

**Table 4** Treatment-emergent adverse events with at least 10 % incidence in the everolimus + exemestane arm in the Asian and non-Asian subpopulations

Adverse Event, %	Asian Patients								Non-Asian Patients							
	Everolimus Plus Exemestane (n = 98)				Placebo Plus Exemestane (n = 45)				Everolimus Plus Exemestane (n = 384)				Placebo Plus Exemestane (n = 193)			
	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Stomatitis	43	29	8	0	13	2	0	0	25	21	8	0	8	2	1	0
Rash	38	12	0	0	7	2	0	0	26	9	2	0	4	2	0	0
Fatigue	15	6	3	0	13	4	0	0	19	16	4	<1	17	11	2	0
Diarrhea	21	2	0	0	11	2	0	0	27	7	3	<1	15	4	1	0
Decreased appetite	10	8	1	0	4	2	2	0	22	10	2	0	9	5	<1	0
Nausea	18	4	0	0	22	2	0	0	22	10	<1	<1	20	8	2	0
Cough	17	0	3	0	2	4	0	0	22	5	<1	0	10	3	0	0
Dysgeusia	26	5	0	0	7	0	0	0	16	4	0	0	6	0	0	0
Headache	24	1	0	0	11	0	0	0	15	7	<1	0	13	3	0	0
Decreased weight	7	15	1	0	0	7	0	0	10	17	2	0	3	4	0	0
Dyspnea	5	0	3	0	0	0	0	0	12	8	6	<1	10	2	1	<1
Arthralgia	14	2	0	0	9	0	0	0	15	6	1	0	11	7	<1	0
Anemia	1	6	6	1	0	0	2	0	4	10	7	<1	3	3	0	1
Epistaxis	15	0	0	0	2	0	0	0	16	2	0	0	1	0	0	0
Vomiting	9	4	0	0	9	0	0	0	11	6	1	<1	9	4	1	0
Peripheral edema	6	2	0	0	4	0	0	0	16	7	1	0	5	1	<1	0
Pyrexia	15	1	0	0	9	0	0	0	12	3	<1	0	5	1	<1	0
Hyperglycemia	2	3	4	0	0	2	2	0	4	6	6	<1	1	<1	0	0
AST increased	7	5	6	0	2	0	0	0	5	5	3	<1	2	3	2	0
Constipation	17	2	1	0	9	0	2	0	10	3	<1	0	8	6	0	0
Pneumonitis	13	8	2	0	0	0	0	0	6	5	4	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	8	4	3	0	0	0	0	0	6	4	2	1	0	0	0	<1
Asthenia	0	1	0	0	0	0	0	0	8	7	2	0	4	1	<1	0
ALT increased	10	4	3	0	0	0	2	0	4	4	3	<1	1	2	2	0

Table 4 continued

Adverse Event, %	Asian Patients								Non-Asian Patients							
	Everolimus Plus Exemestane (n = 98)				Placebo Plus Exemestane (n = 45)				Everolimus Plus Exemestane (n = 384)				Placebo Plus Exemestane (n = 193)			
	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr	Gr
Pruritus	10	2	0	0	4	2	0	0	11	3	<1	0	3	2	0	0
Insomnia	10	2	1	0	4	0	0	0	10	4	0	0	6	3	0	0
Back pain	9	2	0	0	4	0	0	0	10	6	<1	0	6	4	2	0
Dry mouth	3	0	0	0	2	0	0	0	12	2	0	0	8	<1	0	0
Alopecia	5	0	0	0	2	0	0	0	10	1	0	0	6	0	0	0
Pain in extremity	4	1	0	0	0	4	0	0	7	3	<1	0	6	5	2	0
GGT increased	1	2	4	0	0	0	2	0	2	2	5	2	1	1	5	3
Hypercholesterolemia	4	4	0	0	0	0	0	0	7	3	<1	<1	1	0	0	0
Nasopharyngitis	21	1	0	0	20	0	0	0	6	1	0	0	4	3	0	0
Nail disorder	21	1	0	0	0	0	0	0	4	<1	0	0	<1	0	0	0
Hot flush	6	0	0	0	13	0	0	0	5	<1	0	0	10	5	0	0
LDH increased	12	1	1	0	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0
ILD	8	4	1	0	0	0	0	0	0	<1	<1	0	0	0	0	0

*ALT* alanine aminotransferase, *AST* aspartate aminotransferase, *GGT* gamma-glutamyltransferase, *ILD* interstitial lung disease, *LDH* lactate dehydrogenase

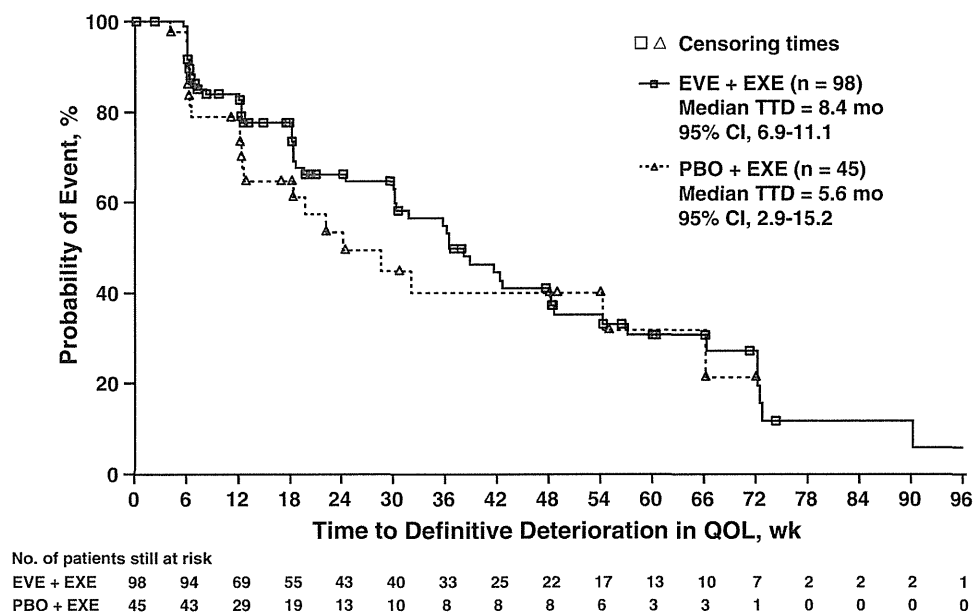
non-Asians. Asian patients also experienced a greater CBR and ORR after receiving EVE + EXE versus PBO + EXE. Median exposure to EVE + EXE was nearly 4 weeks longer in Asian versus non-Asian patients. Despite the longer exposure to EVE + EXE in Asian patients, the frequency of drug discontinuation for these patients was lower than for non-Asian patients. Also, there were no significant differences in TTD of EORTC QLQ-C30 GHS for the Asian subset of patients. Finally, treatment-emergent AEs were comparable across the two groups.

Some AEs (e.g., stomatitis, nasopharyngitis, pneumonitis, and ILD) were slightly more frequently reported among Asian patients. Others (e.g., anemia) were less frequent. However, all AEs were generally consistent with those reported for EVE in the overall BOLERO-2 study [16]. Similar AEs were seen in other indications following EVE treatment [23]. Occurrences of grade 3 and 4 anemia,

stomatitis, abnormal liver enzymes, fatigue, and hyperglycemia have also been frequently reported in Japanese patients with metastatic gastric cancer treated with EVE monotherapy following progression on chemotherapy [24]. Effective management of AEs associated with the use of EVE requires patient education, physician awareness, and early intervention [16]. In some cases (e.g., more severe instances or higher grades of these AEs), dose modifications and standard care have proven useful [12, 25].

