

乳がん術後内分泌治療薬 の副作用と対応



乳癌補助内分泌療法の種類

閉経前

- タモキシフェン(TAM)
±LH-RH アゴニスト

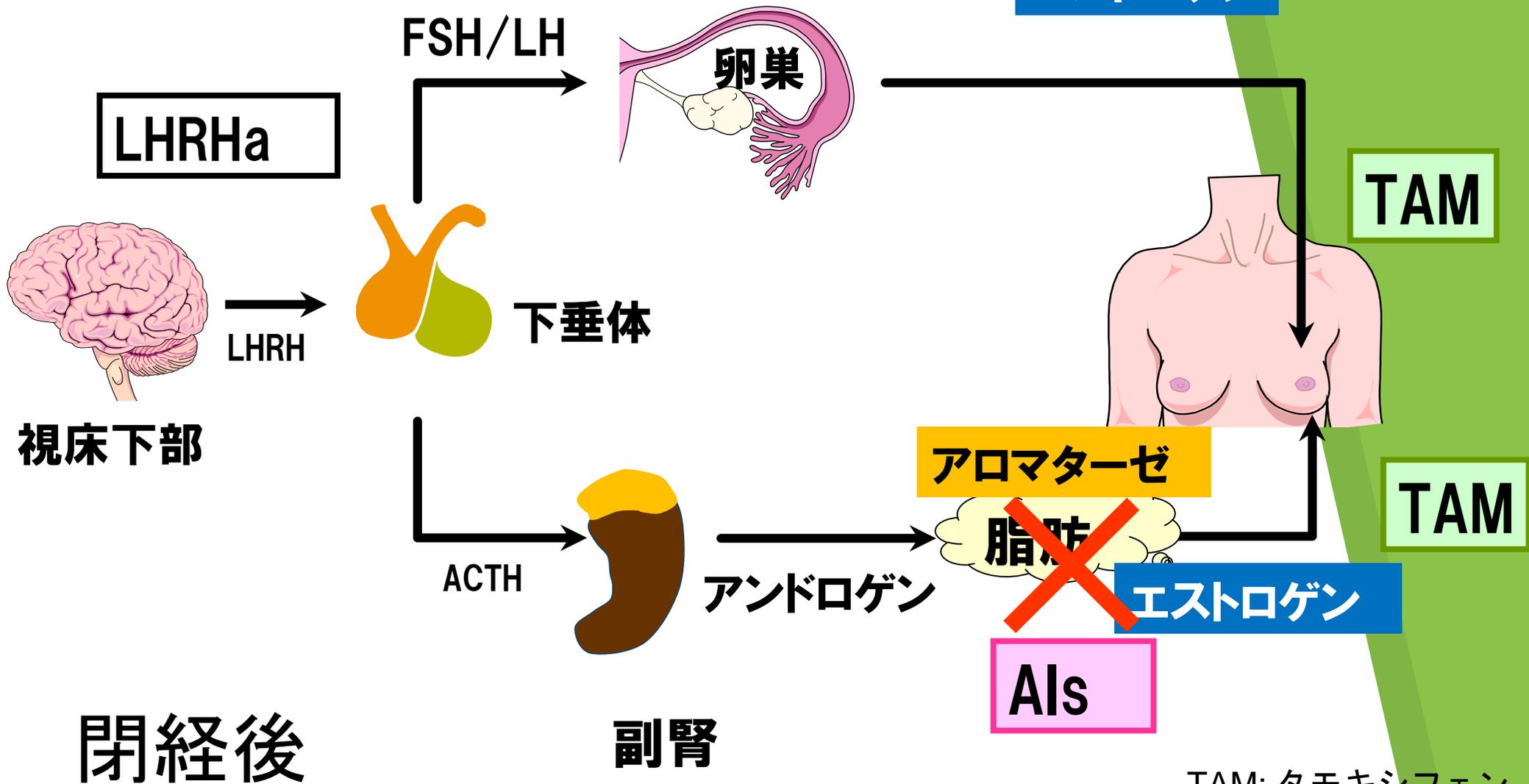
閉経後

- タモキシフェン(TAM)
- トレミフェン(TOR)
- アロマターゼ阻害剤
 - ・レトロゾール
 - ・アナスロゾール
 - ・エキセメスタン

内分泌療薬の作用機序

閉経前

エストロゲン



TAM: タモキシフェン
Ais: アロマトラーゼ阻害剤

乳癌補助内分泌療法エビデンス

閉経前

- タモキシフェン(TAM)
±LH-RH アゴニスト

◆ TAMよりも優先してAI剤を使用するほうが無再発生存率(15%程度)を改善。
対側乳癌約40-50%減少。
(生存率に与える影響は定かでない)

閉経後

- タモキシフェン(TAM)
- トレミフェン(TOR)

