新薬紹介総説

抗腫瘍薬 ラパチニブトシル酸塩水和物 (タイケルブ[®]錠) の薬理作用と臨床効果

新井 裕幸¹⁾, 八巻 麻美²⁾, 西村祐一郎³⁾

要約: 上皮増殖因子受容体 (EGFR/HER/ErbB) は EGFR (HER1/ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) および HER4 (ErbB4) に分類されている。ラパチニブトシル酸塩水和物 (タイケルブ[®], 以下, ラパチニブ) は 4-アニリノキナゾリン構造を有する新規の EGFR および HER2 阻害薬であり, 低分子の経口投与可能な化合物である。ラパチニブは HER2 を過剰発現している BT474 ヒト乳管癌細胞の増殖を *in vitro* および *in vivo* において抑制し, 各種乳癌細胞において, ラパチニブの腫瘍増殖抑制作用の効力は HER2 の発現レベルと相関する。ラパチニブは EGFR および HER2 を介したシグナル伝達経路の下流に位置する Akt および extracellular signal regulated kinase (Erk) のリン酸化を抑制し, 細胞内シグナル伝達を阻害する。また, 乳癌細胞においてサバイビンの発現を低下させ, アポトーシスを誘導し, 変異型 HER2 である p95HER2 に対しても阻害作用を示す。ラパチニブの臨床開発は 2001 年より米国にて開始され, EGFR もしくは HER2 の過剰発現が確認されている乳癌を含む種々の癌腫に対する有効性および安全性の検討がなされている。2006 年に New England Journal of Medicine に発表された海外第Ⅲ相試験の成績により, HER2 過剰発現を示す転移性乳癌に対するラパチニブとカペシタビンの併用療法の有用性が示され, ラパチニブは 2007 年 3 月に米国にて全世界で最初に承認された。本邦においても 2009 年 4 月に「HER2 過剰発現が確認された手術不能または再発乳癌」を効能・効果として承認され, アントラサイクリン系薬剤, タキサン系薬剤およびトラスツズマブ治療後の患者に対する二次治療として臨床使用が可能となった。なお, 二次治療に加えて一次

治療, 術前・術後補助化学療法においてもさらなる有効性および安全性の検討が進められている。2010 年 1 月には, ホルモン受容体陽性, HER2 過剰発現を示す閉経後転移性乳癌患者に対するラパチニブとレトロゾールの併用療法が一次治療として米国にて承認され, また, 他の抗悪性腫瘍薬との併用療法による一次治療および術前・術後補助化学療法における大規模な国際共同臨床試験が進行中である。このように, ラパチニブは HER2 過剰発現を示す乳癌患者に対する分子標的治療薬を主体とした治療戦略の中で Key Drug に位置付けられる新規治療薬として期待される。

はじめに

上皮増殖因子受容体 (EGFR/HER/ErbB) は EGFR (HER1/ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) および HER4 (ErbB4) に分類されている。乳癌を含む種々の癌において EGFR および HER2 の過剰発現が確認されている。乳癌患者の 25 ~ 30% において認められる HER2 の過剰発現は予後不良因子であり (1), 癌の進行, 術後の再発率, 生存期間に影響を及ぼす (2-4)。

ラパチニブは GlaxoSmithKline 社が開発した 4-アニリノキナゾリン骨格を有し, EGFR および HER2 の両者のチロシンキナーゼに対して強力かつ選択的な可逆的阻害作用を有する経口投与可能な新規の抗悪性腫瘍薬である (図 1)。

ラパチニブの臨床開発は 2001 年に米国にて開始され, EGFR もしくは HER2 の過剰発現が確認されている癌腫に対して単独療法ならびに他の抗悪性腫瘍薬との併用療法による有効性および安全性の検討が進められている。HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌を

キーワード: ラパチニブ, 上皮増殖因子受容体, EGFR/HER2 阻害薬, 乳癌, 分子標的抗腫瘍薬

グラクソ・スミスクライン株式会社 (〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15)

¹⁾ 開発本部 前臨床開発部, ²⁾ コマーシャル統括 オンコロジーマーケティング部, ³⁾ 開発本部 臨床開発第 4 部
E-mail: hiroyuki.2.arai@gsk.com (新井), mami.2.yamaki@gsk.com (八巻), yuichiro.2.nishimura@gsk.com (西村)

原稿受領日: 2010 年 6 月 1 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological profiles and clinical effects of lapatinib tosylate (Tykerb[®])

Author: Hiroyuki Arai, Mami Yamaki, Yuichiro Nishimura

対象として実施された海外第Ⅲ相試験では、ラパチニブとカペシタビンの併用療法によりカペシタビン単独療法に比較して統計学的に有意な無増悪期間の延長が示され、ラパチニブとカペシタビンの併用療法の有用性が確認された(5)。この成績により、2007年3月に米国にてHER2過剰発現を示す転移性乳癌に対するカペシタビンとの併用療法として全世界で最初に承認された。また、2009年3月現在、欧州連合(27加盟国)、オーストラリア、スイス、韓国など、74の国と地域で承認されている。