Interstitial lung disease (ILD; characterized by the inflammation of the interstitium of the lung) and non-infectious pneumonitis (characterized by the presence of non-infectious, nonmalignant infiltrates) are known side effects of mTOR inhibitors [26, 27]. In the current study, AEs including ILD and non-infectious pneumonitis were coded using the MedDRA terminology (version 14.0) and were assessed as described in the “Methods” section. An

**Fig. 4** Time to deterioration in EORTC QLQ-C30 (5 % decrease from baseline). *CI* confidence interval, *EORTC QLQ-C30* European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, *EVE* everolimus, *EXE* exemestane, *PBO* placebo, *TTD* time to definitive deterioration



increased frequency of ILD has been reported in Japanese cancer patients receiving molecular targeted anticancer therapies such as gefitinib and erlotinib [15]. The patterns of ILD were also the focus of a recent study that retrospectively evaluated 7 Japanese patients treated with EVE for advanced renal cell carcinoma [28]. Patients with mild ILD were able to continue EVE treatment. More severe ILD led to EVE discontinuation and short-term steroid therapy, which generally resulted in rapid resolution of ILD. Prompt recognition of ILD incidence or exacerbation, and exclusion of progressive disease or infection, were determined to be of paramount importance for the successful management of these AEs [28]. The frequency of ILD overall was higher in the Asian patients in this BOLERO-2 study; nonetheless, grade 3 and 4 ILD occurred with similar low frequencies in Asian and non-Asian patients. Whereas pneumonitis, like ILD, was more prevalent in Asian patients treated with EVE + EXE, some of the symptoms of pneumonitis, such as dyspnea and cough, were less frequent in the Asian patients in the EVE + EXE arm. This demonstrates that EVE treatment is not associated with any exacerbated safety concerns based on patient ethnicity.

In conclusion, combining EVE with EXE provided substantial clinical benefit to both Asian and non-Asian patients. EVE was well tolerated and most of the EVE-related AEs were manageable. Observed AEs in BOLERO-2 were consistent with AEs previously reported for rapamycin analogues [29, 30]. This combination of EVE + EXE did not affect self-assessed QOL in Asian patients. Thus, EVE + EXE represents an important improvement in the management of postmenopausal women with HR<sup>+</sup> HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer progressing after nonsteroidal aromatase inhibitor treatment, regardless of ethnicity.

**Acknowledgments** The BOLERO-2 trial was supported by Novartis Pharmaceuticals: ClinicalTrials.gov identifier NCT00863655. Funding for medical editorial support was also provided by Novartis. Financial support for medical editorial assistance was provided by Novartis Pharmaceuticals. We thank Kristin E. Larsen, PhD, ProEd Communications, Inc., for medical editorial assistance with this manuscript. The BOLERO-2 trial was conducted in the USA, Japan, Canada, Brazil, Austria, Belgium, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Italy, the Netherlands, Norway, Poland, Spain, Sweden, Turkey, UK, Egypt, Australia, China (Hong Kong), New Zealand, South Korea, and Thailand. We thank the patients, study site personnel, and the study team for their participation in the trial.

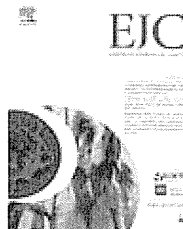
**Conflict of interest** S. Noguchi has received research funding from and has been an advisor for Novartis; N. Masuda, H. Mukai, J. Horiguchi, P. Puttawibul, V. Srimuninnimit, K. Kuroi, H. Inaji, S. Ohsumi, W. Noh, T. Nakayama, S. Ohno, Y. Rai, B. Park, and Y. Ito have nothing to disclose; H. Iwata has received honoraria from Novartis, Chugai, and AstraZeneca; Y. Tokuda and H. Iwase have received research funding from Novartis; A. Panneerselvam, T. Taran, and T. Sahnoud are employees of Novartis; M. El-Hashimy is an employee of and owns stock in Novartis.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

## References

1. American Cancer Society. Global cancer facts & figures. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
2. WHO. World Health Organization fact sheet no 297. Feb 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>. Accessed 19 Mar 2012.
3. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973–1997. *Int J Epidemiol*. 2005;34:405–12.

4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 1.2012. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Accessed 19 Mar 2012.
5. Dodwell D, Wardley A, Johnston S. Postmenopausal advanced breast cancer: options for therapy after tamoxifen and aromatase inhibitors. *Breast*. 2006;15:584–94.
6. Miller TW, Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest*. 2010;120:2406–13.
7. Meric-Bernstam F, Chen H, Akcakanat A, et al. Aberrations in translational regulation are associated with poor prognosis in hormone receptor-positive breast cancer. Presented at the American Association for Cancer Research annual meeting; 2012; Chicago, Illinois, USA. Abstract CT-03.
8. Beeram M, Tan QT, Tekmal RR, et al. Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signaling. *Ann Oncol*. 2007;18:1323–8.
9. Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5319–28.
10. deGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, et al. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt activity. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8059–67.
11. Ghayad SE, Bieche I, Vendrell JA, et al. mTOR inhibition reverses acquired endocrine therapy resistance of breast cancer cells at the cell proliferation and gene-expression levels. *Cancer Sci*. 2008;99:1992–2003.
12. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Afinitor (everolimus) prescribing information. East Hanover, NJ, Novartis, 2012. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/afinitor.pdf>.
13. Ling WH, Lee SC. Inter-ethnic differences—how important is it in cancer treatment? *Ann Acad Med Singapore*. 2011;40:356–61.
14. Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:815–50.
15. Sekine I, Yamamoto N, Nishio K, Saijo N. Emerging ethnic differences in lung cancer therapy. *Br J Cancer*. 2008;99:1757–62.
16. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520–9.
17. Okamoto I, Doi T, Ohtsu A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of RAD001 (everolimus) administered daily to Japanese patients with advanced solid tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:17–23.
18. Hortobagyi GN, Piccart M, Rugo H, et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. Presented at the 34th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, Texas; 6–10 Dec 2011. Abstract S3–7.
19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205–16.
20. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Available at: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). Accessed 24 Jan 2012.
21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365–76.
22. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
23. Porta C, Osanto S, Ravaud A, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:1287–98.
24. Doi T, Muro K, Boku N, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1904–10.
25. Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:17–24.
26. Oberstein PE, Saif MW. Safety and efficacy of everolimus in adult patients with neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:41–51.
27. White DA, Camus P, Endo M, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:396–403.
28. Mizuno R, Asano K, Mikami S, et al. Patterns of interstitial lung disease during everolimus treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42:442–6.
29. Chow LWC, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100 Suppl 1:S286. Abstract 6091.
30. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116:4256–65.



