

5 乳癌におけるトラスツヅマブ (ハーセプチン®) 療法

小山 諭・畠山 勝義

新潟大学大学院 消化器・一般外科

(主任：畠山勝義教授)

Trastuzumab (Herceptin®) Therapy in Breast Cancer

Yu KOYAMA and Katsuyoshi HATAKEYAMA

Division of Digestive and General Surgery,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.

(Director: Prof. Katsuyoshi HATAKEYAMA)

Abstract

The HER2 gene, which encodes the growth factor receptor HER2, is amplified and HER2 is overexpressed in 25 to 30 percent of breast cancers, increasing the aggressiveness of the tumor. Trastuzumab (Herceptin®), a recombinant monoclonal antibody against HER2 has been becoming a key drug for HER2-overexpressed breast cancer, moreover to be used in adjuvant and neoadjuvant settings.

Key words: Trastuzumab (Herceptin®), breast cancer, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, HER2/neu

はじめに

乳癌において様々な予後因子の存在が知られている。年齢, 腫瘍径, リンパ節転移, リンパ節転移個数, ホルモン受容体, 脈管侵襲, 腫瘍増殖因子など多くの因子が挙げられてきた。

その中でも HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type-2) 蛋白は erbB epidermal growth factor 受容体ファミリーに属し, 細胞内ドメインにチロシンキナーゼ活性を有する膜貫通型受容体であり, 細胞増殖調節に関わっている。

乳癌においては約 20 ~ 30 % の症例において HER2 過剰発現が認められ^{1) - 3)}, さらに HER2 発現正常に比し過剰発現例では生存期間が明らかに短縮していることから¹⁾ 予後因子としての重要性が認識された。

HER2 に対する分子標的治療

HER2 過剰発現が乳癌の予後に大きく関わっていることから, HER2 蛋白をターゲットとして分子標的治療の開発が進められた。HER 蛋白に対するモノクローナル抗体により, HER2 過剰発現

Reprint requests to: Yu KOYAMA
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院消化器・一般外科 小山 諭

を伴う乳癌細胞の増殖が抑制されることが *in vitro*, *in vivo* の実験系で確かめられた⁴⁾⁵⁾。

トラスツヅマブ (ハーセプチン[®]) は HER2 蛋白の細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体として開発された⁶⁾。ハーセプチン[®]は分子量 148kDa, 95%がヒト IgG1 由来であり, 抗原結合部位はマウス抗体由来の構造となっている。ヒト IgG 由来部分の比率が高いため異種蛋白としての免疫原性が低くなり, さらに抗体の Fc 部分がヒト由来であるため, 抗体依存性細胞障害作用などの IgG 抗体としての二次機能が保持されている⁷⁾。トラスツヅマブ (ハーセプチン[®]) による効果の主なメカニズムは抗体依存性細胞障害作用と直接的腫瘍増殖抑制作用の 2 つと考えられている⁷⁾。

本邦におけるハーセプチン[®]の適応は, 「HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌」とされ, HER2 過剰発現の検出には HER2 蛋白の免疫染色による同定や HER2 遺伝子増幅の両者が用いられるが, 近年ではそれぞれ専用の免疫染色キットや FISH (fluorescent in situ hybridization) キットが発売されており, 臨床で用いられている。

本邦での一般的投与方法は, 初回 4 mg/kg, 2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分かけて 1 週間間隔で点滴静注する方法である。

再発乳癌に対するトラスツヅマブ (ハーセプチン[®]) の効果

1. トラスツヅマブ (ハーセプチン[®]) 単剤

転移性乳癌に対するハーセプチン[®]単剤の第二相試験では, 前治療で 1 もしくは 2 レジメンの化学療法無効であった 222 例のうち抗腫瘍効果の評価が可能であった 231 例では, 初回量 4 mg/kg, 維持量 2 mg/kg の隔週投与で, 奏効率 (CR + PR) は 16%, 奏功期間の中央値は 9.1 ケ月であった⁸⁾。

一方, 前治療歴の無い転移性乳癌に対しハーセプチン[®]単剤を一次治療として用いた第二相試験が, 初回量 4 mg/kg・維持量 2 mg/kg の隔週投与と初回量 8 mg/kg・維持量 4 mg/kg の隔週投

与を比較して行われた⁹⁾。その結果では, 評価可能症例 114 例であり, 奏効率 (CR + PR) は 16%初回量 4 mg/kg・維持量 2 mg/kg 群では 24%, 初回量 8 mg/kg・維持量 4 mg/kg 群では 28%であり, 両群間で有意差を認めず, 全体の奏効率は 26%, 生存期間の中央値 24.4 ケ月であった。

これらの結果から転移性乳癌に対するハーセプチン[®]単剤の有効性は示されたが, *in vitro* の研究では抗 HER2 抗体と抗癌剤との併用による抗腫瘍効果の増強を認めていた¹⁰⁾¹¹⁾ ことから, ハーセプチン[®]単剤と抗癌剤の併用による臨床試験が行われた。

2. トラスツヅマブ (ハーセプチン[®]) と抗癌剤の併用

転移性乳癌においてはアンスラサイクリン+サイクロフォスファミド (AC, EC), アンスラサイクリン+サイクロフォスファミド+5-FU (CAF, CEF), 最近ではタキサン (ドセタキセル, パクリタキセル) などの抗癌剤点滴静注化学療法や, 近年ではゼローダによる内服による化学療法が行われてきた。これらにさらにハーセプチンを併用する臨床試験が行われてきている。ただし, ハーセプチン単剤の有害事象として心拍出率の低下があるため, アンスラサイクリンの中で心筋毒性の高いドキシソルビシンの併用は禁忌とされる。

