

転移・再発乳がんにおける分子標的治療時代の治療戦略



栗田 智子

日本医科大学付属病院乳腺科

1. はじめに

乳がんは日本女性において最も罹患頻度の高い悪性腫瘍であり、2022年には年間約9万人が新たに罹患したと推計されている¹。一方で、診断技術および全身治療の進歩により生存率は着実に改善しているものの、遠隔転移を伴う転移性乳がんは依然として根治が困難であり、長期にわたる病勢制御とQOL維持を目的とした薬物療法が治療の中心となる。転移性乳がんは、初診時から転移を伴う de novo 転移が乳がん診断の約5~10%を占め、早期乳がんにおいても長期経過で約20~30%が遠隔転移再発を経験すると報告されている²。これらは臨床経過や治療反応性が一様ではなく、長期に病勢制御が得られる症例から、治療抵抗性を呈し予後不良となる症例まで幅広い臨床像を呈する。

近年、乳がんは腫瘍の生物学的特性に基づき、ホルモン受容体 (hormone receptor: HR) 陽性/陰性、HER2 陽性/陰性、トリプルネガティブ乳がん (triple-negative breast cancer: TNBC) に分類され、サブタイプが治療選択の基本的枠組みを形成している。転移性乳がんの生存中央値はサブタイプにより大きく異なり、概ね HR 陽性/HER2 陰性で約64~68カ月、HER2 陽性で約57~60カ月、TNBCで約13カ月と報告される²。この差は生物学的異質性に加え、分子標的治療、抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC)、免疫療法の進歩が臨床転帰に直結していることを示唆する。

こうした背景のもと、乳がん治療は従来の画一的治療から分子特性に基づく個別化治療へと大きく転換してきた。その中核を担う基盤がコンパニオン診断 (companion diagnostics: CDx) であり、さらに次世代シーケンサー (next-generation sequencing: NGS) を用いた包括的がんゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling: CGP) の普及により、治療選択は多様化・複雑化している。本稿では、転移・再発乳がんにおける CDx と CGP を基盤とした治療選択の最新動向を概説し、本邦の実臨床に即した治療シーケンスの考え方と今後の展望を論じる。

2. コンパニオン診断の意義と進歩: CDx から CGP へ

CDx は、特定薬剤の有効性が期待される患者集団を同定し、治療適応の判定に資する体外診断である³。乳がん領域における主要バイオマーカーには、病理学的指標 (ER/PgR, HER2)、免疫療法選択に関わる指標 (PD-L1)、および分子標的治療に直結する遺伝子異常 (PIK3CA, AKT1, PTEN, BRCA1/2) などがあり、乳がん診療の根幹を形成している。

HR (ER/PgR) は免疫組織化学 (immunohistochemistry: IHC) による評価が基本であり、内分泌療法の適応決定に直結する。HER2 は IHC および in situ hybridization (ISH) により評価され、HER2 2+ 症例など判定困難例に対しては ISH による遺伝子増幅確認が標準化されている⁴。PD-L1 については、免疫療法の適応判定において測定系の違いが臨床判断に影響し得るため、検査体系を理解した上での運用が重要である (注1)。

一方、NGS を用いた CGP は、多数のがん関連遺伝子異常を同時に解析可能とし、治療標的探索の裾野を拡張した⁵。転移・再発乳がんでは治療選択圧の下で腫瘍分子プロファイルが変化し得るため、病勢進行時の分子再評価が臨床的意義を持つ場合がある。さらに、血中腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) を含むリキッドバイオプシーは、腫瘍内不均一性を背景としたクローン進化を捉える手段として注目され、治療経過中の分子学的モニタリングや再発予測への応用が検討されている⁶。

ただし、CGP で同定される分子異常の“臨床的な扱い”は一様ではない。すなわち、①現行の標準治療に直結する所見、②治験や適応外使用の検討対象となる所見、③現時点では治療方針変更に結びつかない解釈情報に留まる所見が混在する。このため、患者の病勢、既治療歴、治療目標を踏まえ、分子所見を次治療薬選択へつなげていくことが重要となる。

本邦のがんゲノム医療では、CGP 結果を多職種で検討し、治療候補 (適応薬、適応外使用の可能性、治験など) を提示する体制として、エキスパートパネルが

制度上位置づけられている⁷。分子情報を実臨床に統合するうえで、同パネルが担う役割は大きい。

3. サブタイプ別にみた分子標的治療の最前線

3.1 HER2 陽性乳がん：ADC 時代の治療高度化と次の課題

HER2 陽性乳がんは全体の約 15~20%を占め、かつては予後不良群とされていたが、トラスツズマブ導入以後、治療成績は著明に改善した⁸。転移・再発例においては、トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用療法が一次治療の標準として確立している⁹。

