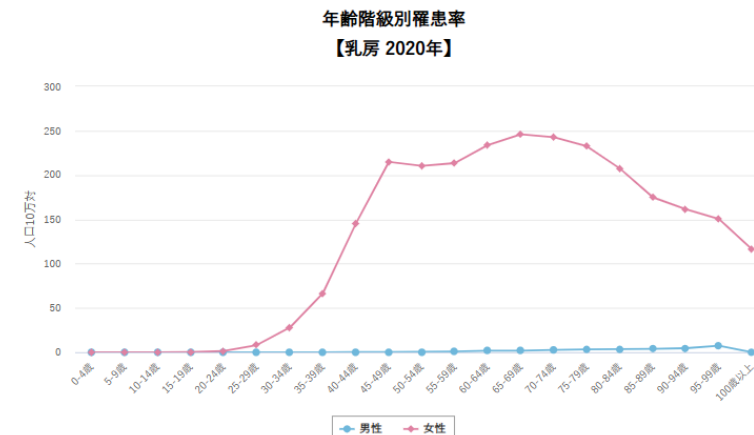
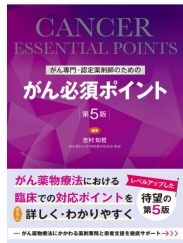
加齢(40代後半から60代前半がピーク)

がん罹患数の順位（2021年）**NEW!**

	1位	2位	3位	4位	5位
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺
男性	前立腺	大腸	肺	胃	肝臓
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮

がん死亡数の順位（2023年）

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	肺	大腸	膵臓	胃	肝臓
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃



用語の定義

早期乳癌(early breast cancer ; EBC)

切除可能乳癌(Stage0- III A)を指す



局所進行乳癌(locally advanced breast cancer ; LABC)

遠隔転移を有しない局所進行乳癌(Stage III B, III C)を指す

Stage III BはT4症例(皮膚浸潤などを認める)

Stage III CはN3症例(領域リンパ節転移が広範囲)

転移・再発乳癌(metastatic breast cancer ; MBC)

遠隔転移を有するStage IVの乳癌(転移乳癌)と、初期治療後に遠隔転移をきたした乳癌(再発乳癌)を指す

乳がんのサブタイプ

治療効果予測因子：ホルモン受容体, HER2

	ホルモン受容体陽性			ホルモン受容体陰性
増殖能力	低い		高い	
HER2 陰性	① ホルモン受容体陽性／HER2陰性			④
	ルミナル A タイプ ホルモン受容体高発現 低増殖能 	中間群	ルミナル B タイプ ホルモン受容体低発現 高増殖能 	トリプルネガティブ (ホルモン受容体陰性／ HER2陰性) 
HER2 陽性 15～25%	② ホルモン受容体陽性／HER2陽性 			③ ホルモン受容体陰性／ HER2陽性 

乳がんINFOナビより

<https://www.nyugan-infonavi.jp/senmoni/yakubutsu3.html>

HER2とは



(アーブビー)

Human Epidermal Growth Factor Receptor related 2の略、ERBB familyに属するたんぱく質

ERBB1 = EGFR = HER1 ERBB2 = HER2

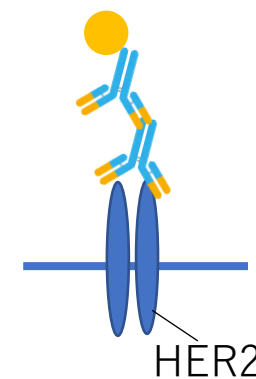
心臓や神経の発達や維持に関与し、その他の細胞でも細胞増殖、分化などの調節に関与している。

臨床における検出方法

IHC(Immunohistochemistry)法：免疫組織化学法

3割負担で8,490円

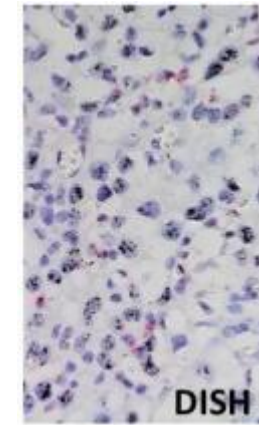
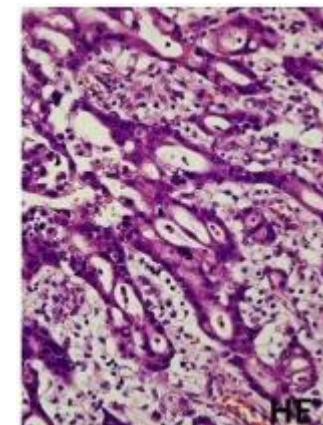
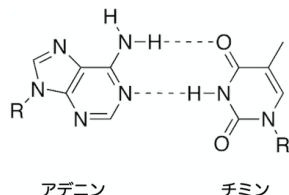
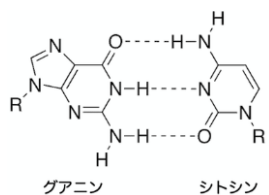
蛍光色素などで標識した抗体を用いて目的の蛋白質を検出する
蛋白の発現をみる



ISH(*in situ* hybridization)法：in situハイブリダイゼーション法

3割負担で1～数万円

蛍光色素などで標識したヌクレオチドプローブを用いて、目的の遺伝子を検出する
遺伝子増幅をみる
FISHとDISHがある



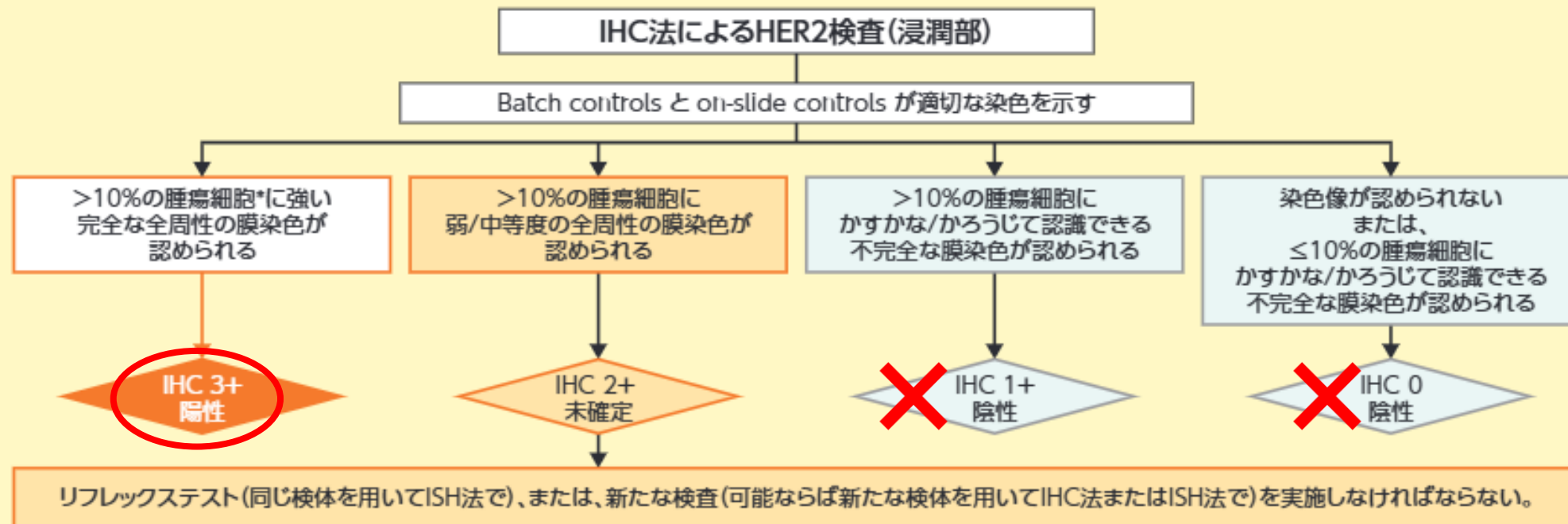
HER2検査

〈HER2陽性の乳癌〉

HER2検査は原則として浸潤癌を対象とします。IHC法2+のときは、ISH法(同じ検体を用いて)又は新たな検査(可能ならば新たな検体を用いてIHC法又はISH法で)を行います。HER2検査については、最新の乳癌・胃癌HER2病理診断ガイドラインをご参照ください。

