

進化するmTNBC治療の手引き： 今日の臨床診療で重要な留意事項

免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の承認されていない使用法について講演者が論じることがありますが、そのような場合、1つ以上の法域での承認状況を表している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthおよびtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

座談会参加者：



Peter Schmid教授

乳がんセンター
聖バーソロミュー病院
英国、ロンドン



Marleen Kok博士

オランダがん研究所
オランダ、アムステルダム

チェックポイント阻害剤によるmTNBCの治療パラダイムの変化

Marleen Kok博士

オランダがん研究所
オランダ、アムステルダム



1 チェックポイント阻害剤はT細胞の不活性化を阻害する

CTLA-4阻害剤

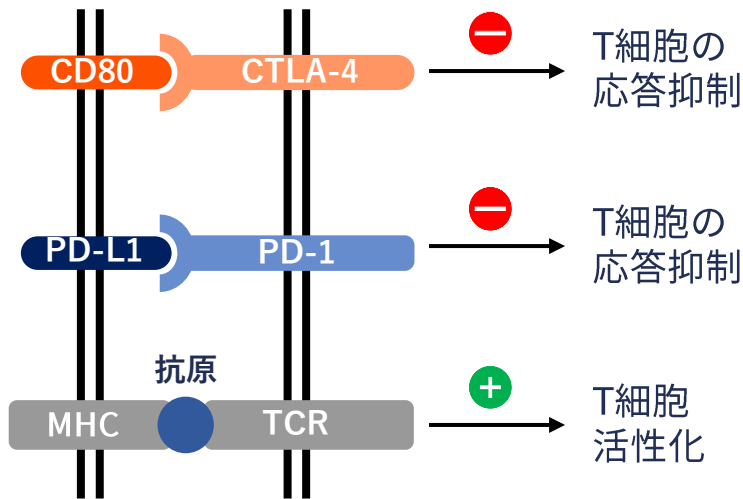
- イピリムマブ
- トレメリムマブ

PD-1阻害剤

- ペムブロリズマブ
- ニボルマブ

PD-L1阻害剤

- アテゾリズマブ
- デュルバルマブ



ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブは第III相試験で有効性が示され、mTNBCへの使用が承認されている^{2,3}

de Mello, et al. 2017より転載。

CTLA-4、細胞傷害性Tリンパ球抗原4; MHC、主要組織適合遺伝子複合体; PD-1、プログラム細胞死タンパク質; PD-L1、プログラム細胞死リガンド1; mTNBC、転移性トリプルネガティブ乳がん; TCR、T細胞受容体。

1. De Mello R, et al. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:21-30; 2. Schmid P, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2108-21; 3. Cortes J, et al. *Lancet*. 2020;396:1817-28.

mTNBCにおけるICIの有効性データ

治験	患者集団	介入	結果
IMpassion130 ¹	未治療mTNBC	アテゾリズマブ+ナブパクリタキセルまたはプラセボ+ナブパクリタキセル	PFSがそれぞれ有意に延長アテゾリズマブ+ナブパクリタキセルとプラセボ+ナブパクリタキセルの比較。ITT集団（7.2か月対5.5か月 [HR 0.80; 95% CI 0.69~0.92; p=0.002]）。PD-L1陽性患者集団（7.5か月対5.0か月 [HR 0.62; 95% CI 0.49~0.78; p<0.001]）。OSには有意なメリットなし
IMpassion131 ²	局所進行性またはmTNBC 無作為化前12か月間に全身療法やネオ（アジュバント）ChTによる治療歴なし	アテゾリズマブ+パクリタキセルまたはプラセボ+パクリタキセル	アテゾリズマブ+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルとの比較においてPFSとOSに有意なメリットなし
KEYNOTE-355 ^{3,4}	未治療の局所再発手術不能またはmTNBC	ペムブロリズマブ+ChTまたはプラセボ+ChT	PFSが有意に延長（9.7か月対5.6か月 [HR 0.65; 95% CI 0.49~0.86; p=0.0012]）。OSも有意に延長（23.0か月対16.1か月 [HR 0.73; 95% CI 0.55~0.95; p=0.0093]）。ペムブロリズマブ+ChTとプラセボ+ChTの比較、PD-L1 CPS≥10の患者集団（両評価項目ともCPS≥1ではNS）