- アロマターゼ阻害剤
 - ・レトロゾール
 - ・アナスロゾール
 - ・エキセメスタン

◆ TAM先行例でのAI剤のswitchは無再発生存、生存率を改善

TAMとAIsの主な副作用

TAM

AIs

血栓症

関節痛

婦人科系症状

Hot flash

骨粗鬆症 / 骨折

高コレステロール血症

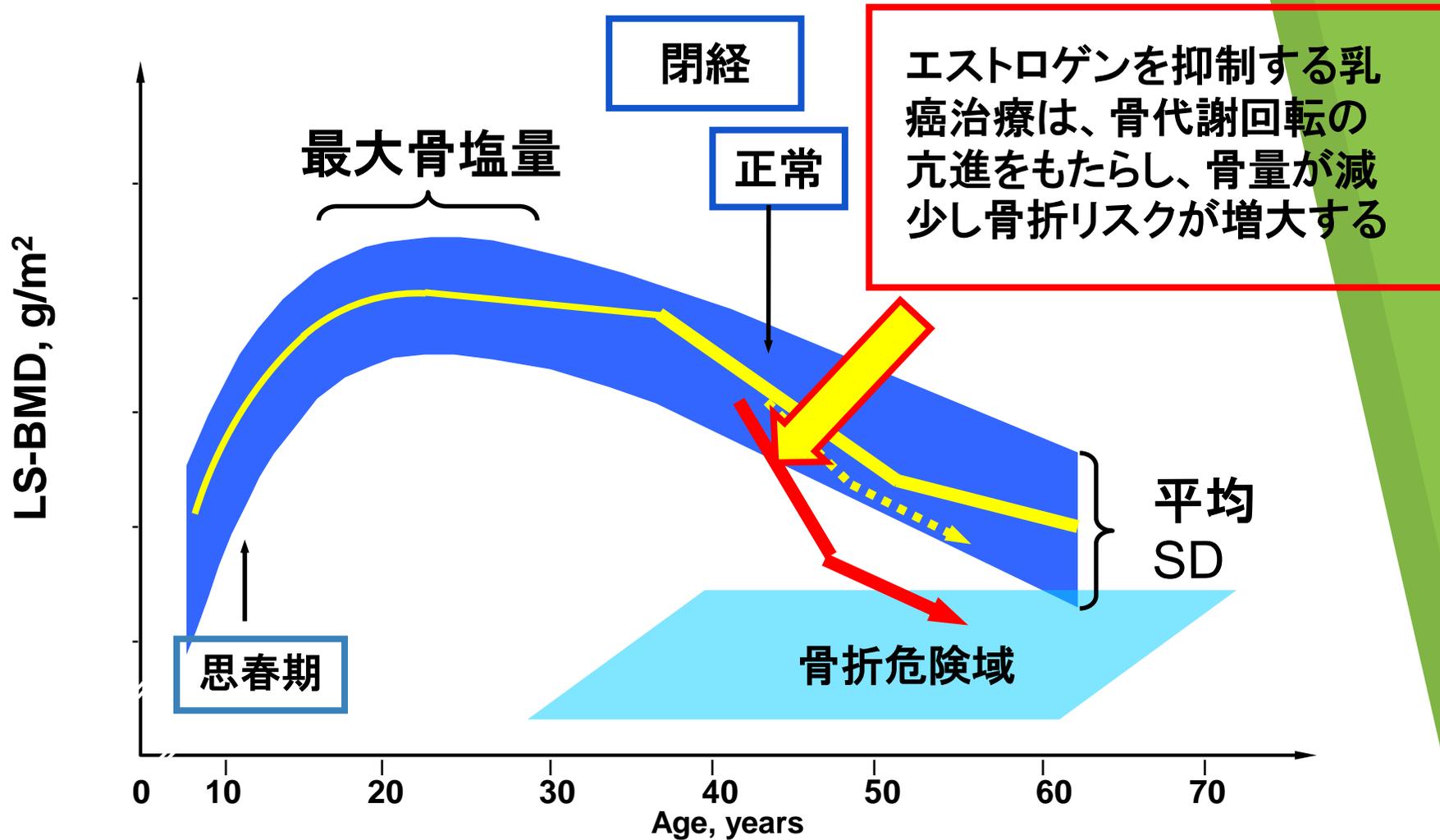
有害事象

	アリミデックス群 (n = 3,092)		TAM群 (n = 3,094)
ホットフラッシュ	1,102 (36)	<	1,263 (41) p<0.0001
悪心、嘔吐	394 (13)		358 (12)
疲労感	578 (19)		544 (18)
不安	599 (19)		555 (18)
関節痛など	1,104 (36)	>	915 (30) p<0.0001
