

ランチョンセミナー 2009年7月3日

## New Treatment Strategy for HER2 positive Breast Cancer



演者 Christian Jackisch  
MD, PhD

Professor, Head of  
Department, Department of  
Obstetrics and Gynecology &  
Breast Cancer, Klinikum  
Offenbach, Germany

ErbB2(ヒト上皮増殖因子受容体2型)過剰発現すなわちHER2陽性の乳癌におけるトラスツズマブの有効性は確立されているが、近年、トラスツズマブ抵抗性の問題が浮上し、トラスツズマブ投与下での病勢進行に対する治療戦略が臨床的な課題となっている。また、トラスツズマブが無効と考えられる細胞外ドメイン欠失ErbB2受容体p95<sup>ErbB2</sup>発現例、HER2陽性乳癌の30%程度に認められる脳転移巣に対する治療戦略が重要となってきている。ドイツ、オッフェンバッハの乳癌センターのChristian Jackisch氏が、第17回日本乳癌学会学術総会のランチョンセミナー「New Treatment Strategy for HER2 positive Breast Cancer」において、HER2陽性乳癌治療における最新の動向を報告した。



司会 戸井雅和 先生  
京都大学大学院医学研究科  
乳腺外科学 教授

### HER2 過剰発現の臨床的意義と 標的としての検証

世界的に乳癌の発症率は増加しており、日本でも欧米に近づきつつある。そのうちErbB2(ヒト上皮増殖因子受容体2型;HER2)過剰発現症例が占める割合は20~25%程度ではあるが、ErbB2タンパクの過剰発現あるいはErbB2遺伝子の増幅は予後因子として非常に重要である。遺伝子の増幅の有無は、それぞれ予後不良・良好につながる事が知られている。ErbB2の過剰発現は分子標的治療薬の治療効果の予測因子として重要であるが、現在各ガイドラインで推奨されているIHC、FISHといった検査においても不正確な判定が得られる場合もあることが指摘され、治療標的の検証を目的としたHER2検査における正確性の向上が求められている。

### トラスツズマブ抵抗性の問題

ErbB受容体には4つの受容体型チロシンキナーゼ、すなわちErbB1(EGFR)、ErbB2(HER2)、ErbB3、ErbB4が存在し、それぞれ細胞外ドメイン、細胞内ドメ

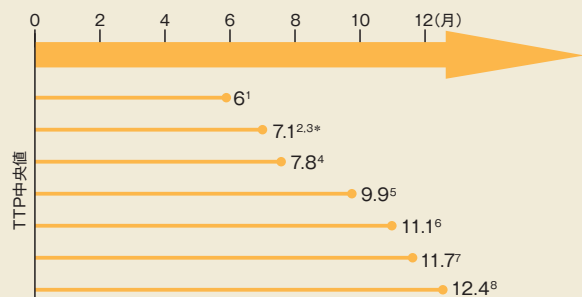
インを有する。ErbB受容体は細胞外ドメインに増殖刺激物質(リガンド)結合部位をもち、細胞内ドメインに細胞増殖刺激に働くチロシンキナーゼ活性部位を有する。細胞外ドメインはモノクローナル抗体(トラスツズマブなど)の標的となり、細胞内ドメインは低分子チロシンキナーゼ阻害薬(ラパチニブなど)の標的となる。

ErbB2過剰発現乳癌におけるトラスツズマブの有効性は確立されており、過去10年の臨床経験では、さまざまな化学療法との併用において奏効率の向上が得られ36~75%に至っている。しかし、全く奏効のみ



**図1** トラスツズマブ+タキサン系薬剤併用療法、トラスツズマブ+ピノレルビン併用療法によるファーストライン治療のTTP

トラスツズマブ+タキサン系またはピノレルビン併用療法の奏効例の大部分は1年以内に病勢が進行



\*ErbB2 IHC 3+のサブグループ

- Burstein et al. Cancer 2007;110(5):965-72.
- Slamon et al. N Engl J Med 2001;344:783-92.
- Smith et al. Anticancer Drugs 2001;12(Suppl 4):S3-10.
- Burstein et al. J Clin Oncol 2001;19:2722-30.
- Gasparini et al. Breast Cancer Res Treat 2007;110(5):965-72.
- Pegram et al. J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings 2007;25(18S): Abstract #LBA1008.
- Marty et al. J Clin Oncol 2005;23:4265-74.
- Tedesco et al. J Clin Oncol 2004;22(6):1071-7.