HER2検査のアルゴリズム

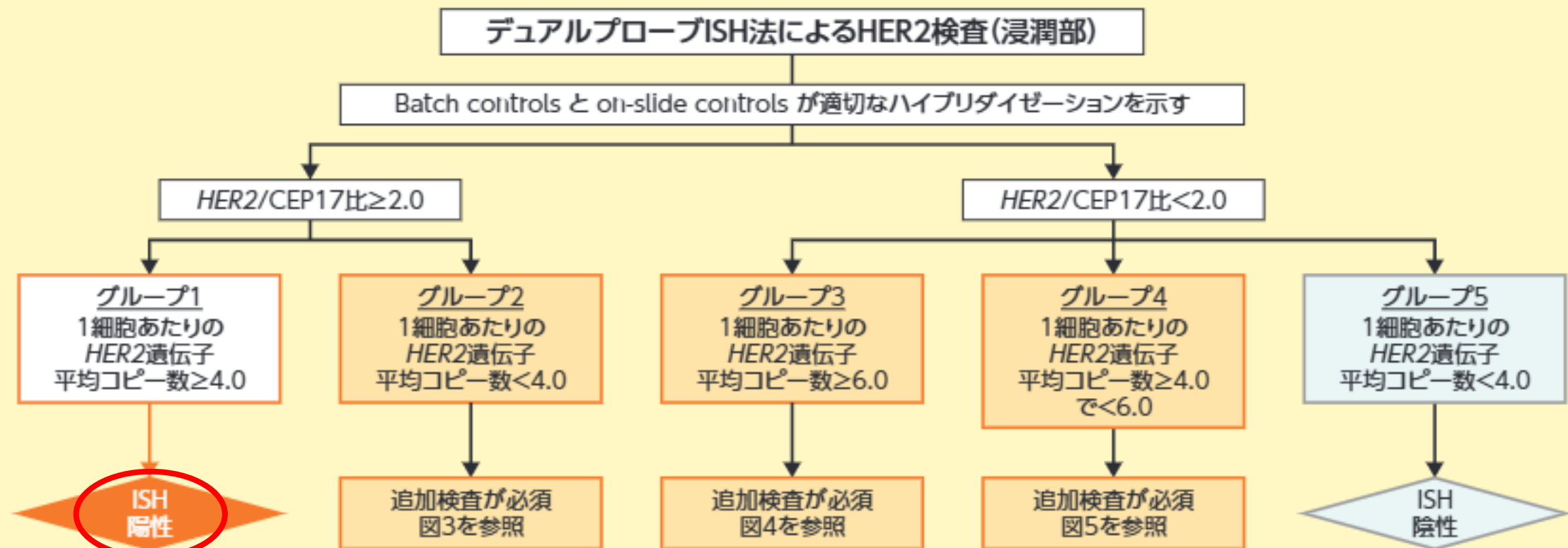
図1. IHC法のアルゴリズム



注釈: 病理医は明らかな病理組織学的な矛盾がないことを確認してから最終報告すること。この定義ではまれな染色パターンはカバーされておらず、そのような場合、日常診療ではIHC 2+と判断すべきである。まれな染色パターンの例として、中等度から強度の染色だが不完全(basolateral または lateral)な膜染色でHER2遺伝子増幅がみられる場合や、強い完全な全周性の膜染色が10%以下の領域にみられる場合がある。

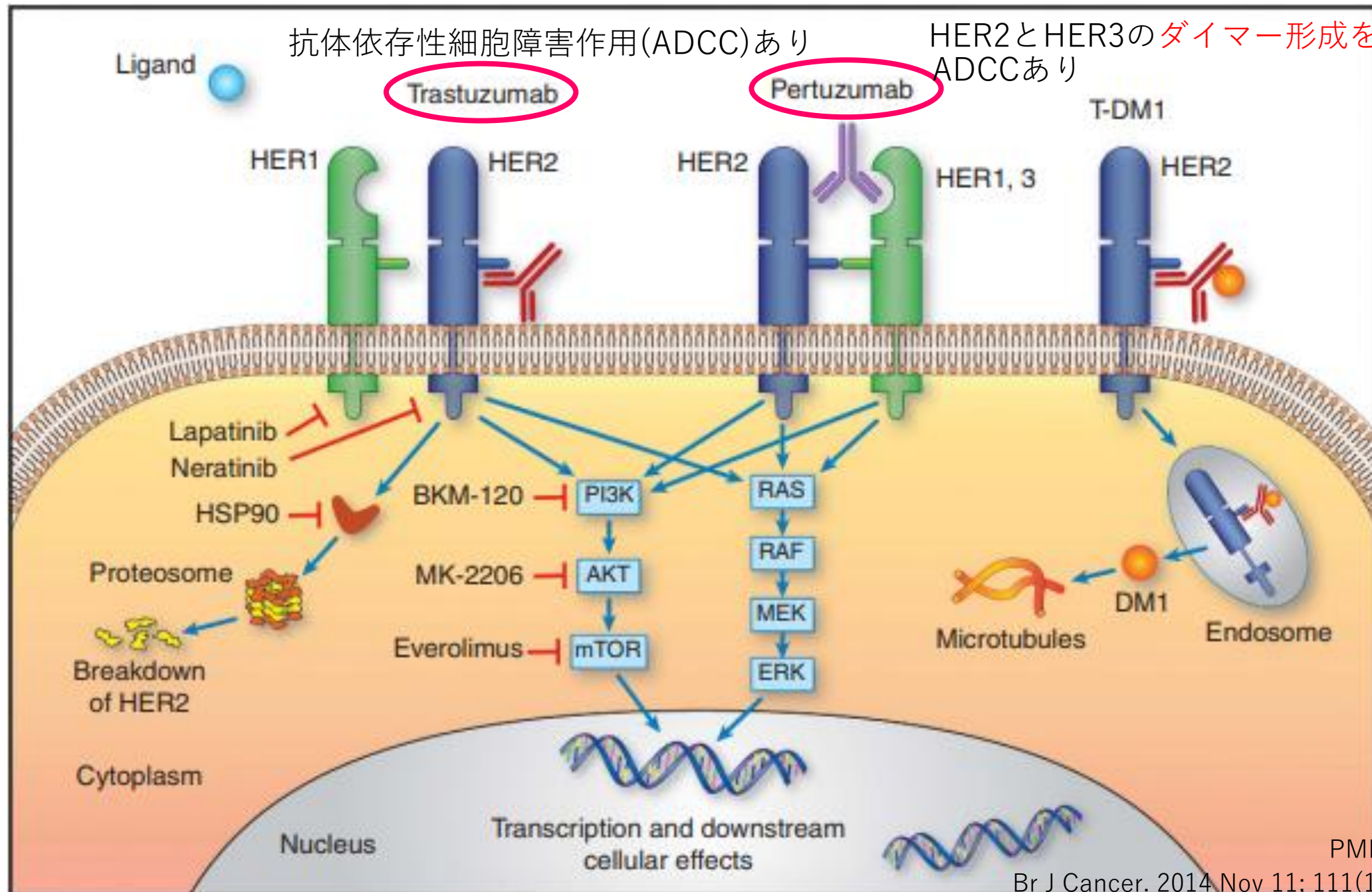
IHC: immunohistochemistry, ISH: in situ hybridization、*低倍率の対物レンズで容易に評価でき、均一および近接する浸潤細胞集団

