

第77回東京女子医科大学学会総会
シンポジウム「生物学的製剤を用いた分子標的治療の進歩」

(3) 乳癌に対する分子標的治療の進歩

東京女子医科大学第二外科学教室

カミオ タカコ カメオカ シンゴ
神尾 孝子・亀岡 信悟

(受理 平成24年2月28日)

The 77th Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University
Symposium "Progress in Molecular Targeting Therapy Using Biologics"
(3) The Progress of Molecular Targeted Therapies with Biologics against Breast Cancer

Takako KAMIO and Shingo KAMEOKA

Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University

In recent years, analyses regarding the mechanisms that control the proliferation/survival of tumor cells and amplification/overexpression of molecules in tumor cells are now underway, making possible construction of new treatment strategies with these as the target.

In the field of breast cancer treatment, trastuzumab, which is a humanized monoclonal antibody targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), was clinically introduced in June, 2001. This agent demonstrated a significant improvement in the prognosis of HER2-positive breast cancer patients and expansion of its adaptation to postoperative adjuvant therapy and preoperative therapy has been attempted, beginning with the treatment against advanced/recurring breast cancers. Moreover, research regarding concomitant drugs has advanced, with many clinical trials currently in progress.

Bevacizumab is a humanized monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor (VEGF), which is an angiogenic factor observed as having additive therapeutic effects on advanced/recurring breast cancers in combined use with chemotherapy. Its application for the treatment of breast cancer in Japan was approved in September, 2011 followed by colon cancer and lung cancer, making clinical applications possible.

In addition, many clinical trials are being carried out with the invention of the monoclonal antibody pertuzumab, which inhibits heterodimer formation of HER2 with HER1 or HER3, trastuzumab emtansine (T-DM1), which is an antibody-drug conjugate (ADC), etc., and in the future the realization of "personalized medicine" is thus hoped for in the treatment of breast cancer.

Key Words: targeted therapy, biologics, breast cancer, trastuzumab, bevacizumab

はじめに

腫瘍細胞の増殖・生存を制御するメカニズムや腫瘍細胞において増殖・過剰発現する分子の解明に伴い、これらをターゲットにした新たな治療戦略の構築が可能となった。乳癌領域における分子標的治療薬としては、estrogen receptor に対する tamoxifen がその草分けといえるが、2001年6月に臨床導入さ

れた trastuzumab が画期的な成果をもたらしたのを皮切りに、それ以後、作用点の異なる様々な分子をターゲットにした薬剤の開発が飛躍的に進められている。2009年4月に lapatinib, 2011年9月には bevacizumab が国内で承認され臨床応用が可能となった。

本稿では、分子標的治療薬のうち、「抗体（生物学

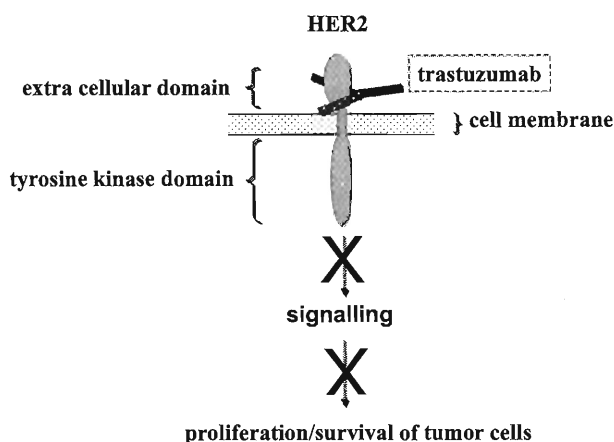


Fig. 1 The mode and site of action of trastuzumab
HER2: human epidermal growth factor receptor 2.