一方、本邦では2002年より臨床試験が開始され、ラパチニブ単独療法または他の抗悪性腫瘍薬との併用療法において日本人を対象とした検討が試みられている。ラパチニブとカペシタビンの併用療法は、2007年より実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験において検討され、2009年4月には「HER2過剰発現が確認された手術不能または再発乳癌」を効能・効果として承認されている。なお、国内での使用経験が限られていることから、承認条件として、一定数の症例データが集積されるまでの全例使用成績調査が課せられており、重大な副作用として報告されている肝機能障害、間質性肺疾患、心障害、下痢およびQT間隔延長等の副作用に対しては、使用時に十分な注意が必要となる。

このように、ラパチニブの臨床使用が可能となり、HER2過剰発現を示す転移性乳癌治療における二次治療としての貢献が望まれる。また、2010年1月にはホルモン受容体陽性、HER2過剰発現を示す閉経後転移性乳癌患者に対するラパチニブとレトロゾールの併用療法による一次治療として米国にて承認され、活発な開発が展開されている。他の抗悪性腫瘍薬との併用療法による一次治療および術前・術後補助化学療法にお

ける大規模な国際共同臨床試験にて有効性および安全性の検証成績が示されることにより、HER2陽性乳癌患者に対して長期的な治療戦略の中でラパチニブが大きく貢献できる新規治療薬へと成長することが期待される。

1. 薬理作用

1) 作用機序

ラパチニブ(図1)はEGFR(ErbB1, IC_{50} : 10.8 nM)およびHER2(ErbB2, IC_{50} : 9.2 nM)のキナーゼを選択的に阻害し、その他のキナーゼに対する作用は弱いまたはほとんどない(6)。ラパチニブのEGFRおよびHER2との結合は可逆的であり、ラパチニブ/EGFR結合複合体からのラパチニブの解離速度は他のEGFR阻害薬(解離半減期: 10分以下)と比較して遅い(解離半減期: 300分)(7)。EGFRとラパチニブの複合体の結晶構造解析において、ラパチニブはアデノシン三リン酸(ATP)結合部位に結合し(図2)、閉鎖的な特有のコンフォメーションを形成する(図3)ことが示されており、この特有のコンフォメーションがラパチニブの解離速度の遅さと関係している(7)。また、構造活性相関の検討により、ラパチニブのHER2阻害作用と置換基との関連などが明らかとなっている(図4)(8)。

ラパチニブはBT474ヒト乳管癌細胞およびHN5ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞において、EGFRおよびHER2の自己リン酸化反応を阻害し(表1)、シグナル伝達経路の下流に位置するAktおよびextracellular signal regulated kinase(Erk)のリン酸化を阻害する(6,9)。また、ラパチニブはBT474ヒト乳管癌細胞において、サバイビンの発現を低下させ、アネキシンV

図1 ラパチニブの構造式

表1 ラパチニブの腫瘍細胞におけるEGFRおよびHER2チロシン自己リン酸化阻害作用

腫瘍細胞	酵素	チロシンリン酸化阻害作用 (IC_{50} 値, μ M)
BT474 ヒト乳管癌細胞	EGFR (ErbB1)	0.17 ± 0.03
	HER2 (ErbB2)	0.08 ± 0.02
HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞	EGFR (ErbB1)	0.21 ± 0.06
	HER2 (ErbB2)	0.06 ± 0.03

平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=4), (文献6より改変)

陽性細胞数を増加させたことから、アポトーシスを誘導することが示されている(10)。

これらのことから、ラパチニブはEGFRおよび

HER2を阻害することにより、腫瘍増殖シグナルの伝達を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を発現すると考えられる(図5)。

図2 EGFRのATP結合部位におけるラパチニブの結晶構造
(文献7より改変) 紫：ラパチニブ、点線：水素結合

図3 ラパチニブおよび OSI-774 のEGFR との複合体の結晶構造の比較(文献7より改変)

黄：ラパチニブ、赤：ラパチニブと結合した際のEGFRの構造、緑：OSI-774と結合した際のEGFRの構造、CT：カルボキシル基末端テール

図4 キナゾリン骨格を有する化合物の構造活性相関
(文献8より改変)