性器出血	167 (5)	<	319 (10) p<0.0001
膣分泌	110 (4)	<	409 (13) p<0.0001
虚血性心疾患	130 (4)		106 (3)
虚血性脳血管障害	64 (2)	<	91 (3) p=0.03
静脈血栓症	87 (3)	<	141 (5) p=0.0004
深部静脈血栓症	48 (2)		75 (2)
白内障	189 (6)		218 (7)
手根管症候群 †	79 (3)		22 (1)

“

骨粗しょう症

腰椎BMDに対するエストロゲン抑制の影響



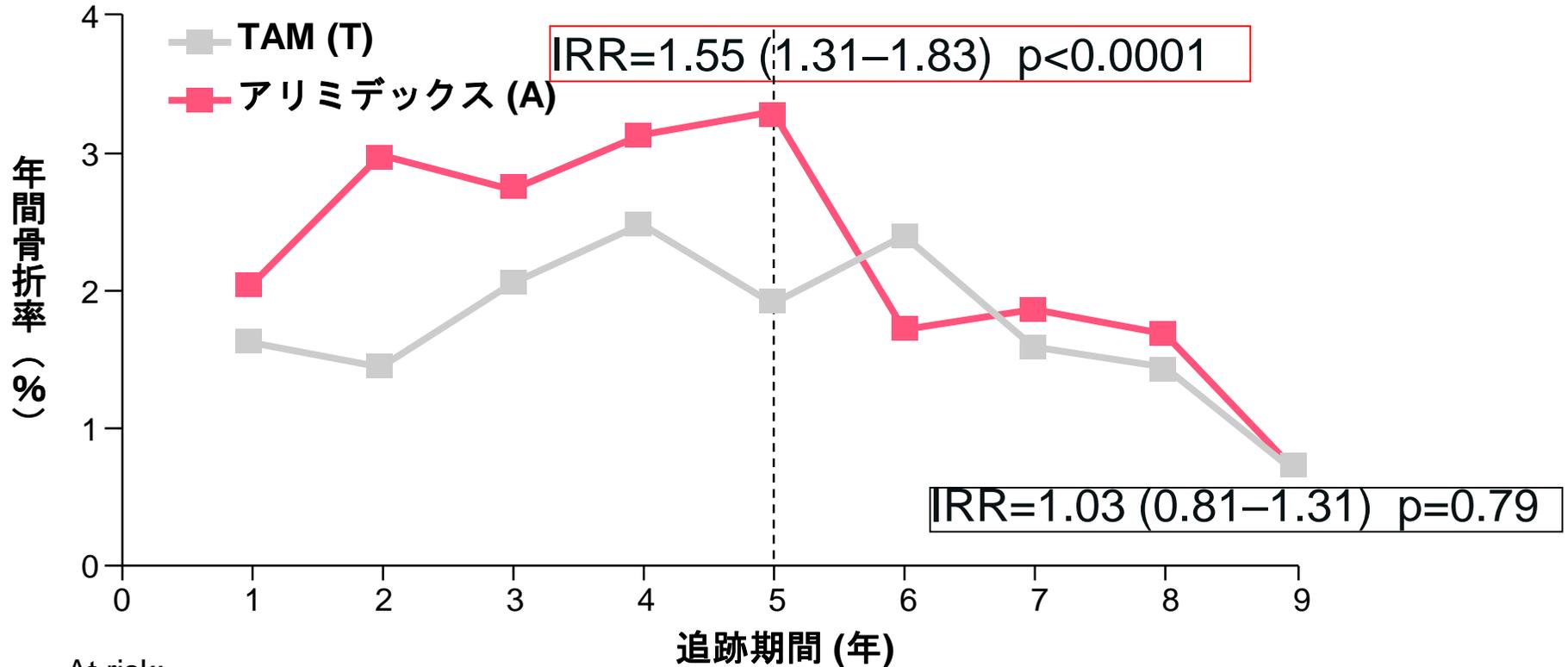
LS = Lumbar spine; BMD = Bone mineral density; SD = Standard deviation.