図2. デュアルプローブを用いたISH法のアルゴリズム



注釈: 病理医は明らかな病理組織学的な矛盾がないことを確認してから最終報告すること。グループ2、3、4に関しては、ISH法を行った検査室でIHC法がまだ行われていない場合、IHC法を、ISH法と同じ検体で実施すべきである。そして、ISH法とIHC法、両方のスライドを一緒にレビューし、ISH法で評価する領域を選択すべきである。
CEP17: chromosome enumeration probe 17

IHC3+ または IHC2+ かつ ISH+ がHER2過剰発現として、抗HER2療法の適応となる。



トラスツズマブ



7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。

A法(1週毎)：初回4mg/kg点滴静注(90分)
2回目以降2mg/kg点滴静注(30分)

B法(3週毎)：初回8mg/kg点滴静注(90分)
2回目以降6mg/kg点滴静注(30分)

どちらも
周術期は1年間
転移・再発は病勢進行まで

投与スケジュール：

生理食塩液でプライミング → トラスツズマブ+注射用水+生理食塩液250mL → 生理食塩液



副作用：

Infusion reaction(頻度不明だが、添付文書には約40%と記載あり)、**心障害**(4.5%)、発熱(31.5%)、悪寒(20.0%)、疲労(10.5%)、悪心・嘔吐(16.8%)、下痢、口内炎、頭痛、めまい、動悸、呼吸困難、爪の障害、発疹、掻痒症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、単独使用では、血球減少は非常に稀(約2-4%) など

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

MARCH 15, 2001

NUMBER 11

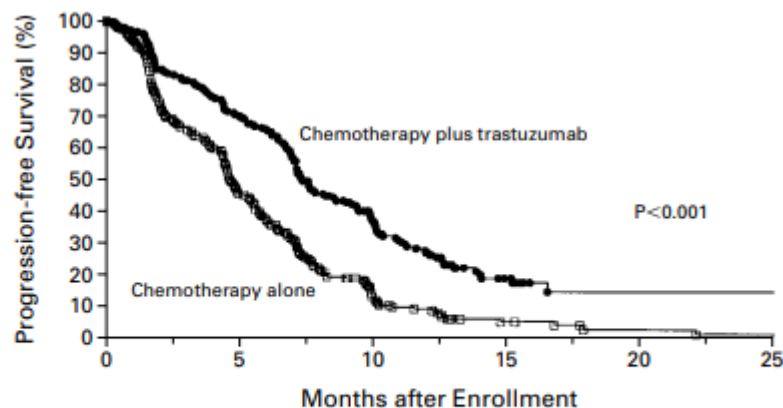


USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D., VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D., JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*

PMID:11248153

全体



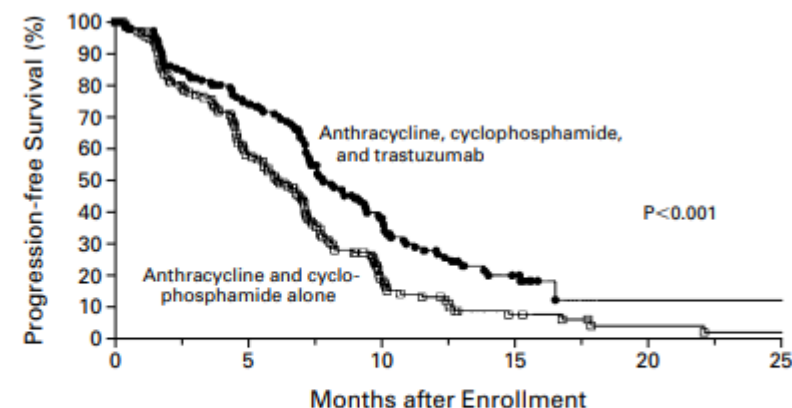
No. AT RISK				
Chemotherapy plus trastuzumab	235	152	63	15
Chemotherapy alone	234	103	25	6

PFS 7.4 vs 4.6m HR 0.51(95%CI 0.41-0.63)

median OS 25.1 vs 20.3m

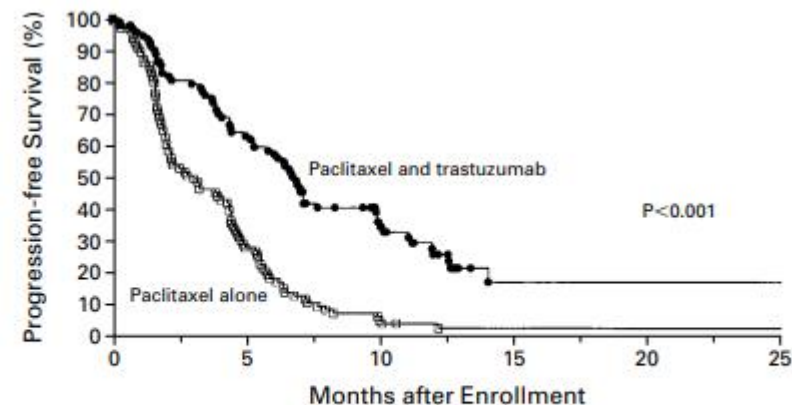
HER2過剰発現の転移性乳癌 N = 469
 トラスツズマブ+化学療法 vs 化学療法

AC



No. AT RISK				
Anthracycline, cyclophosphamide, and trastuzumab	143	98	40	12
Anthracycline and cyclophosphamide alone	138	77	20	6