## Letter to the Editor

# Re: Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of three pivotal, randomised, phase 3 trials

Kazuhiro Araki<sup>a,\*</sup>, Yoshinori Ito<sup>a</sup>, Shunji Takahashi<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Breast Medical Oncology, Breast Oncology Center, The Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research, 3-8-31 Ariake Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

<sup>b</sup> Department of Medical Oncology, The Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research, 3-8-31 Ariake Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

### To the Editor:

In a recent issue of *European Journal of Cancer*, Lipton et al.<sup>1</sup> report results from three phase 3 trials in patients with bone metastases from various malignant tumors, comparing the efficacy and safety of denosumab (120 mg subcutaneously monthly) versus zoledronic acid (4 mg intravenously monthly).<sup>1</sup> The authors conclude that denosumab is superior to zoledronic acid for the prevention of first and multiple skeletal-related events.<sup>1</sup>

For breast cancer patients with bone metastases, bone-modifying agent therapies can include denosumab 120 mg subcutaneously every 4 weeks, intravenous pamidronate 90 mg over no less than 2 h, or zoledronic acid 4 mg over no less than 15 min every 3–4 weeks, which is recommended if the patient has a calculated serum creatinine clearance of more than 60 mL/min<sup>2</sup>. However, doses of these two bisphosphonates should be modified when the serum creatinine clearance is between 30 and 60 mL/min<sup>2</sup>. Furthermore, when renal insufficiency is indicated by serum creatinine clearance being less than 30 mL/min, the use of bisphosphonate should be avoided. It is also recommended to monitor

for denosumab-induced hypocalcemia in patients with impaired creatinine clearance.<sup>2</sup>

According to Amgen<sup>®</sup>, the manufacturer of denosumab, its safety and efficacy have been confirmed in various clinical trials when creatinine clearance is over 30 mL/min and/or patients have normal renal function.<sup>1</sup> We believe that denosumab requires close monitoring, with dose modification or even withholding, based on renal status. Amgen<sup>®</sup> groups announced that denosumab can cause severe hypocalcaemia, especially in patients with severe renal impairment and/or a poor performance status, since a few patients had severe adverse events related to their death. We consider that poor performance status is not a clear enough reason to explain this severe hypocalcaemia. In September 2012, Daiichi Sankyo, Co., Ltd., as a partner of Amgen<sup>®</sup> in Japan, advised preventive strategies for hypocalcaemia as follows (see Table 1). The first strategy is that close monitoring of serum calcium levels should be conducted before and after denosumab administration. The second is that both oral 500 mg calcium and 400 IU 25-hydroxyvitamin D, the main storage form of vitamin D, should be given to patients with normal renal function. The third is that patients with renal insufficiency have to be treated with 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), which is the active form of vitamin D.

\* Corresponding author: Tel.: +81 3 3520 0111; fax: +81 3 3570 0343.  
E-mail address: [kazuhiro.araki@jfcf.or.jp](mailto:kazuhiro.araki@jfcf.or.jp) (K. Araki).

Table 1  
Recommended supplementations of both vitamin D and calcium in patients with bone metastases.

Renal function status	Supplementations	
	Vitamin D	Calcium
Normal renal function without hypercalcemia	25-Hydroxyvitamin D, 400 IU	Calcium, 500 mg
Renal insufficiency	1,25-Dihydroxyvitamin D	Calcium, if needed Per oral, or intravenously

A previous study had reported that renal function did not have a significant effect on 60 mg, which was half of the standard dose, subcutaneously denosumab pharmacokinetics or pharmacodynamics results in 55 subjects with renal function ranging from normal to dialysis-dependent kidney failure.<sup>3</sup>

We believe that it is essential to collaborate with nephrologists to establish procedures for preventing severe hypocalcemia due to denosumab, not only in osseous metastatic cancer patients but also in osteoporotic patients with severe renal insufficiency.

In closing, we would like to acknowledge Lipton et al. for this special summarised report and to recommend that clinical practice guidelines be set up on the role of bone-modifying agents in patients with severe renal insufficiency. The specifics of the relationship between the poor performance of patients treated with denosumab and severe renal insufficiency will need to be addressed in further studies.

#### Conflict of interest statement

None declared.

#### References

1. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;**48**(16):3082–92.
2. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;**29**(9):1221–7.
3. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012;**27**(7):1471–9.

## ● 各臓器別の最新治療と新薬の動向

## 乳がんに対する分子標的治療の進歩

がん研究会 有明病院 乳腺センター 乳腺内科

伊藤 良 則

## 要 旨

乳がん腫瘍学の理解に伴いサブタイプ別の治療が進歩した。ヒト上皮成長因子受容体2型 (HER2) を標的とした治療薬は、トラスツズマブ、ラパチニブが標準治療となり久しいが、加えてベルツズマブ, trastuzumab emtansine (T-DM1) が治療成績を向上させた。転移乳がんに対して、ベバシズマブはパクリタキセルとの併用によって、奏効率と無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長させた。骨転移に対するデノスマブは、従来のゾレドロン酸より優れた。ほ乳類ラパマイシン標的タンパク (mTOR) 阻害薬であるエベロリムスはアロマターゼ抵抗性乳がんに対して、エキセメスタンとの併用によって PFS を有意に延長させた。これらの分子標的治療薬は、乳がんの治療アルゴリズムに大きな影響を与えている。

## はじめに

乳がんはサブタイプ別の治療が発達した。マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析は、乳がんを Luminal A, Luminal B, Human epidermal growth factor type2 (HER2)-enriched, Basal-like, claudin-low, normal breast-like の内因性サブタイプ (intrinsic subtype) に分類した<sup>1)</sup>。エストロゲン受容体 (ER) 系列を強く発現して

---

キーワード：乳がん, 分子標的, サブタイプ

いる luminal A, ER 系列を発現しながらも増殖活性の高い luminal B, HER2 陽性で増殖活性が高い HER2-enriched (HER2 高発現型), 基底細胞の表現型も持つ basal-like (基底細胞様型) に大別される。これは, ER, プロゲステロン受容体 (PgR), HER2 による免疫組織分類の組み合わせと同一ではないがおおむね一致する。すなわち, luminal A (ER/PgR 陽性, Ki67 低値, HER2 陰性), luminal B (ER/PgR 陽性, Ki67 高値または HER2 陽性), HER2-enriched (ER/PgR 陰性, HER2 陽性), basal-like のいわゆるトリプルネガティブ (ER 陰性, PgR 陰性, HER2 陰性), の4つの群に分かれる<sup>2)</sup>。これら乳がん細胞の表現型式によるサブタイプ別の治療体系に収斂されようとしている。内分泌治療は ER を標的とした広義の分子標的治療と解釈できる。特に, HER2 に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブ (ハーセプチン<sup>®</sup>) の導入により HER2 陽性乳がんの予後が大きく改善した。

### トラスツズマブ

HER2 陽性転移乳がんに対しては, タキサンであるパクリタキセルまたはドセタキセルにトラスツズマブを併用する治療が標準的1次治療である。タキサンの併用は早期に導入することが望ましい。すなわち, トラスツズマブ単剤導入し, がん進行後, ドセタキセル (タキソテール<sup>®</sup>) を追加併用した場合より, 初期からトラスツズマブにドセタキセルを併用する治療方法は, 有意に全生存期間が優れた (HR: 2.72,  $p=0.04$ )<sup>3)</sup>。早期乳がんにおける術後療法におけるトラスツズマブを含む化学療法は, 従来の化学療法単独に比較にして, 40% の遠隔転移再発のリスク減少, 42% の局所再発のリスク減少, 34% の死亡リスクの減少を認めた<sup>4)</sup>。トラスツズマブを化学療法と同時に併用するほうが, 順次投与より優れる。HER2 陽性乳がんの場合, リンパ節転移陽性または腫瘍径 1 cm 以上あれば, 化学療法+トラスツズマブ治療を行う。腫瘍径 0.6 cm ~ 1.0 cm の場合は, その適応を考慮する。化学療法なしで, トラスツズマブ単独で有効であるか否かは明らかでない。本邦において 70 歳以上の高齢者手術可能乳がんに対して, 術後トラスツズマブ単剤とトラスツズマブ+化学療法を前向きに比較す



