

<特集「乳癌診療の最前線」>

最新の乳癌分子標的治療

井口英理佳, 田口 哲也*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

Latest Molecular Targeted Therapy For Breast Cancer

Erika Iguchi and Tetsuya Taguchi

*Department Endocrine and Breast Surgery**Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

分子標的治療薬の臨床開発は活発に行われ、新薬の登場が相次いでいる。乳癌に対する分子標的薬の開発は Trastuzumab を初めとし、抗 HER2 薬を中心に開発が進んできた。近年、Pertuzumab や Trastuzumab Emtansine (T-DM1) の適応拡大に伴い、HER2 陽性乳癌の周術期治療は大きな変化を遂げ、HER2 陽性進行再発乳癌には新たな抗体薬物複合体 (ADC) である Trastuzumab Deruxtecan が 2020 年より使用可能となった。また、ホルモン受容体陽性乳癌には CDK4/6 阻害薬である Palbociclib と Abemaciclib が登場し、BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性乳癌には PARP 阻害薬である Olaparib が使用できるようになった。他癌種で臨床導入が進んできた免疫チェックポイント阻害薬もトリプルネガティブ乳癌を中心に臨床試験が多数行われており、抗 PD-L1 抗体の Atezolizumab を中心に今後の活躍が期待される。乳癌に対する最新の分子標的治療について述べる。

キーワード：分子標的治療、乳癌、抗 HER2 薬。

Abstract

Clinical development of molecular-targeted therapies is being actively carried out, and new drugs are appearing one after another. The development of molecular-targeted drugs for breast cancer has progressed centering on anti-HER2 drugs, since trastuzumab was approved in 2001. In recent years, the expansion of indications for pertuzumab and trastuzumab Emtansine (T-DM1) has significantly changed the perioperative treatment of HER2-positive breast cancer. Trastuzumab deruxtecan, a new antibody-drug conjugate (ADC), has been available for HER2-positive advanced recurrent breast cancer since 2020. In addition, Palbociclib and Abemaciclib, which are CDK4/6 inhibitors, have appeared for hormone receptor-positive breast cancer, and Olaparib, which is a PARP inhibitor, has become available for HER2-negative metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. Immunotherapy has shown promising efficacy across different tumour types, and many clinical trials have been conducted for breast cancer, mainly triple-negative breast cancer. It is

令和 3 年 2 月 5 日受付 令和 3 年 2 月 6 日受理

*連絡先 田口哲也 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

ttaguchi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.02.147

expected to play an active role mainly in anti-PD-L1 monoclonal antibody atezolizumab. I describe the latest molecules target treatment for the breast cancer.

Key Words: Molecular-targeted therapies, Breast cancer, Anti-HER2 drugs.

はじめに

乳癌は古くからホルモン感受性の高いものとして知られており、乳癌のホルモン感受性を示すマーカーとしてエストロゲンレセプター (estrogen receptor; ER) を定量することが確立した。エストロゲンと ER の結合とその下流にある核内での分子レベルの応答機構が解明されるに至り、ホルモン療法も初代の分子標的療法と言われてきた。しかし、1980年代後半には ErbB2、すなわち HER2 遺伝子の増幅が乳癌患者の予後不良因子であることがあきらかとなり、90年代に HER2 タンパクを標的とする抗体薬が分子遺伝学的手法により生まれ、乳癌治療に革命をもたらしたことが本格的な乳癌の分子標的治療の始まりである。

乳癌の薬物療法はホルモン剤、殺細胞性抗癌剤、分子標的治療薬が3本柱となっている。これらの薬剤を単独もしくは組み合わせることにより、術後治療、転移・再発乳癌治療が行われる。今もなお、乳癌に対する分子標的治療薬の臨床開発は活発に展開され、新薬の登場が相次いでいる。表1は乳癌に使用できる分子標的薬と対象の一覧である。本稿では乳癌に対するこれら分子標的治療について述べる。

抗 HER2 薬

1) トラスツズマブ (trastuzumab; HER)

HER2 に対するヒト化モノクローナル抗体。膜貫通受容体型チロシンキナーゼである HER2 に結合し、シグナル伝達阻害と抗体依存性細胞障害反応 (ADCC) により抗腫瘍効果を発揮する。

2) ペルツズマブ (pertuzumab; PER)

HER2 のドメイン2に結合するヒト化モノクローナル抗体である。HER は二量体を形成し細胞内へシグナル伝達を行うが、HER2-HER3

が最も強いシグナルであるといわれている。HER2 の二量体化を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。

3) トラスツズマブエムタンシン (trastuzumab emtansine; T-DM1)

トラスツズマブとチューブリン重合阻害剤であるエムタンシンの抗体薬物複合体である。HER2 に結合し、HER2 シグナルの遮断および、HER2 の細胞外ドメインの切断を阻害すると同時に、エムタンシンが細胞内に取り込まれ細胞障害性を発揮する。

4) ラパチニブ (lapatinib; LAPA)

低分子化合物のチロシンキナーゼ阻害薬であり、経口薬である。HER1、HER2 の細胞内チロシンキナーゼドメインを阻害し、腫瘍増殖抑制とアポトーシスを促す。

5) トラスツズマブデルクステカン (trastuzumab deruxtecan; T-DXd)

トラスツズマブとトポイソメラーゼ I 阻害剤であるデルクステカン (DXd) の抗体薬物複合体である。薬物抗体比 (drug-to-antibody ratio; DAR) は約8と高い。HER2 に結合し、デルクステカンが細胞内に取り込まれ、DNA 傷害作用およびアポトーシスを誘導することで腫瘍増殖抑制作用を発揮する。トラスツズマブから遊離した DXd は細胞膜を通過しやすいという性質があり、取り込まれた乳癌細胞の周囲の乳癌細胞にも影響をおよぼす (bystander killing effect)。

1. HER2 陽性原発性乳癌

1) 術前薬物療法

HER2 陽性、特に HER2 陽性かつホルモン受容体陰性の HER2 enrich type の乳癌においては術前薬物療法後の病理学的完全奏功 (pathological complete response: pCR) と予後が相関することが知られている¹⁾。pCR の定義は世界的にも統一されておらず、臨床試験ご