Hadji P, et al. *Frauenarzt*. 2005;47:1000-1005.

Kalder and Hadji EBCC 2008 abs #101

骨折率の経時的変化

アリミデックス群の骨折率は投与期間中は、TAM群より有意に高く、投与終了後はTAM群と有意差がなかった



At risk:

A	2,984	2,859	2,745	2,640	2,496	2,306	2,077	1,713	702
T	2,976	2,824	2,699	2,572	2,419	2,208	2,000	1,645	659

若年成人比較% (YAM = Young Adult Mean) :

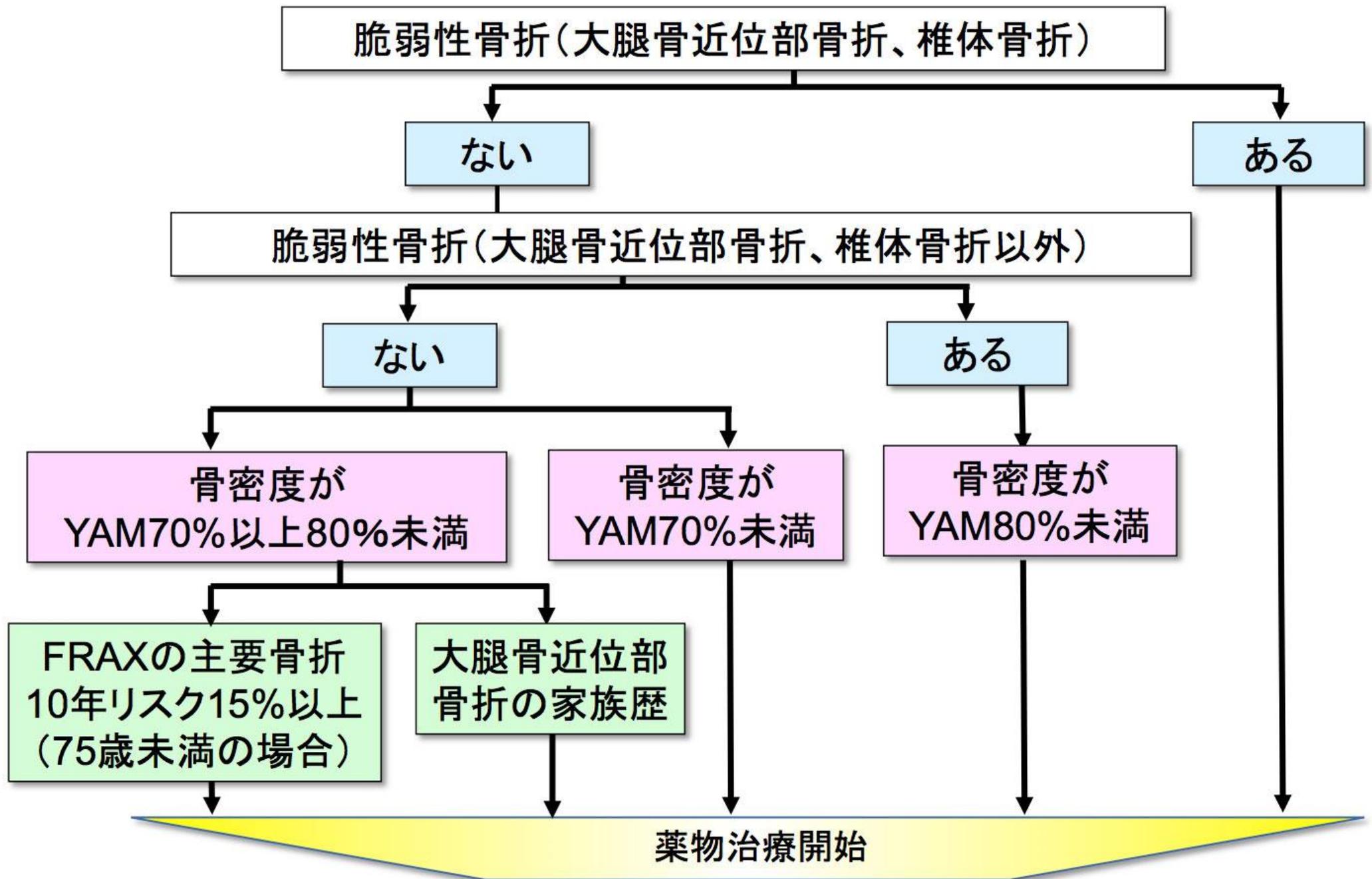
若年齢の平均BMD値 (基準値) を100%として、被験者BMD値と比べて%をだしたもの。