るランダム化比較試験 (RESPECT) が進行中である。現時点では、原則、化学療法を含むトラスツズマブを行う。

リンパ節転移陽性の場合、または予想腫瘍浸潤径が2～3 cm 以上の場合には、術前化学療法を考慮する。術前化学療法によって腫瘍の求心性縮小が得られれば、乳房温存手術が可能となる。術前化学療法は、術後化学療法に比較して生存率は劣らない。術前化学療法の効果により病理学的完全効果 (pCR) を得た患者は、良好な長期予後を示す。HER2 陰性乳がんに対する術前化学療法としては、アントラサイクリンやタキサンを含む治療が標準的である。HER2 陽性乳がんに対してはアントラサイクリン治療後タキサンとトラスツズマブ併用療法による術前薬物療法によって、40～50% の pCR 率が得られる。

トラスツズマブ投与にあたっては、心毒性、infusion reaction に注意する。心毒性は定期的な心駆出率の測定を行う。アントラサイクリンとの併用は心毒性が増強するので、一般診療では避けることが望ましい。トラスツズマブ治療と放射線治療の併用の場合は、長期の心毒性の安全性が確立されていない。特に、左側乳がんの場合は、心臓領域への照射を回避できるように注意すべきである。

### ラパチニブ

ラパチニブ (タイケルブ<sup>®</sup>) は、HER2 タンパクのチロシンリン酸化を阻害し、細胞内シグナル経路を遮断することによって効果を発揮する<sup>5)</sup>。アントラサイクリン、タキサン、トラスツズマブ既治療例に対しては、ラパチニブとカペシタビン (ゼローダ<sup>®</sup>) の併用療法を考慮する。20～30% の奏効率と7～8ヵ月の PFS が得られる。ラパチニブとカペシタビンは脳転移にも20% 奏効する。トラスツズマブを含む初期治療に抵抗性となった場合は、未使用の化学療法にトラスツズマブ併用を継続していく。ラパチニブとカペシタビン併用療法と未使用の化学療法+トラスツズマブ併用治療の順位、優劣は明らかでない。ラパチニブの主な毒性は、下痢、発疹である。下痢は重篤化しないように、早期のロペラミド服用を患者指導する。ラパチニブの術後治療における有用性については、大規模臨床試験によって検証中である。術前または術後化学療法後に、トラスツズマブ1年間、ラパチ

ニブ1年間，トラスツズマブ 12 週間後ラパチニブ 34 週間，トラスツズマブ+ラパチニブ併用1年間の，4群を比較する試験が行われている。

### ペバシズマブ

遠隔転移を有する場合には，薬物療法による治療の獲得は困難であり，期待できるのは延命効果と症状の緩和である。薬物療法の進歩により5年生存率は40%に改善している。HER2陰性転移乳がんではパクリタキセル（タキソール<sup>®</sup>）の適応がある場合は，ペバシズマブ（アバスチン<sup>®</sup>）との併用により無増悪生存期間（PFS）が延長する<sup>9)</sup>。しかし，全生存期間の延長は示されていない。奏効率は50～70%と高く，トリプルネガティブ乳がんに対して約10ヵ月のPFSが得られる。血栓症，出血，高血圧，タンパク尿などの毒性に注意しながら治療を行う。

### デノスマブ

骨転移に対しては，ゾレドロン酸（ゾメタ<sup>®</sup>）は疼痛を軽減して，骨折の頻度を低下させる。ゾレドロン酸は化学療法，またはホルモン療法と併用して行う。骨芽細胞の調整因子であるNF- $\kappa$ B活性化受容体リガンド（RANKL）に対する抗体薬デノスマブ（ランマーク<sup>®</sup>）は骨関連事象の減少，疼痛発現までの期間において，ゾレドロン酸に比較して優れた<sup>7)</sup>。デノスマブはゾレドロン酸同様に，まれであるが顎骨壊死を起すので，歯科チェックと口腔ケアが重要である。

### Pertuzumab

Pertuzumab（未承認）はHER2のみならず，HER1，HER3，HER4すべての2量体化を阻止して活性を発揮するモノクローナル抗体である。乳がんにおいては，HER2とHER3のヘテロ2量体の増殖シグナルが最も強く，HER2の耐性化にも関与する。ドセタキセル+トラスツズマブ±pertuzumabの比較試験（n=808）の結果，有意に無進行生存期間（HR：0.62，p<0.001），全生存期間の延長（HR：0.64，p=0.005）が得られた<sup>8)</sup>。現在，術後補助療法として，化

学療法+トラスツズマブに pertuzumab を追加することの有用性を検証する、大規模第Ⅲ相試験 (APHINITY 試験) が進行中である。

### エベロリムス

ほ乳類ラバマイシン標的タンパク (mTOR) は PI3K / Akt 経路の下流に位置し, cyclin-D による細胞増殖, Glut-1 による生存, HIF-1 を介した血管新生に関与する。PI3K / Akt 経路は ER シグナルとクロストークするので, 内分泌治療抵抗性の克服が期待される。転移乳がんに対して mTOR 阻害薬であるエベロリムス (アフィニトール<sup>®</sup>) は単剤, 12% の奏効率を示した<sup>9)</sup>。経口によるエベロリムス 10 mg 連日投与と 70 mg 週1回投与をランダム化比較した結果, 連日投与群 (33 人) では 12% の奏効率であったのに対して週1回群 (16 人) では奏効例はなかった。したがって, 以降の試験においてエベロリムスの投与方法は, 10 mg 連日投与が採用されている。

TAMRAD 試験は, アロマターゼ阻害薬抵抗性閉経後ホルモン受容体陽性転移乳がんに対して行われた, 非盲検ランダム化第Ⅱ相試験である。タモキシフェン 20 mg+エベロリムス 10 mg 併用連日投与群 (54 人) とタモキシフェン 20 mg 単独連日投与群 (57 人) を比較した結果, 無進行生存期間は, 併用群 8.6 ヶ月, 単独群 4.5 ヶ月と, エベロリムス併用群が有意に優れた ( $p=0.002$ , HR: 0.54, 95% 信頼区間: 0.36 ~ 0.81)。さらに, 全生存期間も有意に併用群が優れた ( $p=0.007$ , HR: 0.44, 95% 信頼区間: 0.23 ~ 0.86)<sup>10)</sup>。

BOLERO-2 試験は非ステロイドアロマターゼ阻害薬であるレトロゾール, アナストロゾールに抵抗性となった閉経後 ER 陽性 HER2 陰性乳がん 724 人に対して, エキセメスタン+エベロリムスとエキセメスタン+プラセボを 2:1 にランダム割り付けし比較した, 国際共同第Ⅲ相試験である<sup>11)</sup>。エベロリムスは 10 mg を毎日経口内服した。日本人患者の登録数は 106 人と 2 番目に多く, 日本の貢献度が高い試験である。観察期間 12.5 ヶ月における中間解析 (60% イベント発生) の結果, primary endpoint である PFS は, エキセメスタン+エベロリムス群 11.0 ヶ月, エキセメスタン+プラセボ 4.1 ヶ月, (HR: 0.36, 95% 信頼区間: 0.28 ~ 0.45) と 2.6 倍の有意の延長を認