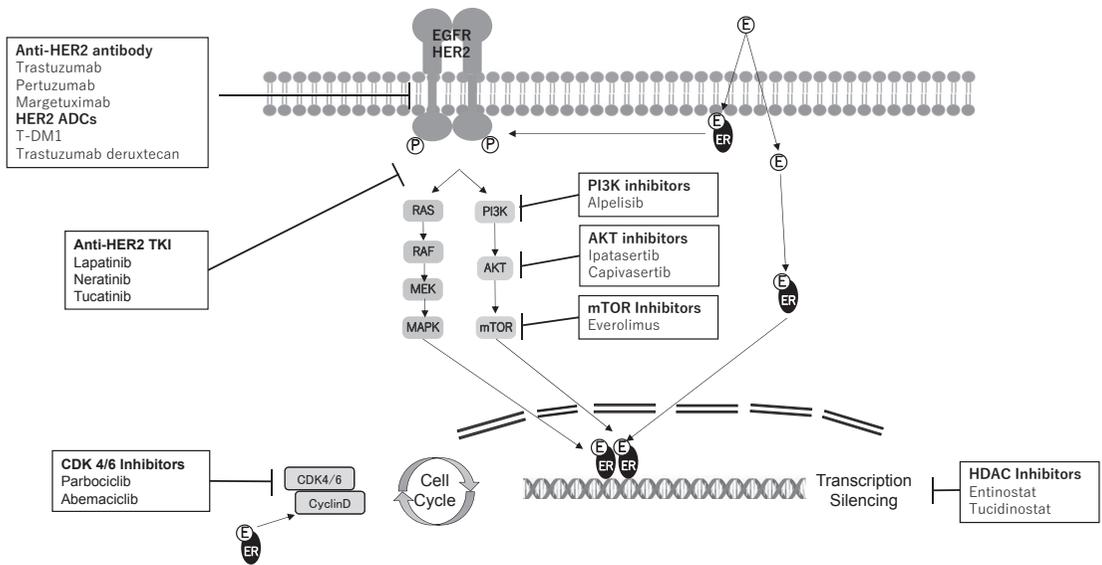


図1. 各分子標的薬の作用点 (著者作成)
 ①; estrogen, ER; estrogen receptor

表1. 乳癌に保険適用があり使用できる分子標的薬と対象 (著者作成)

薬剤	薬剤	対象	
抗HER2薬	Trastuzumab Lapatinib Pertuzumab T-DM1 Trastuzumab Deruxtecan	HER2陽性	術前術後補助療法 手術不能又は再発乳癌
抗VEGF抗体	Bevacizumab	HER2 陰性	手術不能又は再発乳癌
mTOR阻害薬	Everolimus	HR陽性 and HER2陰性	手術不能又は再発乳癌
CDK4/6阻害薬	Palbociclib, Abemaciclib	HR陽性 HER2陰性	手術不能又は再発乳癌
PARP阻害薬	Olaparib	HER2陰性 (BRCA遺伝子変異陽性)	がん化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌
PD-1/PD-L1阻害薬	Atezolizumab	Triple Negative (PD-L1陽性)	手術不能又は再発乳癌
抗RANKL抗体	Denosumab	制限なし	乳癌骨転移 乳癌患者の骨粗鬆症

とに異なる。乳房内でのpCRであるbreast pCR (bpCR) を評価しているものや、乳房及び腋窩でのpCRであるtotal pCR (tpCR) を評価しているもの、非浸潤巣の消失を定義に含むかなど定義が様々である。pCR率の向上を目指して、

抗HER2薬を併用した術前薬物療法の臨床試験が多数行われている。

以前は化学療法+トラスツズマブによる術前治療が主流であったが、ペルツズマブの術前・術後薬物療法への適応が拡大された。術前

薬物療法として化学療法+トラスツズマブにペルツズマブを併用することの有効性は、ランダム化第Ⅱ相比較試験である NeoSphere 試験で示された²⁾。HER2 陽性の原発巣が 2 cm 以上もしくは炎症性乳癌 417 例を、標準治療であるドセタキセル+トラスツズマブ (TH) 群、ドセタキセル+トラスツズマブ+ペルツズマブ (THP) 群、トラスツズマブ+ペルツズマブ (HP) 群、ドセタキセル+ペルツズマブ (TP) 群の 4 群に割り付け、pCR 率を主要評価項目として比較した。ITT 解析の結果、pCR 率は THP 群で 45.8% (95% CI 36.1-55.7)、TH 群で 29% (95% CI 20.6-38.5) と標準治療にペルツズマブを併用することで pCR 率は有意に上昇した ($p=0.0141$)。ペルツズマブを併用することで、Grade3 以上の有害事象や心機能低下の有意な増加は認められなかった。

その他、TRYPHAENA 試験³⁾、BERENICE 試験⁴⁾、KRISTINE 試験⁵⁾でも高い pCR 率が報告されている。以上より、トラスツズマブとペルツズマブを併用した術前化学療法が標準治療となっている。

KRISTINE 試験は、ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ (TCbH)+ペルツズマブと T-DM1+ペルツズマブの有効性を比較したランダム化第Ⅲ相試験である。主要評価項目である pCR 率は TCbH 群で 55.7%、T-DM1 群で 44.4%と T-DM1 群で不良であった。この結果より、T-DM1+ペルツズマブのみでの術前薬物療法の有用性は否定されたが、他の治療との組み合わせで検討されている。Neo-peaks 試験 (JBCRG-20)⁶⁾ が日本で医師主導治験として行われた。HER2 陽性早期乳癌に対して術前薬物療法として TCbH+ペルツズマブを 6 コース (GroupA)、TCbH+ペルツズマブ 4 コース→T-DM1+ペルツズマブ 4 コース (GroupB)、TCbH+ペルツズマブ 4 コースを行い、治療効果が得られた場合は TCbH+ペルツズマブ 2 コースを追加する群 (GroupC1)、得られなかった場合は FEC4 コースを追加する群 (GroupC2) に分けて比較した。主要評価項目である pCR は標準である GroupA が 56.9%であったのに

対し、T-DM1 を追加した GroupB で 71.2%と高値を示した。特にホルモン受容体陽性集団においては GroupA が 43.3%、GroupB が 69.0%とより差を認めた。HER2 陽性乳癌に対する術前薬物療法としてペルツズマブ、T-DM1 を使用した臨床試験の一覧を表 2 に示す。

2) 術後薬物療法

NSABP B-31 試験、N9831 試験、HERA 試験など早期乳癌で術後化学療法単独と、化学療法とトラスツズマブの併用を比較した 8 つのランダム化第Ⅲ相比較試験のメタアナリシスが報告されている⁷⁾。トラスツズマブの併用により有意に予後が改善することが示されており、HER2 陽性乳癌に対する周術期治療としてアンスラサイクリン系レジメンとトラスツズマブ+タキサン系のレジメンの併用が標準とされてきた。トラスツズマブの至適投与期間に関して HERA 試験⁸⁾ ではトラスツズマブの 2 年投与と 1 年投与についても比較検討され、観察期間の中央値 11 年で DFS に差を認めなかった (HR: 1.02, 95% CI: 0.89-1.17)。短縮が可能かについても様々な臨床試験が行われてきたが、現時点では 1 年が標準とされている。

術後薬物療法としてのペルツズマブの併用効果は、APHINITY 試験⁹⁾ で報告された。リンパ節転移陽性、またはハイリスクなリンパ節転移陰性で手術可能な HER2 陽性の乳癌患者を対象に術後薬物療法として、標準化学療法+トラスツズマブ+プラセボを 1 年間投与する群と標準化学療法+トラスツズマブ+ペルツズマブを 1 年間投与する群を比較した第Ⅲ相試験である。主要評価項目は浸潤性疾患のない生存期間である IDFS (Invasive disease-free survival) で、45.4 ヶ月の中央観察期間の間の浸潤性乳癌病変はペルツズマブ群 7.1%、プラセボ群 8.7%とペルツズマブ群で有意に少なかった (HR: 0.81, 95% CI: 0.66-1.00, $p=0.0453$)。リンパ節転移陽性群では、3 年 IDFS はプラセボ群が 90.2%、ペルツズマブ群が 92.0%であった (HR: 0.77, 95% CI: 0.62-0.96, $p=0.02$)。これを受けて、ペルツズマブの術後薬物療法への適応が拡大された。