正常	YAMの80%以上
骨減少症	YAMの70~80%
骨粗鬆症	YAMの70%未満

Tスコア: 若年齢の平均BMD値 (基準値) を0として、標準偏差を1SDとして指標を規定した値をいう。骨粗鬆症診断基準に用いられる。

正常	Tスコアが-1SD以上
骨減少症	Tスコアが-1 ~ -2.5SD
骨粗鬆症	Tスコアが-2.5 以下

* 標準偏差 : SD (standard deviation)



- 1.0 - 2.5



and



None



or



Baseline TS

付表9 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
カルシウム薬	L-アスパラギン酸カルシウム	B	B	B	C
	リン酸水素カルシウム				
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン ^{#1}	A	A	A	A
	エストラジオール	A	B	B	C
活性型ビタミン D ₃ 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミン K ₂ 薬	メナテトレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミノドロン酸	A	A	C	C
	イバンドロン酸	A	A	B	C
SERM	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バゼドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬 ^{#2}	エルカトニン	B	B	C	C
	サケカルシトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド (遺伝子組換え)	A	A	A	C
	テリパラチド酢酸塩	A	A	C	C
抗 RANKL 抗体薬	デノスマブ	A	A	A	A
その他	イプリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

#1: 骨粗鬆症は保険適用外 #2: 疼痛に関して鎮痛作用を有し, 疼痛を改善する (A)

“

関節痛・こわばり

AIではTAMより関節痛を生じやすい

Study	FU(MO)	AI	Ref. Drug	Event	AI vs Ref. (%)	P
ATAC	68	ANA	TAM	Arthralgia	35.6 vs 29.5	<0.0001
BIG 1-98	26	LET	TAM	Arthralgia	20 vs 13.5	<0.001
IES	55	EXE	TAM	Arthralgia	20.8 vs 15.1	<0.0001
				Arthritis	17.5vs 14.6	0.008
ABCSG/A RNO	28	ANA	TAM	Arthralgia	NR	NR
MA-17	30	LET	Placebo	Arthralgia	25 vs 21	<0.001
NSABP		EXE	TAM	Arthralgia	1.0 vs 0.5	NR