近年, 乳癌に対する抗癌剤治療の中心となっているタキサン系薬剤との併用を見てみると, パクリタキセル (P) 単剤とパクリタキセル+ハーセプチン[®] (P + H) 併用の比較では, P 群では奏効率 17%, 奏功期間 (Time to progression: TTP) 3 ケ月, 全生存期間 17.9 ケ月であったのに対し, P + H 群では奏効率 49%, TTP 7.1 ケ月, 全生存期間 24.8 ケ月であり, 明らかにハーセプチン[®]併用の優位性が認められた¹²⁾¹³⁾。

また, ドセタキセル (D) 単剤とドセタキセル+ハーセプチン[®] (D + H) 併用の比較でも, D 群では奏効率 34%, TTP 5.7 ケ月, 全生存期間 22.1 ケ月であったのに対し, D + H 群では奏効率 61%, TTP 10.6 ケ月, 全生存期間 30.5 ケ月であ

り、やはり明らかにハーセプチン®併用の優位性が認められた¹⁴⁾。

ハーセプチン®とビノレルビン併用の臨床試験がいくつか行われているが、奏成功率は70～84%と高く、また、タキサンやアンスラサイクリンの前治療を行っている症例でも同程度の効果を認めており、併用の有用性が示されている¹⁵⁾。

また、近年では経口抗癌剤であるカペシタビンとハーセプチン®の併用の第2相試験も行われてきており50%程度の奏成功率であるが¹⁶⁾、これからの臨床試験の積み重ねにより、今後その有用性が明らかとなっていくことが期待される。

そ の 他

1. 術後補助療法

乳癌では、再発予防のために適応に応じて術後補助療法を行うことが多いが、大規模な前向き臨床試験としてHERA trial, NSABP-B31, NCCTG N9831, BCIRG 006, FinHER trialなどが行われている。2006年米国癌治療学会(ASCO)でのHERA trialの中間成績の報告では、HER2過剰発現乳癌の術後補助療法としてハーセプチン®を1年間用いることにより、3年の無病生存率が80.6%(対照群では74.3%)と有意に良好であった($p < 0.0001$)。前述の他の臨床試験の中間解析でも術後補助療法としてのハーセプチン®の優位性が示されてきており、近い将来にハーセプチン®を術後補助療法に用いることが標準となることが期待される。

2. 術前投与

乳癌では、乳房温存手術を行うことを目的に、術前化学療法を行い腫瘍の縮小化を目指すことが普及しつつある。その際にハーセプチン®も術前治療として用いる試みがなされてきている。2005年米国癌治療学会(ASCO)では抗癌剤との組み合わせによりハーセプチン®併用群でCR率66.7%(抗癌剤のみの群では25%)との報告もあり、今後、ハーセプチン®を術前療法に用いることも期待される。

終わりに

乳癌におけるトラスツズマブ(ハーセプチン®)療法についての概要を述べた。

文 献

- 1) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A and McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235: 177-182, 1987.
- 2) Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Hirota T, Tsugane S, Yamamoto H, Miyajima N, Toyoshima K, Yamamoto T, Yokota J, Yoshida T, Sakamoto H, Terada M and Sugimura T: Correlation between long-term survival in breast cancer patients and amplification of two putative oncogene-coamplification units: hst-1/int-2 and c-erbB-2/ear-1. *Cancer Res* 49: 3104-3108, 1989.
- 3) Watanabe T, Fukutomi T, Tsuda H, Adachi I, Nanasawa T, Yamamoto H and Abe K: Determination of c-erbB-2 protein in primary breast cancer tissue extract using an enzyme immunoassay. *Jpn J Cancer Res* 4: 1279-1286, 1993.
- 4) Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM and Ullrich A: p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 9: 1165-1172, 1989.
- 5) Lewis GD, Figari I, Fendly B, Wong WL, Carter P, Gorman C and Shepard HM: Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 37: 255-263, 1993.
- 6) Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, Rowland AM, Kotts C, Carver ME and Shepard HM: Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4285-4289, 1992.

- 7) 飯泉真二：トラスツマブの作用メカニズム. 乳腺疾患— state of arts. 別冊・医学のあゆみ. 伊藤良則, 戸井雅和 (編), 医歯薬出版, 東京, pp376 - 379, 2004.
- 8) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G and Slamon DJ: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti - HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 - overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17: 2639 - 2648, 1999.
- 9) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ and Press M: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first - line treatment of HER2 - overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 719 - 726, 2002.
- 10) Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim YM and Mendelsohn J: Recombinant humanized anti - HER2 antibody (Herceptin) enhances the anti - tumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 58: 2825 - 2831, 1998.
- 11) Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, Pegram MD, Howell SB and Slamon DJ: Antibody to HER - 2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 9: 1829 - 1838, 1994.
- 12) Slamon DJ, Leyland - Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J and Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783 - 792, 2001.
- 13) Baselga J: Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2 - positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology* 61: 14 - 21, 2001.
- 14) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana - Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K and Extra JM: 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.
- 15) Montemurro F, Valabrega G and Aglietta M: Trastuzumab - based combination therapy for breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 5: 81 - 96, 2004.
- 16) 徳田 裕：転移性乳癌に対するトラスツマブの有用性. 乳腺疾患— state of arts. 別冊・医学のあゆみ. 伊藤良則, 戸井雅和 (編), 医歯薬出版, 東京, pp380 - 382, 2004.