ChT、化学療法; CI、信頼区間; CPS、PD-L1陽性スコア; HR、ハザード比; ICI、免疫チェックポイント阻害剤; ITT、治療意図; mTNBC、転移性トリプルネガティブ乳がん; OS、全生存期間; PD-L1、プログラム細胞死リガンド; PFS、無増悪生存期間。

1. Schmid P, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2108–21; 2. Miles D, et al. *Ann Oncol*. 2021;32:994–1004; 3. Cortés J, et al. *Lancet*. 2020;396:1817–28;

4. Cortés J, et al. *Ann Oncol*. 2021;32(Suppl. 5):S1289–S90.

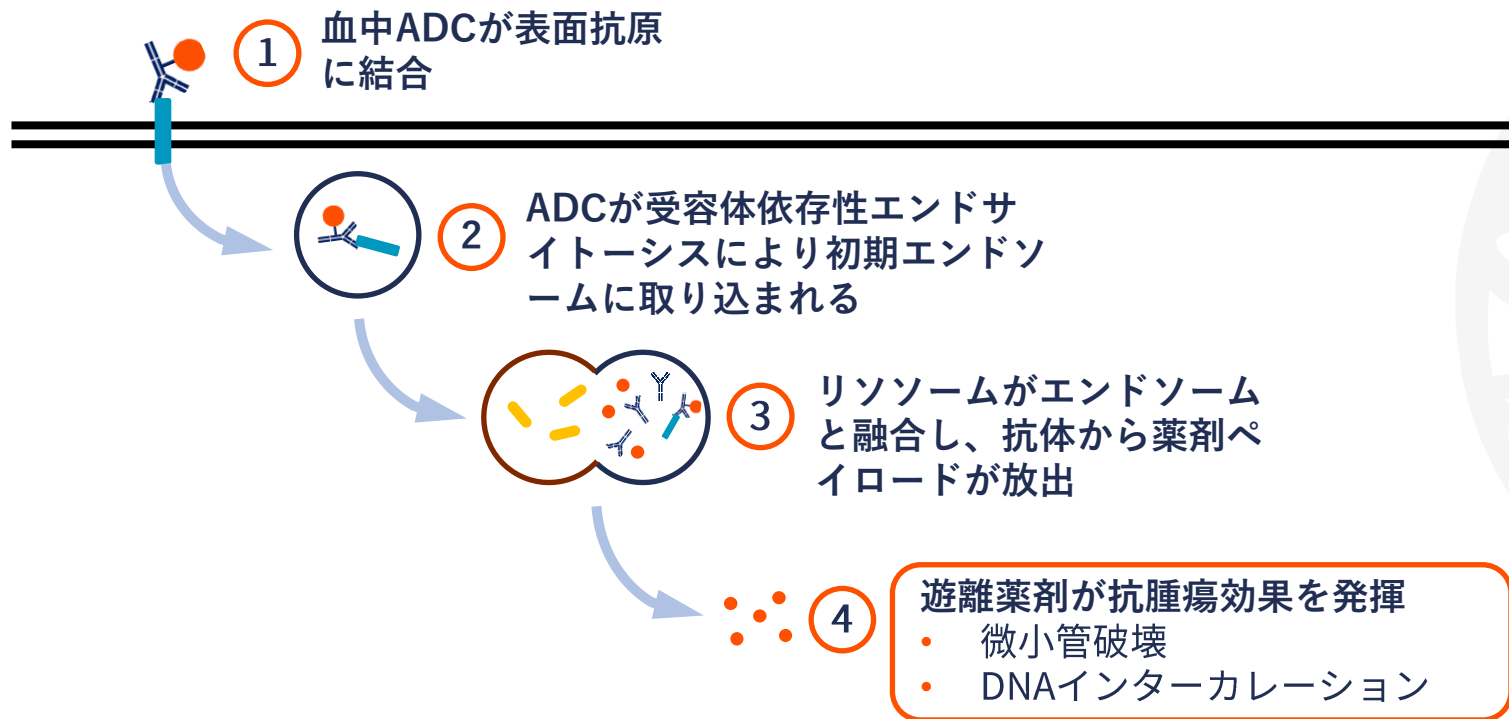
mTNBC治療の過程でADCを検討する時期と場合

Marleen Kok博士

オランダがん研究所
オランダ、アムステルダム



ADCは標的部位でペイロードを放出できる



mTNBCのADCの有効性データ

治験	患者集団	介入	結果
ASCENT ¹	2種類以上の標準的なChTレジメンに対して再発または難治性のmTNBC; 前治療でタキサンの使用を要した (適応不問)	サシツズマブゴビテカン またはChT	サシツズマブゴビテカンによりChTよりもPFSが延長 (5.6か月対1.7か月 [HR 0.41; 95% CI 0.32~0.52; p<0.001]) OSも延長 (12.1か月対6.7か月 [HR 0.48; 95% CI 0.38~0.59]; p<0.001)
サシツズマブゴビテカン ² (第I/II相試験)	1種類以上の標準療法後に大規模な前治療を受けた難治性または再発性のmTNBC	単群: サシツズマブゴビテカン	ORR 30%; DOR中央値 8.9か月; CBR 46%; PFS中央値 6.0か月 (95% CI 5.0~7.3); OS中央値 16.6か月 (95% CI 11.1~20.6)
