

乳癌の分子標的治療薬

武井 寛幸

日本医科大学大学院医学研究科乳腺外科学分野

Molecular Targeting Agents for Breast Cancer

Hiroyuki Takei

Department of Breast Surgery and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Key words: breast cancer, molecular targeting agents, antibodies, small molecules

はじめに

乳癌の薬物療法として抗エストロゲン薬であるタモキシフェンはエストロゲン受容体 (ER) に結合し、エストロゲンの競合阻害薬として作用する。現在、タモキシフェンは選択的 ER モジュレーターと呼ばれ、ER を標的とした薬剤であるが、当初は経口避妊薬として開発されており、創薬の時点から標的分子が存在する分子標的治療薬とは異なる経緯である。アロマターゼ阻害薬は分子標的治療薬の一つと考えられるが、一般的にタモキシフェンと同じ内分泌療法薬というカテゴリーに入れられている。

乳癌領域での分子標的治療は、ヒト上皮成長因子受容体 2 型 (HER2) に対する抗体薬として開発されたトラスツズマブに始まる。分子標的治療薬は抗体薬と低分子薬に分類される。本稿では対象となる腫瘍の生物学的特徴を HER2 および ER の発現で分類し、それぞれに適応となる分子標的治療薬について述べる。

1. HER2 過剰発現陽性

HER2 は膜貫通型の受容体型チロシンキナーゼであり、HER ファミリー (HER1, 2, 3, 4) とホモまたはヘテロ 2 量体を形成し、細胞外からの増殖シグナルを細胞内に存在する下流の分子に伝達し、細胞の増殖、生存、浸潤、転移、血管新生などに関与する。こ

のシグナル伝達を阻害する抗 HER2 療法の有効性が示されている。

(1) 抗体薬

1) 抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体

i. トラスツズマブ

エピトープ結合部位を除きヒト化されたモノクローナル抗体で、HER2 の細胞外ドメイン IV に結合し、HER2 のシグナル伝達を阻害する。化学療法単独に比べ本薬剤の併用は転移性乳癌の全生存期間を有意に延長し¹、さらに早期乳癌の無再発生存期間、全生存期間を有意に延長した²。本薬剤は手術可能乳癌の周術期補助療法としてタキサン系薬剤 (パクリタキセルまたはドセタキセル) との同時併用で投与され、その後化学療法終了後に単独で投与され、合計 1 年間の投与が推奨される。進行再発乳癌に対しては後述するペルツズマブおよびタキサン系薬剤との併用で投与され、ER 陽性乳癌に対してはホルモン療法との併用で投与される。

ii. ペルツズマブ

HER2 の細胞外ドメイン II に結合し、HER2 と HER ファミリーとの 2 量体形成を阻害する。本薬剤はトラスツズマブとの併用で HER2 のシグナル伝達をより強力に阻害する。進行再発乳癌の 1 次治療としてトラスツズマブおよびドセタキセルに比べ、本薬剤の併用は無増悪生存期間および全生存期間を有意に延長し³、術後補助療法としてトラスツズマブおよび化学

Correspondence to Hiroyuki Takei, Department of Breast Surgery and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: takei-hiroyuki@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

療法に比べ、本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した⁴。本薬剤は進行再発乳癌に対してトラスツズマブおよびタキサン系薬剤との併用で用いられる。

iii. トラスツズマブ エムタンシン

トラスツズマブにリンカーを介してエムタンシンという細胞毒性の強い分子を結合させた薬剤である。細胞内に取り込まれ、ライソゾームで分解され、エムタンシンがトラスツズマブから遊離され、細胞障害性に働く。血液中でエムタンシンが遊離されることはなく、化学療法薬に比べ副作用が少ない。トラスツズマブ既治療の進行再発乳癌に対し、ラパチニブおよびカベシタビンの併用に比較して、本薬剤は無増悪生存期間および全生存期間を有意に延長した⁵。本薬剤はトラスツズマブおよびタキサン系薬剤の治療歴のある進行再発乳癌に対して投与される。

(2) 低分子薬

1) ラパチニブ

HER1, HER2 のチロシンキナーゼの ATP 結合部位に結合し、その作用を阻害し下流へのシグナル伝達を抑制する。HER2 陽性進行再発乳癌で、アンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、トラスツズマブの治療歴のある症例に対し、カベシタビン単独に比較して、本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）⁶。本薬剤はカベシタビンまたはレトロゾール（ER 陽性閉経後乳癌の場合）との併用で用いられ、カベシタビンとの併用ではアンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、トラスツズマブの既治療例に投与される。

2. ER 陽性

ER はエストロゲンと結合し 2 量体を形成し、DNA のエストロゲン応答配列に結合し、遺伝子の転写を活性化する。ER 陽性乳癌ではホルモン療法の効果が認められるが、進行再発乳癌ではホルモン療法単独ではその有効性が乏しいため、以下に述べるような薬剤が用いられる。

(1) 低分子薬

1) エベロリムス

エストロゲンおよび他の増殖因子（インスリン様成長因子など）によるシグナルは細胞内の PI3K, Akt, mTOR へと伝達される。本薬剤は mTOR を阻害し細胞増殖を抑制する。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（アナストロゾールまたはレトロゾール）治療後の