図5 ラパチニブの作用機序

2) 抗腫瘍効果

① In vitro での検討

61種類の各種ヒト腫瘍細胞を用いた in vitro のパネル試験において、ラパチニブは各種腫瘍細胞の増殖を抑制した(11). EGFRを過剰発現しているHN5ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞 (IC_{50} : 0.029 μ M), また, HER2を過剰発現しているBT474ヒト乳管癌細胞 (IC_{50} : 0.025 μ M), SKBr3ヒト乳癌細胞 (IC_{50} : 0.032 μ M) およびNCI-N87ヒト胃癌細胞 (IC_{50} : 0.028 μ M) は他の腫瘍細胞に比べラパチニブに対して特に高い感受性を示した(11). この61種類の各種ヒト腫瘍細胞において、ラパチニブの効力 (IC_{50}) は標的分子であるEGFRおよびHER2の両方の発現レベルと関連していた(多重回帰分析, $r^2 = 0.75$, 根平均二乗誤差 = 1.04)(11). 一方, EGFRおよびHER2の発現レベルの異なる22種類のヒト乳癌細胞を用いた検討では, ラパチニブの増殖抑制作用の効力とHER2の発現レベルとの間に相関性が示されたが ($r = -0.61$, $P = 0.005$), EGFRの発現レベルとの間には相関性は認められなかった(図6, $r = 0.05$, $P = 0.838$)(12). これらの結果から, 乳癌以外の各種腫瘍細胞に対する増殖抑制作用の効力はEGFRまたはHER2の両方の発現レベルと関連しているが, 乳癌細胞についてはラパチニブの増殖抑制作用の効力はHER2の発現レベルのみと関連していると考えられる. 効力と標的分子のタンパク発現との関連性の解析は, 有効性が期待できる患者を選定するうえで重要な役割を有している.

② In vivo での検討

BT474ヒト乳管癌細胞またはHN5ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて, ラパチニブは30または100 mg/kgの反復経口投与により腫瘍増殖を抑制し(6), EGFRおよびHER2のチロシン自己リン酸化を阻害した(13).

この成績は, in vivo におけるラパチニブの抗腫瘍効果が, 腫瘍組織におけるEGFRおよびHER2のチロシン自己リン酸化の阻害を介して発現することを示唆している.

3) 他剤耐性腫瘍に対する効果

① p95HER2 発現乳癌に対する効果

ラパチニブの標的分子であるHER2には細胞外ドメインが切断されたp95HER2の存在が知られており, p95HER2の発現は乳癌患者における予後不良因子であることが知られている(14). p95HER2が生じるメカニズムは十分に解明されていないが, タンパク質分解システムによる細胞外ドメインの切断(15), 翻訳過程における選択的イニシエーション(16) および選択的プロセッシング(17) による可能性がある. HER2に対するヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブは細胞外ドメインに結合するため, p95HER2の自己リン酸化を阻害しない(9). ラパチニブは乳癌細胞株において, 1 μ Mでp95HER2の自己リン酸化を阻害し(9), p95HER2を発現している乳癌を移植した担癌マウスにおいて, 100 mg/kgの1日2回計5回投与(9) および100 mg/kgの1日1回18日間投与(18) により, それぞれp95HER2の自己リン酸化および腫瘍の増殖を抑制した.

これらの報告から, ラパチニブはp95HER2を発現したトラスツズマブ抵抗性乳癌に効果を示すことが期待できる.

② Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) 欠損乳癌に対する効果

PTENはホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(P13K)の機能を抑制し, Aktの活性化を抑制する. PTENの欠損はAktの過剰な活性化を引き起こし, 腫瘍増殖シグナルを促進させる(19). トラスツズマブの腫瘍増殖抑制作用はPTENの活性化を介しており,

図6 ラパチニブの効力と乳癌細胞におけるHER2の発現レベルの相関
(文献12より改変) 試験はduplicateで2~3回実施

PTEN の欠損はトラスツズマブに対する抵抗性の要因のひとつである(19). BT474 および Au565 ヒト乳癌細胞株において、PTEN のノックダウンはラパチニブ ($0.5 \sim 1 \mu\text{M}$) のアポトーシス誘導作用に影響を及ぼさず、ラパチニブの効果は PTEN のレベルに影響を受けなかった(20).

このように、ラパチニブは PTEN を欠損したトラスツズマブ抵抗性乳癌にも効果を示すと考えられる.

③インスリン様増殖因子-1 受容体 (IGF-1R) を介したシグナルが増強した乳癌に対する効果

IGF-1R を介したシグナルは HER (ErbB) を介したシグナルとクロストークしていることが知られている(21). ラパチニブは SKBR3 乳癌細胞株から樹立した、IGF-1R のシグナルが増強しているトラスツズマブに抵抗性を示す乳癌細胞株 (pool 2, clone 3 および clone 4 細胞株) の増殖を抑制し、pool 2 細胞株において、HER2 のリン酸化だけではなく、IGF-1R のリン酸化も阻害した(22).

これらの知見から、ラパチニブは IGF-1R を介したシグナルが増強したトラスツズマブ抵抗性乳癌にも効果を示すことが期待される.