PTX



No. AT RISK			
Paclitaxel and trastuzumab	92	54	23
Paclitaxel alone	96	26	5

TABLE 4. ADVERSE EVENTS THAT OCCURRED IN MORE THAN 10 PERCENT OF PATIENTS AS A GROUP.*

TYPE OR LOCATION OF ADVERSE EVENT	CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB (N=234)	CHEMOTHERAPY ALONE (N=230)	AC+TRA	AC	PTX+TRA	PTX
			AN ANTHRACYCLINE, CYCLOPHOSPHAMIDE, AND TRASTUZUMAB (N=143)	AN ANTHRACYCLINE AND CYCLOPHOSPHAMIDE ALONE (N=135)	PACLITAXEL AND TRASTUZUMAB (N=91)	PACLITAXEL ALONE (N=95)
			percentage with event (percentage with severe event)			
Any type						
Abdominal pain	27 (3)	20 (3)	23 (2)	18 (2)	34 (3)	22 (4)
Asthenia	57 (7)	56 (7)	54 (7)	55 (7)	62 (8)	57 (8)
Back pain	31 (4)	22 (4)	27 (2)	16 (2)	36 (8)	30 (5)
Chest pain	24 (3)	24 (4)	20 (3)	21 (2)	30 (3)	27 (5)
Chills	38 (<1)	8 (<1)	35 (<1)	11 (2)	42 (1)	4 (0)
Fever	53 (8)	29 (4)	56 (11)	33 (7)	47 (2)	23 (1)
Headache	41 (4)	30 (4)	44 (3)	31 (5)	36 (7)	28 (2)
Infection	47 (2)	29 (2)	47 (2)	30 (2)	46 (1)	27 (2)
Pain	58 (6)	50 (7)	57 (4)	42 (8)	60 (10)	61 (6)
Heart failure	22 (10)	5 (2)	27 (16)	8 (3)	13 (2)	1 (1)
Digestive tract						
Anorexia	28 (<1)	22 (2)	31 (0)	26 (2)	24 (1)	16 (2)
Constipation	32 (1)	28 (3)	36 (2)	28 (3)	25 (0)	27 (2)
Diarrhea	45 (1)	27 (3)	45 (1)	25 (3)	45 (1)	30 (3)
Nausea	66 (5)	66 (7)	76 (6)	79 (10)	50 (3)	48 (3)
Stomatitis	22 (<1)	21 (0)	30 (1)	31 (3)	10 (0)	7 (0)
Vomiting	47 (5)	40 (7)	53 (3)	49 (8)	37 (9)	28 (5)
Hematologic and lymphatic systems						
Anemia	27 (2)	19 (2)	35 (3)	25 (2)	14 (1)	10 (1)
Leukopenia	41 (11)	26 (9)	52 (15)	33 (11)	24 (6)	17 (5)
Musculoskeletal system						
Arthralgia	20 (4)	14 (2)	8 (<1)	10 (<1)	37 (9)	21 (4)
Myalgia	23 (3)	22 (3)	13 (<1)	13 (<1)	38 (7)	36 (6)
Nervous system						
Paresthesia	29 (<1)	23 (<1)	17 (0)	11 (0)	47 (2)	39 (1)
Respiratory tract						
Increased coughing	43 (<1)	26 (<1)	43 (<1)	28 (0)	42 (0)	22 (1)
Dyspnea not related to heart failure	36 (3)	25 (3)	42 (4)	24 (4)	28 (1)	26 (1)
Pharyngitis	27 (0)	16 (<1)	30 (0)	18 (0)	22 (0)	14 (2)
Skin						
Alopecia	57 (26)	58 (35)	58 (25)	59 (42)	56 (26)	56 (26)
Rash	31 (<1)	17 (<1)	27 (0)	17 (<1)	38 (1)	18 (1)

*The analysis of adverse events excluded five patients who were never treated.

トラスツズマブ
+アントラサイクリン
+シクロホスファミド群で
顕著に心機能障害が増加



以降の臨床試験では
アントラサイクリン系を
ベースとしないレジメンで
検証されている

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

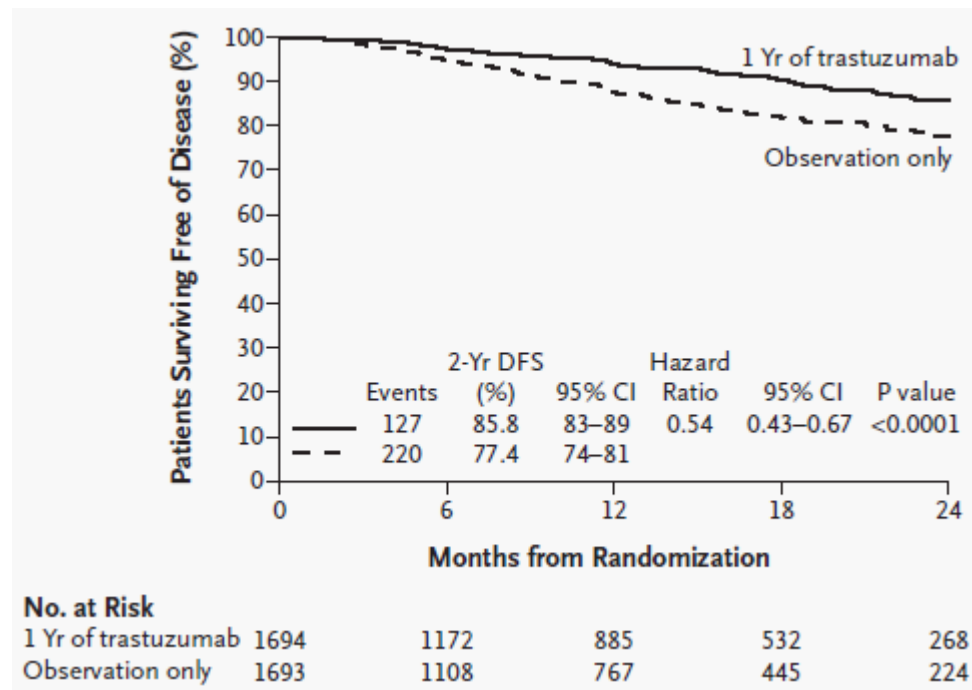
ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 20, 2005

VOL. 353 NO. 16

Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer

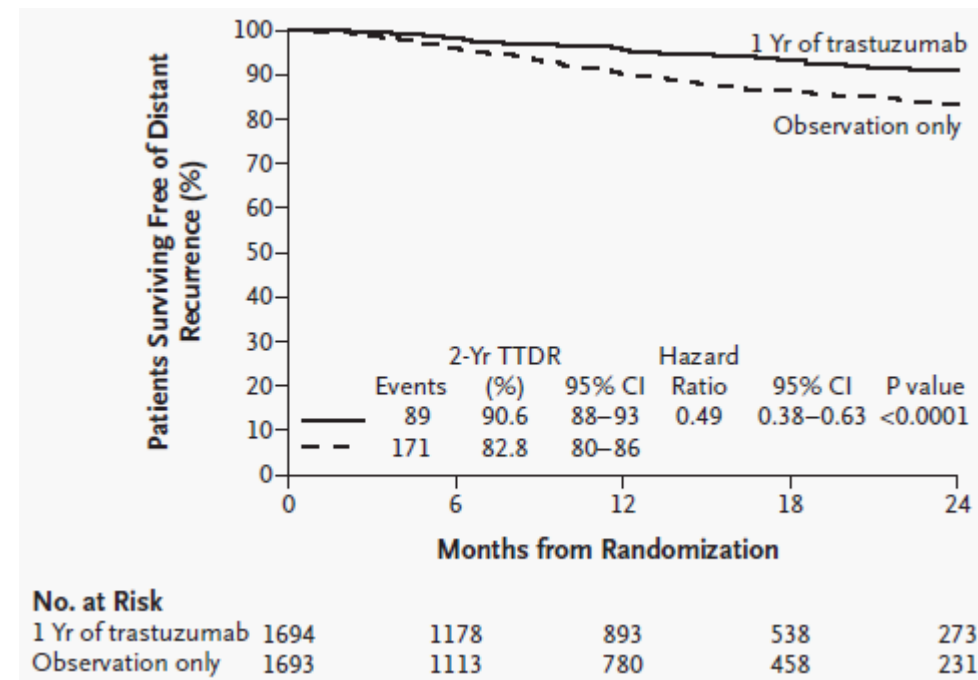
PMID:16236737



2年無病生存割合 85.8 vs 77.4%
HR 0.54(95%CI 0.43-0.67; p<0.0001)

HER2過剰発現の浸潤性乳管癌術後患者

補助化学療法後トラスツズマブ1年間 vs 補助化学療法後観察
(補助化学療法後トラスツズマブ2年間 vs 補助化学療法後観察)
(全症例補助化学療法を行っている)



2年無遠隔転移生存割合 90.6 vs 82.8%
HR 0.49(95%CI 0.38-0.63; p<0.0001)