めた ( $p < 1 \times 10^{-10}$ )。年齢、ホルモン感受性、内臓転移、前化学療法、前治療レジメン数、前内分泌療法歴、PgR などのすべてのサブグループにおいても、エキセメスタン+エベロリムス群が優越であった。奏効率 12.0 % vs. 1.3 % ( $p < 0.0001$ )、臨床的有效率 50.5 % vs. 25.5 % ( $p < 0.0001$ ) 共にエキセメスタン+エベロリムス群が有意に優れた。ただし、全生存期間に関してはイベントが不足しており、結果が出ていない。エキセメスタン+エベロリムス群の主な毒性は (Grade 3 + Grade 4) は口内炎 8 %、倦怠感 5 %、下痢 3 % であり、非感染性肺臓炎は 3 %、高血糖は 6 % であったが、管理可能であった。QOL は両群に有意な差はなかった。なぜ、このように著明な PFS の改善を認めたのだろうか。mTOR 阻害薬は cyclin D1 を介した細胞増殖抑制作用、glut-1 を介した代謝活性抑制作用に加え、HIF-1 を抑え VEGF 産生を低下させ血管新生を抑制する作用がある。mTOR 阻害薬は抗 VEGF 作用が加わることにより、抗腫瘍効果を増強させていることが推察される。In vivo 実験では、ER 陽性乳がん細胞株 MCF7 をヌードマウスに移植し estradiol を添加すると増殖する。血管内皮増殖因子 (VEGF) を産生する間質細胞である BJ3Z を MCF7 と混合して移植すると、estradiol 無添加条件下においても MCF7 の S 期が増加し、血管新生を伴って増殖する<sup>12)</sup>。したがって、抗 VEGF 療法は ER 陽性乳がんに対する戦略の 1 つと考えられる。エベロリムスは、抗 VEGF 作用を介してさらに抗腫瘍効果を増強させたと考えられる。

転移乳がん患者に対するテムシロリムス (トーリセル<sup>®</sup>) に関しては、レトロゾール+テムシロリムスとレトロゾール+プラセボを比較するランダム化第Ⅲ相試験が実施された<sup>13)</sup>。しかし、奏効率は 24 % 対 24 %、臨床的有效率 40 % vs. 43 %、PFS は 9.2 ヶ月 vs. 9.2 ヶ月と有意な差を認めず、テムシロリムスの追加効果を立証することは不成功に終わった。ネガティブ結果に終わった理由としては、テムシロリムスの投与の問題が考えられる。この試験においては、テムシロリムス 30 mg 5 日間を 2 週間ごとに間欠投与する方法が採用された。しかし、エベロリムス単剤の第Ⅱ相試験においては、間欠投与群では奏効はなく、持続投与群でのみ 12 % の奏効例が得られている。抗 VEGF

作用が重要であるならば、うなずける結果である。Luminal 乳がんに対しては、テムシロリムスも持続投与が好ましいのかも知れない。また、ホルモン治療抵抗性乳がんだけでなく、1次治療も含めたため、PI3K / AKT / mTOR シグナルが活性化した乳がんの頻度が低くなった可能性がある。

トラスツズマブを含む治療との mTOR 阻害薬併用の意義について、臨床試験で検討されている。エベロリムス とトラスツズマブ併用療法による第 I～II 相試験 (47 例) では部分奏効 (PR) 15%, 6 ヶ月以上の安定 (SD) 19%, 臨床的有用率 34%, PFS 4.1 ヶ月を示した<sup>14)</sup>。有意な有害事象の変化はなく、トラスツズマブによるエベロリムスの薬物動態への影響はなかった。HER2 陽性転移乳がんに対して、トラスツズマブ+パクリタキセル+エベロリムスとトラスツズマブ+パクリタキセル+プラセボの比較第 III 相試験 (BOLERO-1)、トラスツズマブ+ビノレルビン (ナベルピン<sup>®</sup>) +エベロリムスとトラスツズマブ+ビノレルビン+プラセボの比較第 III 相試験 (BOLERO-3) が進行中である。

#### Trastuzumab emtansine (T-DM1)

Trastuzumab emtansine (T-DM1, 未承認) はトラスツズマブにチューブリン阻害薬の DM1 を抱合させた薬剤であり、トラスツズマブ耐性乳がん細胞にも有効である。T-DM1 はトラスツズマブおよびラパチニブ既治療転移乳がん (n=110) に 32.7% の奏効率を示した。T-DM1 とトラスツズマブ+ドセタキセルを比較したランダム化第 II 相試験 (n=137) では、14.2 対 9.2 ヶ月 (HR: 0.59, p=0.035) と T-DM1 が良好であった。タキサン、トラスツズマブ既治療の HER2 陽性転移乳がんに対して、第 III 相試験 (n=991) が行われた (ASCO 2012 #1)。カペシタビン (2,000 mg/m<sup>2</sup>/日を 2 週間毎日内服後、1 週間休薬、3 週ごと) とラパチニブ (1,250 mg/日 3 週間毎日内服、3 週ごと) 併用療法群と T-DM1 (3.6 mg/kg 静注、3 週ごと) を 1:1 にランダム化割り付けして比較した。その結果、PFS はカペシタビン+ラパチニブ群 6.4 ヶ月に対して T-DM1 9.6 ヶ月 (HR: 0.65, p<0.0001) と有意に T-DM1 群が優れた。奏効率もカペシタビン+

ラパチニブ群 30.8%，T-DM1 群 43.6%，と有意に T-DM1 が優れた。全生存期間に関しては、目標イベント数 632 中 223 イベント（35%）の中間解析であるが、2年生存率 47.5% vs. 65.4%，全生存期間の中央値は、カペシタビン+ラパチニブ群 23.3 ヶ月に対して T-DM1 群は中央値に達せず、T-DM1 有意に良好であった（HR：0.62,  $p=0.0005$ ）。T-DM1 の毒性も軽度であった。現在、はタキサン（ドセタキセルまたはパクリタキセル）+トラスツズマブ群、T-DM1 単独群、T-DM1+pertuzumab 群の 3 群を比較する、大規模第Ⅲ相比較試験である MARIANNE 試験（ $n=1,092$ ）が進行中である。

### おわりに

乳がん腫瘍学の理解に伴いサブタイプ別の治療概念に整理され、分子標的をとらえ開発された薬剤によって、治療成績向上が得られるようになった。これらの分子標的治療薬は、乳がんの治療アルゴリズムに大きな影響を与えている。今後、さらに有効な分子標的薬は多く出現するであろう。さらに効果を高める対象を抽出できるバイオマーカーは何か、どの時期に、分子標的薬をいつまで使用すべきか、従来の治療薬を省略することが果たして可能か、また高額な医療費をどうするか。多くの課題に対して立ち向かわなければならない。

### 文 献

- 1) Perou CM, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406 (6797): 747-752, 2000.
- 2) Goldhirsch A, et al: Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22 (8): 1736-1747, 2011.
- 3) Inoue K, et al: Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. *Breast Cancer Res Treat* 119 (1): 127-136, 2010.
- 4) Garnock-Jones KP, et al: Trastuzumab: A review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer. *Drugs* 70 (2): 215-239, 2010.
- 5) Ito Y, et al: Does lapatinib, a small-molecule tyrosine kinase inhibitor, constitute a breakthrough in the treatment of breast cancer? *Breast Cancer*

- 14 (2): 156-162, 2007.
- 6) Valachis A, et al: Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 122 (1): 1-7, 2010.
  - 7) Stopeck A T, et al: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28 (35): 5132-5139, 2010.
  - 8) Baselga J, et al: Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 366 (2): 109-119, 2012.
  - 9) Ellard S L, et al: Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol* 27 (27): 4536-4541, 2009.
  - 10) Bachelot T, et al: Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study. *J Clin Oncol* 2012. (Epub ahead of print)
  - 11) Baselga J, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366 (6): 520-529, 2012.
  - 12) Pinto M P, et al: Vascular endothelial growth factor secreted by activated stroma enhances angiogenesis and hormone-independent growth of estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 70 (7): 2655-2664, 2010.
  - 13) Chow LWS, et al: Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 100 (Suppl 1): 6091, 2006.
  - 14) Morrow P K, et al: Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* 29 (23): 3126-3132, 2011.

