がんの統計（2023）によれば[1]、日本国内で乳癌は女性で最も罹患者数の多い癌腫であり、2022 年の女性の乳癌罹患者数は約 9.4 万人と、女性のがん罹患者全体の約 22%を占めている。また、2022 年の女性の乳癌死亡者数は約 1.6 万人と女性のがん死亡者全体の約 10%を占めると推定される。年齢階級別では、30 歳代から罹患率が増加をはじめ、40 歳代後半～60 歳代後半で罹患率が大きく増加する。また、1960 年代からの死亡動向を、死亡者数を人口で除した通常の死亡率（粗死亡率）でみると、女性では乳癌による死亡割合が増加傾向にある。

現在の臨床診療では一般に、乳癌をヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陽性乳癌、ホルモン受容体（hormone receptor: HR）陽性 HER2 陰性（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法 0、IHC 法 1+、IHC 法 2+かつ in situ ハイブリダイゼーション［in situ hybridization: ISH］法陰性）乳癌、及びトリプルネガティブ乳癌（triple negative breast cancer: TNBC）の 3 つに分類する。エストロゲン受容体（estrogen receptor: ER）又はプロゲステロン受容体（progesterone receptor: PgR）の少なくともいずれかを発現する腫瘍は HR 陽性乳癌とみなされ、ER、PgR、及び HER2 のいずれも発現しない腫瘍は TNBC と定義される[2]。乳癌症例全体の約 70%が HR 陽性 HER2 陰性乳癌である[3]。

転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では、推奨される一次治療は内分泌療法であり、単独又はサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase: CDK）4/6 阻害剤、ホスホイノシチド 3 キナーゼ阻害剤、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質阻害剤などの分子標的薬剤との併用療法が行われる[4,5]。これらの薬剤の最適な順序及び組み合わせは十分に確立されておらず、各地域の薬剤入手の機会、先に投与された薬剤、得られた効果、個々の患者及び疾患特性に主に左右される。

内分泌療法の選択肢がなくなった、もしくは内分泌療法が適応とならない転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者では、化学療法が標準治療となる。併用療法では一貫した OS（overall survival）延長効果が得られず忍容性も不良であるため、併用療法よりも逐次単剤化学療法（例: エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン）が一般に推奨される[6,7]。

その他の転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する標準治療としての単剤化学療法は、PFS（progression-free survival）の中央値が 4～10 ヵ月、OS の中央値が 14～29 ヵ月と報告されている[8,9,10]。前治療として 2 レジメンの化学療法施行後の PFS の中央値は 3～4 ヵ月、OS の中央値は 15～25 ヵ月[10,11,12,13,14,15]、3 レジメンの化学療法施行後の PFS の中央値は 2～4 ヵ月、OS の中央値は 11～16 ヵ月と報告されている[16,17,18]。以上のデータから、内分泌療法の選択肢がなくなった、もしくは内分泌療法が適応とならない患者では次第に予後が不良となり、化学療法歴のある患者ではアンメットメディカルニーズが大きい。

国内の乳癌診療ガイドライン（2022 年）[19] 上の主な治療法は、HR 陽性 HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者で差し迫った生命の危機がない場合、再発までの期間が長い場合等に、一次内分泌療法から開始し、奏効が得られた場合は無効になるまで治療を継続し、同様に二次、三次内分泌療法を行う。それらの内分泌療法を含む治療に対して無効となった場

合、生命の危機がある内臓転移が認められる場合等は化学療法を行う。また、一次、二次内分泌療法では、CDK4/6 阻害剤と内分泌療法との併用が推奨される。

内分泌療法後の標準治療は単剤による化学療法であり、周術期化学療法でアントラサイクリン又はタキサン系薬剤が未使用の場合、一次化学療法としてアントラサイクリン、タキサン、S-1、カペシタビン、エリブリンのいずれかの使用が推奨されている。

二次化学療法以降では、一次化学療法で使用されなかった化学療法（アントラサイクリン、タキサン、S-1、カペシタビン、エリブリン）のうち、いずれかの投与を推奨する記載になっており、確立した単一の標準治療はないと考えられる。なお、多剤併用化学療法は単剤投与よりも奏効率は高いものの毒性が増加し、臨床的に有意な生存期間の延長は認められないため、単剤逐次投与が推奨されている。HER2 低発現（IHC 法 1+又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）乳癌に対しては、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）が強く推奨されている。

化学療法には血液毒性、下痢、悪心、嘔吐などの消化管毒性、脱毛症、及び皮膚反応を含む重大な毒性が伴い[20,21,22]、患者の生活の質に大きな影響を及ぼし得る。近年の治療法の進展にも関わらず、HR 陽性 HER2 陰性の進行性乳癌患者では、予後を改善し、病勢をコントロールでき、症状を抑制すると同時に毒性を最小限に抑えることのできる新たな治療が依然として求められている。

第一三共株式会社が創製したダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（datopotamab deruxtecan: Dato-DXd）は、trophoblast cell surface antigen 2（TROP2）を標的とする抗体にトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するエキサテカンの誘導体を、マレイミドテトラペプチドリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。Dato-DXd は腫瘍細胞膜上の TROP2 に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが切断され、遊離したペイロードが標的腫瘍細胞に対して、トポイソメラーゼ I 阻害による DNA 損傷及び細胞死を誘導し、腫瘍の増殖を抑制する[23]。ペイロードは、非特異的な毒性を軽減するため、血中半減期の短い DXd を選択した。また、DXd は細胞膜透過性を有しているため、標的腫瘍細胞内で遊離した DXd が周囲の腫瘍細胞にも作用することで高い抗腫瘍活性を示すと考えられる。

TB01 試験及び TP01 試験の結果から、Dato-DXd 6.0 mg/kg の 3 週に 1 回の投与は、手術不能又は転移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌に対して有効であることが検証された。また、安全性は、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注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能であると考えられる。化学療法歴のある手術不能又は再発 HR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する既存治療の有効性は限られていることから、Dato-DXd は新規治療選択肢としての臨床的有用性があると考え、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 2023. Cancer statistics in Japan-2023 [Internet]. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023.pdf
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):66.
3. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5):dju055.
4. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, et al. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. Curr Oncol. 2018;25(Suppl 1):S131-S141.
5. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al.; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(20):1929-40.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Version 4 2023. (Mar. 23, 2023).
8. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor–Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(10):1367-74.
9. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2015;33(6):594-601.
10. Twelves C, Awada A, Cortes J, et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer (Auckl). 2016;10:77-84.
11. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. Clin Cancer Res. 2011;17(14):4834-43.
12. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(4):792-9.
13. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2010;28(20):3256-63.
14. Barrios CH, Liu MC, Lee SC, et al. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;121(1):121-31.

15. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol. 2007;25(33):5210-7.
16. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011;377(9769):914-23.
17. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in participants with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol. 2007;8:219-25.
18. Yuan P, Hu X, Sun T, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. Eur J Cancer. 2019;112:57-65.
19. 日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン 薬物療法 2022 年 Ver.2/2023 年 6 月 30 日改訂. [Internet]. Available from: https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/
20. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7794-803.
21. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007;357(26):2666-76.
22. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(12):1980-6.
23. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd), a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells. Mol Cancer Ther 2021 Dec;20(12):2329-2340.