④ EGFR を介したシグナルが増強した乳癌に対する効果

EGFR を介したシグナルの増強は、選択的 HER2 阻害薬に対する抵抗性獲得機序のひとつと考えられている. HER2 を過剰発現している BT474 ヒト乳癌細胞株から樹立したトラスツズマブに抵抗性を獲得した細胞株 (HR5 および HR6 細胞株) において、EGFR のリン酸化レベルの増加が認められており、ラパチニブ ($0.5 \mu\text{M}$), ゲフィチニブ ($1 \mu\text{M}$), エルロチニブ ($1 \mu\text{M}$) など EGFR 阻害作用を有する薬物は HR5 および HR6 細胞株の増殖を抑制した(23).

この報告より、HER2 から EGFR へシグナル伝達的主流がシフトしたトラスツズマブ抵抗性乳癌に対してもラパチニブは効果を示すと考えられる.

4) 脳転移抑制作用

乳癌は脳への転移の頻度が高く、癌治療において転移を抑制することは大きな課題である. MDA-MB-231-BR ヒト乳癌細胞を移植したマウスにおいて、ラパチニブは 30 または 100 mg/kg の 1 日 2 回 24 日間投与により、乳癌細胞の脳への転移を抑制した (図 7) (24). ラパチニブの脳転移抑制作用は、本薬の付加価値のひとつに挙げられる.

5) 効果予測因子

前述のとおり、ラパチニブの乳癌に対する効果は HER2 の発現レベルと相関しており、HER2 の発現レ

ベルはラパチニブの効果予測因子である(12). また、乳癌において頻度は低いものの HER2 遺伝子の変異も認められている(25). ラパチニブはチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に発現させた変異型 HER2 である HER2 YVMA および HER2 G776VinsC の自己リン酸化反応に対してほとんど抑制作用を示さなかったが、HER2 H878Y ($\text{IC}_{50}: 26 \text{ nM}$) および HER2 V659E ($\text{IC}_{50}: 47 \text{ nM}$) の点変異を有する HER2 に対しては、野生型 HER2 ($\text{IC}_{50}: 87 \text{ nM}$) と比較して強い抑制作用を示した(26). このことから、HER2 の変異はラパチニブの HER2 への結合および結合部位からの解離に影響を及ぼす可能性が考えられ、今後、乳癌患者における HER2 の変異の種類と頻度の詳細な解析が期待される.

なお、EGFR の変異は EGFR 阻害薬への感受性に影響することが知られている(26). ラパチニブは CHO 細胞に発現させた変異型 EGFR である EGFR T790M の自己リン酸化反応に対してほとんど抑制作用を示さず、EGFR del15 ($\text{IC}_{50}: 361 \text{ nM}$) および EGFR del18 ($\text{IC}_{50}: 155 \text{ nM}$) の自己リン酸化反応に対する抑制作用も弱かった. 一方、点変異を有する EGFR L858R ($\text{IC}_{50}: 24 \text{ nM}$) の自己リン酸化反応に対しては、野生型 EGFR ($\text{IC}_{50}: 22 \text{ nM}$) と同程度の抑制作用を示し、また、EGFR G719C ($\text{IC}_{50}: <14 \text{ nM}$), EGFR G719S ($\text{IC}_{50}: <14 \text{ nM}$) および EGFR L861Q ($\text{IC}_{50}: <14 \text{ nM}$) に対しては野生型よりも強い抑制作用を示した(26).

さらに、各種腫瘍細胞のラパチニブに対する感受性と DNA のコピー数変異 (欠失および増幅) との関連性の解析において、9 種類のゲノム領域の DNA コピー数変異がラパチニブに対する感受性と関連しており (図 8) (27). これらの変異はラパチニブの効果予測因子となる可能性がある.

6) 遺伝子発現に及ぼす影響

乳癌細胞 (BT474 および SKBr3 細胞株) において、ラパチニブは Akt を介したシグナル伝達に関与している AKT1, MAPK9, HSPCA, IRAK1 および CCND1 遺伝子の転写に対するダウンレギュレーションを誘発し、このダウンレギュレーションの程度がラパチニブの有効性と関連していることが示唆されている(28). また、ラパチニブはエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体および細胞周期調節因子などの遺伝子の発現を調節することが確認されている(28). これらの有効性と連動する因子の解析は、ラパチニブの反応性を評価するうえで有用な情報となり得る.

図7 マウスにおけるMDA-MB-231-BRヒト乳癌細胞の脳転移に対するラパチニブの抑制作用 (文献24より改変)

ラパチニブ 30, 100 mg/kg または媒体を1日2回24日間経口投与, n=22-26. 媒体: 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース-0.1%Tween 80 溶液

図8 ラパチニブに対する感受性と関連している遺伝子 (文献27より改変)

7) エストロゲン受容体 (ER) を介したシグナル伝達とのクロストーク

ERを介したシグナル伝達は、HERを介したシグナルとクロストークしていることが示唆されている(29)。タモキシフェン抵抗性の乳癌細胞 (MCF-7^{PR}細胞株) において、ラパチニブ (5 ~ 10 μ M) はERの転写活性を低下させ、アポトーシスを誘導する(30)。ラパチニブとタモキシフェンの併用は、アポトーシス誘導作用およびER転写活性抑制作用を高め、タモキシフェン抵抗性の乳癌細胞 (MCF-TAMR細胞株) を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍増殖を抑制する(30)。

