新薬紹介総説

ペルツズマブ (パージェタ[®] 点滴静注 420 mg/14 mL) の 薬理学的特性および臨床開発の経緯

明歩谷 博¹⁾, 牛山 尚美²⁾, 市瀬 亮太³⁾, 高須賀 剛⁴⁾

要約：パージェタ点滴静注 420 mg/14 mL は、米国の Genentech, Inc. (以下、Genentech 社) により創製された遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体、ペルツズマブ (遺伝子組換え) を有効成分とする点滴静注用製剤である。ペルツズマブはヒト上皮増殖因子受容体 2 型タンパク質 (HER2: human epidermal growth factor receptor type 2) の細胞外領域で二量体形成に関与するドメイン II に結合することにより、HER2-HER3 等の二量体形成を阻害し、ヘテロダイマーからのリガンド依存性シグナルを遮断する。一方、トラスツズマブは、HER2 タンパク質の細胞外領域で比較的細胞膜に近いドメイン IV に結合し、リガンド非依存性シグナルを遮断する。ペルツズマブとトラスツズマブは HER2 への結合部位、作用メカニズムが異なることから、両剤を併用することでより広範な HER2 シグナル遮断を通じて相乗的な抗腫瘍効果が得られると考えられている。ペルツズマブとトラスツズマブの併用は、HER2 高発現ヒト乳がん株 KPL-4 移植モデルを用いた非臨床試験において高い抗腫瘍効果を示し、トラスツズマブによる治療中に増悪した HER2 陽性転移・再発乳がん患者を対象とした第 II 相臨床試験 (BO17929 試験) においてその有効性が示された。これらの成績を受けて、HER2 陽性転移・再発乳がんを対象に、初回治療としてトラスツズマブ+ドセタキセルにペルツズマブあるいはプラセボを併用する国際共同第 III 相臨床試験 (CLEOPATRA 試験) が実施された。その結果、主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間および副次的評価項目である全生存期間の有意な延長が認められた。また、ペルツズマブ併用の有無により有害事象の発現率、有害事象による死亡および投与中止の頻度に大きな違いが認められず、ペルツズ

マブの忍容性が確認された。これらの成績に基づき、2012 年 6 月に米国、2013 年 3 月に欧州にて HER2 陽性転移・再発乳がんの一次治療として承認された。また、本邦では 2013 年 6 月に「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果で承認された。

1. はじめに

乳がん細胞の増殖、生存において重要な役割を果たしている HER ファミリーは、HER1 (EGFR), HER2, HER3, HER4 の 4 種類で構成されており (図 1), 同じ受容体同士でホモダイマー、異なる受容体同士でヘテロダイマーを形成し細胞内へのシグナルを伝達する (1, 2)。HER2 は他のファミリーと異なりリガンドが存在せず、ダイマー形成部位が常に露出し活性状態にある。一方、HER1, HER3, HER4 はリガンド結合により立体構造が変化しダイマー形成部位が露出することにより、ダイマー形成可能な活性状態となる。また、HER3 は細胞内ドメインにチロシンキナーゼ活性がない (あるいは非常に弱い) という特徴がある。HER ファミリーは、4 種類のホモダイマー、6 種類のヘテロダイマーを形成するが、HER2-HER3 のヘテロダイマーのシグナル活性が、最も強いことが示されている (図 2) (3-5)。リガンドが結合した HER3 は立体構造が変化することでダイマー形成可能な状態となり、HER2 とヘテロダイマーを形成する。その結果、HER2 により HER3 の細胞内ドメインがリン酸化され、その下流にある phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) 経路や mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路が活性化され、細胞の生存、アポトーシスの抑制、細胞周期のコントロール、細胞の増殖、血管新生などが引き起こされる (1, 2)。抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体

キーワード：パージェタ, ペルツズマブ, 抗 HER2 抗体薬, HER2 ダイマー形成阻害

中外製薬株式会社¹⁾臨床企画推進部, ²⁾メディカルサイエンス部, ³⁾オンコロジー製品政策部, ⁴⁾オンコロジーライフサイクルマネジメント部 (〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 1 番 1 号)