的製剤)」である trastuzumab と bevacizumab を中心に、乳癌に対する生物学的製剤を用いた分子標的治療の現状について概説する。

1. Trastuzumab

Trastuzumab は、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) をターゲットとしたヒト化モノクローナル抗体であり、HER2 の細胞外ドメインに対するマウス由来モノクローナル抗体 (4D5) の抗原結合部位をヒト免疫グロブリン定常部に移植したものである。Trastuzumab が HER2 蛋白の細胞外ドメインに結合することにより、HER2 を介して生じる細胞内シグナル伝達カスケードの抑制、HER2 の細胞内移行および分解の促進、抗体依存性細胞障害、腫瘍血管新生の抑制による腫瘍の増殖抑制などが起こり、抗腫瘍効果を発揮する (Fig. 1)。

HER2 陽性乳癌は、乳癌全体の 18~20% を占め、HER2 陰性乳癌に比して悪性度が高くかつは予後不良とされていたが、trastuzumab の登場により大幅な予後の改善が実証され、進行・再発乳癌に対する治療を皮切りに術後補助療法、術前療法へとその適応の拡大がはかられてきた。最初に HER2 陽性転移性乳癌に対する trastuzumab の有用性を決定付けたのは 2001 年に Slamon らにより発表された第 III 相試験 (H648 試験)¹⁾ の結果である。この試験では、trastuzumab をアンスラサイクリン系抗癌剤 + cyclophosphamide または paclitaxel に上乗せすることで time to progression (TTP) の中央値を 7.4 vs 4.6 ヶ月 ($p < 0.001$)、生存期間の中央値を 25.1 vs 20.3 ヶ月 ($p = 0.046$) と有意に延長した。ただし、アンスラサイクリン系抗癌剤との併用群においては、心毒性が高頻度に生じることも指摘された。その後

も多くの臨床試験が行われ、docetaxel と trastuzumab との併用によるランダム化第 II 相比較試験²⁾ では奏効率 61%、vinorelbine との併用による単アームの第 II 相試験³⁾ では奏効率 68% などと、高い値が得られている。また、trastuzumab を含むレジメンで治療し病勢進行 (progressive disease: PD) となった後も、化学療法剤を交差耐性のない薬剤に替えて trastuzumab の継続投与を行う治療 (beyond PD) の有効性が報告されている。このうち von Minckwitz らの結果⁴⁾ では有意に腫瘍縮小効果が高く、TTP 中央値は 8.2 vs 5.6 ヶ月 [hazard ratio (HR) = 0.69, $p = 0.0338$] と有意な延長を認めている。HER2 陽性早期乳癌に対する術後補助療法の有用性は、代表的な 4 つの大規模臨床試験 (Table 1) で確立された^{5)~8)}。これらの試験デザインには違いがあるものの、いずれも trastuzumab の併用による disease free survival (DFS) および overall survival (OS) の有意な改善が示された。術前療法では、化学療法と trastuzumab の併用により 39~65% と高い pathological complete response (pCR) 率、および 3 年 DFS の向上が報告されている^{9)~11)}。

Trastuzumab と内分泌療法の併用に関するエビデンスはまだ確立されていないが、HER2 陽性かつホルモン受容体陽性の閉経後転移性乳癌に対する第 III 相試験の結果が報告されている。このうち、TAnDEM 試験¹²⁾ では、anastrozole に trastuzumab を併用した群で progression free survival (PFS) 中央値が 4.8 vs 2.4 ヶ月 (HR = 0.63, $p = 0.0016$) と有意に良好であった。また、eLEcTRA 試験¹³⁾ では、letrozole に trastuzumab を併用した群と letrozole 単独群との比較で TTP 中央値は 14.1 vs 3.3 ヶ月 (HR = 0.67, $p = 0.23$) であり、症例数が 57 例と少なかったため有意差はないものの trastuzumab 併用群で優れる傾向が示された。ホルモン受容体経路と HER2 のチロシンキナーゼ経路との間にはクロス・トークの存在が示唆されており、ホルモン受容体陽性乳癌に対する内分泌療法耐性のメカニズムには HER2 亢進が関与していると考えられている。このため、内分泌療法と trastuzumab の併用は、内分泌療法の耐性化を防止すると同時に、これにより両薬剤の相乗効果が得られるものと期待されている。