表2. HER2陽性乳癌に対する術前薬物療法としてペルツズマブ, T-DM1を使用した臨床試験(著者作成)

試験名(n)	Phase	対象	治療群	pCR率			pCR定義
				ITT	HR-	HR+	
NeoSphere (n=417)	II	局所進行性、炎症性又は早期乳癌患者	A. T+H×4 B. T+H+P×4 C. H+P×4 D. T+P×4	29.0 45.8 16.8 24.0	36.8 63.2 27.3	20.0 26.0 5.9	ypT0/is
TRYPHAENA (n=225)	II	局所進行性、炎症性又は早期乳癌患者	A. FEC+H+P×3→T+H+P×3 B. FEC×3→T+H+P×3 C. TCbH+P×6	61.6 57.3 66.2	79.4 65.0 83.8	46.2 48.6 50.0	ypT0/is
BERENICE (n=400)	II	局所進行性、炎症性又は早期乳癌患者	A. ddAC×4→wPAC+PER+HER×4 B. FEC×4→T+PER+HER×4	61.8 60.7	81.5 68.0	51.6 57.3	ypT0/is ypN0
KRISTINE (n=444)	III	手術可能な原発性乳癌	A. TCbH+P×6 B. T-DM1+P×6	55.7 44.4	73.2 54.2	43.8 35.1	ypT0/is ypN0
Neo-Peaks (n=204)	II	手術可能な原発性乳癌	A. TCdH+P×6 B. TCbH+P×4→T-DM1+P×4 C1. T-DM1+P×4→T-DM1+P×2(cCR) C2. T-DM1+P×4→FEC×4(non cCR)	56.9 71.2 62.5 38.1	76.2 73.9 72.2 33.3	43.3 69.0 54.4 40.0	ypT0/is ypN0

T:ドセタキセル H:トラスツズマブ P:ペルツズマブ wPAC:weeklyパクリタキセル ddAC:dose denseドキシソルピシン+シクロホスファミド FEC:5-フルオロウラシル+エピルピシン+シクロホスファミド Cb:カルボプラチン

また、術前薬物療法終了後にpCRを得られなかったHER2陽性早期乳癌患者の術後補助療法としてT-DM1の有用性を検討した第Ⅲ相試験としてKATHERINE試験¹⁰⁾が行われた。トラスツズマブを含む術前薬物療法で乳房または腋窩リンパ節に浸潤性の残存病変が認められた患者を、術後薬物療法としてT-DM1を投与する群とトラスツズマブを投与する群に割り付け14サイクル投与した。主要評価項目はIDFSであり、3年IDFSはT-DM1群88.3%、トラスツズマブ群77%とT-DM1群が有意に良好であった(HR:0.50, 95% CI:0.39-0.64, p<0.0001)。初回浸潤病変イベントとしての遠隔再発は、T-DM1群10.5%、トラスツズマブ群15.9%とT-DM1群が有意に少なかった(HR:0.60, 95% CI:0.45-0.79)。2018年8月、術後薬物療法に対する適応追加が承認された。HER2陽性乳癌に対する主な術後薬物療法臨床試験を表3に示す。

HER2陽性乳癌に対する補助薬物療法はここ数年でさらに進歩した。術前化学療法の予後を

向上させる最新の手法は術前治療の効果にあわせてその後の治療を変更していく「Response Guide法」である。T-DM1による術後薬物療法を選択可能にするためにもpCRの達成・非達成で判断することが重要である。そのため、HER2陽性乳癌では術前化学療法を考慮しなければならない。

2. HER2陽性転移・再発乳癌

1) 一次治療

HER2陽性手術不能または転移・再発乳癌に対する一次治療として、ドセタキセル+トラスツズマブとプラセボあるいはペルツズマブの併用が比較されたランダム化第Ⅲ相試験であるCLEOPATRA試験において、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)はペルツズマブ群18.7カ月、プラセボ群12.4カ月と有意に延長を認めた(HR:0.66, 95% CI:0.58-0.81)¹¹⁾。OSはペルツズマブ群56.5カ月、対照群40.8カ月と15.7カ月の延長を認めた(HR:0.68, 95% CI:0.56-0.84)¹²⁾。6サイクルを超えるドセタキセルの投与は主治医判断とされ、中央値は8サイク

表3. HER2陽性乳癌に対する術後薬物療法臨床試験（著者作成）

薬	試験名(n)	Phase	対象	治療群	腫瘍評価項(IDFS)
ペルツズマブ	APHINITY (n=4805)	III	手術可能な原発乳癌患者	A.化学療法+H+P(total1年) B.化学療法+H+プラセボ (total1年)	3年IDFS 92%vs90.2% (HR:0.81, 95%CI:0.66-1.00, p=0.0453)
T-DM1	KATHERINE (n=1486)	III	術前薬物療法終了後にnon pCRの早期乳癌患者	A. T-DM1×14 B. H×14	3年IDFS 88.3%vs77% (HR:0.50, 95%CI:0.39-0.64, p<0.0001)
Neratinib (国内未承認)	ExteNET (n=2840)	III	トラスツズマブを用いた補助療法終了後2年以内の早期乳癌患者	A. Neratinib(1年) B. プラセボ(1年)	2年IDFS 93.9% vs91.6% (HR:0.66, 95%CI:0.49-0.90, p=0.008)

H:トラスツズマブ P:ペルツズマブ

ルで中止後は抗HER2薬のみを継続されていた。有害事象としては、下痢、皮疹、口内炎、発熱性好中球減少症は増加したが、心毒性は増加しなかった。乳癌ガイドライン2018ではHER2陽性転移・再発乳癌に対する一次治療としてトラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセルの併用療法を行うことが強く推奨されている¹³⁾。

また、トラスツズマブ+化学療法の併用療法、T-DM1の投与は弱く推奨されている。T-DM1の一次治療としての有用性を比較検討した第Ⅲ相試験であるMARIANNE試験¹⁴⁾では、T-DM1+プラセボ群 vs T-DM1+ペルツズマブ群 vs トラスツズマブ+タキサン（対象群）において比較が行われ、PFSの延長は認めないが、劣らないことが示された（HR: 0.91, 95% CI: 0.73-1.33）。

2) 二次治療
タキサン系薬剤+トラスツズマブ既治療のHER2陽性局所進行または転移・再発乳癌に対し、T-DM1とカペシタビン+ラパチニブ（XL）を比較するランダム化第Ⅲ相試験であるEMILIA試験¹⁵⁾が行われた。PFSの中央値はT-DM1群9.6カ月、XL群6.4カ月（HR: 0.65, 95% CI: 0.55-0.77）、OS中央値はT-DM1群29.9カ月、XL群25.9カ月（HR: 0.75, 95% CI: 0.64-0.88, p<0.001）