このように、乳癌の治療においてラパチニブとER阻害薬との併用は有用な選択肢のひとつになり得る。

8) トラスツズマブとの併用効果

SKBR3またはMCF7-HER2ヒト乳癌細胞において、ラパチニブはHER2のリン酸化およびユビキチン化を阻害し、二量体化された不活性型のHER2を蓄積させ

る(31)。一方、トラスツズマブはHER2のユビキチン化を増加させることにより、HER2の分解を促進させる(31)。このことから、トラスツズマブ単独の場合、ユビキチン化を増加させる作用により抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) を介した細胞毒性は減弱する可能性が考えられる。これに対し、ラパチニブとトラスツズマブを併用すると、トラスツズマブによるHER2のユビキチン化の増加とHER2の分解はラパチニブにより抑制され、ADCCを介した細胞毒性は増強される(31)。また、HER2を過剰発現しているBT474ヒト乳管癌細胞において、ラパチニブとトラスツズマブの併用により、アポトーシス抑制因子であるサバイビンの発現低下作用が増強され、アポトーシスの誘導は相乗的に高まる(10)。

このように、乳癌の治療においてラパチニブとトラスツズマブとの併用は有用な選択肢のひとつに挙げられる。

2. 臨床試験成績

1) ラパチニブとカペシタビンの併用療法における推奨用量

ラパチニブの 1200 mg（カペシタビンとの併用時の予定臨床用量に近い）を日本人固形癌患者に単回経口投与した際の血漿中ラパチニブの C_{max} 平均値は 1027 ng/mL であり (32), マウス異種移植モデルで腫瘍増殖抑制作用を発現する際の血漿中濃度である約 1282～1667 ng/mL と同程度であることから (13), ラパチニブは乳癌患者に対して治療効果を示す可能性が考えられた。

カペシタビンは、体内で代謝されて 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) となり、その後腫瘍組織中のチミジンホスホリラーゼにより 5-fluorouracil (5-FU) に変換され、チミジル酸合成を抑制することにより抗腫瘍効果を示す経口プロドラッグである。カペシタビンは、HER2 過剰発現が認められた転移性乳癌患者に対しては、通常、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブによる治療後に使用される。また、*in vitro* において、HER2 過剰発現が認められる乳癌細胞系および HER2 過剰発現が認められない乳癌細胞系のいずれにおいても、カペシタビンと HER2 阻害薬の併用療法は、相乗効果を発揮し得ることが示唆されている (33)。このような効果が発揮される要因として、ラパチニブのようなチロシンキナーゼ阻害薬は、チミジル酸合成におけるチミジル酸シンターゼの発現と活性を抑制することが考えられ、この抑制はフルオロピリミジンの細胞毒性を増強する機序でもある (33-35)。さらに、HER2 過剰発現を示す転移性乳癌患者に対するトラスツズマブとカペシタビンの併用療法は臨床での効果が認められている (36)。

ラパチニブとカペシタビンの併用療法については、海外で実施された第 I 相試験にて 4 用量段階が検討され、その結果、至適レジメンとしてラパチニブ 1250 mg 1 日 1 回連日経口投与とカペシタビン 1000 mg/m² を 1 日 2 回 2 週間連日投与後、1 週間休薬を行う 3 週間のサイクルを 1 サイクルとして繰り返す用法・用量が決定された (13)。

2) 転移性乳癌に対する二次治療

① ラパチニブとカペシタビンの併用療法による有効性および安全性

ラパチニブとカペシタビンの併用療法における有効性および安全性をカペシタビン単独療法と比較検討することを目的として、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブによる前治療歴が

ある HER2 過剰発現の転移性乳癌患者を対象として海外第 III 相試験が実施された (37)。本試験の結果、ラパチニブとカペシタビンの併用療法においてカペシタビン単独療法に比較して無増悪期間の統計学的に有意な延長が示された。無増悪期間（中央値）はラパチニブとカペシタビンの併用療法では 6.2 ヶ月、カペシタビン単独療法では 4.3 ヶ月、ハザード比はカペシタビン単独療法に対して 0.57 (95% 信頼区間: 0.43～0.77, Log-rank 検定 $P=0.00013$) であり、カペシタビンにラパチニブを併用することにより再発リスクが顕著に低下した (図 9)。このように、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブによる治療後の HER2 過剰発現が認められた転移性乳癌患者に対してラパチニブとカペシタビンの併用療法が有用であることが示された。