HER2 を標的とする分子標的薬として、現在本邦では、生物学的製剤である trastuzumab と、HER2 および EGFR のチロシンキナーゼ阻害薬である lapatinib が承認されている。両薬剤併用による相乗効

Table 1 The results of pivotal clinical trials of postoperative adjuvant therapy with trastuzumab against early breast cancer

Study	N	Arm	median follow-up	DFS	OS
HERA	3,401	any CTx (Ctrl) any CTx → H	23.5 M	74.3% 80.6% (HR = 0.64, p < 0.0001)	89.7% 92.4% (HR = 0.66, p = 0.0115)
Joint Analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31	3,351	AC → P (Ctrl) AC → P + H AC → D (Ctrl)	2.9 Y	73.1% 85.9% (HR = 0.48, p < 0.0001) 77%	89.4% 92.6% (HR = 0.65, p = 0.0007) 86%
BCIRG 006	3,222	AC → D + H D + Cb + H	36 M	83% (HR = 0.61, P < 0.0001) 82% (HR = 0.67, p = 0.0003)	92% (HR = 0.59, p = 0.004) 91% (HR = 0.66, p = 0.017)

N: number of patients, DFS: disease-free survival, OS: overall survival, CTx: chemotherapy, Ctrl: control, H: trastuzumab, M: months, HR: hazard ratio, AC: doxorubicin/cyclophosphamide, P: paclitaxel, Y: years, D: docetaxel, Cb: carboplatin.

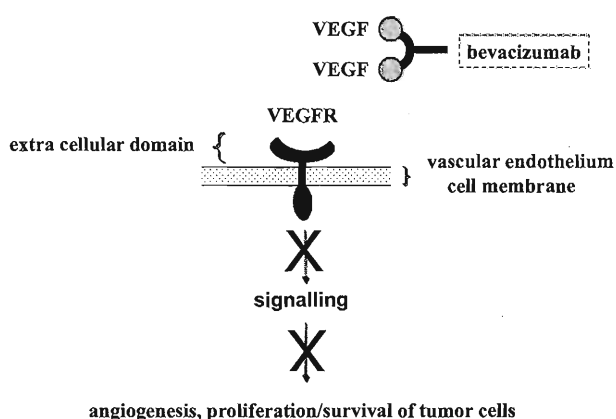


Fig. 2 The mode and site of action of bevacizumab
VEGF: vascular endothelial growth factor,
VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor.

果を示す報告も見られる¹⁴⁾¹⁵⁾。HER2 陽性乳癌における治療の中心である trastuzumab に lapatinib をいかに適切に組み入れていくか、これも今後検証すべき課題である。

2. Bevacizumab

Bevacizumab は、血管新生因子の一つである vascular endothelial growth factor (VEGF) を標的としたヒト化モノクローナル抗体であり、進行・再発乳癌に対し化学療法との併用による相加的治療効果が認められている。Bevacizumab は腫瘍細胞が持つ受容体ではなく、リガンドに結合するタイプの抗体であり、腫瘍が産生する VEGF をターゲットとしてその作用を阻害し腫瘍血管の新生ならびに腫瘍の増殖を抑制する (Fig. 2)。さらに、腫瘍における残存血管の正常化、組織間圧の正常化により併用抗癌剤の腫瘍組織への到達を促進し抗癌剤の効果を増強する作用を有する。