TAMでも関節痛結構あり

頻度：20～40%

発生時期：治療開始後2～3か月以内が多い

部位： 主には手指関節、手関節、膝関節
他には腕、足関節、骨盤、大腿骨、脊椎など

症状： こわばり、うずき、痛みなど
多くは両側性
起床時に気付き(活動し始め)、
その後活動で改善

ばね指、手根管症候群

多くはgrade2以下(症状はあるが日常生活に支障がない)



鑑別:

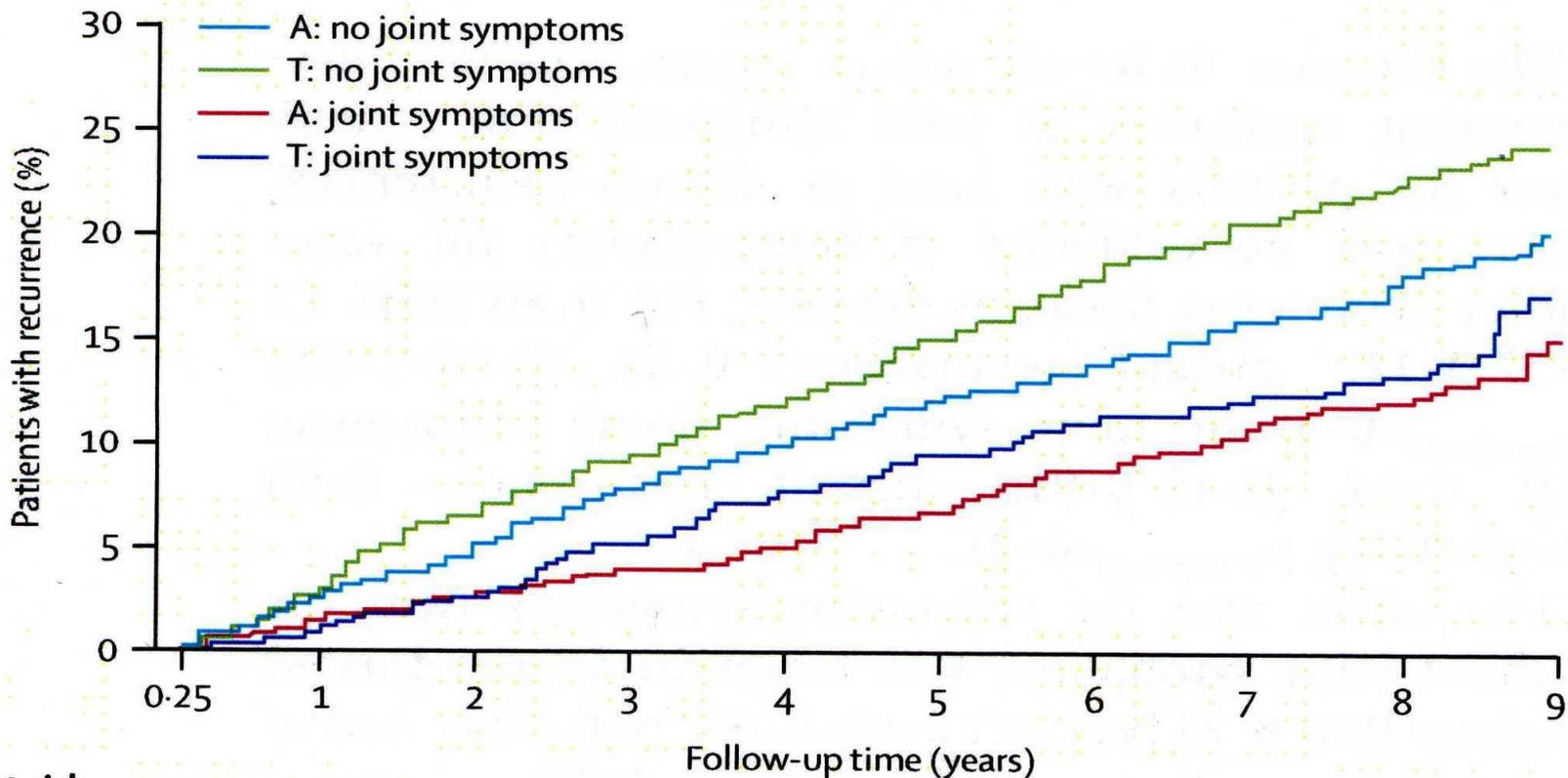
- 閉経後女性の20－57%に関節の変性病変や非特異的な筋肉、関節痛があり
- 関節炎: 関節の炎症性変化
(構造変化、CRP上昇など伴う)
- 関節症: 結合組織や線維組織の異常増殖を伴う