ラパチニブとカペシタビンの併用療法における主な副作用は、下痢 98 例 (60%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 80 例 (49%)、悪心 72 例 (44%)、発疹 45 例 (27%)、嘔吐 43 例 (26%)、疲労 29 例 (18%) であり、ラパチニブとカペシタビンの併用療法でカペシタビン単独療法に比べて高頻度に見られた主な副作用は下痢および発疹であった。しかしながら、ラパチニブとカペシタビンの併用療法における下痢および発疹は、その多くが NCI CTCAE v3.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) に基づくグレード 1 または 2 であり、忍容可能な安全性プロファイルであった (図 10)。

② ラパチニブ単独療法における有効性

進行性または転移性乳癌患者に対する 1 日 1 回 1500 mg の連日投与による有効性および安全性の検討を目的とした試験が国内外で実施されている。本邦では 2 試験が実施され、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブによる治療後の HER2 過剰発現を示す患者とアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤による治療後の HER2 過剰発現が認められない患者における有効性および安全性が検討された (38)。この 2 試験では、トラスツズマブを含む標準治療後の HER2 過剰発現を示す進行性または転移性乳癌患者 (n=100) において約 19% の Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に基づく奏効率が得られており、さらに HER2 受容体の免疫組織化学染色法 (IHC 法) による発現状態と無増悪期間の検討では、IHC 法による発現状態と無増悪期間に相関がみられており、HER2 受容体タンパク質の高発現患者においてより高い効果が期待できることが示唆された。

図9 無増悪期間のカプラン・マイヤー曲線

図10 ラパチニブとカペシタビンの併用療法による主な副作用

NCI CTCAE v3.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) に基づく Grade, *: 手掌・足底発赤知覚不全症候群

一方、海外においてもラパチニブ単独療法による第Ⅱ相試験が2試験実施され、RECISTに基づく奏効率は1.4%および5.1%であり、国内の第Ⅱ相試験と比較して海外第Ⅱ相試験では低い奏効率であった(39, 40)。このような国内外のラパチニブ単独療法による抗腫瘍効果の差異については、腫瘍組織を用いた種々のバイオマーカーに関する検討が進められており、これらの差異に関連する要因の解明が望まれる。

③ラパチニブとトラスツズマブの併用療法による有効性

ラパチニブ1日1回1000 mgの連日投与とトラスツズマブ週1回投与(初回投与量4 mg/kg, 2回目以降2 mg/kg)の併用療法における有効性および安全性をラパチニブ1日1回1500 mgの連日単独療法と比較検討することを目的とし、トラスツズマブによる前治療歴があるHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象として海外第Ⅲ相試験が実施された(41)。本試験の結果、ラパチニブとトラスツズマブの併用療法においてラパチニブ単独療法に比較して無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が示された。無増悪生存期間(中央

値)はラパチニブとトラスツズマブの併用療法では12.0週、ラパチニブ単独療法では8.1週、ハザード比はラパチニブ単独療法に対して0.73(95%信頼区間: 0.57 ~ 0.93, Log-rank検定 $P=0.008$)であった。本試験成績から、ラパチニブとトラスツズマブの併用療法は、HER2過剰発現の転移性乳癌の治療における有用な選択肢として期待される。

3) 乳癌脳転移患者に対する有効性

乳癌を原発巣とした脳転移患者を対象として、ラパチニブ750 mgを1日2回投与した際の中枢神経領域における抗腫瘍効果の検討を目的とした試験が実施された(42)。この試験では、RECISTに基づく評価として脳転移患者39例中1例に奏効例が認められ、腫瘍の体積評価では34例中3例に30%以上の縮小が認められている。

さらに、トラスツズマブ投与および脳転移病変への放射線療法施行後、脳に進行または再発病変を認めたHER2陽性乳癌患者242例に対してラパチニブ単独療法における第Ⅱ相試験が実施された(43)。本試験では

ラパチニブ単独療法として750 mgが1日2回(1500 mg/日)連日投与された結果、脳転移病変に対する有効性評価結果としてPartial Response (PR: 全脳転移病巣の体積が50%以上縮小し、かつ中枢神経以外の病変の進行または新病変を認めず、ステロイド製剤の使用量増加ならびに神経学的徴候・症状の悪化を認めない場合と定義)が6%、Stable Disease (SD)が37%の患者にみられ、また脳転移巣の体積が20%以上縮小した患者が21%認められた。

当該試験の延長試験として、脳転移病変にComplete Response (CR)、PRまたはSDが得られたものの、他の病変に増悪が認められた患者に対してラパチニブと他の化学療法剤との併用を可とする選択肢が設けられていた。試験開始後の改訂により、ラパチニブ単独投与後に脳転移病変に増悪を認めた患者に対しては、ラパチニブとカペシタビンの併用療法の投与が選択可能とされ、50名の患者に実施された。延長試験では、50%以上の脳転移病変の体積縮小が22%の患者にみられ、20%以上の脳転移病変の体積縮小については40%の患者にみられた。脳転移巣の体積縮小が認められた患者におけるカペシタビンの併用後の無増悪生存期間(PFS)中央値は、50%以上の脳転移巣の体積縮小が認められた患者で6.2ヵ月、20%以上の脳転移巣の体積縮小では4.6ヵ月であり、より大きな体積縮小がみられた患者では良好な無増悪生存期間が得られることが示唆された。以上より、トラスツズマブによる治療後に高頻度に発現し、臨床現場で大きな課題としてクローズアップされている脳転移患者の治療戦略において、ラパチニブ単独療法およびラパチニブとカペシタビンの併用療法は重要な選択肢となり得る。