E-mail: myoubudanihrs@chugai-pharm.co.jp 原稿受領日: 2013 年 11 月 8 日, 依頼原稿

Title: Pertuzumab (PERJETA[®] Intravenous Infusion 420 mg/14 mL): pharmacological properties and clinical development overview Author: Hiroshi Myobudani, Naomi Ushiyama, Ryota Ichinose, Tsuyoshi Takasuka

図1 HER ファミリーの構成

図2 HER ダイマーのシグナル強度

であるトラスツズマブはHER2 陽性乳がんの治療成績を画期的に向上させ、標準治療として広く使用されている。しかし、トラスツズマブ不応例および耐性化の問題は解決されておらず、HER2 陽性乳がんの治療における課題となっていた(6-8)。

2. ペルツズマブの薬理学的特性およびトラスツズマブとの併用効果

ペルツズマブはHER2 の細胞外領域ドメイン II に結合するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体 (分子量約 148,000) である。ペルツズマブの薬理学的特性、効力およびトラスツズマブとの違いを各種 *in vitro* および *in vivo* 試験で検討した。ヒト乳がん株での *in vitro* 試験結果から、ペルツズマブはHER3 のリガンドであるヘレグリン (HRG) 刺激による HER2-HER3 のダイマー形成 (図3)、HRG による HER2 のリン酸化 (図4)、およびその下流の PI3K-Akt・MAPK の活性化 (図5、

図3 リガンド依存性 HER2-HER3 ダイマー形成に対する作用 (*in vitro*)

HER2 低発現ヒト乳がん株 MCF-7 または HER2 高発現ヒト乳がん株 SK-BR-3 をペルツズマブあるいはトラスツズマブ (100 nM) 存在下および非存在下で培養した後、recombinant ヘレグリン $\beta 1$ (rHRG $\beta 1$, 5 nM) を添加して培養した。HER2 タンパク質を免疫沈降させた後、HER3 タンパク質をウエスタンブロット法で検出した。(文献9より転載)

図4 HER2リン酸化に対する作用 (in vitro)

HER2 低発現ヒト乳がん株 MCF-7 をペルツズマブあるいはトラスツズマブ (100 nM) 存在下および非存在下で培養した後、rHRG β 1 (5 nM) を添加して培養した。HER2 タンパク質を免疫沈降させた後、リン酸化された HER2 タンパク質を電気泳動法で検出した。(文献9より転載)

図5 PI3K-Akt 経路に対する作用 (in vitro)

HER2 低発現ヒト乳がん株 MCF-7 をペルツズマブあるいはトラスツズマブ (100 nM) 存在下および非存在下で培養した後、rHRG β 1 (1 nM) を添加して培養した。PI3K-Akt 経路に対する作用について、Akt 活性を指標に評価するため、Akt を免疫沈降させた後、リン酸化された Akt の天然基質である GSK (glycogen synthase kinase)-3 α / β タンパク質をウエスタンブロット法で検出した。(文献9より転載)

図6 MAPK 経路に対する作用 (in vitro)

HER2 低発現ヒト乳がん株 MCF-7 をペルツズマブあるいはトラスツズマブ (200 nM) 存在下および非存在下で培養した後、rHRG β 1 (0.2 nM) あるいは EGFR のリガンドである TGF- α (transforming growth factor- α , 1 nM) を添加して培養し、活性化された MAPK をウエスタンブロット法で検出した。(文献9より転載)

6) を阻害することが明らかとなった。これら HRG 依存性の HER2 を介するシグナルに対する阻害作用はトラスツズマブには認められず、ペルツズマブに特有のものであった(9)。また、X線結晶解析の知見から、ペルツズマブおよびトラスツズマブはそれぞれ HER2 の

