

特集 がん薬物療法の最前線

乳がんに対する薬物療法の最前線

昭和大学先端がん治療研究所

鶴谷 純司

はじめに

乳がんは働き盛りの女性（一部の男性）を襲う悪性新生物であり、社会に最もインパクトのある疾病のひとつである。本邦における新規罹患数は年間9万を超え、毎年約1万5千人の国民が進行性乳がんのために命を落とす¹⁾。過去20年間に新規罹患数は著明に増加し、死亡数も年々右肩上がりである¹⁾。40代、50代に診断される者が多く、家庭や職場などで重要な役割を果たす人々が、この病のため社会生活に支障をきたす状況が、今日も世界のいたるところで発生している。経済への影響も少なからずあり、一説によると2008年の米国における乳がん死亡者数は22万5,866人で、これらの損益は54億9千万ドル（およそ6千億円）と報告されている²⁾。患者一人あたりの生涯における損益は110万ドル（およそ1億5千万円）にも及ぶ²⁾。この状況を受けて、啓蒙活動を通じた乳がんの早期診断・治療による治療成績の向上や、発症予防にも取り組むことが重要である。また、乳がんに限らず、がんと共に生きる人たちが暮らしやすい社会を作るように国を挙げて取り組むことが肝要である。

乳がんは古くより生物学的な特性に応じた薬物治療が導入された領域である。1970年から2010年までの10年ごとに転移性乳がんの予後を見た欧州からの報告によると、診断後5年間の生存率が、徐々に改善してきている。特に進行性乳がんとして診断されてから2～3年後の生存率が、2000～2010年の期間に著しく改善している³⁾。これは近年の乳がん領域における薬物療法の進歩が一因であると考えられる。この背景には、乳がんは多種多様な疾患の集合体であり、これらを個々の生物学的な特性に応じて分類し、サブタイプごとに薬物治療を開発した歴史がある。いわゆる分子標的薬を用いた個別化治療が

乳がんの予後改善に寄与していると考えられる。固形腫瘍は乳がんを先頭にさまざまな腫瘍でサブタイプと、それに伴う薬物療法が推進されており、疾患概念や治療体系のパラダイムシフトが見られるようになった。余談であるが、分子生物学的特性に応じて臓器横断的（agnostic）に治療を行う新規治療薬も複数承認される時代となった。このような変化に伴い、がん薬物療法を専門とする腫瘍内科医なる職種が1970年代より米国で台頭してきた。従来、がんは診断・治療までを外科医が一手に担ってきたが、薬物治療の進歩に伴い、がん薬物療法に精通した職種が求められるようになったのである。本邦においても遅ればせながら、日本臨床腫瘍学会が認定するがん薬物療法認定医が、2005年に誕生して以来、徐々にではあるが、その存在が認知されるようになった。2018年には専門医制度の中のサブスペシャリティとして認められ、がん診療の専門医としての市民権を得ている。

乳がんのサブタイプ

話を元に戻そう。1860年頃、英国のDr. Beatsonが進行乳がんの患者さんの卵巣を切除することで乳がんが縮小したことを報告し、その後、乳がんの治療法として行われるようになった。1966年にエストロゲン受容体が発見され、乳腺組織の増殖や排卵をコントロールすることが知られるようになった。エストロゲンには、その構造に水酸基を一つ有するエストロン、二つ有するエストラジオール、三つ有するエストリオールのアイソフォームが存在し、卵巣の顆粒膜細胞、外卵胞膜細胞、胎盤、副腎皮質、精巣で作られる。エストロゲン受容体にはER α とER β の2種類があり、ホモ、ヘテロの二量体を形成する。細胞質内に多く発現し、エストロゲンが結合すると、核内へ移行しDNAと結合し、プログス

テロン受容体を始めとした細胞増殖に必要な種々の遺伝子の転写を活性化する。乳がんの60～70%はこのエストロゲン受容体の発現が見られ、エストロゲンが癌の発生や進展に役割をはたしている。

一方、1985年、ヒトEGFRに類似した受容体型チロシンキナーゼがクローニングされ、ヒトEGFR関連物質2 human EGFR-related 2の略よりHER2と名付けられた⁴⁾。同時期、ヒト乳癌細胞や唾液腺腺癌で、トリ赤芽球症ウイルス (avian erythroblastic leukemia virus) の持つがん遺伝子 v-erbB に類似した遺伝子が増幅していることが発見された。これはHER2と同じものであると判明し^{5,6)}、1986年HER2遺伝子産物がチロシンキナーゼ活性を持った185kDaの糖タンパクであると報告されている⁷⁾。HER2遺伝子は細胞膜を貫通する受容体型のチロシンキナーゼである。細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメインを有する。細胞外ドメインにリガンド結合部位を有さないが、細胞内にキナーゼ活性部位が存在する。HER2はHER1と共に受容体型チロシンキナーゼファミリーを形成し、ほかにHER3、HER4が存在する。HER2はHER1やHER3とヘテロ二量体を形成することで活性化し、下流のさまざまな蛋白のチロシン基をリン酸化する。細胞増殖、アポトーシス抑制、転移・遊走能を惹起し、がん細胞としての形質転換に重要な役割を果たしている。これまでに乳がんを始めとし、胃、大腸、肺、尿路上皮がん、乳房外パジェットなどのさまざまな固形腫瘍で遺伝子増幅や変異により活性化しており、治療の標的としても魅力的ながん遺伝子である。