とT-DM1群で有意に延長していた。奏効率もT-DM1群43.6%、XL群30.8%とT-DM1群で良好であった¹⁶⁾。トラスツズマブ+ペルツズマブ+化学療法により病勢進行となった場合の二次治療としてのT-DM1使用のデータはまだない。乳癌診療ガイドライン2018ではトラスツズマブ投与中もしくは投与後に病勢進行となったHER2陽性転移・再発乳癌に対する二次治療では、T-DM1の投与を強く推奨するとされている。また、二次治療としてラパチニブ+カペシタビンの併用療法は行わないことを弱く推奨するとされている¹³⁾。

3) 3次治療

2種以上の抗HER2療法の既治療例を対象としてT-DM1と主治医選択治療（TPC）を2対1で割り付けし比較した第Ⅲ相試験であるTH3RESA試験¹⁷⁾の結果が報告されている。前レジメン数は3以下が34.7%であった。EMILIA試験においては、39%が三次治療以上であったことから、三次治療以降の症例を対象としたTH3RESA試験との統合解析が乳癌診療ガイドラインで報告されている¹³⁾。T-DM1はTPCもしくはXLに比べ、PFS（HR: 0.61, 95% CI: 0.53-0.69）、OS（HR: 0.73, 95% CI: 0.64-0.83）の延長を認めた。HER2陽性転移・再発乳癌に対す

る三次治療として、T-DM1 が未投与の患者に対し T-DM1 を投与することは弱く推奨されている。また、三次治療以降も抗 HER2 薬を継続することを弱く推奨するとされている。

乳癌診療ガイドラインにはまだ記載されていないが、トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) が DESTINY-Breast01 試験¹⁸⁾ の結果を受けて、日本では化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能または再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）を対象として 2019 年 12 月に条件付き早期承認制度の適用対象となり、2020 年 5 月より使用できるようになった。DESTINY-Breast01 試験では、T-DM1 既治療の HER2 陽性切除不能または転移・再発乳癌を対象とし、T-DXd の有効性を検討した第 II 相試験である。253 人が登録され、5.4 mg/kg から 7.4 mg/kg までの 3 段階の用量で T-DXd を投与した。観察期間中央値 11.1 カ月 (0.7-19.9) において、主要評価項目である 5.4mg/kg の用量で投与を受けた T-DXd 投与群の奏効率は 60.9%、奏効期間中央値は 14.8 カ月 (95% CI: 13.8-16.9)、PFS 中央値は 16.4 カ月 (95% CI: 12.7-NE) であったことが報告された。現在進行中の第 3 相ランダム化比較試験である DESTINY-Breast02 試験の結果も期待される。

3. 新規抗 HER2 薬

1) Neratinib

チロシンキナーゼ阻害薬の一種で HER1/2/4 のキナーゼドメインを阻害する。第 III 相試験である ExteNET 試験¹⁹⁾ の結果を受け、2017 年米国食品医薬品局 (FDA) は Neratinib を承認した。ExteNET 試験では、トラスツズマブを用いた補助療法終了後 2 年以内の HER2 陽性早期乳癌患者を対象とし、延長補助療法として Neratinib 群とプラセボ群に割り付け、1 年間投与した。2 年 IDFS は、Neratinib 群 93.9% (95% CI: 92.4-95.2)、プラセボ群 91.6% (95% CI: 90.0-93.0) であった。

また、2 レジメン以上の抗 HER2 治療の既往がある HER2 陽性転移・再発乳癌患者における Neratinib+カペシタビンとラパチニブ+カペシタビンの比較第 III 相試験である NALA 試

験²⁰⁾ では、PFS が Neratinib 群で良好であった (HR: 0.76, 95% CI: 0.63-0.93, p=0.0059)。OS は有意差を認めなかった (HR: 0.88, 95% CI: 0.72-1.07, P=0.2098)。日本では未承認である。

2) Tucatinib

チロシンキナーゼ阻害薬の一種で HER2 のキナーゼドメインを阻害する。ラパチニブは EGFR も阻害するが、tucatinib は HER2 特異性が高い。2020 年 FDA 承認を受けたが日本では未承認である。トラスツズマブ、ペルツズマブおよび T-DM1 による治療歴を有する HER2 陽性転移・再発乳癌を対象とした第 III 相試験では、カペシタビン+トラスツズマブに Tucatinib またはプラセボを併用し比較した²¹⁾。脳転移症例は両群で 50% 弱の割合であった。PFS 中央値は Tucatinib 群 7.8 カ月、プラセボ群 5.6 カ月でありで有意に良好であった (HR: 0.51, 95% CI: 0.42-0.71, p<0.00001)。2 年生存率は Tucatinib 群 44.9%、プラセボ群 26.6% であった (HR: 0.66, 95% CI: 0.50-0.88, p=0.005)。脳転移症例においても Tucatinib 群で有効性を示した。トラスツズマブ、ペルツズマブおよび T-DM1 既治療例に対する臨床試験であり、今後が期待される。

3) Margetuximab

既存の抗 HER2 抗体薬とは Fc 領域が異なり、ADCC がより強力に働く。2 レジメン以上の抗 HER2 薬治療歴の症例を対象として、Margetuximab+化学療法とトラスツズマブ+化学療法の有効性を比較した第 III 相試験である SOPHIA 試験²²⁾ が行われた。前治療としてトラスツズマブおよびペルツズマブはほぼ全例が、T-DM1 は 91.2% が受けていた。PFS の中央値は Margetuximab 群 5.8 カ月、トラスツズマブ群 4.9 カ月と Margetuximab 群で良好であった (HR: 0.76, 95% CI: 0.59-0.98, p=0.033)。中間解析では OS に差を認めなかったが、2021 年の最終 OS 解析結果が待たれる。

4) U3-1402

抗 HER3 抗体薬物複合体である U3-1402 単剤療法の臨床試験が進行中である。

抗 VEGF 抗体

ベバシズマブ Bevacizumab は、血管内皮増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体である。ヒト VEGF と結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体との結合を阻害し、VEGF のシグナル伝達経路を遮断する。腫瘍組織での血管新生の抑制、脈管構造の正常化と血管透過性の低減により、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減させる。日本では、パクリタキセルとの併用のみで保険適用とされている。乳癌診療ガイドライン 2018 年版では HER2 陰性転移・再発乳癌に対するベバシズマブの有効性を検証した 8 つのランダム化比較試験を用いてメタアナリシスを行っている¹³⁾。その結果、化学療法にベバシズマブを併用することによって化学療法単独群と比較し、有意に PFS を延長し (HR: 0.72, 95% CI: 0.67-0.77, $p < 0.00001$)、ORR を改善した (HR: 1.47, 95% CI: 1.26-1.71, $p < 0.00001$)。一方で、OS に差は認められなかった (HR: 0.95, 95% CI: 0.87-1.03, $p = 0.22$)。以上のことより、HER2 陰性転移・再発乳癌に対する一次・二次治療として、化学療法にベバシズマブを併用することを弱く推奨している。

mTOR 阻害薬

内分泌療法の耐性化に関与する PI3K/AKT 経路に位置する mTOR (mammalian target of rapamycin) を標的とする。エベロリムス Everolimus は閉経後乳癌患者手術不能または再発乳癌に対してホルモン療法との併用で用いられる。詳細は他稿をご参照頂きたい。

