がんの統計'17 によれば、日本国内では乳癌は女性で最も罹患者数が多く、癌死による原因の 9%を占める癌種である[1]。1960 年代からの死亡動向を粗死亡率で見ると、女性において乳癌による死亡割合は増加傾向にある。世界では、2018 年時点の推計で、年間約 210 万人が新たに診断され、死亡者数は年間 62.7 万人にも達するとされている[2]。また、乳癌は女性 1510 万人年分の障害調整生命年数をもたらす主要な要因と推定されている[3]。浸潤性の乳癌の場合、多くは発生の比較的早期から全身への微少な転移を伴っていると考えられており、乳癌は固形癌でありながら全身病として捉えられている[4]。進行再発乳癌（診断時に Stage IV、又は初期治療後に時間が経過してから遠隔臓器転移した乳癌）は、乳癌全体の約 3 割であり、現時点ではごくまれな例を除いて完治が困難である[4]。

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）は、乳癌患者の約 20%で過剰発現しており、予後の低下や高い再発率に関連している[5, 6]。既に承認されている HER2 をターゲットとした治療薬は無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）や全生存期間（overall survival: OS）への寄与が大きい一方で、HER2 陽性乳癌が再発した場合には、それらの薬剤に対して抵抗性や耐性を獲得していることも多く、いまだ重篤かつ致命的な疾患である[7]。

現在、国内で HER2 陽性（immunohistochemistry 法 3+ 又は in situ hybridization 法陽性）乳癌患者に対して選択可能な抗 HER2 薬は、トラスツズマブ、ラパチニブ、ペルツズマブ、及びトラスツズマブ エムタンシン（T-DM1）の 4 剤である。国内の乳癌診療ガイドライン[8]では、HER2 陽性転移・再発乳癌に対する一次治療として、CLEOPATRA 試験[9]の結果からトラスツズマブ + ペルツズマブ + ドセタキセル（又はパクリタキセル）の 3 剤併用療法が推奨されており、二次治療として、EMILIA 試験[10]の結果から T-DM1 単剤療法が推奨されている。三次治療以降では抗 HER2 療法の継続が推奨されているものの、選択されるべきレジメンは明確でない。治療選択肢としては、ラパチニブ + カペシタビンやトラスツズマブ + カペシタビンの併用療法が示されているものの、いずれも有効性が示されたのは二次治療の患者であり、その奏効率は限定的である[11, 12]。なお、上記の HER2 陽性転移・再発乳癌に対する標準治療は、日本、米国[13]、欧州（承認状況により差がある）[14]で共通である。

T-DM1 の二次治療での有効性を検討した EMILIA 試験は、ペルツズマブの一次治療での使用が承認される前に実施された試験である。その後実施されたペルツズマブ既治療患者を対象とした T-DM1 の後ろ向き研究の結果[15,16]からは、ペルツズマブの治療歴を有する患者に対する T-DM1 の効果は限定的と考えられる。また、近年、HER2 陽性乳癌患者に対する抗 HER2 薬と化学療法剤の併用療法を評価した臨床試験（第 III 相）の結果が 2 つ報告されており[17, 18]、これらの試験では PFS で統計学的有意差が認められているものの、延長の程度は十分とは言えず、推測される臨床的有用性は限定的と考えられる。

以上のとおり、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の完治は未だ困難であり、T-DM1 治療後に増悪した場合には、抗腫瘍効果を期待できる明確な治療レジメンが存在せず、高い臨床的有用性を示す新たな治療法に対するアンメットニーズが依然存在している。

DS-8201a（トラスツズマブ デルクステカン）は、HER2 を標的とする抗体にトポイソメ

ラーゼ I 阻害作用を有する薬物が結合する抗体薬物複合体であり、第一三共株式会社が創製した。DS-8201a は、HER2 を発現する腫瘍細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれた後、薬物が遊離し、トポイソメラーゼ I 阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。また、抗 HER2 抗体による抗体依存性細胞傷害活性を有する。

臨床試験の結果から、T-DM1 治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する DS-8201a 5.4 mg/kg、3 週に 1 回の投与は、臨床的に意義があり、持続的な抗腫瘍効果を有すると考える。医療データベースを用いた分析及び model-based meta analysis による間接比較に基づく検討とはなるものの、その効果は、当該患者集団に対する既存治療と比べて高く、かつ持続的であり、DS-8201a は高い臨床的有用性を有するものと推測される。また、本剤の投与で想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の実施を注意喚起することにより、臨床的に許容可能と考えられる。T-DM1 治療歴のある HER2 陽性手術不能又は再発乳癌患者に対する本剤 5.4 mg/kg、3 週に 1 回の投与は、良好なベネフィット・リスクバランスを示すと考えられることから、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

1. 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計’17. Cancer Statistics in Japan-2017 [Internet]. Available from: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017.pdf
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
3. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al.; Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524-48.
4. Redig A, McAllister S. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. J Intern Med. 2013;274(2):113–26.
5. Mitri Z, Constantine T, O’Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: Pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy. Chemother Res Pract. 2012;2012:743193.
6. Stuart-Harris R., Dahlstrom JE, Gupta R, et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. The Breast. 2019;44:153-59.
7. Santa-Maria CA, Nye L, Mutonga MB, et al. Management of metastatic HER2-positive breast cancer: where are we and where do we go from here? Oncology. 2016;30(2):148-55.
8. 日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2018 年版 第 4 版. 金原出版; 2018.
9. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-19.
10. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-91.
11. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006;355(26):2733-43.
12. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(25):3853-8.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer. Version 1.2019 - 14 Mar 2019. NCCN.org. Accessed: 01 Jul 2019 [Internet]. [cited 2019 Jul 1]. Available from: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf
14. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Breast. 2017;31:244-59.
15. Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, et al. T-DM1 activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with trastuzumab and pertuzumab. J Clin Oncol. 2016;34(29):3511-7.

16. Noda-Narita S, Shimomura A, Kawachi A, et al. Comparison of the efficacy of trastuzumab emtansine between patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers previously treated with combination trastuzumab and pertuzmab and with trastuzumab only in Japanese population. Breast Cancer. 2019;26(4):492-8.
17. Rugo H, Im SA, Wright GLS, et al. SOPHIA primary analysis: A phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1000).
18. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1002).