4) 進行性または転移性乳癌患者に対する一次治療としての有効性

①アロマターゼ阻害薬との併用療法

ホルモン受容体陽性、閉経後の転移性乳癌患者を対象として、アロマターゼ阻害薬(レトロゾール)とラパチニブの併用療法による有効性及び安全性の検討を目的とした海外第Ⅲ相試験が検討された。ラパチニブとレトロゾールの併用療法としてラパチニブ1500 mg、レトロゾール2.5 mgの投与、レトロゾール単独療法としてレトロゾール2.5 mgの投与が検討された(44)。ホルモン受容体陽性およびHER2陽性乳癌患者219例を対象とした本試験の主解析では、PFSの中央値はレトロゾール併用療法8.2ヵ月、レトロゾール単独療法3ヵ月、ハザード比はレトロゾール単独療法に対して0.71(95%信頼区間: 0.53～0.96, Log-rank検定 $P=0.019$)であり、レトロゾール単独療法に比較し

てラパチニブとレトロゾール併用療法により有意なPFSの延長が示された。

②タキサン系薬剤との併用療法

HER2過剰発現が確認された患者を含む乳癌患者を対象としたパクリタキセルとの併用療法は、パクリタキセルの3週1回投与法ならびに週1回投与法とラパチニブの併用療法について検討されている。

パクリタキセル175 mg/m²、3週1回投与との併用における海外第Ⅲ相試験では、HER2陰性または発現状態が不明の乳癌患者を対象として、ラパチニブとパクリタキセルの併用が検討されている。登録された579例を対象とした主解析ではラパチニブの上乗せ効果は認められなかったが(TTP中央値: 併用療法29.0週、パクリタキセル単独22.9週; ハザード比= 0.87, 95%信頼区間0.72～1.05, Log-rank検定 $P=0.142$)、HER2陽性乳癌患者86例を対象とした解析において、ラパチニブとパクリタキセル併用療法ではパクリタキセル単独療法に比較して無増悪期間(TTP)の有意な延長が示された(45)。HER2陽性乳癌患者においては、TTP中央値は併用療法で36.4週、単独療法で25.1週、ハザード比はパクリタキセル単独に対して0.53(95%信頼区間: 0.31～0.89, Log-rank検定 $P=0.05$)であり、パクリタキセル3週1回投与法にラパチニブを併用することにより、再発リスクが顕著に低下することが明らかとなった。

HER2陽性乳癌患者を対象として、パクリタキセル80 mg/m²週1回投与法にラパチニブ1500 mg1日1回またはプラセボを併用する比較試験、ならびにラパチニブ1250 mg1日1回またはトラスツズマブ(初回投与量4 mg/kg、2回目以降2 mg/kg)とパクリタキセル80 mg/m²週1回またはドセタキセル75 mg/m²、3週1回のいずれかによる併用療法を比較する試験が実施されている(46)。これらの試験は実施中であり、一次治療としてのラパチニブとタキサン系薬剤の併用療法による有効性に関する検証成績が望まれる。

5) 術前・術後補助化学療法としての有効性

術前・術後補助化学療法としてのラパチニブの有効性及び安全性を検討する大規模な国際臨床試験が実施されている。術前補助化学療法における試験(Neo-ALTTO試験)では、ラパチニブ単独、トラスツズマブ単独、ならびにこれら2剤の併用による治療効果が病理学的完全奏効を腫瘍評価項目として検討されている(46)。術後補助化学療法における試験(ALTTO試験)では、ラパチニブ単独、トラスツズマブ単独、これら2剤の同時併用ならびにトラスツズマブとラパチニブの逐次投与からなる4群において無病生存期間を腫瘍

評価項目として検討されている(46)。これらの臨床試験により、ラパチニブの術前・術後補助化学療法としての成績が示されるとともに、トラスツズマブを含むHER2を標的とした分子標的治療の長期的戦略を検討するうえで有用なエビデンスが得られることが期待される。

おわりに

「HER2 過剰発現が確認された手術不能または再発乳癌」に対する治療薬として、ラパチニブが本邦で承認されたことにより、トラスツズマブ既治療患者に対する新たな治療選択肢が提供された。ラパチニブは、再発乳癌に対する一次治療ならびに乳癌の術前・術後補助化学療法に対する有効性および安全性を検討する目的で大規模な国際共同臨床試験が実施されており、乳癌の長期的な治療戦略における貢献が将来期待される新規治療薬である。また、胃癌や頭頸部癌などの他の癌腫に対しても第Ⅲ相臨床試験が現在進行中であり、癌治療におけるラパチニブへの期待は一層高まりつつある。