CDK4/6 阻害薬

CDK4/6 とサイクリンからなる複合体の活性を阻害することで、細胞周期の G1 期から S 期への移行に抑制的に作用する。ホルモン受容体陽性 HER2 陰性の手術不能または再発乳癌に対して Palbociclib, Abemaciclib がホルモン療法との併用で用いられる。詳細は他稿をご参照頂きたい。

PARP 阻害薬

PARP は DNA 一本鎖切断の修復、BRCA は DNA 二本鎖切断の修復に関わる重要な分子である。両修復経路が阻害されると DNA 損傷を修復することができず、細胞死に至るという合成致死のメカニズムを利用した薬剤が PARP 阻害薬である。

BRCA1/2 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の進行・再発乳癌患者を対象として、医師が選択した標準化学療法と比較して Olaparib の有用性を検討したランダム化第Ⅲ相試験である OlympiAD 試験²³⁾ の結果を受けて、Olaparib が BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の手術不能または再発乳癌に対して 2018 年適応追加が承認された。BRCA 遺伝子のコンパニオン診断薬として用いられている。

また、新規 PARP 阻害薬として Talazoparib が挙げられる。アンスラサイクリンまたはタキサン治療歴のある BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性進行乳癌に対し Talazoparib と医師の選択した化学療法を比較する第Ⅲ相試験である EMBRACA 試験²⁴⁾ において PFS の改善を認めた (HR 0.54, 95% CI 0.41-0.71, $p < 0.001$)。その結果を受けて、2018 年 FDA に承認され、日本でも乳癌への適応拡大が期待される。詳細は他稿をご参照頂きたい。

免疫チェックポイント阻害薬

T 細胞上に発現した PD-1 が抗原提示細胞上の PD-L1, PD-L2 といったリガンドと結合すると、T 細胞機能が抑制される。癌細胞も PD-L1, PD-L2 を発現し免疫を逃避するが、このチェックポイント機構を阻害する薬剤が開発されている。

抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブ Atezolizumab は、化学療法未施行の切除不能あるいは転移性トリプルネガティブ乳癌に対するアテゾリズマブの有効性を検討した第Ⅲ相試験である IMpassion130 試験²⁵⁾ の結果をもとに承認された。アテゾリズマブと nab パクリタキセルの併用と、プラセボと nab パクリタキセル併

用を比較し、主要評価項目である PFS 中央値は 7.2 カ月 vs 5.5 カ月と、アテゾリズマブ併用群で延長効果を認めた (HR: 0.80, 95% CI: 0.69-0.92, $p=0.002$)。中でも、PD-L1 陽性集団では PFS 中央値が 7.5 カ月 vs 5.0 カ月とさらに有意に改善した (HR: 0.62, 95% CI: 0.49-0.78, $p<0.001$)。欧州臨床腫瘍学会 ESMO2020 で報告された最終解析における OS の結果は、ITT 集団では有意差を認めなかったが、PD-L1 陽性集団では OS の改善を認めた。(ITT 集団: 21.0 カ月 vs 18.7 カ月, HR: 0.87, 95% CI: 0.75-1.02, $p=0.077$, PD-L1 陽性集団: 25.4 カ月 vs 17.9 カ月, HR: 0.67, 95% CI: 0.53-0.86)。

また、トリプルネガティブ乳癌に対する術前補助療法として、アテゾリズマブと化学療法の併用と、プラセボと化学療法との併用を比較した無作為化二重盲検第Ⅲ相試験である IMpassion031 試験²⁶⁾では、病理学的完全奏効率を有意に改善することが明らかとなった。

抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブ Pembrolizumab は、他癌種以外にがん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) に対しても適応がある。乳癌では MSI-High の頻度が 2% 未満と低く適応は限られている²⁷⁾。

また、化学療法未施行の切除不能あるいは転移トリプルネガティブ乳癌を対象に、ペムブロリズマブと化学療法の併用と、プラセボと化学療法の併用を比較したランダム化プラセボ対照第Ⅲ相試験である KEYNOTE-355 試験²⁸⁾で有効性が検証されている。PD-L1 陽性集団 (combined positive score: CPS10 以上) では、PFS 中央値がペムブロリズマブ群 9.7 カ月、プラセボ群 5.6 カ月と有意に延長された (HR: 0.65, 95% CI: 0.49-0.86, $p=0.0012$)。PD-L1 陽性集団 (CPS1 以上) では、PFS 中央値はペムブロリズマブ群 7.6 カ月、プラセボ群 5.6 カ月とペムブロリズマブ併用群で PFS が良好な傾向が認められたが設定された P 値境界値 ($p=0.00111$) を満たさなかった (HR: 0.74, 95% CI: 0.61-0.90, $p=0.0014$)。

開発進行中の分子標的薬

1. PI3K 阻害薬

リン酸化による細胞内 PI3K シグナルの選択的阻害薬であるアルベシリブ Alpelisib が SOLAR-1 試験²⁹⁾の結果を受けて 2019 年 FDA の承認を受けた。日本では未承認である。閉経後のアロマターゼ阻害薬既治療ホルモン受容体陽性 HER2 陰性進行再発乳癌患者に対して、フルベストラント+アルベシリブ併用療法、又はフルベストラント+プラセボ併用療法を行い、PIK3CA 遺伝子変異のある患者における PFS (無増悪生存期間) を比較検証した。主要評価項目である PFS は、プラセボ群 5.7 カ月に対しアルベシリブ群 11.0 カ月と有意な改善を示した (HR: 0.65, 95% CI: 0.50-0.85, $p=0.00065$)。OS はアルベシリブ群 31.4 カ月に対しプラセボ群 39.3 カ月と 7.9 カ月延長を認めたが統計学的有意差は認めなかった (HR: 0.86, 95% CI: 0.64-1.15, $P=0.15$)。

2. AKT 阻害薬

手術不能または転移を有するトリプルネガティブ乳癌に対する 1 次治療として Ipatasertib とパクリタキセル併用療法の有用性を検討した第Ⅱ相試験である LOTUS 試験³⁰⁾において PFS の改善が報告され、特に PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異を有する群でより顕著な効果が得られていた。OS においても Ipatasertib 群が良好な傾向があったと ESMO Breast Cancer Virtual Meeting 2020 にて報告された。しかし、PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異を持つ手術不能または転移を有するトリプルネガティブ乳癌に対する同剤の第Ⅲ相試験である IPATunity130 試験では PFS の改善を認めなかったことが、サンアントニオ乳がんシンポジウム SABCS 2020 で発表された。