ドメイン II および IV と異なる部位に結合することが示されている(10, 11)。ドメイン II は HER ファミリーレセプターの二量体形成に必須な領域であり(11)、ペルツズマブはドメイン II に結合しリガンド依存的な HER2-HER3 のダイマー形成を阻害することで、リガンド依存性の HER2 を介するシグナル伝達を阻害すると推定される(図7)。一方トラスツズマブは、リガンド非依存性の HER2 シグナルを阻害するが、リガンド依存性の HER2-HER3 ヘテロダイマー由来のシグナルを阻害できない(12, 13)。さらに、各種ヒト乳がん株を用いてペルツズマブの細胞増殖抑制作用(図8)および antibody-dependent-cellular-cytotoxicity (ADCC) 活性(図9)を調べた。ペルツズマブはがん細胞株の増殖を抑制し、トラスツズマブと同様に強力な ADCC 活性を示した(14)。これら in vitro 試験の結果から、ペルツズマブはトラスツズマブと同様に HER2 を標的とするものの両薬はそれぞれ異なるエピトープを認識し、両薬の作用機序は異なることが示された。従って、ペルツズマブとトラスツズマブの併用によりお互いにはない作用を補完することで抗腫瘍効果が増強する可能性が示唆された。

In vivo 試験では、HER2 高発現 (HER2 (3+))、HER2 低発現 (HER2 (1+)) およびトラスツズマブ抵抗性株を含む各種ヒトがん細胞株等の xenograft モデルを用いてペルツズマブ単独投与時の腫瘍増殖抑制効果を調べた。HER2 高発現のヒト乳がん株 BT474JB および NSCLC 株 Calu-3、または HER2 低発現のヒト乳がん患者由来組織 MAXF449 および NSCLC 株 NCI-H522 xenograft マウスへのペルツズマブの単独投与は腫瘍増殖をほぼ完全に抑制し、トラスツズマブ抵抗性株 Founder 2-134R 移植マウスでも約 50% の腫瘍増殖抑制効果がみられた。さらに、各種ヒトがん細胞株を用いて、トラスツズマブ、ベバシズマブ、またはタキサン系薬剤であるパクリタキセルあるいはタキサン系薬剤以外の化学療法剤との併用効果を調べた。HER2 高発現ヒト乳がん株 KPL-4 同所性 xenograft マウスではペルツズマブ/トラスツズマブ併用群で腫瘍増殖抑制効果の増強が観察され、投与開始時より併用した群では投与開始後の初期から腫瘍の縮小が認められ(図10)、トラスツズマブ投与開始 35 日後からペルツズマブを追加併用した群では併用後に腫瘍増殖抑制効果の増強が認められた(図11)(14)。また、Calu-3 xenograft マウス等では、本剤とパクリタキセルまたはゲムシタビン等の他の化学療法剤との併用で腫瘍増殖抑制効果の増強傾向がみられた。以上のことから、臨床においてもペルツズマブ/トラスツズマブに他の化

■ ペルツズマブとトラスツズマブはHER2受容体の異なる部位に結合し、異なる作用メカニズムを示す

図7 ペルツズマブとトラスツズマブの作用機序

図8 ヒト乳がん細胞に対する増殖抑制作用 (in vitro)

ヒト乳がん株 MCF-7, MDA-MB-134, T-47D および ZR-75-1 をペルツズマブ (300 nM) 存在下および非存在下で培養した後, rHRG β 1 (0.3 nM) あるいは EGF (3 nM) を添加して培養し, crystal violet dye で染色して生存細胞を測定した。(文献9より転載)

図9 HER2 高発現ヒト乳がん細胞に対する ADCC 活性 (in vitro)

HER2 高発現ヒト乳がん株 KPL-4 とエフェクター細胞として末梢血単核球 (PBMC) とを 1:25 の比率で混合し, ペルツズマブおよびトラスツズマブ (300 nM) 存在下および非存在下で培養した後, 上清中の蛍光強度を測定して ADCC 活性を評価した。(文献14より転載)

学療法剤を併用することにより, さらに効力が増強することが期待された。

3. ペルツズマブの臨床開発の経緯

ペルツズマブは, HER2 を標的として作用するもの

の, トラスツズマブとは異なり二量体形成ドメインに特異的に結合することにより, リガンドに依存した HER2 と他の HER ファミリーメンバー (HER1, HER3, HER4) とのヘテロ二量体形成を阻害し, その結果, 細胞内のシグナル伝達系を阻害すると考えられている。

