

トラスツズマブ、ペルツズマブの併用療法 —胃がん・乳がんを対象とした試験から—

Interpretation of the combination therapy with trastuzumab, pertuzumab and chemotherapy from clinical trial of HER2 positive gastric and breast cancer

大隅 寛木¹／山口 研成²

Hiroki Osumi Kensei Yamaguchi

公益財団法人がん研究会有明病院消化器化学療法科医員¹／部長²

HER2遺伝子とは

HER2遺伝子(HER2/*neu*, *c-erbB-2*)は、ヒトの上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子と類似の構造を有するがん遺伝子として同定された。HER2遺伝子のコードする産物(HER2蛋白)は細胞膜を貫通する受容体型糖蛋白で、チロシン残基のリン酸化により活性化され、p21/rasなどを経たシグナル伝達経路を介して細胞の増殖に関与している¹⁾。胃がんでは約20%²⁾³⁾、乳がんでは15~25%⁴⁾⁶⁾の症例でHER2遺伝子の増幅とHER2蛋白の過剰発現が認められる。

トラスツズマブ、ペルツズマブとは

トラスツズマブは、HER2受容体の細胞外領域に結合するヒト化モノクローナル抗体である。作用機序は大きく2つに分類され、1つは細胞内シグナルを抑制する機序、もう1つは免疫を介する機序とされている(抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC)活性)⁷⁾⁸⁾。一方ペルツズマブは、HER2受容体とほかのHER受容体(EGFR/HER1, HER3およびHER4)の二量化を特異的に阻害するヒト化モノクローナル抗体である。HER2受容体と結合したペルツズマブは、トラスツズマブと同様にADCC活性によりリンパ球を介してがん細胞を攻撃し死滅させる。トラスツズマブはHER2陽性胃がんに対する化学療法への全生存期間(OS)の有意な上乘せ効果を認め²⁾、HER2陽性胃がんに対する標準治療となっている。一方、HER2陽性転移・再発乳がんに対する1次治療においてもトラスツズマブ+タキサン系薬剤併用療法はタキサン系薬剤単独療法と比較して有意な奏効率の増加、無増悪生存期間(PFS)の延長、OSの延長を認めている⁹⁾。

ペルツズマブとトラスツズマブの作用機序は相互に補完すると考えられ、いずれもHER2受容体に結合するが、その部位が異なるため、HERシグナル伝達経路をより広範囲に遮断すると考えられる。そのため、トラスツズマブとペルツズマブの併用療法が期待され、第Ⅲ相臨床試験がHER2陽性胃がんおよび乳がんを実施されており、本稿ではその

結果を概説する。

HER2陽性胃がん／胃食道接合部がんに対する ペルツズマブ+トラスツズマブ+化学療法の 第Ⅲ相臨床試験(JACOB試験)¹⁰⁾

対象は、Eastern Cooperative Oncology Group performance status(ECOG PS) 0 / 1で、転移を有するHER2陽性(免疫組織化学染色(IHC) 3 + / IHC 2 + かつ*in situ*ハイブリダイゼーション(ISH)陽性)胃がん／胃食道接合部がん患者であり、ペルツズマブ(840mg) + トラスツズマブ + 化学療法を3週間ごとに投与する群(P+H+CT群)とプラセボ + トラスツズマブ + 化学療法を3週間ごとに投与する群(PLA+H+CT群)に1 : 1の割合で割り付けられた。層別因子として地域、胃切除歴の有無、HER2免疫組織化学スコア(IHC 3 + / IHC 2 + かつISH陽性)が用いられた。

主要評価項目はOS、副次的評価項目はPFS、奏効率、安全性などであった。OSのハザード比(HR)を0.777、中央値をPLA+H+CT群15.0ヵ月、P+H+CT群19.3ヵ月と仮定し、検出力80%、両側 $\alpha = 5\%$ で必要イベント数は502であった。

2013年6月10日~2016年1月12日に780例が登録され、P+H+CT群388例、PLA+H+CT群392例に割り付けられた。

OS中央値はP+H+CT群17.5ヵ月、PLA+H+CT群14.2ヵ月であり(HR 0.84, 95%信頼区間(CI) : 0.71~1.00, $p=0.0565$)、統計学的有意差を示すことはできなかった(図1)。また、原発部位、組織型、HER2状況などのサブグループ解析においても優越性は認められなかった。

PFS中央値はP+H+CT群8.5ヵ月、PLA+H+CT群7.0ヵ月であり(HR 0.73, 95%CI : 0.62~0.86)、P+H+CT群で良好な結果であった(図1)。

奏効率はP+H+CT群56.7%、PLA+H+CT群48.3%であり、P+H+CT群で良好な傾向を認めた。

有害事象は、下痢(grade 3~5 : P+H+CT群13.2%、PLA+H+CT群6.4%)、低カリウム血症(grade 3~5 : P+H+CT群10.9%、PLA+H+CT群5.7%)がP+H+CT群で多い傾向にあった。なお、左室収縮機能障害は両群ともに低頻度で