抗腫瘍薬の創薬に際しては、癌細胞固有のより精細で特異的な因子をターゲットとしており、臨床的有効性を示すためにトランスレーショナルリサーチのさらなる充実やエンリッチメントアプローチなど新規な方法論が求められる(47)。今後、癌治療に望まれている個別化医療（personalized medicine）に道を開くものとして、ラパチニブの市場での成長が望まれる。

注）本稿にはラパチニブ（販売名：タイケルブ[®]）の国内承認内容と異なる内容を含む。

本邦において本剤の承認された用法・用量：

「カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250 mgを1日1回、食事の1時間以上前または食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」

文 献

- 1) Meric F, et al. J Am Coll Surg. 2002;194:488-501.
- 2) Press MF, et al. Cancer Res. 1993;53:4960-4970.
- 3) Slamon DJ, et al. Science. 1987;235:177-182.
- 4) Ross JS, et al. Stem Cells. 1998;16:413-428.
- 5) Geyer CE, et al. N Engl J Med. 2006;355:2733-2743.
- 6) Rusnak DW, et al. Mol Cancer Ther. 2001;1:85-94.
- 7) Wood ER, et al. Cancer Res. 2004;64:6652-6659.
- 8) Lackey KE. Curr Topic Med Chem. 2006;6:435-460.
- 9) Xia W, et al. Oncogene. 2004;23:646-653.
- 10) Xia W, et al. Oncogene. 2005;24:6213-6221.
- 11) Rusnak DW, et al. Cell Prolif. 2007;40:580-594.
- 12) Konecny GE, et al. Cancer Res. 2006;66:1630-1639.
- 13) タイケルブ錠 250 mg 製造販売申請書添付資料第2部; 2009.
- 14) Christianson TA, et al. Cancer Res. 1998;58:5123-5129.
- 15) Codony-Servat J, et al. Cancer Res. 1999;59:1196-1201.
- 16) Anido J, et al. EMBO J. 2006;25:3234-3244.
- 17) Scott GK, et al. Mol Cell Biol. 1993;13:2247-2257.
- 18) Scaltriti M, et al. J Natl Cancer Inst. 2007;99:628-638.
- 19) Nagata Y, et al. Cancer Cell. 2004;6:117-127.
- 20) Xia W, et al. Cancer Res. 2007;67:1170-1175.
- 21) Jin Q, et al. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2008;13:485-498.
- 22) Nahta R, et al. Mol Cancer Ther. 2007;6:667-674.
- 23) Ritter CA, et al. Clin Cancer Res. 2007;13:4909-4919.
- 24) Gril B, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1092-1103.
- 25) Lee JW, et al. Clin Cancer Res. 2006;12:57-61.
- 26) Gilmer TM, et al. Cancer Res. 2008;68:571-579.
- 27) Greshock J, et al. Mol Cancer Ther. 2008;7:935-943.
- 28) Hegde PS, et al. Mol Cancer Ther. 2007;6:1629-1640.
- 29) Schiff R, et al. Clin Cancer Res. 2004;10:331s-336s.
- 30) Chu I, et al. Cancer Res. 2005;65:18-25.
- 31) Scaltriti M, et al. Oncogene. 2009;28:803-814.
- 32) Nakagawa K, et al. Jpn J Clin Oncol. 2009;39:116-123.
- 33) Budman DR, et al. Anti-Cancer Drugs. 2006;17:921-928.
- 34) Magné N, et al. Clin Cancer Res. 2003;9:4735-4742.
- 35) Longley DB, et al. Nat Rev Cancer. 2003;3:330-338.
- 36) Bangemann N, et al. Ann Oncol. 2000;11 Suppl 4:143.
- 37) Cameron D, et al. Breast Cancer Res Treat. 2008;112:533-543.
- 38) Toi M, et al. Br J Cancer. 2009;101:1676-1682.
- 39) Burstein HJ, et al. Ann Oncol. 2008;19:1068-1074.
- 40) Blackwell KL, et al. Ann Oncol. 2009;20:1026-1031.
- 41) Blackwell KL, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1124-1130.
- 42) Lin NU, et al. J Clin Oncol. 2008;26:1993-1999.
- 43) Lin NU, et al. Clin Cancer Res. 2009;15:1452-1459.
- 44) Johnston S, et al. J Clin Oncol. 2009;27:5538-5546.
- 45) Di Leo A, et al. J Clin Oncol. 2008;26:5544-5552.
- 46) "ClinicalTrials.gov". A service of U.S. the National Institutes of Health.
- 47) 岩崎 甫, 他. 新しい創薬戦略, 第3章 新薬開発戦略の変化, がん化学療法・分子標的治療update. 中外医学社; 2009. p. 94-98.