

## 乳癌における分子標的薬治療

大川 由美, 上坂 貴洋, 西澤 竜矢, 深作 慶友, 奥田 耕司, 菊地 一公,  
大島 隆宏, 武田 圭佐, 三澤 一仁, 佐野 秀一

### 要 旨

分子標的薬の出現により乳癌治療は大きな変化を遂げつつある。2012年現在、保険診療で投与可能な分子標的薬はトラスツズマブ、ラパチニブ、ペバシズマブの3種である。最も多く投与されているトラスツズマブは転移再発例予後を大きく改善させた。当院乳癌転移再発62例中HER2陽性17例で初診時転移例7例、HER2陰性では38例中9例とHER2陽性で病期進行例が多かった。予後はHER2陽性で17例中原癌死5例、陰性で38例中9例とほぼ同等、初診時転移例のみではHER2陽性7例中原癌死1例、生存6例(86%)、陰性9例中原癌死2例、生存6例(67%)とHER2陽性でより長期生存が期待できた。2008年には術後投与に保険適応拡大され、更なる予後改善に貢献している。

キーワード：乳癌、HER2、抗分子標的薬

### はじめに

2012年現在、乳癌治療で投与可能な分子標的薬はトラスツズマブ(抗HER2モノクローナル抗体、ハーセプチン<sup>®</sup>)、ラパチニブ(チロシンキナーゼ阻害剤、タイケルブ<sup>®</sup>)、ペバシズマブ(抗VEGFヒトモノクローナル抗体、アバスチン<sup>®</sup>)の3種である。分子標的薬の出現により乳癌治療は大きな変化を遂げつつある。最も多く投与されているトラスツズマブを中心に述べる。

#### 1) トラスツズマブ

HER2遺伝子(HER-2/*neu*, *c-erbB-2*)はヒト17番染色体長腕にあり、EGFR(上皮細胞成長因子受容体、HER-1)類縁の癌遺伝子として1985年に同定された<sup>1)</sup>。同遺伝子はチロシンキナーゼ活性を持つ膜結合型蛋白(HER2蛋白)をコードする。同蛋白は細胞膜を貫く受容体型糖タンパクで、p21/ras等のシグナル伝達経路を介し細胞の

増殖・分化に深く関与している。

同年乳癌細胞での増幅が確認<sup>2)</sup>、乳癌症例の15-30%でHER2遺伝子増幅または蛋白過剰発現が認められ、1987年SlamonらはHER2増幅リンパ節転移陽性乳癌患者では無病生存率が非増幅例より短く予後不良であると発表した<sup>3)</sup>。

トラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)は、乳癌細胞が産生するHER2蛋白に対するヒトモノクローナル抗体である。作用機序として細胞表面のHER2受容体に特異的に結合しナチュラルキラー(NK)細胞や単球を作用させる抗体依存性細胞障害作用(ADCC)、HER2受容体に結合後HER2受容体数を低下させ直接的に細胞増殖を抑制する機序が考えられている(図1)。

HER2陽性転移・再発乳癌に対する一時治療としてトラスツズマブ・タキサン併用療法は、タキサン単独療法とのランダム化比較試験(H0648g試験)で有意に奏効率上昇、奏効期間、全生存期間の延長を認めた(図2、3)<sup>4)</sup>。本邦では同試験と国内第I相試験に基づき2001年4月にトラスツズマブが承認された。

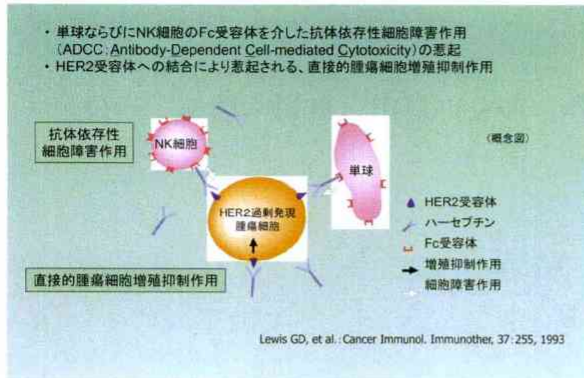


図1： トラスツマブ作用機序

トラスツマブは乳癌細胞表面HER2受容体に結合し、抗体依存性細胞障害作用 (ADCC)、HER2受容体数を低下させ細胞増殖を抑制する機序が考えられている。



図3： H0648g試験 (全生存期間) 同試験で有意に全生存期間の延長を認めた。



図2： H0648g試験 (無増悪期間)