図 10 HER2 高発現ヒト乳がん株 xenograft モデルに対するペルツズマブとトラスツズマブ併用時の増殖抑制効果

HER2 高発現ヒト乳がん株 KPL-4 をマウスに皮下移植し、ペルツズマブおよび/またはトラスツズマブを初回用量 30 mg/kg/ 週、維持用量 15 mg/kg/ 週で腹腔内投与し、経時的に腫瘍体積を測定した。

^{*1}: 初回 30 mg/kg/ 週、その後 15 mg/kg/ 週で単独腹腔内投与。 ^{*2}: 両薬剤を初回 30 mg/kg/ 週、その後 15 mg/kg/ 週で併用腹腔内投与。 ^{*3}: 各群の初回投与開始時の匹数。(文献 14 より転載)

図 11 HER2 高発現ヒト乳がん株 xenograft モデルに対するトラスツズマブにペルツズマブを追加併用した場合の増殖抑制効果

HER2 高発現ヒト乳がん株 KPL-4 をマウスに皮下移植し、トラスツズマブを初回用量 30 mg/kg/ 週、維持用量 15 mg/kg/ 週で腹腔内投与した。また、Day35 からペルツズマブを初回用量 30 mg/kg/ 週、維持用量 15 mg/kg/ 週で腹腔内投与する群を設定し、経時的に腫瘍体積を測定した。(文献 14 より転載)

このため、開発当初は、トラスツズマブの投与対象とは異なるがん腫、すなわち、HER2 を発現しているもののその発現レベルが比較的低いがん腫であり、リガンドに依存した HER2 と他の HER ファミリーメンバーとのヘテロ二量体によるシグナルに依存したがん腫に対して効果が期待できると考えられていた。

2001 年より米国で開始された第 I 相臨床試験 (TOC2297g 試験) (15) では、進行固形がん患者にペルツズマブ 0.5, 2, 5, 10 および 15 mg/kg が 3 週間隔で計 21 例に投与された。本試験で用いられた用量と投与スケジュールでは良好な忍容性が認められ maximum tolerated dose (MTD) に達しなかった。トラスツズマブ投与により心毒性が懸念されているため、本試験では心毒性に対する詳細なモニタリングを行ったが、心筋梗塞の合併が認められた 1 例を除き、左室機能の低下を示唆する所見は得られなかった。また、

EGFR 標的薬剤や受容体型チロシンキナーゼ阻害薬の投与により、皰疹性発疹や下痢の発現が報告されているが、本試験でも発疹および下痢の発現が認められた。有効性については、21 例中 3 例 (うち 2 例は HER2 過剰発現なし) で腫瘍縮小効果が確認された。ペルツズマブの薬物動態プロファイルは、他のヒト化 IgG1 抗体と同様であった。また、半減期が約 21 日であったことから、3 週間隔の投与スケジュールが支持された。本試験で得られた各薬物動態パラメータの値に基づき、クリアランスの変動を約 40% とすると、ペルツズマブを 5.0 mg/kg を超える用量で 3 週間隔投与すれば、ほぼ全例で非臨床試験より設定された目標血清中薬物濃度 20 μ g/mL を超える定常状態の血清中トラフ濃度が得られると考えられた。

ペルツズマブの臨床開発初期段階で、第 I 相臨床試験成績 (TOC2297g 試験) および第 II 相臨床試験

(TOC2689g 試験(16) および BO16934 試験(17)) の測定データにより構築したペルツズマブの母集団薬物動態モデルを用い, 初回投与量を 840 mg, 維持投与量を 420 mg の 3 週間間隔投与とし, 固定用量, 体重で換算した用量または体表面積で換算した用量の投与方法を用いた時の定常状態トラフ濃度のシミュレーションを行ったところ, いずれの投与方法でも 90%以上の患者で目標血清中薬物濃度 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上となることが推察された. 本剤は, 固定用量であってもトラフ濃度のバラツキは, 体重または体表面積で換算する場合と大差はないと考えられた. したがって, 初回投与量 840 mg, 維持投与量 420 mg の固定用量の 3 週間間隔投与が臨床推奨用量と設定された.