この様に乳癌ではエストロゲン受容体発現、HER2遺伝子の有無によって大きく3つのサブタイプに分類される(図1)。すなわちエストロゲン受容体を発現し、HER2高発現のないルミナルタイプ、HER2高発現したHER2タイプ、エストロゲン受容体発現、HER2高発現のいずれも有さないHER2タイプに分かれる。乳がんの治療はこれらサブタイプに基づいて行われる。

ルミナルタイプ

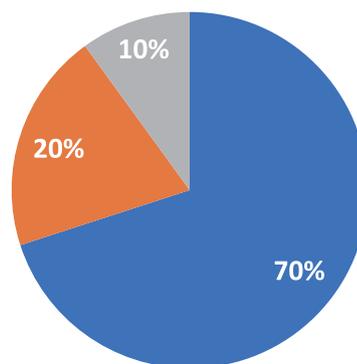
抗エストロゲン剤が治療の中心である。周術期乳がんでは5～10年の内分泌薬服用が標準治療である。閉経前ではタモキシフェン、閉経後ではアロマターゼ阻害薬を使用する。タモキシフェンの5年服用と

比べ、10年服用による10年以降の再発リスクを25%、乳がん死のリスクを30%低下されることが報告されている⁸⁾。また、閉経後乳癌患者ではアロマターゼ阻害剤の5年が標準的であるが、タモキシフェンを先行して服用している場合は、アロマターゼ阻害剤5年間の追加効果が報告されている⁹⁾。内分泌治療薬の登場により乳がんの予後が飛躍的に改善したが、内分泌治療を終了した後の晩期再発が起り得るため、転移を疑う病変を認めた場合には常に乳がんの既往を念頭に置き、診断を勧める必要がある。

エストロゲン受容体陽性でHER2陰性の進行再発乳がんの治療の原則は、腫瘍量が多く生命危機がある場合や内分泌治療に対する感受性が低いと予想される場合には化学療法が推奨される。そうでなければ、1,2次治療の標準的内分泌治療はCDK4/6阻害薬と内分泌治療の併用である(表1)。本邦ではアベマシクリブ、バルボシクリブなどのCDK阻害薬が販売承認を得ている。アロマターゼ阻害薬に耐性を示した患者群における、フルベストラントとアベマシクリブの併用は、フルベストラントとプラセボより、中央値で7か月の無増悪生存期間の延長(16か月 vs. 9か月)を認めた¹⁰⁾。さらに、全生存期間でもプラセボ37.3か月に対して、アベマシクリブ群では46.7か月と、9か月の有意な延長を認めた¹¹⁾。

HER2タイプ

過去20年で最も治療成績が改善したのがHER2タイプである。2000年に米国でHER2に対するIgGヒト化モノクローナル抗体のトラスツズマブが、進



■ ルミナルタイプ
■ HER2タイプ
■ トリプルネガティブタイプ
図1 乳がんのサブタイプ

表 1 進行再発乳がんの推奨治療

	1次治療	2次治療	3次治療
ルミナルタイプ	内分泌+アベマシクリブ	エキセメスタン+エベロリムス	化学療法
HER2 タイプ	トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン	T-DM1	トラスツズマブ・デルクステカン
トリプルネガティブタイプ	アテゾリズマブ+ナブパクリタキセル	化学療法	化学療法
BRCA 病的バリエント	化学療法	オラパリブ	化学療法

行再発乳がんに承認されると、化学療法との併用で著効例や長期生存例が見られるようになった。トラスツズマブの作用機序は下流のシグナル伝達障害と、抗体依存性細胞傷害（Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity）である。2006年には周術期化学療法にトラスツズマブの1年間投与を行うことで、無増悪生存率が飛躍的に改善した¹²⁾。2010年に入るとトラスツズマブと異なるエピトープに対する抗HER2抗体であるペルツズマブが臨床導入され、従来の標準治療であったトラスツズマブとタキサンに併用することで、進行再発乳がん患者の生存期間を大幅に延長することに成功した。極めて予後不良であったHER2陽性乳がん4期でも5年以上の生存が期待できるようになり、慢性疾患としての捉え方が広まった。2012年にはトラスツズマブに微小管障害剤のエムタンシンをリンカーで結合させた抗体薬物複合体（Antibody-Drug Conjugate：ADC）のT-DM1が臨床導入された。当時の標準治療のひとつのHER2とHER1に対するチロシンキナーゼ障害薬であるラパチニブとカペシタビンの併用と比較し、無増悪生存期間、全生存期間を有意に延長することが報告された¹³⁾。2020年3月には第一三共株式会社よりトラスツズマブにトポイソメラーゼI障害剤をクリアブルリンカーで結合させたADC、トラスツズマブ・デルクステカンが販売承認を得た。日本と米国でファーストインヒューマン試験が行われ、単アームの第二相試験の結果を基に米国、本邦で条件付き承認となっている。対象はT-DM1に耐性となったHER2陽性の進行再発乳がんにおける奏効率60%、無増悪生存期間の中央値が19か月と従来の治療薬と比べ飛躍的な臨床成績の改善を認めた¹⁴⁾。