HHS Public Access

Author manuscript

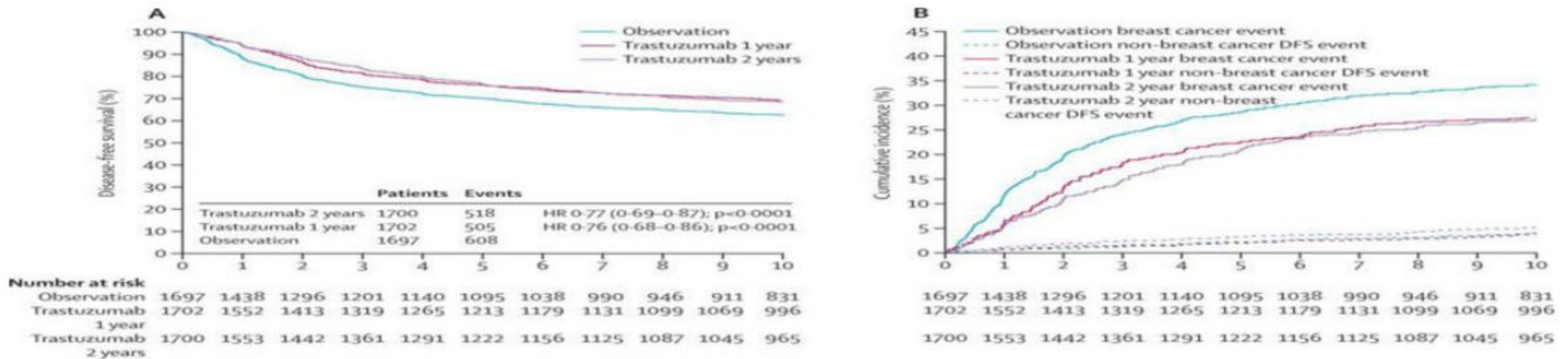
Lancet. Author manuscript; available in PMC 2018 March 25.

Published in final edited form as:

Lancet. 2017 March 25; 389(10075): 1195–1205. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial

PMID:28215665



トラスツズマブ1年と2年では差がない

ペルツズマブ



ペルツズマブは単独では使用しない。

投与法：初回840mg点滴静注(60分) 固定用量！
2回目以降420mg点滴静注(30分まで短縮可)

トラスツズマブ および 他の抗がん剤と併用する。



ペルツズマブ + トラスツズマブ + ドセタキセル

←当院採用レジメン

ペルツズマブ + トラスツズマブ + パクリタキセル(毎週)

ペルツズマブ + トラスツズマブ + エリブリン

ペルツズマブ + トラスツズマブ + ゲムシタビン

ペルツズマブ + トラスツズマブ + ビノレルビン

副作用：

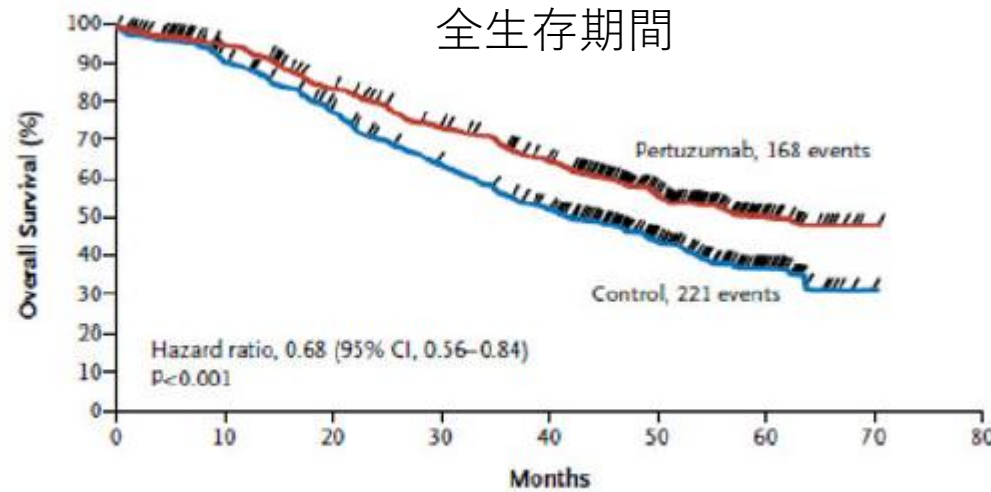
Infusion reaction(4.8%)、間質性肺疾患(0.3%)、末梢性ニューロパチー、感覚ニューロパチー、下痢(38.7%)、悪心(16.1%)、脱毛症(17.0%)、爪の障害(10.6%)、皮膚乾燥、手掌・足底発赤、知覚不全症候群、皮膚炎、爪感染、疲労(16.1%)、骨格筋痛(10.3%)、無力症、浮腫、関節痛、など

Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer PMID:2569302

HER2過剰発現の転移性乳癌 N = 808

ペルツズマブ+トラスツズマブ+化学療法
vs プラセボ+トラスツズマブ+化学療法

A Overall Survival

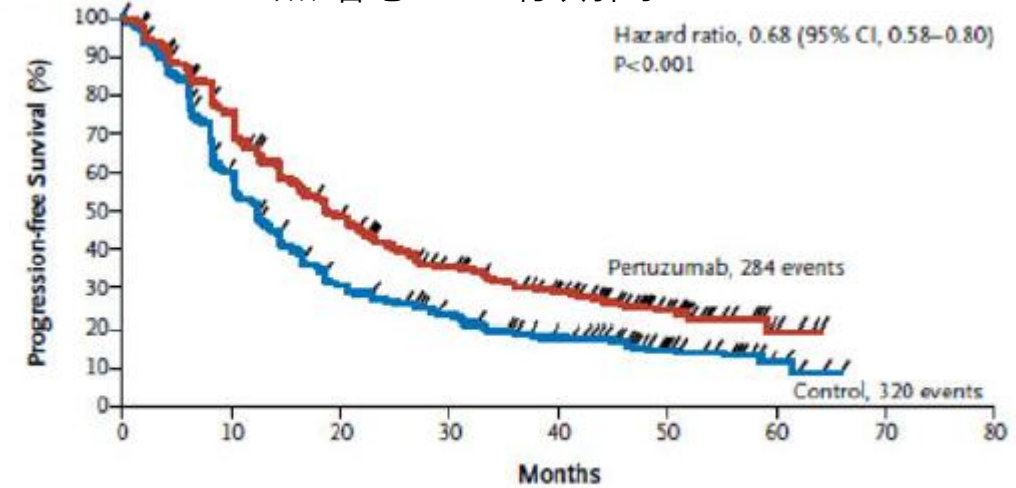


No. at Risk									
Pertuzumab	402	371	318	268	226	104	28	1	0
Control	406	350	289	230	179	91	23	0	0

median OS 56.5 vs 40.8m

HR 0.68(95%CI 0.56-0.84), p<0.001

A Progression-free Survival



No. at Risk									
Pertuzumab	402	284	179	121	87	37	6	0	0
Control	406	223	110	75	51	21	6	0	0

PFS 18.7 vs 12.4m

HR 0.68(95%CI 0.58-0.80), p<0.001



Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2017 July 13; 377(2): 122–131. doi:10.1056/NEJMoa1703643.