海外第 I 相試験 (TOC2297g 試験) により各種進行固形がんに対する本剤単独投与時の安全性と薬物動態が検討された後に, HER2 発現のレベルが比較的低い複数の固形がん, すなわち, HER2 低発現転移・再発乳がん (BO16934 試験), 進行・再発卵巣がん (TOC2689g 試験), 再発非小細胞肺癌 (TOC2572g 試験(18)), ホルモン不応性前立腺がん (BO17004 試験(19)), 去勢抵抗性前立腺がん (TOC2682g 試験(20)) に対する本剤単独投与による第 II 相試験が実施された. しかしながら, 本剤単独での開発継続の根拠となり得る有効性は得られず, HER2 低発現のがん腫に対しては, 他の抗悪性腫瘍剤との併用により, 引き続き本剤の有効性が検討されている.

HER2 低発現のがん腫への本剤単独投与による検討が行われた後に, 2006 年より HER2 陽性乳がんに対する本剤の開発が開始された. 本剤とトラスツズマブは HER2 タンパク上の結合部位が異なり, HER2 陽性乳

がんでは相補的な作用機序を有することから, その併用が有用である可能性が考えられた. また, 非臨床試験において両者の併用による抗腫瘍効果増強が示されたことから, トラスツズマブ治療中に増悪した HER2 陽性転移・再発乳がんを対象として, トラスツズマブと本剤併用による第 II 相試験 (BO17929 試験(21)) が開始された. 中間集計の結果, 良好な成績が得られ, トラスツズマブ治療中に増悪した HER2 陽性転移・再発乳がん患者に対してペルツズマブとトラスツズマブの併用療法は有効であることが示された. この結果を受けて, Roche 社および Genentech 社は, 転移・再発乳がんに対する前治療歴のない HER2 陽性転移・再発乳がん患者における本剤の有効性を検討するために, 一次治療の標準療法の一つであるトラスツズマブ+ドセタキセルに対する本剤の上乗せ効果を検証する国際共同の第 III 相二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験 (CLEOPATRA 試験(22, 23)) を 2008 年から実施した (図 12). CLEOPATRA 試験の結果, 主要評価項目である独立判定機関評価である無増悪生存期間 (PFS: progression free survival) で本剤の有意な上乗せ効果 (図 13), ならびに全生存期間 (OS: overall survival) でも延長傾向が認められた. また, grade 3 以上の有害事象発現率, 有害事象による死亡や投与中止頻度, ならびに infusion reaction や心機能障害の発現率に明らかな上昇は認められなかった. 本剤の上乗せにより一部の有害事象の発現頻度が上昇したが (表 1), 対症療法等により安全に本剤の投与継続が可能であり, 本剤の忍容性および有効性が検証された. これらの結果を基に, Genentech 社は 2011 年 12 月に米国において本剤の承認申請を行い, 優先審査にて 2012 年 6 月に

図 12 CLEOPATRA 試験デザイン

*¹: 忍容できない有害事象または病勢進行の除き 6 サイクルまで投与する。7 サイクル以降は主治医の判断等で継続。*²: ドセタキセルを中止した場合, ペルツズマブとトラスツズマブは同一の用法・用量で, 病勢進行まで継続。*³: 1 サイクル終了時点で忍容性がある場合, 100 mg/m^2 まで増量可能 (本邦での最高用量は 75 mg/m^2), 75 mg/m^2 で継続できない場合, 55 mg/m^2 に減量し, その後も継続できない場合は投与中止。