SGNLVA-002 ³ (第Ib/II相)	治療歴のない切除不能な局所進行性またはmTNBC	単群: ラジラツズマブベドチン+ペムブロリズマブ	[治験継続中]
BEGONIA ⁴ (第Ib/II相)	未治療の局所進行性またはmTNBC	デュルバルマブ+トラスツズマブまたはデュルバルマブ+パクリタキセル	デュルバルマブ+トラスツズマブデルクステカン: ORR 100%; デュルバルマブ+パクリタキセル: ORR 57%、PFS中央値 7.3か月 (95% CI 5.4~13.8)
DESTINY-Breast04 ⁵	HER2低値の切除不能な転移性BC (TNBC患者58名を含む)	トラスツズマブデルクステカンまたはPCT	TNBC集団では、トラスツズマブデルクステカンによりPFS (8.5か月対2.9か月 [HR 0.46; 95% CI 0.24~0.89]) およびOS (18.2か月対8.3か月 [HR 0.48; 95% CI 0.24~0.95]) が延長

ADC、抗体薬物複合体; BC、乳がん; CBR、臨床の有効率; ChT、化学療法; CI、信頼区間; DOR、奏効期間; HER2、ヒト上皮成長因子受容体2; HR、ハザード比; mTNBC、転移性TNBC; ORR、全奏効率; OS、全生存期間; PCT、医師選択療法、PFS、無増悪生存期間、TNBC、トリプルネガティブ乳がん。

1. Bardia A, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:1529-41; 2. Bardia A, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2141-48; 3. Meisel J, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):TPS1127;

4. Schmid P, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):1023; 5. Modi S, et al. *N Engl J Med.* 2022;387:9-20.