トリプルネガティブタイプ

近年、分子標的薬の導入が進んでいる。腫瘍組織に浸潤した免疫細胞におけるPD-L1発現が1%以上の場合、抗PD-L1抗体、アテゾリズマブのナブパクリタキセルへの上乗せ効果が報告されている。無増悪生存期間が7.5か月、全生存期間が25.4か月であった。トリプルネガティブタイプの40%がPD-L1陽性であり、上記併用薬の適応となる。

Trophoblast protein-2 (Trop-2)は、カルシウムチャンネルシグナルに関連した膜に局在する糖タンパクである。がん細胞に高発現しており、細胞の増殖や生存、転移を促進する。トリプルネガティブ乳がんでは80%に高発現しており、治療標的として注目されていた。Trop-2を標的とした抗体とイリノテカンの活性誘導体であるSN38をリンカーで結合させたADC、Sacctuzumab govitecanが2種類の化学療法による治療歴を有する進行再発トリプルネガティブ乳がん患者で、主治医選択の化学療法と比較して無増悪生存期間、全生存期間を有意に延長した¹⁵⁾。1週目と2週目に点滴し、3週ごとに繰り返す治療法である。従来の化学療法と比較して毒性プロファイルは、やや嘔気・嘔吐、下痢などの消化器毒性や骨髄毒性が強いと報告されている。本邦では承認のグローバル試験に参加していなかったために承認が遅れることが予想されるが、米国FDAは迅速承認している。

生殖細胞系列BRCA遺伝子変異陽性例

遺伝性乳がんの中で生殖細胞系列の病的BRCA遺伝子変異を有する進行再発乳がん患者を対象にPARP障害剤、オラパリブと主治医選択の化学療法を比較したOlympiAD試験においてオラパリブ群における無増悪生存期間や奏効率の有意な改善が示

されている¹⁶⁾。遺伝子変異を有する乳がんは、トリプルネガティブとルミナルタイプが約半分ずつ登録されており、実臨床での陽性例におけるサブタイプの割合を反映していた。本邦では2017年に承認され、進行再発乳がん患者では生殖細胞系BRCA遺伝子のシーケンスに引き続く、同薬の使用が推奨されている¹⁷⁾。副作用として嘔気が比較的多く認められ、貧血にも注意を要する。

おわりに

乳がんの診断や分子生物学的特徴に基づいた個別化治療の進歩により治療成績は改善した。今後もこの潮流はとどまることなく、薬剤開発や臨床研究を通して患者の生を改善させていくことが期待される。

謝辞 執筆の機会を頂きました腫瘍内科主任教授の角田卓也先生、学術会編集部の皆様に御礼を申し上げます。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス. がん登録・統計. 最新がん統計. 2021年02月10日. (2020年12月20日アクセス) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Ekwueme DU, Guy GP Jr, Rim SH, *et al.* Health and economic impact of breast cancer mortality in young women, 1970-2008. *Am J Prev Med.* 2014;**46**:71-79.
- 3) Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast.* 2017;**31**:46-50.
- 4) Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, *et al.* Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science.* 1985;**230**:1132-1139.
- 5) Semba K, Kamata N, Toyoshima K, *et al.* A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;**82**:6497-6501.
- 6) King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science.* 1985;**229**:974-976.
- 7) Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, *et al.* The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science.* 1986;**232**:1644-1646.
- 8) Davies C, Pan H, Godwin J, *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10

years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;**381**:805-816.

- 9) Goss PE, Ingle JN, Martino S, *et al.* A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;**349**:1793-1802.
- 10) Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, *et al.* MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017;**35**:2875-2884.
- 11) Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, *et al.* The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;**6**:116-124.
- 12) Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;**365**:1273-1283.
- 13) Verma S, Miles D, Gianni L, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;**367**:1783-1791.
- 14) Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;**382**:610-621.
- 15) Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, *et al.* Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;**380**:741-751.
- 16) 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.
- 17) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン治療編 2018年版. 東京: 金原出版; 2018.



鶴谷 純司
昭和大学先端がん治療研究所