経過: 10－20%に投薬中断、中止の報告あり。
Compliance上問題となりうる
数か月で症状緩和することも多い



鎮痛剤、AI剤、TAM間のローテーション、漢方薬など

ANA あるいはTAM服用3か月時のJoint symptomの有無と再発率



Number at risk		0-25	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A: no joint symptoms	1302		1190		1083		909		643		199
T: no joint symptoms	1417		1273		1154		966		624		181
A: joint symptoms	665		646		615		545		376		114
T: joint symptoms	580		563		523		460		333		96

ANA、TAMともに関節症状あれば再発率は35~45%減少

“

脂質異常

高コレステロール血症の発生 TAMよりAIの方が高い傾向

Study	FU (mo)	AI	Ref	Event	AI vs Ref (%)	RR	P Value
ATAC	68	ANA	TAM	Hyperchol.	9 vs 3.5	2.57	NR
BIG 1-98*	26	LET	TAM	All grades	43.5 vs 19.1 (50.6 vs 24.6†)	2.28	NR
IES	31	EXE	TAM	NR			
ABCSG-8/ ARNO 95	28	ANA	TAM	NR			
ITA	36	ANA	TAM	Lipid metabolism disorders	9.3 vs 4.0	2.33	0.04
MA.17	30	LET	PLC	All grades	16 vs 16	1.00	0.79

†51-mo monotherapy update

patients with baseline values WNL who then had increase 1.5 ULN: 5.4% letrozole vs 1.2% tamoxifen

Arimidex® (anastrozole) PI; Boccardo et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:5138; Coombes et al. *N Engl J Med.* 2004;350:1081; Goss et al.

J Natl Cancer Inst. 2005;97:1262; Jakesz et al. *Lancet.* 2005;366:455; Thürlimann et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2747; Coates. ESMO 2006. At:

http://www.ibcs.org/public/documents/pdf/trial_18-98_big1-98/BIG1-98_ESMO_2006.pdf.

患者さんへの指導

● TAM, TOR 剤内服時

静脈血栓症(5%)(特に左下肢側)脳梗塞、
網脈静脈閉塞症(視力低下)等 **指** 脱水注意
性器出血や帯下多い(10%)など **指** 婦人科検診勧める
ホットフラッシュ(40%) 漢方薬(可能なら)
体重増加、脂肪肝、中性脂肪増加 **指** 食事・運動指導など

● AI剤内服時

関節痛(36%) 日常生活不可?(ボタンがけ出来ないなど)
指 運動することで改善多い、結構漢方薬効く
骨粗鬆症 骨密度チェック **指** ガイドラインに沿った対応
高脂血症

□ 乳がん治療と漢方薬

告知時： 抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、加味帰脾湯、補中益気湯

術後：

① 皮下出血、血腫：

桂枝茯苓丸、通導散、地打撲一方

② リンパ漏、リンパ浮腫：

五苓散、桂枝茯苓丸、柴苓湯、黄連解毒湯など

③ ホルモン治療時の更年期症状

加味逍遥散、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散、桃核承気湯、半夏厚朴湯

④ ホルモン治療の関節痛(麻黄、附子、防己)

麻杏よく甘湯、防己黄耆湯、桂枝加朮附湯など

⑤ 化学療法時：

パクリタキセルのしびれ：牛車腎気丸、人参養栄湯、麻杏よく甘湯

疲れ、食欲不振：補中益気湯、六君子湯 血球減少：十全大補湯、加味帰脾湯

口内炎、舌痛症：半夏瀉心湯、補中益気湯