トラスツマブ・タキサン併用療法は、タキサン単独療法とのランダム化比較試験で有意に無増悪期間の延長を認めた。

乳癌の標準的化学療法であるアドリマイシン系、タキソン系と異なり、トラスツマブは骨髄抑制、嘔気・嘔吐、脱毛等副作用がほとんどない。当院においても承認直後から治療開始し転移・再発乳癌患者の予後やQOLを大きく改善している。

最近の2007年1月から2011年12月まで当院で治療開始された乳癌転移再発症例62例を検討した。62例中HER2陽性17例、陰性38例、不明・検査なし7例であった。HER2陽性17例中初診時転移例7例、HER2陰性では38例中9例とHER2陽性例で病期進行例が多かった (図4)。しかし予後はHER2陽性で17例中原癌死5例、HER2陰性で38

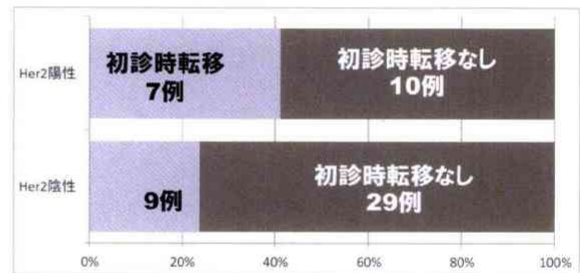


図4： 当院乳癌転移再発症例 HER2陽性17例中初診時転移例7例、HER2陰性では38例中9例とHER2陽性例で病期進行例が多かった。

例中9例とほぼ同等であった (図5)。初診時転移例のみではHER2陽性7例中原癌死1例、生存6例 (86%)、HER2陰性9例中原癌死2例、他病死1例、生存6例 (67%) とHER2陽性でより長期生存が期待できた。

早期乳癌に対する初期治療に関する国際的専門家会議であるSt.Gallen Consensus Conferenceは隔年開催され、早期乳癌の治療指針に大きな影響を与えている。2005年同会議でHER2蛋白有無は乳癌予後リスクカテゴリーの重要な因子の一つとなった。HER2陽性、リンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌の標準化



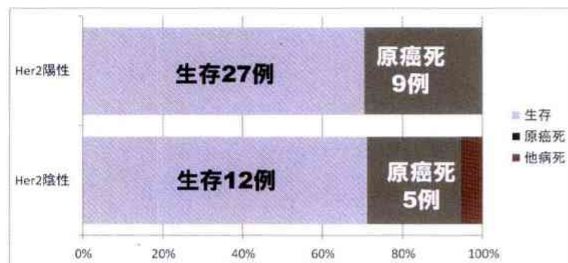


図5： 当院乳癌転移再発症例予後  
予後はHER2陽性で17例中原癌死5例、HER2陰性で38例中9例とほぼ同等であった。

学療法後トラスツズマブ1-2年間追加投与試験 (HERA) で無病生存率、全生存率が有意に改善した (図6)<sup>5)</sup>。他臨床試験でも同等の結果が得られ、2007年St.Gallen国際会議ではHER2陽性術後患者へのトラスツズマブ使用が推奨された。日本では2008年2月承認され、欧州より1年9ヶ月遅れたことが当時問題となった<sup>6)</sup>。