---

### Advance of Molecular-targeted Therapy for Breast Cancer

Yoshinori Ito

Breast Medical Oncology, Breast Oncology Center,  
Cancer Institute Hospital,  
Japanese Foundation for Cancer Research

# mTOR阻害薬による乳癌治療

Treatment with mTOR inhibitor for breast cancer



伊藤良則

Yoshinori Iro

がん研有明病院乳癌センター乳癌内科

◎細胞内 PI3K/AKT シグナルの下流に位置する mTOR は、細胞増殖、代謝活性、血管新生を誘導する調節分子である。mTOR の阻害剤である everolimus, temsirolimus による癌治療への臨床応用が進んだ。Letrozole, anastrozole に抵抗性となった閉経後 ER 陽性 HER2 陰性乳癌に対する BOLERO-2 試験の結果, exemestane と everolimus の併用は exemestane 単独に比較して有意な PFS の延長 (11.0 カ月 vs. 4.1 カ月, ハザード比: 0.36) を認めた。Everolimus の毒性については、非感染性肺炎、高血糖、口内炎、倦怠感、下痢に注意が必要である。mTOR 阻害薬の作用機序は、HIF-1 を介した抗 VEGF 作用が抗腫瘍効果を増強させたことによると推察される。非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による一次内分泌療法に抵抗性になった luminal 転移乳癌に対して、内分泌療法だけでなく mTOR 阻害剤を併用する治療を選択肢のひとつとして考慮すべき時代に突入しようとしている。HER2 陽性乳癌における trastuzumab を含む治療と mTOR 阻害剤併用の意義については臨床試験で検討中である。

**Key word** : mTOR, everolimus, temsirolimus, breast cancer

セリン・スレオニンリン酸化酵素である mammalian target of rapamycin (mTOR) は細胞内増殖シグナルである phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase related to protein kinase A and C (AKT) の下流に位置する分子である<sup>1)</sup>。Rapamycin (Sirolimus) はイースター島の土壌から発見された抗生物質であり、抗腫瘍作用、抗血管新生作用、抗免疫作用、抗真菌作用を有する。mTOR は他の2つの蛋白である mammalian lethal with sec-13 (mLST8) と regulatory associated protein of mTOR (Raptor) とともに複合体 mTORC1 を形成し、3つの作用を引き起こす(図1)。第1番目には、mTORC1 は Cyclin-D1 を介し細胞周期を G<sub>1</sub>期から S 期へ移行させ、細胞増殖させる。第2の作用は細胞膜に存在する栄養トランスポーターである Glut-1 の発現を増加させ、グルコースの取込みを促進することにより細胞代謝を活性化させる。さらに、第3の作用として mTORC1 は hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) を刺激し

て、vascular endothelial growth factor (VEGF) を産生し血管新生を増強させる。mTOR 阻害剤である everolimus (RAD001), temsirolimus は mTORC1 に結合し、これらの癌細胞シグナルを断ち切ることにより抗腫瘍効果を発揮する。近年、mTOR 阻害剤による癌治療の臨床応用が進んだ。

## 薬剤耐性克服

乳癌細胞における phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (PIK3CA) 遺伝子変異または phosphatase and tensin homolog (PTEN) 喪失は PI3K/AKT/mTOR の活性化による耐性化を引き起こす。PIK3CA 遺伝子変異は basal-like 乳癌 (8.3%) に比較してホルモン受容体陽性乳癌 (34.5%) と HER2 陽性乳癌 (22.7%) においてその頻度が高い<sup>2)</sup>。PTEN 変異 (2.3%) および AKT 変異 (1.4%) はホルモン受容体陽性乳癌の一部にのみ認められる<sup>2)</sup>。しかし、PIK3CA 変異は



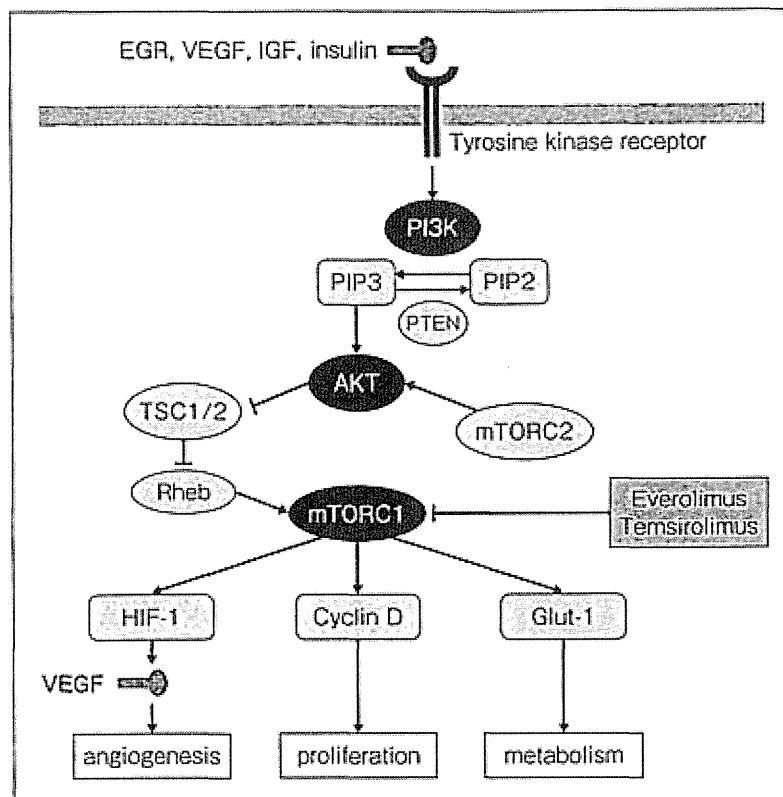


図 1 mTORの細胞内増殖シグナル

原発巣(45%)と転移巣(53%)ともに頻度は高いが、かならずしも予後を規定しない<sup>3)</sup>。また、estrogen receptor(ER)系シグナルと human epidermal growth factor receptor(HER)ファミリーシグナル系の双方はクロス・トークする<sup>4)</sup>。細胞膜に存在する膜型ERはPI3K/AKT/mTORシグナルのキナーゼを活性化する。一方、HER受容体ファミリーシグナルのキナーゼはER自身をリン酸化し、その共制御蛋白をもリン酸化し増殖を引き起こす。ER系シグナルを内分泌療法で抑え、HERファミリーシグナルを分子標的薬剤で同時に抑える方法は有望な治療戦略である。また、エストロゲンの枯渇による耐性乳癌細胞ではPI3K/AKT/mTORシグナルが活性化される<sup>5)</sup>。Letrozoleの持続曝露によりPI3K/AKT/mTORシグナル活性が引き起こされる<sup>6,7)</sup>。したがって、mTOR阻害剤による治療はアロマターゼ阻害剤耐性機序を打破する可能性がある。