近年の治療体系を大きく変えたのは ADC の普及である。トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) に続き、トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) は高い奏効率と生存延長効果を示し、二次治療以降の治療体系を再編した¹⁰。一方、T-DXd は間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) を含む安全性管理が重要であり、適切なモニタリングと早期介入が不可欠である。

3.2 HER2-low/ultralow : HER2 を連続スペクトラムとして捉える意義

近年、HER2 は単純な陽性/陰性の二分法ではなく、治療選択と連動する発現量の連続体 (スペクトラム) として捉える視点が臨床的に重要となっている。T-DXd は従来 HER2 陰性に分類されてきた IHC 1+あるいは IHC 2+ /ISH 陰性に相当する HER2-low 集団においても治療効果を示し、HER2 評価が治療戦略に直結し得ることを明確にした¹¹。さらに、IHC 0 相当の一部にも微弱な HER2 発現を認め得る可能性が指摘され、HER2-ultralow の概念も提唱されているが、判定の再現性や臨床運用の整理は今後の課題である。

3.3 HR 陽性/HER2 陰性乳がん：内分泌抵抗性と治療シークエンスの再編

HR 陽性乳がんは全体の約 70%を占め、内分泌療法が治療の基盤である。転移・再発例では CDK4/6 阻害薬併用療法が一次治療の中心となり、臨床転帰を大きく改善した^{12,13}。CDK4/6 阻害薬にはパルボシクリブ、アベマシクリブなどが用いられ、投与スケジュールや有害事象プロファイルに差異を有するものの、いずれも内分泌療法単独と比較して病勢制御を有意に改善することが示されている。

一方で、多くの症例で内分泌抵抗性が治療上の課題となる。PIK3CA/AKT/mTOR 経路は HR 陽性/HER2 陰性進行乳がんにおいて高頻度に異常を呈し、内分泌

抵抗性の重要な分子基盤である²。mTOR 阻害薬エベロリムスは、変異の有無に必ずしも依存しない経路阻害薬として実臨床で活用されており、内分泌療法抵抗性に対する治療選択肢の一つとして位置づけられる。AKT 阻害薬カピバセルチブも、PIK3CA/AKT1/PTEN 異常を有する症例に対する治療選択肢として位置づけられている¹⁴。

また、BRCA1/2 病的バリエーション (gBRCA) を有する HER2 陰性乳がんでは、PARP 阻害薬 (オラパリブ、タラゾパリブ) が治療選択肢となり、分子異常に基づく治療の代表例である¹⁵⁻¹⁷。

ESR1 変異は内分泌抵抗性の代表的機序であり、特にアロマターゼ阻害薬治療下で獲得されることが多い¹⁸。近年、経口選択的エストロゲン受容体分解薬 (oral SERD) の臨床導入が進み、ESR1 変異陽性例を中心に治療選択肢の拡張が期待される。従来から用いられるフルベストラントは、内分泌抵抗性局面における重要な治療基盤であり、分子標的治療との併用戦略においても位置づけが明確である。

さらに近年、内分泌抵抗性を呈する HR 陽性/HER2 陰性転移・再発乳がんにおいても ADC が重要性を増している。HER2-low/ultralow では T-DXd が臨床的選択肢として前景化し、HER2 陰性 (IHC 0) を含む症例や T-DXd 後の選択肢としては、TROP2 を標的とするダトボタマブ デルクステカン (Dato-DXd) やサシツズマブ・ゴビテカン (SG) が治療シークエンスに組み込まれつつある¹⁹。この領域では、内分泌治療、分子標的治療、ADC、化学療法の再配置が進行しており、患者背景と病勢に応じた治療順序の最適化が今後さらに重要となる。

3.4 TNBC : 免疫療法・抗 VEGF 療法・ADC による治療層別化

TNBC は再発率が高く予後不良であるが、近年は免疫チェックポイント阻害薬および ADC の導入により治療選択肢が拡充し、治療体系は大きく変化している。ペムプロリズマブは KEYNOTE-355 試験において、PD-L1 陽性集団で化学療法への上乗せ効果が示され、転移・再発例における重要な治療選択肢となった²⁰。また、アテゾリズマブも TNBC に対する免疫療法の選択肢として位置づけられている²¹ (注 1)。

加えて、免疫療法の適応とならない症例や速やかな腫瘍縮小を要する状況では、ベバシズマブ+パクリタキセル (Bev+PTX) を含む化学療法レジメンも重要な選択肢となる²²。さらに、既治療 TNBC では TROP2 標的 ADC であるサシツズマブ・ゴビテカンが重要な