また、手術不能な局所進行または転移を有するトリプルネガティブ乳癌に対する 1 次治療として Capivasertib とパクリタキセル併用療法の有効性を検討した第Ⅱ相試験の The PAKT 試験³¹⁾では、PFS 中央値が Capivasertib 群 5.9 カ月、プラセボ群 4.2 カ月で事前に定義された有

意水準を上回った (HR: 0.74, 95% CI: 0.50-1.08, 片側 $p=0.06$)³⁰⁾. OS 中央値は, Capivasertib 群 19.1 ヶ月, プラセボ群 12.6 ヶ月であった (HR: 0.61, 95% CI: 0.37-0.99, 両側 $p=0.04$). PIK3CA/AKT1/PTEN 変異群では PFS 中央値は, Capivasertib 群 9.3 ヶ月, プラセボ群 3.7 ヶ月とより顕著であった (HR: 0.30, 95% CI: 0.11-0.79, 両側 $p=0.01$).

アロマターゼ阻害薬 (AI) に耐性の進行乳がん患者に対し, フルベストラントに Capivasertib を追加することの有用性を検討した第 II 相試験である FAKTION 試験³²⁾ においては, プラセボ群と比較し PFS が延長することが報告された.

3. HDAC 阻害薬

遺伝子の転写制御に関わるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) を阻害する. ホルモン

療法治療歴のある閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に対する Tucidinostat (Chidamide) とエキセメスタンの併用とプラセボとエキセメスタンの併用を比較検討した第 III 相試験の結果が公表された³³⁾. 主要評価項目である PFS 中央値は Tucidinostat 群 7.4 ヶ月に対し, プラセボ群 3.8 ヶ月と統計学的有意に減少した (HR: 0.75, 95% 信頼区間: 0.58-0.98, $P=0.033$)³²⁾. また, エンチノスタット Entinostat の開発も行われている³⁴⁾.

おわりに

乳癌に対する分子標的治療について述べた. 臨床試験が多数行われており, 適応拡大や新薬の登場が期待される.

開示すべき潜在的利益相反状態はない.

文 献

- 1) Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M. Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A. Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E Geyer, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, and Gunter von Minckwitz. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384: 164-172, 2014.
- 2) Luca Gianni, Tadeusz Pienkowski, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, Ling-Ming Tseng, Mei-Ching Liu, Ana Lluch, Elżbieta Staroslawska, Juan de la Haba-Rodriguez, Seock-Ah Im, Jose Luiz Pedrini, Brigitte Poirier, Paolo Morandi, Vladimir Semiglazov, Vichien Srimuninnimit, Giulia Bianchi, Tania Szado, Jayantha Ratnayake, Graham Ross, Pinuccia Valagussa. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13: 25-32, 2012.
- 3) A Schneeweiss, S Chia, T Hickish, V Harvey, A Eniu, R Hegg, C Tausch, J H Seo, Y F Tsai, J Ratnayake, V McNally, G. Ross, and J Cortés. Pertuzumab plus Trastuzumab in Combination with Standard Neoadjuvant Anthracycline-Containing and Anthracycline-Free Chemotherapy Regimens in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer: A Randomized Phase II Cardiac Safety Study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*, 24: 2278-2284, 2013.
- 4) S M Swain, M S Ewer, G Viale, S Delaloge, J M Ferrero, M Verrill, R Colomer, C Vieira, T L Werner, H Douthwaite, D Bradley, M Waldron-Lynch, A Kiermaier, J Eng-Wong, C Dang, and BERENICE Study Group. Pertuzumab, Trastuzumab, and Standard Anthracycline- and Taxane-Based Chemotherapy for the Neoadjuvant Treatment of Patients with HER2-Positive Localized Breast Cancer (BERENICE) : A Phase II, Open-Label, Multicenter, Multinational Cardiac Safety Study. *Ann Oncol*, 29: 646-653, 2018.
- 5) Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V,

- Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19: 115-126, 2018.
- 6) Masuda, Norikazu, Shoichiro Ohtani, Toshimi Takano, Kenichi Inoue, Eiji Suzuki, Rikiya Nakamura, Hiroko Bando, Yoshinori Ito, Kazushige Ishida, Takashi Yamanaka, Katsumasa Kuroi, Hiroyuki Yasojima, Hiroi Kasai, Tsuyoshi Takasuka, Takaki Sakurai, Tatsuki R. Kataoka, Satoshi Morita, Shinji Ohno, and Masakazu Toi. A Randomized, 3-Arm, Neoadjuvant, Phase 2 Study Comparing Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab + Pertuzumab (TCbHP), TCbHP Followed by Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab (T-DM1+P), and T-DM1+P in HER2-Positive Primary Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 180: 135-146, 2020.
- 7) Moja, Lorenzo, Ludovica Tagliabue, Sara Balduzzi, Elena Parmelli, Vanna Pistotti, Valentina Guarneri, and Roberto D'Amico. Trastuzumab Containing Regimens for Early Breast Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006243, 2012.
- 8) David Cameron, Martine J Piccart-Gebhart, Richard D Gelber, Marion Procter, Aron Goldhirsch, Evandro de Azambuja, Gilberto Castro, Michael Untch, Ian Smith, Luca Gianni, Jose Baselga, Nedal Al-Sakaff, Sabine Lauer, Eleanor McFadden, Brian Leyland-Jones, Richard Bell, Mitch Dowsett, Christian Jackisch, and Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 Years' Follow-up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) Trial. *Lancet*, 389: 1195-1205, 2017.
- 9) Gunter von Minckwitz, Marion Procter, Evandro de Azambuja, Dimitrios Zardavas, Mark Benyunes, Giuseppe Viale, Thomas Suter, Amal Arahmani, Nathalie Rouchet, Emma Clark, Adam Knott, Istvan Lang, Christelle Levy, Denise A Yardley, Jose Bines, Richard D. Gelber, Martine Piccart, Jose Baselga, and APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Eng J Med*, 377: 122-131, 2017.
- 10) Gunter von Minckwitz, Chiun-Sheng Huang, Max S Mano, Sibylle Loibl, Eleftherios P Mamounas, Michael Untch, Norman Wolmark, Priya Rastogi, Andreas Schneeweiss, Andres Redondo, Hans H Fischer, William Jacot, Alison K Conlin, Claudia Arce-Salinas, Irene L Wapnir, Christian Jackisch, Michael P DiGiovanna, Peter A Fasching, John P Crown, Pia Wülfing, Zhimin Shao, Elena Rota Caremoli, Haiyan Wu, Lisa H Lam, David Tesarowski, Melanie Smitt, Hannah Douthwaite, Stina M Singel, Charles E Geyer, and KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New Eng J Med*, 380: 617-628, 2019.
- 11) Sandra M Swain, Sung-Bae Kim, Javier Cortés, Jungsil Ro, Vladimir Semiglazov, Mario Campone, Eva Ciruelos, Jean-Marc Ferrero, Andreas Schneeweiss, Adam Knott, Emma Clark, Graham Ross, Mark C Benyunes, and José Baselga. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA Study): Overall Survival Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol*, 14: 461-471, 2013.
- 12) Sandra M Swain, José Baselga, Sung-Bae Kim, Jungsil Ro, Vladimir Semiglazov, Mario Campone, Eva Ciruelos, Jean-Marc Ferrero, Andreas Schneeweiss, Sarah Heeson, Emma Clark, Graham Ross, Mark C Benyunes, Javier Cortés, and CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New Eng J Med*, 372: 724-734, 2015.
- 13) 乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版. 福村直樹. 金原出版. 東京都: 金原出版株式会社, 2018.
- 14) Edith A Perez, Carlos Barrios, Wolfgang Eiermann, Masakazu Toi, Young-Hyuck Im, Pierfranco Conte, Miguel Martin, Tadeusz Pienkowski, Xavier Pivot, Howard Burris, Jennifer A. Petersen, Sven Stanzel, Alexander Strasak, Monika Patre, and Paul Ellis. 2017. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol*, 35: 141-148, 2017.
- 15) Sunil Verma, David Miles, Luca Gianni, Ian E Krop, Manfred Welslau, José Baselga, Mark Pegram, Do-Youn Oh, Véronique Diéras, Ellie Guardino, Liang Fang, Michael W Lu, Steven Olsen, Kim Blackwell,