mTNBCにおけるPARP阻害剤の役割

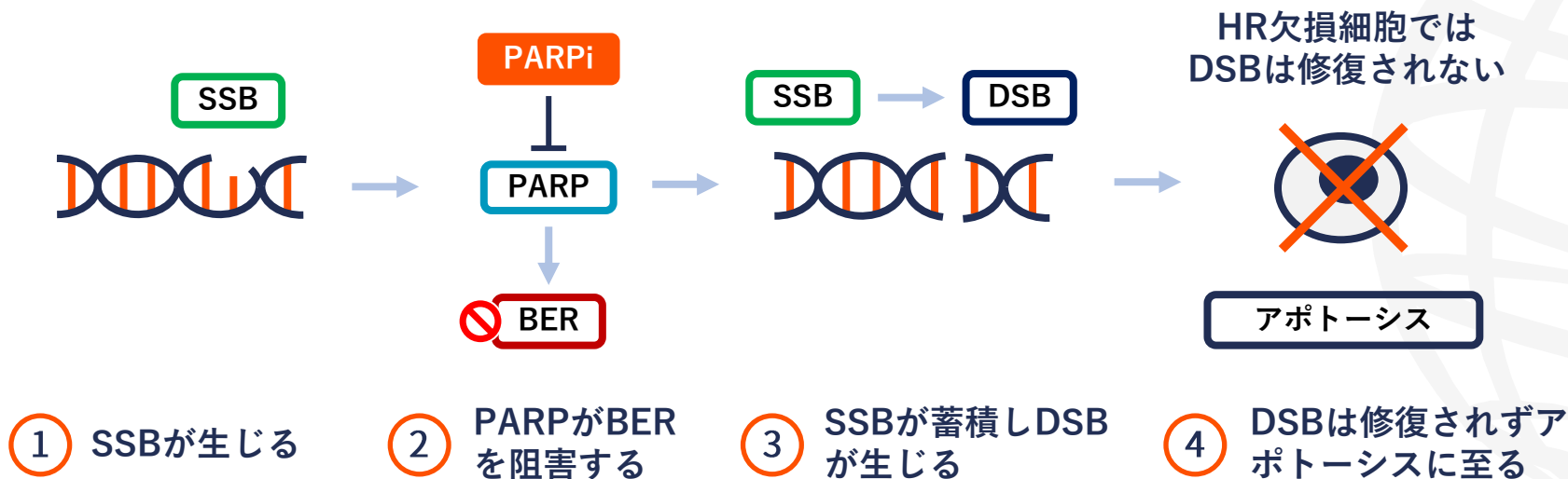
Marleen Kok博士

オランダがん研究所
オランダ、アムステルダム



PARP阻害剤はDNA修復を阻害しアポトーシスを誘発

PARP阻害後は、HR欠損細胞ではSSBの蓄積により生じるDSBは修復されず細胞死に至る



Barchiesi, et al. 2021より転載。

TNBC患者におけるPARPi療法の有効性データ

治験	患者集団	介入	結果
OlympiAD ^{1,2}	HER2陰性BC、gBRCAm変異型; ChTレジメンによる治療歴が2回以下; オラパリブ群と実対照薬群の患者のそれぞれ49.8%と49.5%がTNBC	オラパリブまたはPCT	PFS中央値が延長 オラパリブ対PCT (7.0か月対4.2か月 [HR 0.58; 95% CI 0.43~0.80]; p<0.001) OSに有意差なし オラパリブ対PCT、TNBC集団 (17.4か月対14.9か月 [HR 0.93; 95% CI 0.62~1.43; p=NS])。全OSは統計的群間差なし QoLを維持 オラパリブ対PCT 臨床的に重要なQLQ-C30スコア低下発生までの期間が延長 (中央値未到達対15.3か月 [HR 0.44; 95% CI 0.25~0.77; p=0.004])
EMBRACA ³	gBRCAm型局所進行性または転移性BC; 細胞毒性レジメンによる前治療が3回以上。 タラゾパリブ群と実対照薬群のそれぞれ45.3%と41.7%の患者がTNBC	タラゾパリブまたはPCT	PFS中央値がPCTより延長 タラゾパリブ対PCT、全患者集団で8.6か月対5.6か月 [HR 0.54; 95% CI 0.41~0.71; p<0.001]、TNBC集団でも延長 (HR 0.60; 95% CI 0.41~0.87)

BC、乳がん; ChT、化学療法; CI、信頼区間; gBRCAm、生殖細胞系列BRCA変異; HER2、ヒト上皮成長因子受容体2; HR、ハザード比; NS、有意差なし; OS、全生存期間; PARPi、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤; PCT、医師選択治療; PFS、無増悪生存期間; QoL、生活の質; TNBC、トリプルネガティブ乳がん。

1. Robson M, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:523-33; 2. Robson M, et al. *Ann Oncol.* 2019;30:558-66; 3. Litton J, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:753-63.