治療選択肢として確立している¹⁹。免疫療法、抗VEGF療法、ADC、化学療法をどの順序で適用するかは、病勢、症状、既往治療歴を踏まえた臨床判断が求められる。

また、gBRCA1/2病的バリエーションを有するHER2陰性乳がんでは、TNBCにおいてもPARP阻害薬が重要な治療選択肢となる¹⁵⁻¹⁷。

4. 本邦における治療シーケンスの考え方

転移・再発乳がんの治療は原則として薬物療法が主体であり、治療目標は生存期間延長、症状緩和、QOL維持に置かれる。治療選択はサブタイプに加え、病勢（腫瘍量、症状、臓器機能障害の有無）、既往治療歴、併存疾患、患者の価値観を踏まえてシーケンスを構築することが本質となる。近年は奏効率の高い治療選択肢が拡充した結果、少数転移や制御可能な症例において局所療法を含む集学的治療が検討される場面も増加しており、適応は多職種で慎重に判断すべきである。

4.1 HER2陽性乳がんにおける治療アルゴリズム

HER2陽性転移・再発乳がんでは、一次治療としてトラスツマブ+ペルツマブ+タキサン併用療法を基本とし、二次治療ではT-DXdを中核に据える治療戦略が一般的である^{9,10}。一方で、HER2陽性転移・再発乳がんにおける現在の大きな課題は、T-DXd後に有効性が期待できる治療選択肢が限られやすい点にある。現実的には、T-DM1や、エリブリン、カペシタビン、ビノレルビンなどの化学療法を抗HER2薬と組み合わせ合わせた治療が中心となる。

HER2陽性乳がんでは脳転移が比較的高く、治療介入が臨床的課題となることが多い。脳転移合併例では、全身療法の選択に加え、ガンマナイフなどの定位放射線治療や全脳照射を含む局所療法を組み合わせ合わせた治療戦略が臨床経過に影響するため、個別の治療設計が重要となる。

また、脳転移を有するHER2陽性転移・再発乳がんにおいては、HER2チロシンキナーゼ阻害薬であるツカチニブを含む併用療法が生存期間延長を含む有効性を示すことが報告されている²⁶。

なお、T-DXdを含む併用療法（抗HER2抗体との併用を含む）に関する臨床開発も進展しており、治療成績のさらなる改善とともに、一次治療以降の治療体系が再編される可能性がある。

4.2 HR陽性/HER2陰性乳がんにおける治療アルゴリズム

HR陽性/HER2陰性転移・再発乳がんでは、一次治

療として内分泌療法にCDK4/6阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ等）を併用する治療が中心となる^{12,13}。内分泌療法はアロマトラーゼ阻害薬またはフルベストラントを基盤とし、病勢および既往治療歴を踏まえて選択される。病勢進行後は腫瘍量や臨床症状を総合的に評価し、分子異常に基づく治療戦略の再設計が重要となる。

PIK3CA/AKT/mTOR経路異常が示唆される場合には、mTOR阻害薬（エベロリムス）やAKT阻害薬（カピバセルチブ）を治療選択肢として位置づける¹⁴。

また、BRCA1/2病的バリエーションを有する症例ではPARP阻害薬（オラパリブ、タラゾパリブ）を組み込み、治療シーケンスの最適化を図る¹⁵⁻¹⁷。

内分泌抵抗性が明確で腫瘍縮小を要する場合には、化学療法への移行を検討する。加えて、HER2-low/ultralowに該当する症例では、化学療法相当の治療ラインにおいてT-DXdが有力な選択肢となり、DESTINY-Breast04試験によりその臨床的位置づけが明確化された。さらに、HER2陰性（IHC 0）症例やT-DXd不適例、あるいは治療後の選択肢として、TROP2標的ADCであるDato-DXdも治療選択肢に位置づけ、TROPION-Breast01試験などの成績を踏まえた治療選択が行われる。また、SGはHR陽性/HER2陰性転移・再発乳がんにおいても有効性が示されており（TROPiCS-02試験）、治療選択肢の拡大に寄与している²⁵。

一方で、内分泌治療の選択肢としては、経口SERDの導入が進みつつあり、ESR1変異を含む内分泌抵抗性の理解と連動して今後重要性を増すと考えられる。ただし、ESR1変異検査を含むバイオマーカー結果を治療選択へ接続する運用面の確立は引き続き課題である。

4.3 TNBCにおける治療アルゴリズム

TNBCではPD-L1評価に基づき免疫療法+化学療法を検討し^{20,21}、免疫療法の適応とならない症例や速やかな腫瘍縮小を要する状況ではBev+PTXを含む化学療法レジメンも選択肢となる²²。病勢進行後は化学療法に加えてSGを治療選択肢として組み込み¹⁹、毒性プロファイルや患者背景を踏まえて治療ラインごとに最適化する。