Bevacizumab の有効性は、進行・再発乳癌を対象とした E2100 試験¹⁶⁾、RIBBON-1 試験¹⁷⁾、AVADO

試験¹⁸⁾の3つの大規模第 III 相臨床試験で PFS の延長、奏効率の向上が認められ確認された。このうち HER2 陰性の進行・再発乳癌に対する一次治療において、paclitaxel 単剤と paclitaxel と bevacizumab の併用療法を比較検討した E2100 試験では、PFS 中央値は 11.3 vs 5.8 ヶ月、HR = 0.483 (95% 信頼区間: 0.385~0.607), p < 0.0001 と約 2 倍の有意な延長を示し、全奏効率は 48.9 vs 22.2% (p < 0.0001) と 2 倍以上の有意な上昇を認めた。この結果に基づき米国では 2008 年 2 月にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) の迅速承認がなされた。しかしその後、OS では中央値 26.5 vs 24.8 ヶ月、HR 0.869 (95% 信頼区間: 0.722~1.046), p = 0.1374 と有意差が出ないことなどから 2011 年 11 月に承認が取り消されることとなった (Table 2)。一方本邦では、第 II 相臨床試験である JO19901 試験の結果¹⁹⁾、進行・再発乳癌に対する一次治療において paclitaxel と bevacizumab の併用により、PFS 中央値 12.9 ヶ月、全奏効率 73.5%、OS 中央値 35.8 ヶ月と良好な成績が示され (Table 2)、2011 年 9 月に国内での適応が認可されて臨床への応用が開始されている。また、欧州では転移性乳癌に対する一次治療として paclitaxel または docetaxel との併用療法が承認されている。

3. その他

1) Pertuzumab

Pertuzumab は、HER2 のドメイン II に結合するヒト化モノクローナル抗体で、trastuzumab とは別のドメインに結合し、HER2 の HER1 や HER3 とのヘテロダイマー形成を阻害する。さらに trastuzumab との併用による相乗効果が強いことが報告されている²⁰⁾。

2011 年 12 月のサンアントニオ乳癌シンポジウム

Table 2 The results of clinical trials of bevacizumab for metastatic breast cancer

Study	N	Arm	PFS	RR	OS	1 year survival rate
E2100	722	P (Ctrl)	5.8 M	22.2%	24.8 M	73.4%
		P+Bev	11.3 M HR=0.483 (95% CI: 0.385-0.607) p<0.0001	49.8%	26.5 M HR=0.869 (95% CI: 0.722-1.046) p=0.1374	81.2%
JO19901	117	P+Bev	12.9 M	73.5%	35.8 M	88.9%

N: number of patients, PFS: progression-free survival, RR: response rate, OS: overall survival, P: paclitaxel, Ctrl: control, Bev: bevacizumab, M: months, HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

において HER2 陽性転移性乳癌に対する一次治療として trastuzumab と docetaxel に pertuzumab を上乗せする意義を検証する第 III 相試験 (CLEOPA-TRA) の結果が報告され, pertuzumab 上乗せ群において PFS 中央値は 18.5 vs 12.4 ヶ月, HR=0.62 (95% 信頼区間: 0.51~0.75), $p<0.001$ であり, 増悪リスクを 38% 低下させることが明らかとなった。奏効率は 80.2 vs 69.3%, CR 率は 5.5 vs 4.2% であった²¹⁾。このほか, trastuzumab 施行中に進行した HER2 陽性転移性乳癌に対し, trastuzumab と capecitabine の併用に pertuzumab を上乗せする意義を検証する第 II 相試験 PHEREXA が進行中である。

2) Trastuzumab-DM1 (T-DM1)

T-DM1 は, trastuzumab と微小管重合体阻害剤誘導体の DM1 を結合させた薬剤で, 抗体と抗癌剤の複合体である。Trastuzumab としての効果に加えて, HER2 陽性細胞に取り込まれた DM1 が抗腫瘍効果を発揮する。また, このため, 正常組織が化学療法に曝露されるのを制限する効果も期待できる。Trastuzumab 施行中に増悪した HER2 陽性転移性乳癌を対象として行われた T-DM1 単剤の第 II 相臨床試験では, 38% の奏効率が得られている²¹⁾。また同様の症例を対象に T-DM1 単剤と lapatinib・capecitabine 併用療法とを比較する第 III 相試験 EMILIA が進行中である。さらに, 2011 年 9 月の欧州合同癌学会では, HER2 陽性転移性乳癌を対象とした第 II 相臨床試験 (TDM4450g/BO21976) において, T-DM1 が trastuzumab と docetaxel 併用群に比して PFS を有意に延長した (PFS 中央値: 14.2 vs 9.2 ヶ月, HR=0.59, $p=0.035$) との結果が示された²²⁾。