**図2** トラスツズマブ抵抗性の機序

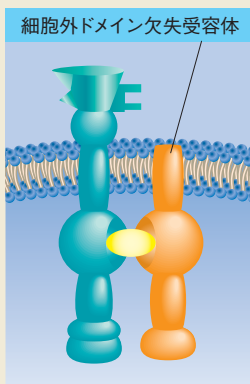
・トラスツズマブ抵抗性の考えられる機序<sup>1,2</sup>

—ErbB2受容体への結合の変化<sup>1,3,4-6</sup>

- ・細胞外ドメイン欠失 (p95<sup>ErbB2</sup>)
- ・受容体の変異
- ・その他のタンパクの結合 (MUC4)

—PTEN機能の消失によるPI3K/AKT経路の活性化<sup>1,7,8</sup>

—IGFR経路<sup>1,9</sup>などの別の増殖調節経路への切り替え



- Nahta R et al. Breast Cancer Res 2006;8(6):215-23.
- Meric-Bernstam F, Hung M-C. Clin Cancer Res 2006;12(21):6326-30.
- Scaltriti M et al. J Natl Cancer Inst 2007;99:628-38.
- Moy B, Goss PE. Oncologist 2006;11:1047-57.
- Price-Schiavi SA et al. Int J Cancer 2002;99(6):783-91.
- Nagy P et al. Cancer Res 2005;65:473-82.
- Nagata Y et al. Cancer Cell 2004;6(2):117-27.
- Fujita T et al. Br J Cancer 2006;94:247-52.
- Lu Y et al. J Natl Cancer Inst 2001;93:1852-7.

られない症例や1年以内に病勢進行がみられる例も多く、トラスツズマブの恩恵を受けていない患者も多いと言える(図1)。こうしたトラスツズマブ抵抗性の理由としては、トラスツズマブの受容体結合の変化、ErbB2受容体細胞外ドメインの欠失、ErbB2受容体への他のタンパクの結合、腫瘍抑制遺伝子PTENの欠失、他の増殖調節経路の活性化などが挙げられる(図2)。

## “Beyond Progression”の治療戦略

トラスツズマブ投与中に病勢進行に至った場合に検討すべき問題は、“Beyond Progression”の治療戦略である。すなわち、病勢進行にかかわらず抗ErbB2治療を継続することが有効であるかという点である。ErbB2の過剰発現は乳癌の病勢進行過程においても継続的にみられる。マウスによる試験では、トラスツズマブの投与中止により急速な癌細胞の増殖が認められる。よって、トラスツズマブによるErbB2の継続的な抑制は重要と考えられる。トラスツズマブ+化学療法併用療法下で病勢進行がみられた患者に対しトラスツズマブを継続しつつ化学療法を変更することにより奏効が認められることが、これまでに複数の非無作為化試験で報告されている。

## ポスト・トラスツズマブ治療戦略

HER2陽性乳癌の20~25%には細胞外ドメインが欠失したp95<sup>ErbB2</sup>の発現が認められることも報告されているなど、HER2陽性の乳癌であっても様々な状態があることがわかってきた。その場合必ずしも同じ薬剤が同じ効果を示すとは限らない。

こうした状況において、今年日本でもラパチニブ(タイケルブ®)が承認された。ラパチニブは、ErbB1(EGFR)、ErbB2(HER2)の双方を標的とする最初の低分子の経口分子標的治療薬であり、HER2陽性乳癌に対する適応を有する(図3)。分子標的治療薬、特に抗体薬は高分子であり細胞外ドメインを標的とするのに対し、ラパチニブは細胞内キナーゼドメインを標的とするという点で、抗体薬と性質が異なっている。細胞内標的分子に結合したラパチニブは、MAPK経路とPI3K経路のシグナル伝達を阻害し、細胞の生存や増殖を抑制する。したがって、ラパチニブは細胞外ドメインを標的とするトラスツズマブに抵抗性となった乳癌にも重要な役割を果たす可能性があり、トラスツズマブ投与中に病勢の進行がみられた患者に対しても新たな治療選択肢となると言える。