5. 臨床実装上の課題：

分子所見を治療機会へ接続するために

CGPの普及は治療選択肢を拡張した一方で、実臨床での運用には課題が残されている。第一に、検体品質

や検査体制に依存して結果の解釈が影響を受け得る点である。第二に、分子異常が検出されても、対応薬剤が国内未承認である、保険償還外である、あるいは治験アクセスに制約があるなど、治療継続にギャップが生じる場合がある。第三に、CGP 結果には VUS など臨床的解釈が確立していない所見が一定割合含まれ、患者説明および意思決定支援の観点からも多職種連携が求められる。

これらを踏まえると、エキスパートパネルは分子所見の臨床的意義を整理し、到達可能な治療選択肢を提示する枠組みとして重要である⁷。

6. 未来展望：

動的モニタリング，集学的治療，AI の統合

転移・再発乳がんの治療は薬物療法が中心であるが、治療手段の進歩により病勢制御が得られる症例が増加したことから、臨床状況によっては局所療法を組み合わせた集学的治療戦略も検討される。特に少数転移 (oligometastatic disease) や制御可能な生物学的特性を有する症例では、局所介入を含む治療が議論される場面がある。

ctDNA 解析を用いた動的モニタリングは、画像評価に先行した治療効果の把握や耐性関連変異の検出を通じて、治療再設計に資する可能性がある。一方で、反復測定を前提とする運用コスト、体制整備、解析・報告のタイムライン、ならびに分子変化を治療介入へ結びつける前向きエビデンスの確立が課題であり、現時点では研究的側面が大きい。

AI を用いた病理画像解析や臨床データ統合は、形態学的情報の定量化と施設間再現性の向上を通じて、治療反応性予測や予後層別化の精緻化に資する可能性がある^{23,24}。

7. 結 語

転移・再発乳がん治療はサブタイプ分類を基盤としつつ、分子標的治療、ADC、免疫療法の進歩により急速に個別化が進展している。コンパニオン診断は治療適応判定に不可欠であり、CGP の普及によって標的探索と治療選択は多層化した。一方で、分子異常の検出が次治療選択へ直結しない現実も存在し、承認薬・保険償還・治験アクセスを含む臨床導入上の課題が顕在化している。

今後は、リキッドバイオプシーによる動的モニタリング、AI を含むデータ統合解析、ならびにエキスパートパネルを核とした意思決定支援体制の高度化により、分子情報を臨床アウトカムへ結びつける precision

oncology の実装がさらに加速すると考えられる。診断と治療を一体として最適化する医療基盤の構築こそが、転移・再発乳がん患者に希望を灯す個別化医療の未来を支える鍵となる。

注1 (PD-L1 測定系)：免疫療法の臨床運用においては、薬剤ごとにコンパニオン診断として用いられる PD-L1 測定系が異なる点に留意を要する。すなわち、ペムプロリズマブでは 22C3 pharmDx を用いた combined positive score (CPS)、アテゾリズマブでは SP142 を用いた immune cell (IC) スコアが用いられ、同一検体であっても判定体系が必ずしも一致しない。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 国立がん研究センター：がん統計 2023 (乳がん)。
2. Abdullah HMA, Chennapragada SS, Singh R, Zeidalkilani JM, Kesireddy M: Precision therapy in metastatic breast cancer: the current landscape of molecular alteration-based therapies. *Transl Breast Cancer Res* 2025; 6: 24.
3. U.S. Food and Drug Administration: *In Vitro Companion Diagnostic Devices: Guidance for Industry*. 2014.
4. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2105–2122.
5. Foundation Medicine Japan：がん遺伝子パネル検査概要。
6. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al: Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 223–238.
7. 厚生労働省：がんゲノム医療推進体制整備事業 報告書。
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
9. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724–734.
10. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, et al: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of DESTINY-Breast03. *Nat Med* 2024; 30: 2208–2215.
11. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Prat A: HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis. *Cancer Treat Rev* 2021; 99: 102257.
12. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936.
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Ribociclib for HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 942–950.
14. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al.:

- Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2058–2070.
15. Robson M, Im SA, Senkus E, et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533.
 16. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763.
 17. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al.: Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 2394–2405.
 18. Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, et al.: Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med* 2015; 7: 313ra182.
 19. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al.: Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529–1541.
 20. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355). *Lancet* 2020; 396: 1817–1828.
 21. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–2121.
 22. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al.: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676.
 23. Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, et al.: Assessment of molecular relapse detection in early-stage breast cancer using ctDNA. *J Clin Oncol* 2019; 37: 418–427.
 24. Lu MY, Chen TY, Williamson DFK, et al.: AI-based pathology and outcome prediction. *Nat Cancer* 2021; 2: 511–525.
 25. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al.: Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3365–3376.
 26. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al.: Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 597–609.

(受付：2026年1月26日)

(受理：2026年1月26日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。