図 13 CLEOPATRA 試験：独立判定機関による無増悪生存期間（主要評価項目）（文献 22 より転載）

表 1 CLEOPATRA 試験：主な有害事象

n (%)	ベルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル		プラセボ+トラスツズマブ+ドセタキセル	
	全観察期間 (n = 407)	ドセタキセル中止後 (n = 298)	全観察期間 (n = 397)	ドセタキセル中止後 (n = 255)
下痢	272 (66.8)	57 (19.1)	184 (46.3)	23 (9.0)
脱毛症	248 (60.9)	2 (0.7)	240 (60.5)	4 (1.6)
好中球減少症	215 (52.8)	5 (1.7)	197 (49.6)	9 (3.5)
悪心	172 (42.3)	22 (7.4)	165 (41.6)	25 (9.8)
疲労	153 (37.6)	33 (11.1)	146 (36.8)	22 (8.6)
発疹	137 (33.7)	35 (11.7)	96 (24.2)	16 (6.3)
食欲減退	119 (29.2)	19 (6.4)	105 (26.4)	7 (2.7)
粘膜の炎症	113 (27.8)	9 (3.0)	79 (19.9)	4 (1.6)
無力症	106 (26.0)	29 (9.7)	120 (30.2)	20 (7.8)
末梢性浮腫	94 (23.1)	22 (7.4)	119 (30.0)	26 (10.2)
便秘	61 (15.0)	11 (3.7)	99 (24.9)	15 (5.9)
発熱性好中球減少症	56 (13.8)	0 (0.0)	30 (7.6)	0 (0.0)
皮膚乾燥	43 (10.6)	7 (2.3)	17 (4.3)	2 (0.8)

ドセタキセル投与中あるいは中止後に発現した有害事象（全 Grade）のうち、発現頻度が25%以上かつ／あるいはドセタキセル有無別での差が5%以上のものを提示した。（承認時評価資料：臨床成績＜CLEOPATRA 試験＞）

図 14 CLEOPATRA 試験：全生存期間（副次的評価項目）（文献 23 より転載）

HER2 陽性転移・再発乳がんの一次治療に対する承認を取得した。また、Roche 社は 2011 年 11 月に欧州にて、HER2 陽性転移・再発乳がんの一次治療に対する承認申請を行い、2013 年 3 月に承認を取得した。欧州審査当局の指示を受けて 2012 年 5 月 14 日をカットオフとして CLEOPATRA 試験の 2 回目の OS 解析が実施され、本剤併用群において死亡リスクが統計学的に有意に 34% 減少することが示された (図 14)。

なお、トラスツズマブと併用しない場合のペルツズマブの有効性については、前述の BO17929 試験のコホート 3 においてペルツズマブ単独投与が行われたが、奏効率は 3.4% であった (24)。また、術前補助療法として投与した場合の有効性を比較した第 II 相試験 (NEOSPHERE 試験 (25)) において、トラスツズマブ + ペルツズマブ + ドセタキセル 3 剤併用群が 45.8% と高い病理学的完全奏効率を示したのに対して、トラスツズマブ + ドセタキセル群は 29.0%、ペルツズマブ + ドセタキセル群は 24.0% であった。以上の結果から、トラスツズマブとペルツズマブを併用することにより、臨床的に意味のある優れた有効性が得られることが示された。

国内では、2004 年より固形がん患者を対象とした第 I 相臨床試験 (JO17076 試験 (26)) が開始され、5, 10, 15, 20, 25 mg/kg が 3 週間隔で計 18 例に投与された。本試験で dose limiting toxicity (DLT) に相当する有害事象は、25 mg/kg 群の γ -GTP 上昇の 1 例のみであり、MTD には達しなかった。安全性プロファイルは、海外第 I 相臨床試験 (TOC2297g 試験) とほぼ同様であり、薬物動態も日本人と欧米人で差が認められなかった。有効性については、奏効例は認められなかった。その後、2009 年より CLEOPATRA 試験に参加し、その成績をもとに 2012 年 5 月に国内でも承認申請を行い、2013 年 6 月に「HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果で承認された。