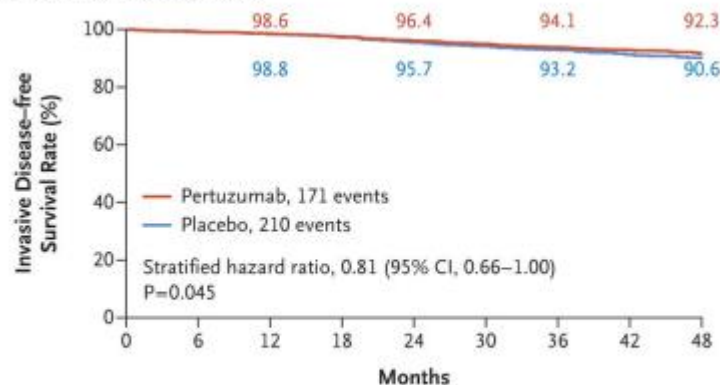
PMID:28581356

Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer

ペルツズマブ+トラスツズマブ+タキサン
VS
プラセボ+トラスツズマブ+タキサン

全体

A Intention-to-Treat Population

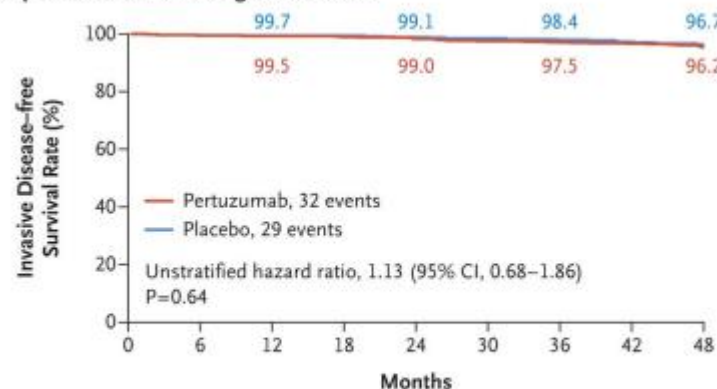


No. at Risk									
Pertuzumab	2400	2309	2275	2236	2199	2153	2101	1687	879
Placebo	2404	2335	2312	2274	2215	2168	2108	1674	866

HR 0.81(95%CI 0.66-1.00; p = 0.045)

リンパ節転移なし

B Population with Node-Negative Disease

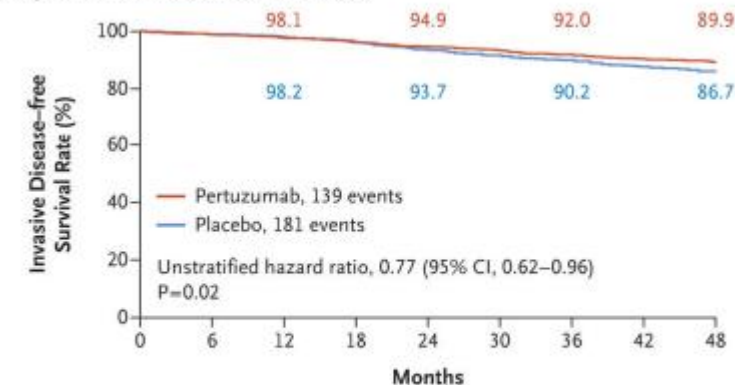


No. at Risk									
Pertuzumab	897	865	856	849	841	826	818	775	456
Placebo	902	882	873	866	856	849	844	792	461

HR 1.13(95%CI 0.68-1.86; p = 0.64)

リンパ節転移あり

C Population with Node-Positive Disease



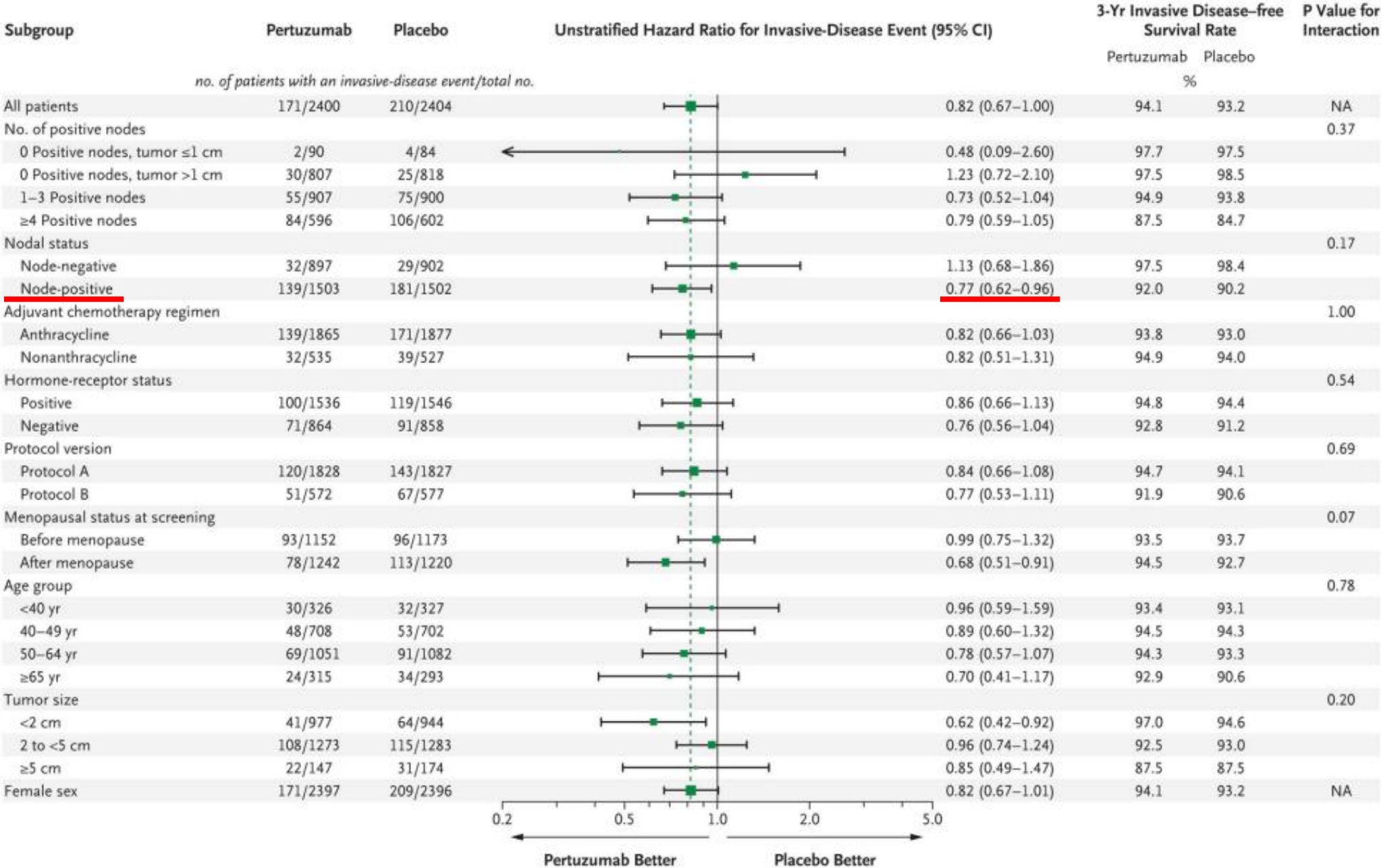
No. at Risk									
Pertuzumab	1503	1444	1419	1387	1358	1327	1283	912	423
Placebo	1502	1453	1439	1408	1359	1319	1264	882	405

HR 0.77(95%CI 0.62-0.96; p = 0.02)

Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer

術後補助

リンパ節転移あり



CQ14 術後薬物療法を行うHER2陽性早期乳癌に対して、トラスツズマブにペルツズマブを加えることは勧められるか？

推奨

- 再発リスクが高い場合には、トラスツズマブにペルツズマブを加えることを強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：89%（34／38）

推奨におけるポイント

- APHINITY試験の層別解析において、リンパ節転移陽性の場合にはペルツズマブを加えることによる浸潤癌の無病生存期間（IDFS）の改善を認めており、トラスツズマブにペルツズマブを加えることはリンパ節転移陽性などの再発リスクが高い患者に対して推奨される治療である。