また、PI3K/AKT/mTORの活性化はHER2シグナルを増強させ trastuzumab 耐性を引き起こす。mTOR阻害剤は、HER2陽性PTEN欠乏乳癌細胞マウス移植下実験において trastuzumab の感

受性を回復させる<sup>8)</sup>。すなわち、mTOR阻害剤は trastuzumab 耐性乳癌に対する有効性も期待できる<sup>9)</sup>。

### 臨床的有用性

転移乳癌に対してmTOR阻害剤である everolimus は単剤で12%の奏効率を示した<sup>10)</sup>。経口による everolimus 10 mg 連日投与と 70 mg 週1回投与をランダム化比較した結果、連日投与群(33人)では12%の奏効率であったのに対して、週1回群(16人)では奏効例はなかった。したがって、以降の試験においては everolimus の投与方法は 10 mg 連日投与が採用されている。

TAMRAD 試験は、アロマターゼ阻害剤抵抗性閉経後ホルモン受容体陽性転移乳癌に対して行われた非盲検ランダム化第Ⅱ相試験である。tamoxifen 20 mg+everolimus 10 mg 併用連日投与群(54人)と tamoxifen 20 mg 単独連日投与群(57人)を比較した結果、time to progression(TTP)は、併用群 8.6 カ月、単独群 4.5 カ月と、everolimus 併用群が有意に優れていた( $p=0.002$ , ハザード比: 0.54, 95%信頼区間: 0.36-0.81)。さらに、全生存

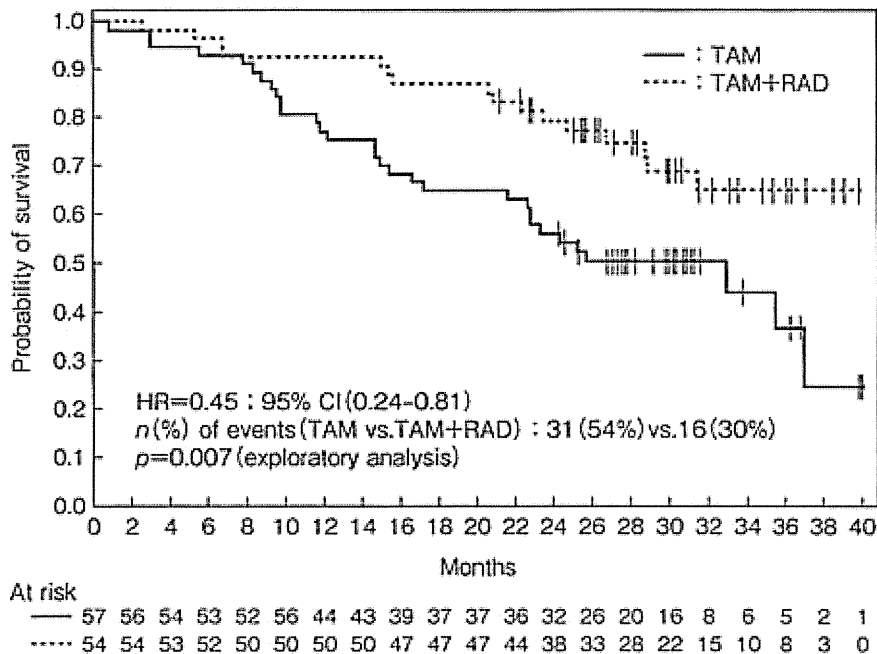


図 2 TAMRAD試験の全生存期間(tamoxifen+everolimus併用第Ⅱ相試験)<sup>11)</sup>

期間も有意に併用群が優れていた ( $p=0.007$ , ハザード比: 0.44, 95%信頼区間: 0.23-0.86, 図 2)<sup>11)</sup>

BOLERO-2 試験は、非ステロイドアロマトーゼ阻害剤である letrozole, anastrozole に抵抗性となった閉経後 ER 陽性 HER2 陰性乳癌 724 人に対して exemestane+everolimus と exemestane+プラセボを 2:1 にランダム割付けし比較した国際共同第Ⅲ相試験である<sup>12)</sup>(図 3)。Everolimus は 10 mg を毎日経口内服した。日本人患者の登録数は 106 人と 2 番目に多く、日本の貢献度が高い試験である。観察期間 12.5 カ月における中間解析 (60% イベント発生) の結果、primary endpoint である progression free survival (PFS) は、exemestane+everolimus 群 11.0 カ月、exemestane+プラセボ群 4.1 カ月 (ハザード比: 0.36, 95%信頼区間: 0.28-0.45) と 2.6 倍の有意の延長を認めた ( $p < 1 \times 10^{-16}$ ) (図 4)。年齢、ホルモン感受性、内臓転移、前化学療法、前治療レジメン数、前内分泌療法歴、PgR などのすべてのサブグループにおいても exemestane+everolimus 群が優越であった。奏効率 12.0% 対 1.3% ( $p < 0.0001$ )、臨床的有效率 50.5% 対 25.5% ( $p < 0.0001$ ) とともに exemestane+everolimus 群が有意に優れていた。ただし、全生存期間に関してはイベントが不足しており、結果がでていない。Exemestane+everolimus 群のお

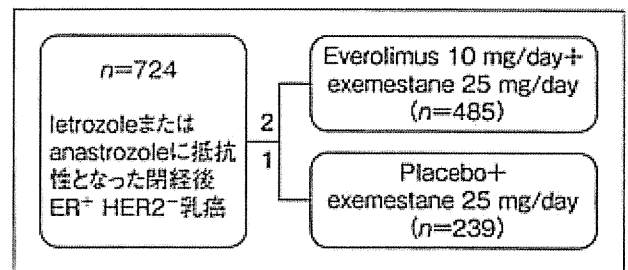
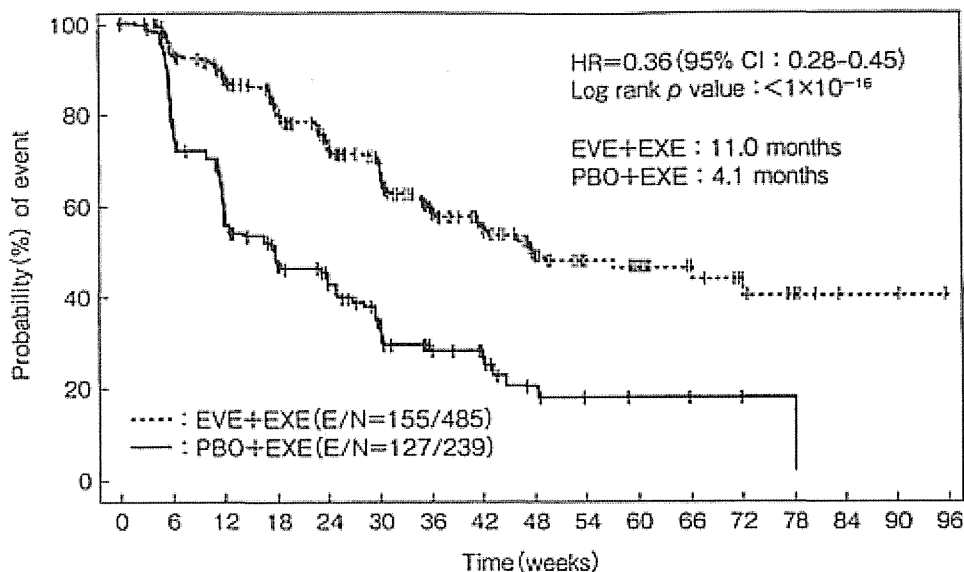