- and EMILIA Study Group. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 367: 1783-1791, 2012.
- 16) Sunil Verma, David Miles, Luca Gianni, Ian E. Krop, Manfred Welslau, José Baselga, Mark Pegram, Do-Youn Oh, Véronique Diéras, Ellie Guardino, Liang Fang, Michael W. Lu, Steven Olsen, Kim Blackwell, and EMILIA Study Group. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 367: 1783-1791, 2012.
- 17) Ian E Krop, Sung-Bae Kim, Antonio González-Martín, Patricia M LoRusso, Jean-Marc Ferrero, Melanie Smitt, Ron Yu, Abraham C F Leung, Hans Wildiers, and TH3RESA study collaborators. Trastuzumab Emtansine versus Treatment of Physician's Choice for Pretreated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (TH3RESA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*, 15: 689-699, 2014.
- 18) Shanu Modi, Cristina Saura, Toshinari Yamashita, Yeon Hee Park, Sung-Bae Kim, Kenji Tamura, Fabrice Andre, Hiroji Iwata, Yoshinori Ito, Junji Tsurutani, Joohyuk Sohn, Neelima Denduluri, Christophe Perrin, Kenjiro Aogi, Eriko Tokunaga, Seock-Ah Im, Keun Seok Lee, Sara A Hurvitz, Javier Cortes, Caleb Lee, Shuquan Chen, Lin Zhang, Javad Shahidi, Antoine Yver, Ian Krop, and DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New Eng J Med*, 382: 610-921, 2020.
- 19) Arlene Chan, Suzette Delalogue, Frankie A Holmes, Beverly Moy, Hiroji Iwata, Vernon J Harvey, Nicholas J Robert, Tajana Silovski, Erhan Gokmen, Gunter von Minckwitz, Bent Ejlersen, Stephen K L Chia, Janine Mansi, Carlos H Barrios, Michael Gnant, Marc Buyse, Ira Gore, John Smith, Graydon Harker, Norikazu Masuda, Katarina Petrakova, Angel Guerrero Zotano, Nicholas Iannotti, Gladys Rodriguez, Pierfrancesco Tassone, Alvin Wong, Richard Bryce, Yining Ye, Bin Yao, Miguel Martin, and ExteNET Study Group. Neratinib after Trastuzumab-Based Adjuvant Therapy in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (ExteNET): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*, 17: 367-377, 2016.
- 20) Cristina Saura, Mafalda Oliveira, Yin-Hsun Feng, Ming-Shen Dai, Shang-Wen Chen, Sara A Hurvitz, Sung-Bae Kim, Beverly Moy, Suzette Delalogue, William Gradishar, Norikazu Masuda, Marketa Palacova, Maureen E Trudeau, Johanna Mattson, Yoon Sim Yap, Ming-Feng Hou, Michelino De Laurentiis, Yu-Min Yeh, Hong-Tai Chang, Thomas Yau, Hans Wildiers, Barbara Haley, Daniele Fagnani, Yen-Shen Lu, John Crown, Johnson Lin, Masato Takahashi, Toshimi Takano, Miki Yamaguchi, Takaaki Fujii, Bin Yao, Judith Bechuk, Kiana Keyvanjah, Richard Bryce, Adam Brufsky, and NALA Investigators. 2020. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*, 38: 3138-3149, 2020.
- 21) Rashmi K Murthy, Sherene Loi, Alicia Okines, Elisavet Paplomata, Erika Hamilton, Sara A. Hurvitz, Nancy U Lin, Virginia Borges, Vandana Abramson, Carey Anders, Philippe L Bedard, Mafalda Oliveira, Erik Jakobsen, Thomas Bachelot, Shlomit S Shachar, Volkmar Müller, Sofia Braga, Francois P Duhoux, Richard Greil, David Cameron, Lisa A Carey, Giuseppe Curigliano, Karen Gelmon, Gabriel Hortobagyi, Ian Krop, Sibylle Loibl, Mark Pegram, Dennis Slamon, M Corinna Palanca-Wessels, Luke Walker, Wentao Feng, and Eric P Winer. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*, 382: 597-609, 2020.
- 22) Hope S Rugo, Seock-Ah Im, Fatima Cardoso, Javier Cortés, Giuseppe Curigliano, Antonino Musolino, Mark D Pegram, Gail S Wright, Cristina Saura, Santiago Escrivá-de-Romaní, Michelino De Laurentiis, Christelle Levy, Ursula Brown-Glaberman, Jean-Marc Ferrero, Maaïke de Boer, Sung-Bae Kim, Katarína Petraková, Denise A Yardley, Orit Freedman, Erik H Jakobsen, Bella Kaufman, Rinat Yerushalmi, Peter A Fasching, Jeffrey L Nordstrom, Ezio Bonvini, Scott Koenig, Sutton Edlich, Shengyan Hong, Edwin P Rock, William J Gradishar, and SOPHIA Study Group. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology online*, 2021.
- 23) Mark Robson, Seock-Ah Im, Elzbieta Senkus, Binghe Xu, Susan M. Domchek, Norikazu Masuda, Suzette Delalogue, Wei Li, Nadine Tung, Anne