EGF100151試験ではトラスツズマブ、アントラサイ

図3 ラパチニブの治療標的

ラパチニブは細胞内ドメインに作用し、  
下流のシグナル伝達経路を直接、効果的に阻害

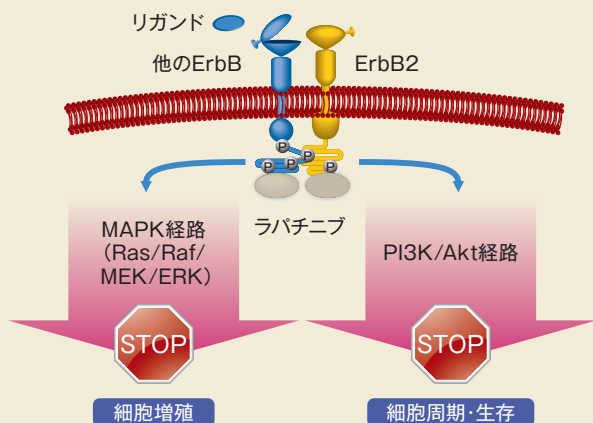
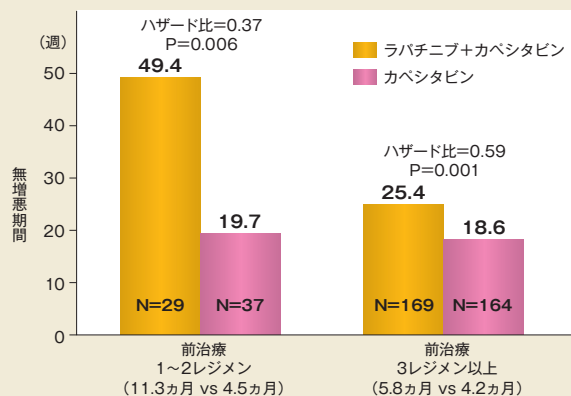


図5 TTPのサブグループ解析

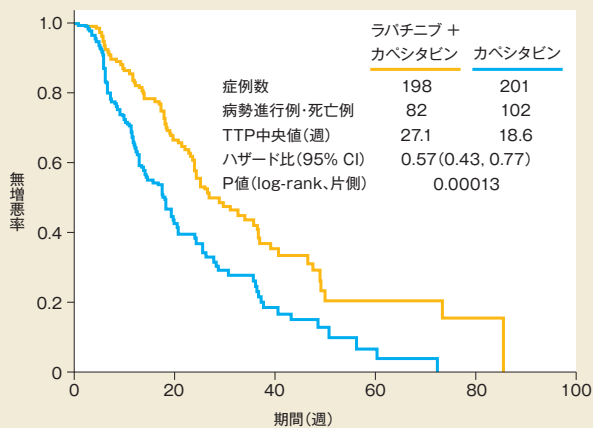
無増悪期間(TTP)-サブグループ解析  
(n=399)



Based on the data of clinical cut-off date of 03 Apr 2006(GSK data on file)  
These sub-group analyses are not pre-planned and are thus exploratory.  
These data may only be considered as hypothesis generating.

図4 カペシタビン単独療法 vs.  
ラパチニブ+カペシタビン併用療法のTTPの比較

無増悪期間(TTP)  
(n=399)

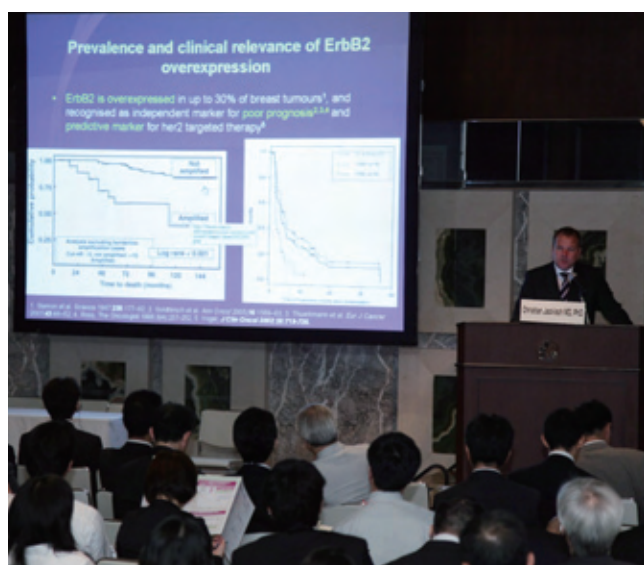


Cameron D et al. Breast Cancer Res Treat 2008 ;112(3): 533-43.