図 3 BOLERO-2 試験デザイン (exemestane+everolimus 併用第Ⅲ相試験)  
【層別化】  
1: 前内分泌治療の感受性, 2: 内臓転移の有無。

もな毒性は、Grade 3+Grade 4 は口内炎 8%、倦怠感 5%、下痢 3% であり、非感染性肺臓炎は 3%、高血糖は 6% であったが、管理可能であった。QOL は両群に有意な差はなかった。Everolimus のもっとも注意すべき毒性は、非感染性肺臓炎、間質性肺臓炎である。一般に everolimus の間質性肺臓炎はステロイド治療に反応性が高く、一過性のことが多く定期的な画像検査による早期発見と対応が可能であるが、一部の患者で重篤化する場合があるので注意が必要である。また、免疫抑制作用による感染症リスクの増加、B 型肝炎キャリア患者におけるウイルス再活性化による劇症肝炎についても注意を払う必要がある。

なぜ、このように著明な PFS の改善を認めたの



Number of patients still at risk	
Everolimus	485 422 351 284 224 176 119 86 57 38 32 22 12 7 2 2 0
Placebo	239 179 112 74 56 36 23 18 8 5 4 4 3 1 0 0 0

図4 BOLERO-2試験のprogression free survival (PFS)<sup>12)</sup>  
 観察期間12カ月：中央判定。

であろうか。mTOR阻害剤は、cyclin D1を介した細胞増殖抑制作用、glut-1を介した代謝活性抑制作用に加え、HIF-1を抑えVEGF産生を低下させ血管新生を抑制する作用がある。mTOR阻害薬は抗VEGF作用が加わることにより抗腫瘍効果を増強させていることが推察される。In vivo実験ではER陽性乳癌細胞株MCF7をヌードマウスに移植しestradiolを添加すると増殖する。VEGFを産生する間質細胞であるBJ3ZをMCF7と混合して移植するとestradiol無添加条件下においてもMCF7のS期が増加し、血管新生を伴って増殖する<sup>13)</sup>。したがって、抗VEGF療法はER陽性乳癌に対する戦略のひとつと考えられる。Everolimusは抗VEGF作用を介してさらに抗腫瘍効果を増強させたと考えられる。

TemsirolimusはもうひとつのmTOR阻害剤である。転移乳癌患者においてletrozole+temsirolimusとletrozole単剤を比較する第II相試験が行われ、PFS(13.2カ月vs11.6カ月)はletrozole+temsirolimusが優れていた<sup>14)</sup>。その結果を受けて、letrozole+temsirolimusとletrozole+プラセボを比較するランダム化第III相試験が実施された。奏効率は24%対24%、臨床的有用率40%対43%、PFSは9.2カ月対9.2カ月と有意な差を認めず、temsirolimusの追加効果を立証することは不

成功に終わった<sup>15)</sup>。ネガティブな結果に終わった理由としてはtemsirolimusの投与の問題が考えられる。この試験においてはtemsirolimus 30 mg、5日間を2週間ごとに間欠投与する方法が採用された。しかし、everolimus単剤の第II相試験においては間欠投与群では奏効はなく、持続投与群でのみ12%の奏効例が得られている。抗VEGF作用が重要であるならばうなずける結果である。Luminal乳癌に対してはtemsirolimusも持続投与が好ましいのかもしれない。また、ホルモン治療抵抗性乳癌だけでなく一次治療も含めたため、PI3K/AKT/mTORシグナルが活性化した乳癌の頻度が低くなった可能性がある。

Trastuzumabを含む治療とのmTOR阻害剤併用の意義について臨床試験で検討されている<sup>16)</sup>。Everolimusとtrastuzumab併用療法による第I-II相試験(47例)ではPR15%、6か月以上のSD19%、臨床的有用率34%、PFS 4.1カ月を示した。有意な有害事象の変化はなく、trastuzumabによるeverolimusの薬物動態への影響はなかった。HER2陽性転移乳癌に対してtrastuzumab+paclitaxel+everolimusとtrastuzumab+paclitaxel+プラセボの比較第III相試験(BOLERO-1)、trastuzumab+virorelbine+everolimusとtrastuzumab+virorelbine+プラセボの比較第III相試験

(BOLERO-3)が進行中である。

## おわりに

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性である Luminal 転移乳癌の治療方針は、1998 年 Hortobagyi が提唱した「内分泌療法感受性がある場合には内分泌療法を繰り返した後に殺細胞性化学療法を行う」という治療アルゴリズムが受け入れられてきた。Bolero-2 の結果はこの治療体系の見直しを迫るエビデンスである。すなわち、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による一次内分泌療法に抵抗性になった luminal 転移乳癌に対して、内分泌療法だけでなく mTOR 阻害剤を併用する治療を治療選択肢のひとつとして考慮すべき時代に突入しようとしている。Bolero-2 の全生存期間への効果が明らかになった時点で確立されることになるであろう。HER2 陽性乳癌における臨床的意義については、現在進行中の臨床試験の結果を待つ必要がある。

## 文献

- 1) 小林俊三：mTOR：新たな癌治療標的。乳癌の臨床、

- 25 : 429-436, 2010.
- 2) Stemke-Hale, K. et al.: *Cancer Res.*, **68** : 6084-6091, 2008.
- 3) Dupont Jensen, J. et al.: *Clin. Cancer Res.*, **17** : 667-677, 2011.
- 4) Massarweh, S. et al.: *Endocr. Relat. Cancer*, **13** : S15-S24, 2006.
- 5) Miller, T. W. et al.: *J. Clin. Invest.*, **120** : 2406-2413, 2010.
- 6) Generali, D. et al.: *Clin. Cancer Res.*, **14** : 2673-2680, 2008.
- 7) Cavazzoni, A. et al.: *Cancer Lett.*, 2012. [Epub ahead of print]
- 8) Lu, C. H. et al.: *Clin. Cancer Res.*, **13** : 5883-5888, 2007.
- 9) Nahta, R. et al.: *Clin. Breast Cancer*, **10**(Suppl. 3) : S72-S78, 2010.
- 10) Ellard, S. L. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **27** : 4536-4541, 2009.
- 11) Bourcier, C. et al.: ECCO/ESMO, 2011. (Abstr. #5005)
- 12) Baselga, J. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **366** : 520-529, 2012.
- 13) Pinto, M. P. et al.: *Cancer Res.*, **70** : 2655-2664, 2010.
- 14) Baselga, J. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **22**(Suppl. 14) : 544, 2004.
- 15) Chow, L. W. S. et al.: *Breast Cancer Res. Treat.*, **100** (Suppl. 1) : 6091, 2006.
- 16) Morrow, P. K. J. et al.: *Clin. Oncol.*, **29** : 3126-3132, 2011.

\* \* \*