おわりに

乳癌の分子生物学的特徴が解明されるのに伴い, 癌の増殖・進展に関わる標的が次第に明確となり, それらをターゲットとした分子標的薬の開発が精力

的に進められている。この一方, 明らかにすべき問題も山積している。現在数多くの臨床試験が行われており, 乳癌に対する新たな治療戦略と“個別化治療”の実現に向けて今後の成果が期待される。

文 献

- 1) 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**: 783-792, 2001
- 2) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al: Randomized Phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* **23**: 4265-4274, 2005
- 3) Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al: Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* **21**: 2889-2895, 2003
- 4) von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* **27**: 1999-2006, 2009
- 5) Smith I, Procter M, Gelber RD et al: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* **369**: 29-36, 2007
- 6) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* **353**: 1659-1672, 2005
- 7) Romond EH, Perez EA, Bryant J et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* **353**: 1673-1684, 2005
- 8) Slamon DJ, Eiermann W, Robert N et al: Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC (R) T) with

- doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC (R) TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* **94**: S5, 2005
- 9) **Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al**: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* **23**: 3676–3685, 2005
 - 10) **Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK et al**: Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* **13**: 228–233, 2007
 - 11) **Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al**: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* **375**: 377–384, 2010
 - 12) **Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al**: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* **27**: 5529–5537, 2009
 - 13) **Huober J, Fasching P, Paepke S et al**: Letrozole in Combination with Trastuzumab is Superior to Letrozole Monotherapy as First Line Treatment in Patients with Hormone-Receptor-Positive, HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (MBC)-Results of the eLEcTRA Trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 12, 2009 (abstract 4094)
 - 14) **O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H et al**: A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2⁺ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* **26** (2008 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1): 2008 (abstract 1015)
 - 15) **Blackwell KL, Burstein HJ, Sledge GW et al**: Updated Survival Analysis of a Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination with Trastuzumab in Women with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Progressing on Trastuzumab Therapy. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 12, 2009 (abstract 61)
 - 16) **Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al**: Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **27**: 4966–4972, 2009
 - 17) **Miles DW, Chan A, Dirix LY et al**: Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **28**: 3239–3247, 2010
 - 18) **Robert NJ, Diéras V, Glaspy J et al**: RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **29**: 1252–1260, 2011
 - 19) **Aogi K, Masuda N, Ohno S et al**: First-line bevacizumab in combination with weekly paclitaxel for metastatic breast cancer: efficacy and safety results from a large, open-label, single-arm Japanese study. *Breast Cancer Res Treat* **129**: 829–838, 2011
 - 20) **Gelmon KA, Fumoleau P, Verma S et al**: Results of a phase II trial of trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who had progressed during trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* **26**: 15s, 2008 (suppl; abstr 1026)
 - 21) **Baselga J, Cortés J, Kim SB et al**: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* **366**: 109–119, 2012
 - 22) **Vogel CL, Burris HA, Limentani S et al**: A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with HER2 + metastatic breast cancer (MBC): Final results. *J Clin Oncol* **27**: 15s, 2009 (suppl: abstr 1017)
 - 23) **Hurvitz S, Dirix L, Kocsis J et al**: Trastuzumab emtansine (D-DM1) vs trastuzumab plus docetaxel (H + T) in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results of a randomized multicenter, open-label phase II study (TDM4450 g/BO21976). Presented at the 2011 European Multidisciplinary Cancer Conference, Stockholm, Sweden, September 23-27 2011(abstract 5001)