2011年4月に術前投与、転移性乳癌への3週間間隔投与が公知申請され、トラスツズマブの効果が期待できるほぼすべての乳癌患者に投与可能となった。

## 2) ラパチニブ

ラパチニブはHER2 (ErbB2) のみならず、EGFR (ErbB1) のチロシンキナーゼのATP結合部にも可逆的に結合し腫瘍細胞のアポトーシスを誘導、増殖を抑制する。トラスツズマブ治療で抵抗性となった乳癌進行・転移例へのカペシタビン併用療法はカペシタビン単独療法よりも、無増悪期間、奏効率で優れていた (EGF100151)<sup>7)</sup>。本邦では2009年4月保険承認された。トラスツズマブ抵抗となった進行・転移症例、トラスツズマブで無効とされる脳転移症例への効果が期待されている。

## 3) ベバシズマブ

ベバシズマブは腫瘍組織でVEGF (血管内皮増殖因子) 阻害により腫瘍内血管増殖を抑制し抗腫

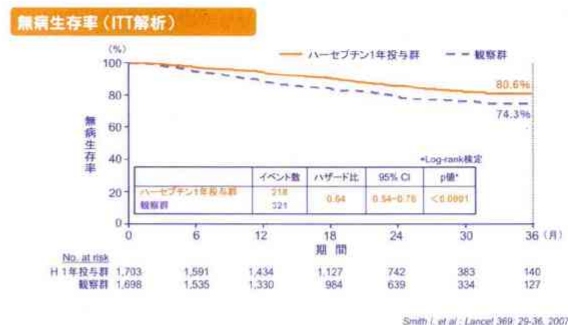


図6：HERA試験  
HER2陽性乳癌術後の標準化学療法後トラスツズマブ1-2年間追加投与試験で無病生存率、全生存率が有意に改善した。

瘍効果を発揮する。転移・再発乳癌のタキソン剤併用対単独比較臨床試験で無増悪期間、奏効率が良好であり<sup>8)</sup>、本邦では2011年9月保険承認された。全生存期間で有意差が得られず、高血圧、うつ血性心不全など血管新生阻害薬に特有の副作用があること等から効果が期待できる症例への投与が望まれる。

## 結 語

HER2陽性乳癌患者は分子標的薬により予後、QOLが大きく改善された。一方、分子標的薬は一般に高価であり保険診療、高額療養費制度利用においても患者負担は決して少なくない。今後遺伝子検索等進歩により更にターゲットを絞った効果的な治療が可能となることを期待する。

## 参考文献

- 1) Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, et al. : Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with new oncogene. Science, 230 (4730), 1132-39, 1985.
- 2) King CR, Kraus MH, Saronson SA. : Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. Science, 229 (4717), 974-76, 1985.

- 3) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. : Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235 (4785), 177-82, 1987.
- 4) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 344 (11), 783-92, 2001.
- 5) Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. : 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*, 369 (9555), 29-36, 2007.
- 6) 岡崎明子。抗がん剤ハーセプチン：乳がん再発予防にも。朝日新聞。2008年4月13日26面、2008。
- 7) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. : Lapatinib plus capecitabine for HER-2 positive advanced breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 355 (26), 2733-43, 2006.
- 8) Miller K, Wang M, Gralow J, et al. : Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 357 (26), 2666-76, 2007.

## The treatment strategy with a monoclonal antibody against HER2-positive breast cancer

Yumi Okawa, Takahiro Uesaka, Tatuya Nishizawa, Yoshitomo Fukasaku,  
Kouji Okuda, Kazutomo Kikuchi, Takahiro Oshima, Keisa Takeda,  
Kazuhito Misawa, Hidekazu Sano

*Department of Surgery and Breast Surgery, Sapporo City General Hospital.*

### Summary

The development of a humanized monoclonal antibody improves survival in the treatment of HER2-positive breast cancer. We treated 62 metastatic cases of breast cancer during the past five years and 17 of the 62 cases were HER2-positive. Seven of the 17 HER2-positive cases and 9 of 38 negative cases had metastasis at the first visit. Only one of the 7 HER2-positive cases (14%) and 2 of 9 negative cases (33%) died of cancer. It seems that HER2-positive cases with metastasis at the first visit had better prognosis.

Keywords : breast cancer, HER2, monoclonal antibody