4. おわりに

現在、ペルツズマブを用いた多くの臨床試験が進行中である。HER2 陽性の手術不能または再発乳がんにおいては、トラスツズマブと化学療法との併用により CLEOPATRA 試験で検討したドセタキセル以外にも、パクリタキセル (27)、アルブミン懸濁型パクリタキセルなどのタキサン系薬剤、カペシタビン、ビノレルビン、エリブリン、さらにはホルモン療法等との併用も検討されている。また、承認されている効能・効果および用法・用量以外では、国内からも参加している 3 つの国際共同第 III 相試験で検討が行われている。

HER2 陽性早期乳がんにおいては、トラスツズマブとの併用療法を検討する術後補助療法における APHINITY 試験 (28)、また、HER2 陽性手術不能または再発乳がんの一次治療においては、トラスツズマブエムタンシン (T-DM1) との併用レジメンを含む MARIANNE 試験 (29) が進行中である。さらには、トラスツズマブとの併用で HER2 陽性進行・再発胃がんに対する開発も JACOB 試験 (30) で進められている。また、APHINITY 試験に先立って、早期乳がんの術前補助療法における本剤の有効性および安全性を検討した 2 つの無作為化第 II 相試験 (NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 試験 (31)) の成績に基づき、2013 年 9 月に米国において初めて HER2 陽性の早期乳がんにおける術前補助療法の適応を取得した。今後、国内においても現在実施中の臨床試験の成績に基づき、HER2 陽性の手術不能または再発乳がんだけでなく、HER2 陽性早期乳がん、HER2 陽性進行・再発胃がんにおける更なる治療成績の向上に貢献できることが期待される。

著者の利益相反：明歩谷博, 牛山尚美, 市瀬亮太, 高須賀剛 (中外製薬株式会社)。

文 献

- 1) Yarden Y, et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2:127-137.
- 2) Hynes NE, et al. Nat Rev Cancer. 2005;5:341-354.
- 3) Tzahar E, et al. Mol Cell Biol. 1996;16:5276-5287.
- 4) Citri A, et al. Exp Cell Res. 2003;284:54-65.
- 5) Pinkas-Kramarski R, et al. EMBO J. 1996;15:2452-2467.
- 6) Nahta R, et al. Nat Clin Pract Oncol. 2006;3:269-280.
- 7) Bates M, et al. Ann Oncol. 2011;22:2014-2020.
- 8) Montemurro F, et al. 2006;11:318-324.
- 9) Agus DB, et al. Cancer Cell. 2002;2:127-137.
- 10) Cho HS, et al. Nature. 2003;421:756-760.
- 11) Franklin MC, et al. Cancer Cell. 2004;5:317-328.
- 12) Junttila TT, et al. Cancer Cell. 2009;15:429-440.
- 13) Ghosh R, et al. Cancer Res. 2011;71:1871-1882.
- 14) Scheuer W, et al. Cancer Res. 2009;69:9330-9336.
- 15) Agus DB, et al. J Clin Oncol. 2005;23:2534-2543.
- 16) Gordon MS, et al. J Clin Oncol. 2006;24:4324-4332.
- 17) Gianni L, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1131-1137.
- 18) Herbst RS, et al. Clin Cancer Res. 2007;13:6175-6181.
- 19) Bono JS, et al. J Clin Oncol. 2007;25:257-262.
- 20) Agus DB, et al. J Clin Oncol. 2007;25:675-681.
- 21) Baselga J, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1138-1144.
- 22) Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012;366:109-119.
- 23) Swain SM, et al. Lancet Oncol. 2013;14:461-471.
- 24) Cortes J, et al. J Clin Oncol. 2012;30:1594-1600.
- 25) Gianni L, et al. Lancet Oncol. 2012;13:25-32.
- 26) Yamamoto N, et al. Jpn J Clin Oncol. 2009;39:260-266.
- 27) Datko F, et al. J Clin Oncol. 2013;31 Suppl:abstr 606.
- 28) ClinicalTrials.gov ID 番号: NCT01358877
- 29) ClinicalTrials.gov ID 番号: NCT01120184
- 30) ClinicalTrials.gov ID 番号: NCT01774786
- 31) Schneeweiss A, et al. Ann Oncol. 2013;24:2278-2284.