クリン系薬剤、タキサン系薬剤の投与歴を有する転移性乳癌患者が95%以上を占める被験者を対象として、ラパチニブ+カペシタビン併用療法、カペシタビン単独療法に無作為に割り付け、生存へのベネフィットを検討した。その結果、TTP中央値は、単剤療法での18.6週に対し、併用療法では27.1週と有意な延長が認められた(図4)。探索的解析だがサブグループ解析でも、治療歴の少ない患者(前治療:1~2レジメン)、治療歴の多い患者(前治療:3レジメン以上)の双方に有効である

ことが示され、治療歴のいかんにかかわらず、有効であることが示唆されている(図5)。よってラパチニブは、HER2陽性乳癌の患者にとって治療のアウトカムの改善をもたらす候補薬となると言える。なお、ラパチニブ+カペシタビン併用療法の副作用としては、下痢、皮疹、PPE(手足症候群)が報告されている。また、ラパチニブは経口投与のため患者の負担が少ない。

今年のASCOの発表では、トラスツズマブ抵抗性の一因と考えられるHER2陽性患者でのp95<sup>ErbB2</sup>の発現の有無にかかわらず、ラパチニブ単独療法<sup>\*</sup>、ラパチニブ+カペシタビン併用療法における臨床的有用性(CBR:



**表1 p95<sup>ErbB2</sup>発現の有無によるCBRの比較:  
EGF100151試験、EGF20009試験**

サブグループにおけるCBR(CR+PR+SD $\geq$ 6ヵ月)の比較

・CBRでは、p95<sup>ErbB2(+)</sup>・p95<sup>ErbB2(-)</sup>サブグループ間で有意差はなし

	EGF20009 ラパチニブ*	EGF100151 ラパチニブ+カペシタビン
p95 <sup>ErbB2(+)</sup> (n)	14	26
CBR(%)	29	38
(95% CI, %)	(2, 56)	(13, 63)
p95 <sup>ErbB2(-)</sup> (n)	54	50
CBR(%)	43	40
(95% CI, %)	(29, 57)	(25, 57)

※本邦において未承認の用法・用量となります。

Prudkin L et al. J Clin Oncol 2009; 27(Suppl. 15): Abstract 1048 and poster.

CR+PR+SD $\geq$ 6ヵ月)は、有意差なく共に有効であることが示唆されており(表1)、ラパチニブがトラスツズマブ投与下での病勢進行に対する有望な治療選択肢であることが示されている。

なお、HER2陽性乳癌患者の約30%に脳転移がみられ、脳転移乳癌患者の予後は1年生存率が20%と不良である。ラパチニブは低分子のチロシンキナーゼ阻害薬であり、血液脳関門を通過することが示唆されており脳転移にも有効であると考えられ、期待が持たれてい

る。FISH陽性転移性乳癌患者を対象とした第II相試験において、ラパチニブ単独療法\*により、原発巣に対する腫瘍縮小効果に加え、脳転移巣や肝転移巣に対する腫瘍縮小効果が報告されている。また、前述のHER2陽性転移性乳癌患者を対象としたEGF100151試験において、最初に転移する部位が中枢神経系であった症例の割合がカペシタビン単独療法に比べ、ラパチニブ+カペシタビン併用療法で有意に減少することが示された。これらのことから、放射線療法に加えてラパチニブを用いる療法が脳転移巣に対する新たな治療選択となる可能性が示されている。

※本邦において未承認の用法・用量となります。

## 今後の治療戦略の展開

このようにラパチニブは非常に期待の高い新薬である。今後は、タキサン系薬剤との併用、ホルモン療法との組み合わせ、アジュバント・ネオアジュバントでの使用、また脳転移の予防という点において、研究が進められていく予定である。この先数年でALTTO試験などの結果次第では、HER2陽性乳癌の分子標的治療薬による治療のポートフォリオが広がる可能性がある。