CQ12 術前薬物療法を行うHER2陽性早期乳癌に対して、トラスツズマブにペルツズマブを加えることは勧められるか？

pCR:病理学的完全奏功

推奨

- トラスツズマブにペルツズマブを加えることを強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：82%（31／38）

推奨におけるポイント

- HER2陽性早期乳癌に対して術前薬物療法からペルツズマブを加えることにより、pCR率が向上する。pCRになった症例は良好な予後が期待できる。
- 術前薬物療法の意義とその適応については、治療編 総説. III. 4. b. 8) の術前薬物療法を参照のこと。

10%以上のpCR率の上乗せ効果がある

Infusion (related) reaction 注入に伴う反応

- ・モノクローナル抗体などの投与中または投与後24時間以内に現れる有害事象の総称。
- ・非特異的であり、明確な診断基準はない。
- ・発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症、疲労 など
- ・発現機序は明確ではないが、炎症性サイトカインの放出が疑われる。
- ・**非アレルギー性**の反応であり、抗原としての感作を必要とせず発現するため、ほとんどが初回投与時、かつ投与から24時間以内に生じる
- ・理論上、マウス抗体＞キメラ抗体＞ヒト化抗体＞ヒト型抗体の順に起こりやすい
※トラスツズマブ、ペルツズマブはヒト化抗体
- ・発症予防にステロイド、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬などを使用する。

- ✓ 吐き気がする
- ✓ 悪寒(さむけ)がする
- ✓ 熱っぽい
- ✓ 息が苦しい
- ✓ 頭が痛い
- ✓ けん怠感(体がだるい)
- ✓ 注射部位がはれる、痛みや
焼けるような熱さを感じる

添付文書に記載されているInfusion reactionの発現頻度(抗HER2抗体)

ハーセプチン 約40%(頻度不明)	カドサイラ 5.4%
パージェタ 4.8%	エンハーツ 1.5%
フェスゴ 4.0%	

中外製薬ホームページより



(添付文書の記載では心不全4.5%)

トラスツズマブの副作用として**心障害**がある。使用の前に**心機能評価**が必要。

心機能評価の指標

心エコー、MUGAスキャン ⇒ 左心拍出量を評価

心電図や胸部X線画像の所見も必要に応じて参考にする



患者選択基準

左心拍出量(LVEF)が**55%以上**あるか 心電図異常はないか 心疾患の既往はないか
(HERA試験の基準)

心障害、うっ血性心不全に特徴的な前駆症状

(トラスツズマブ投与に起因する心障害に特有な前駆症状は明確になっていない)

(数週間から数か月以内に用量に関わらず発現し、多くは可逆的といわれる)

息切れ…例) 軽い運動でも**以前よりも**息切れがするようになった

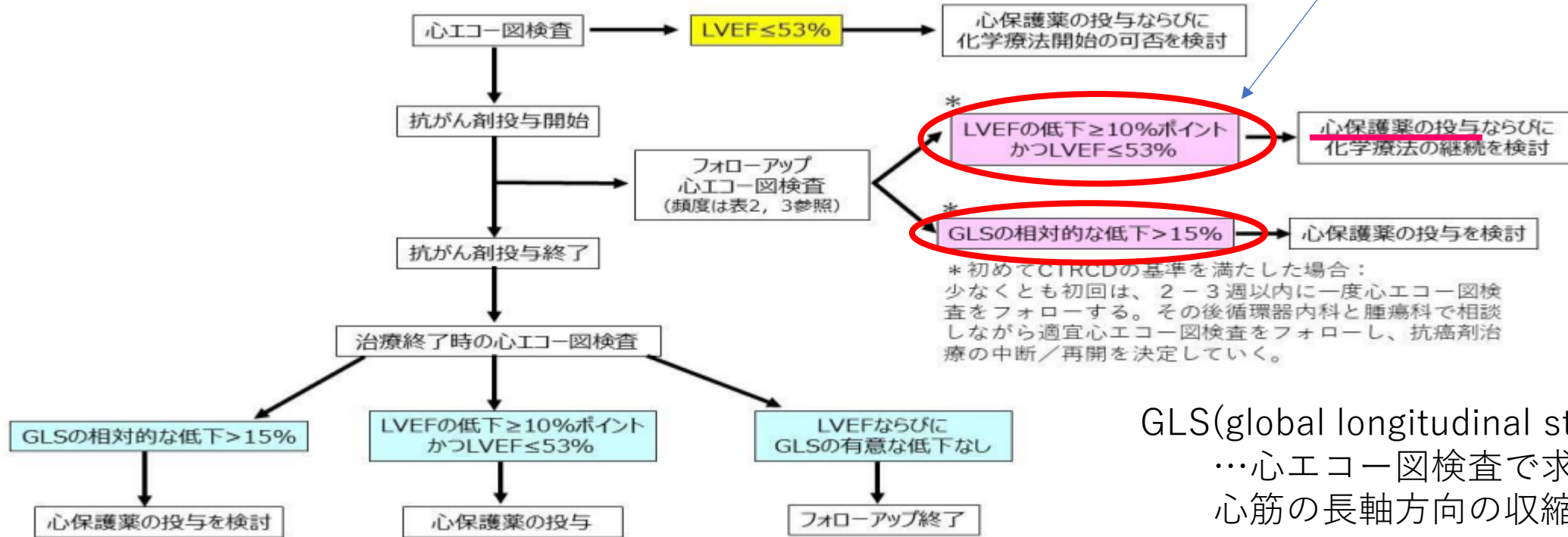
動悸…例) 平らな道を歩いただけでも心臓がドキドキする

頻脈…例) 脈が速くなった気がする



抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引簡易版

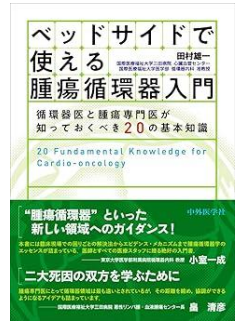
抗がん剤治療における心エコー図検査によるフォローアップの頻度と指標
(アントラサイクリン系抗がん剤~~未~~使用例)



心筋障害例は GLS低下 → LVEF低下 → BNP上昇 の順に異常を生じる

推奨される心エコーのタイミングは①投与前、②投与継続中3か月毎、③終了時

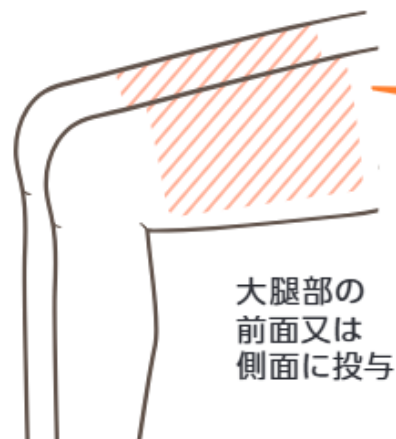
抗HER2抗体による心筋障害の特徴



- 用量**非**依存的であり治療開始早期に発症する例が多い
(6コース以内)
- 危険因子は年齢(50歳以上)、アントラサイクリン使用歴
(他にも肥満、高血圧、心血管疾患の既往などが危険因子になり得る)
- 心エコーのGLSが最も鋭敏な指標になる
- ARB投与が抗がん剤治療継続に寄与する可能性がある