進行再発乳癌症例に対し、ステロイド性アロマターゼ阻害剤であるエキセメスタンに比較して、本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）⁷。本薬剤は非ステロイド性アロマターゼ阻害剤既治療の進行再発乳癌症例に対してエキセメスタンとの併用で用いられる。

2) パルボシクリブ

エストロゲンなどの増殖因子はサイクリンの発現を促進し、サイクリンとサイクリン依存性キナーゼ（CDK）の複合体は Rb 蛋白をリン酸化し、転写因子である E2F 蛋白を Rb 蛋白から乖離させ、E2F 蛋白は細胞周期の G1 から S 期への移行を促進する。本薬剤は CDK4/6 を阻害し、細胞周期の進行を停止させる。進行再発乳癌の 1 次治療として、レトロゾール単独に比較して本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した⁸。また、2 次治療として、フルベストラント単独に比較して本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）⁹。本薬剤は ER 陽性、HER2 陰性の進行再発乳癌に対してアロマターゼ阻害剤、フルベストラント、フルベストラントおよびゴナドトロピン放出ホルモンアナログ、それぞれとの併用で用いられる。

3. その他

進行再発乳癌に対して前述した薬剤の他に有効性が認められる薬剤を以下に示す。標的となる分子として、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）、Receptor Activator of NF- κ B Ligand（RANKL）がある。また、癌抑制遺伝子である BRCA1 または BRCA2（BRCA1/2）の生殖細胞での変異陽性が有効性の指標となる薬剤もある。

(1) 抗体薬

1) ベバシズマブ

VEGF は血管新生促進作用を有する蛋白で、7 つの異なる分子からなるファミリーを形成する。VEGF 受容体（VEGFR）には 3 つの異なる分子があり、血管内皮、リンパ管内皮、単球・マクロファージに分布し、脈管形成、脈管透過性亢進、単球・マクロファージの活性化などを担う。本薬剤は VEGF ファミリーのうち VEGF-A に対するヒトモノクローナル抗体で VEGFR への結合を阻害する。進行再発乳癌の 1 次治療として、パクリタキセル単独に比べ、本薬剤の併用は無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）¹⁰。本薬剤は進行再発乳癌に対しパクリタ

キセルとの併用で用いられる。

2) デノスマブ

RANKLは破骨細胞分化因子であり、膜結合型サイトカインとして骨芽細胞などに発現している。RANKLの受容体であるRANKは破骨細胞前駆細胞に発現しRANKLが結合し破骨細胞への分化および活性化がおこる。乳癌骨転移病巣ではRANKLの発現が亢進し、破骨細胞が活性化され溶骨性変化がおこる。本薬剤はRANKLに対するヒト化モノクローナル抗体で、破骨細胞の活性化を阻害する。本薬剤は乳癌骨転移症例においてゾレドロン酸に比較して骨関連有害事象の発症までの期間を有意に延長した¹¹。本薬剤は乳癌を含む固形癌の骨転移、多発性骨髄腫に対して用いられる。

(2) 低分子薬

1) オラパリブ

BRCA1/2はDNAの二本鎖切断の相同組換え修復などに関与する蛋白であり、生殖細胞においてその遺伝子変異がある場合、乳癌、卵巣癌の生涯罹患率が高く、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC症候群）と呼ばれ、常染色体優性遺伝形式をとる。一方、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）はDNAの一本鎖切断の修復に関与する蛋白で、このPARPを阻害することでBRCA1/2変異陽性の乳癌細胞は合成致死に陥る。本薬剤はPARP阻害剤であり、HBOC症候群のHER2陰性進行再発乳癌において主治医選択の化学療法に比較して、無増悪生存期間を有意に延長した（全生存期間は有意差なし）¹²。本薬剤はHER2陰性進行再発乳癌でアンスラサイクリン系薬剤およびタキサン系薬剤の治療歴にある症例に投与される。

おわりに

乳癌においても他臓器癌と同様に分子標的治療薬の開発が進んでいる。HER2陽性乳癌では分子標的治療薬によって生存率の著しい改善が認められている。HER2陰性、ER陽性乳癌でも分子標的治療薬の恩恵が得られている。HER2陰性、ER陰性乳癌ではPD-1、PD-L1を標的とした分子標的治療薬の開発が進行中である。HER2陰性乳癌においてBRCA1/2の生殖細胞での変異がコンパニオン診断として調べられるようになったことは、遺伝子検査が日常診療に組み入れられるという点で非常に画期的なことと考えられる。

文 献

- 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* 2001; 344: 783-792.
- Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J: Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6: e21030.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al: CLEOPATRA Study Group: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724-734.
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al: APHINITY Steering Committee and Investigators: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her 2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122-131.
- Diéras V, Miles D, Verma S, 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: 732-742.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529.
- Finn RS, Crown JP, Lang I, et al: The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25-35.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425-439.
- Miller K, Wang M, Gralow J, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132-5139.
- Robson M, Im SA, Senkus E, et al: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline brca mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-533.

（受付：2018年9月5日）

（受理：2018年10月4日）