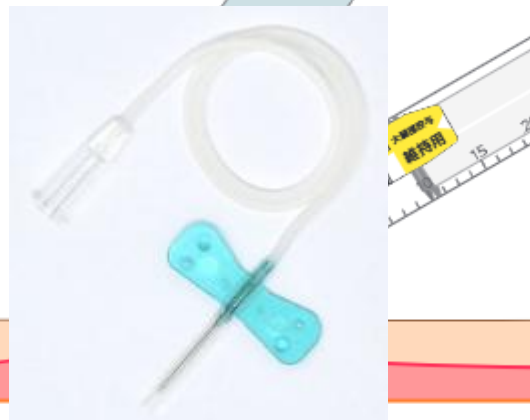
フェスゴ配合皮下注

IN (15mL)・・・ペルツズマブ1200mg, トラスツズマブ600mg, ボルヒアルロニダーゼ アルファ 30000U
 MA (10mL)・・・ペルツズマブ600mg, トラスツズマブ600mg, ボルヒアルロニダーゼ アルファ 20000U



大腿部の
前面又は
側面に投与

投与前に必ず薬剤のラベルや
投与方法を再確認ください



こちらの図を参考に、
フェスゴの投与部位も
記録してください。

太ももの 右上【1】
右下【2】
左上【3】
左下【4】



ペルツズマブおよびトラスツズマブ
(点滴注射)



フェスゴ
(皮下注射)



初回

2回目以降



1サイクル

2サイクル以降

HER2陽性の乳癌

フェスゴ+化学療法の投与例
→P72 Q&A23
参考: FeDeriCa試験

フェスゴ IN

皮下投与 8分以上

経過観察*1

前投薬

化学療法

フェスゴ MA

皮下投与 5分以上*2

経過観察*1

前投薬

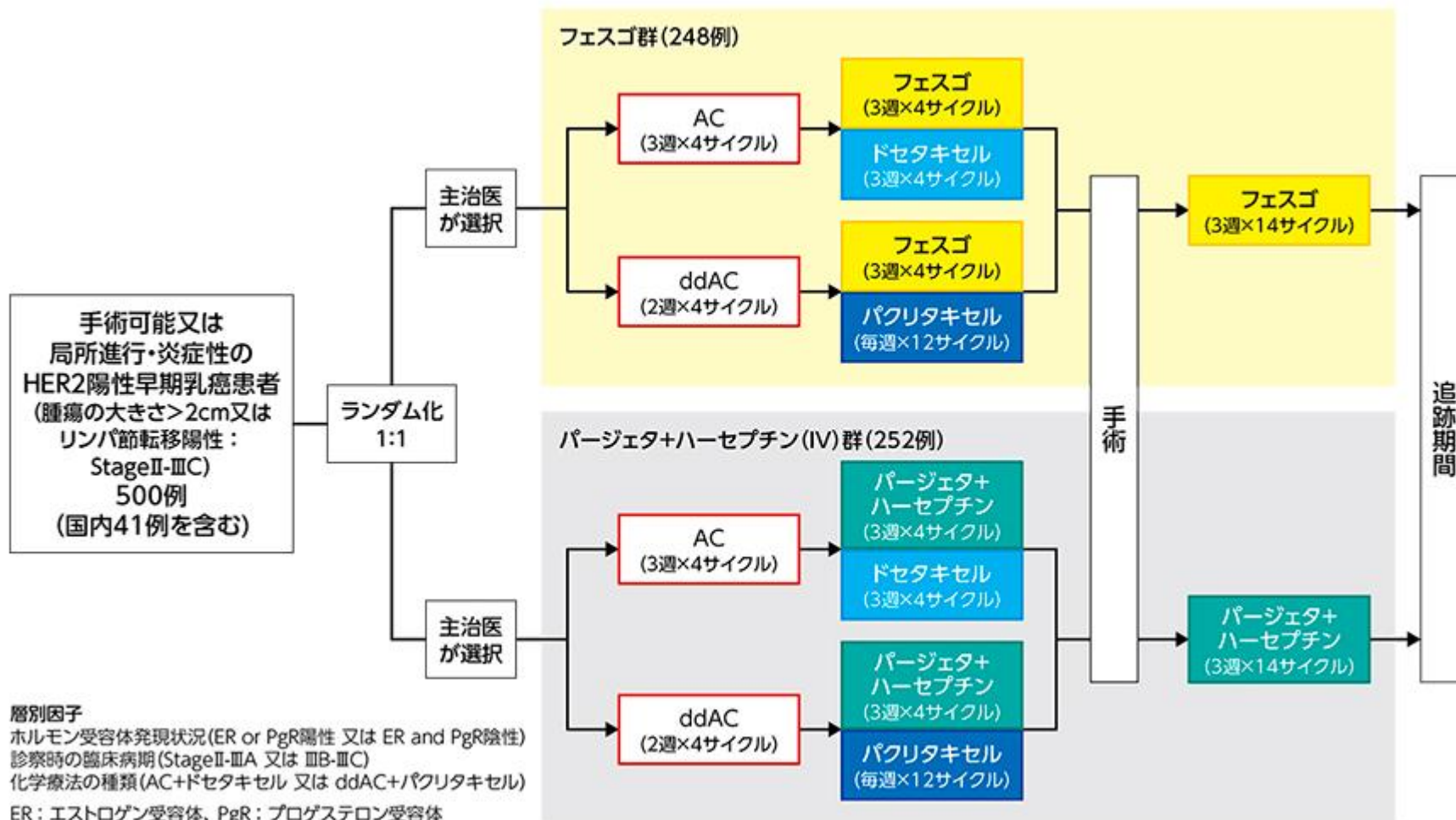
化学療法

※当院は前投薬が先

● HER2陽性の乳癌における術前・術後薬物療法の
場合: フェスゴの投与期間は12ヵ月までとする

Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study

PMID:33357420



主要評価項目:

- ・薬物動態
(サイクル7でのペルツズマブ血清中トラフ濃度)

副次的評価項目:

- ・薬物動態
(サイクル7でのトラスツズマブ血清中トラフ濃度)
- ・有効性
全病理学的完全奏効率 等
- ・安全性
有害事象 等

まとめ

HER2陽性乳癌は予後不良であったが、抗HER2療法によって予後は劇的に改善した。

抗HER2療法は進行がん、周術期いずれでも使用する。周術期は1年間。

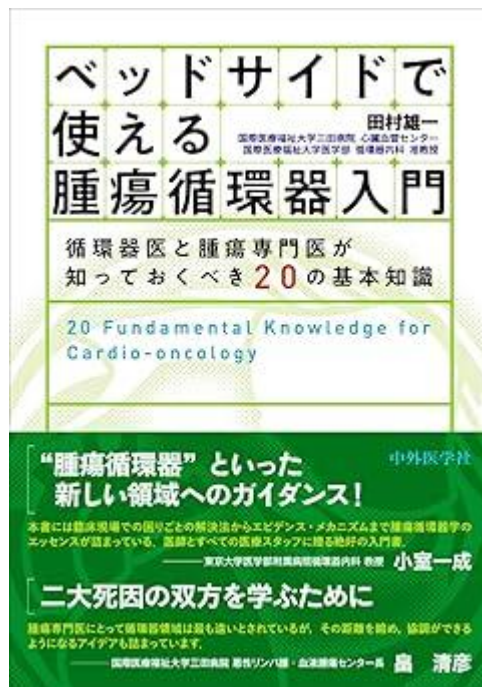
ペルツズマブはトラスツズマブおよび化学療法と併用する。

抗HER2療法による心機能障害の発現頻度は約5% 定期的に心エコーを行う。

Infusion reactionの発現頻度は高く、点滴製剤では点滴中の発現がほとんどであったが、皮下注製剤では帰宅後に発現することが多い。

患者の状態と希望に応じた副作用対策を！

参考図書：



田村雄一 著

ベッドサイドで使える腫瘍循環器入門

ISBN-13 : 978-4498134386