- Armstrong, Wenting Wu, Carsten Goessl, Sarah Runswick, and Pierfranco Conte. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*, 377: 523-33, 2017.
- 24) Jennifer K Litton, Hope S Rugo, Johannes Ettl, Sara A Hurvitz, Anthony Gonçalves, Kyung-Hun Lee, Louis Fehrenbacher, Rinat Yerushalmi, Lida A Mina, Miguel Martin, Henri Roché, Young-Hyuck Im, Ruben G W Quek, Denka Markova, Iulia C Tudor, Alison L Hannah, Wolfgang Eiermann, and Joanne L Blum. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 379: 753-763, 2018.
- 25) Peter Schmid, Sylvia Adams, Hope S. Rugo, Andreas Schneeweiss, Carlos H. Barrios, Hiroji Iwata, Véronique Diéras, Roberto Hegg, Seock-Ah Im, Gail Shaw Wright, Volkmar Henschel, Luciana Molinero, Stephen Y. Chui, Roel Funke, Amreen Husain, Eric P. Winer, Sherene Loi, Leisha A. Emens, and IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 379: 2108-2121, 2018.
- 26) Elizabeth A Mittendorf, Hong Zhang, Carlos H Barrios, Shigehira Saji, Kyung Hae Jung, Roberto Hegg, Andreas Koehler, Joohyuk Sohn, Hiroji Iwata, Melinda L Telli, Cristiano Ferrario, Kevin Punie, Frédérique Penault-Llorca, Shilpen Patel, Anh Nguyen Duc, Mario Liste-Hermoso, Vidya Maiya, Luciana Molinero, Stephen Y Chui, and Nadia Harbeck. Neoadjuvant Atezolizumab in Combination with Sequential Nab-Paclitaxel and Anthracycline-Based Chemotherapy versus Placebo and Chemotherapy in Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion031): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet*, 396: 1090-1100, 2020.
- 27) Dung T Le, Jennifer N Durham, Kellie N Smith, Hao Wang, Bjarne R Bartlett, Laveet K Aulakh, Steve Lu, Holly Kemberling, Cara Wilt, Brandon S Luber, Fay Wong, Nilofer S Azad, Agnieszka A Rucki, Dan Laheru, Ross Donehower, Atif Zaheer, George A Fisher, Todd S Crocenzi, James J Lee, Tim F Greten, Austin G Duffy, Kristen K Ciombor, Aleksandra D Eyring, Bao H Lam, Andrew Joe, S Peter Kang, Matthias Holdhoff, Ludmila Danilova, Leslie Cope, Christian Meyer, Shibin Zhou, Richard M Goldberg, Deborah K Armstrong, Katherine M Bever, Amanda N Fader, Janis Taube, Franck Housseau, David Spetzler, Nianqing Xiao, Drew M Pardoll, Nickolas Papadopoulos, Kenneth W Kinzler, James R Eshleman, Bert Vogelstein, Robert A Anders, and Luis A Diaz. Mismatch Repair Deficiency Predicts Response of Solid Tumors to PD-1 Blockade. *Science*, 357: 409-413, 2017.
- 28) Javier Cortes, David W Cescon, Hope S Rugo, Zbigniew Nowecki, Seock-Ah Im, Mastura Md Yusof, Carlos Gallardo, Oleg Lipatov, Carlos H Barrios, Esther Holgado, Hiroji Iwata, Norikazu Masuda, Marco Torregroza Otero, Erhan Gokmen, Sherene Loi, Zifang Guo, Jing Zhao, Gursel Aktan, Vassiliki Karantza, and Peter Schmid. Pembrolizumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (KEYNOTE-355): A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial. *Lancet*, 396: 1817-1828, 2020.
- 29) F André, E M Ciruelos, D Juric, S Loibl, M Campone, I A Mayer, G Rubovszky, T Yamashita, B Kaufman, Y S Lu, K Inoue, Z Pápai, M Takahashi, F Ghaznawi, D Mills, M Kaper, M Miller, P F Conte, H Iwata, and H S Rugo. Alpelisib plus Fulvestrant for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results from SOLAR-1. *Ann Oncol*, 32: 208-217, 2021.
- 30) Sung-Bae Kim, Rebecca Dent, Seock-Ah Im, Marc Espié, Sibel Blau, Antoinette R. Tan, Steven J. Isakoff, Mafalda Oliveira, Cristina Saura, Matthew J. Wongchenko, Amy V. Kapp, Wai Y. Chan, Stina M. Singel, Daniel J. Maslyar, José Baselga, and LOTUS investigators. Ipatasertib plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel as First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (LOTUS): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol*, 18: 1360-1372, 2017.
- 31) Peter Schmid, Jacinta Abraham, Stephen Chan, Duncan Wheatley, Adrian Murray Brunt, Gia Nemsadze, Richard D Baird, Yeon Hee Park, Peter S Hall, Timothy Perren, Robert C. Stein, László Mangel, Jean-Marc Ferrero, Melissa Phillips, John Conibear, Javier Cortes, Andrew Foxley, Elza C de Bruin, Robert McEwen, Daniel Stetson, Brian Dougherty, Shah-Jalal Sarker, Aaron Prendergast, Max McLaughlin-Callan, Matthew Burgess, Cheryl

- Lawrence, Hayley Cartwright, Kelly Mousa, Nicholas C Turner. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol*, 38: 423-433, 2020.
- 32) Robert H Jones, Angela Casbard, Margherita Carucci, Catrin Cox, Rachel Butler, Fouad Alchami, Tracie-Ann Madden, Catherine Bale, Pavel Bezceny, Johnathan Joffe, Sarah Moon, Chris Twelves, Ramachandran Venkitaraman, Simon Waters, Andrew Foxley, and Sacha J Howell. Fulvestrant plus Capivasertib versus Placebo after Relapse or Progression on an Aromatase Inhibitor in Metastatic, Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer (FAKTION): A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol*, 21: 345-357, 2020.
- 33) Zefei Jiang, Wei Li, Xichun Hu, Qingyuan Zhang, Tao Sun, Shude Cui, Shusen Wang, Quchang Ouyang, Yongmei Yin, Cuizhi Geng, Zhongsheng Tong, Ying Cheng, Yueyin Pan, Yuping Sun, Hong Wang, Tao Ouyang, Kangsheng Gu, Jifeng Feng, Xiaojia Wang, Shubin Wang, Tianshu Liu, Jinghua Gao, Massimo Cristofanilli, Zhiqiang Ning, and Xianping Lu. Tucidinostat plus Exemestane for Postmenopausal Patients with Advanced, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer (ACE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*, 20: 806-815, 2017.
- 34) Denise A Yardley, Roohi R Ismail-Khan, Bohuslav Melichar, Mikhail Lichinitser, Pamela N Munster, Pamela M Klein, Scott Cruickshank, Kathy D Miller, Min J Lee, and Jane B Trepel. Randomized Phase II, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Exemestane with or without Entinostat in Postmenopausal Women with Locally Recurrent or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Progressing on Treatment with a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor. *J Clin Oncol*, 31: 2128-2135, 2013.

著者プロフィール



井口 英理佳 Erika Iguchi

所属・職：京都府立医科大学附属病院内分泌・乳腺外科・病院助教

略歴：2013年3月 京都府立医科大学医学部卒業

2013年4月 京都府立医科大学内分泌・乳腺外科入局

2017年10月 済生会京都府病院乳腺外科医員

2020年7月～現職

専門分野：乳腺疾患の診断と治療

- 主な業績：1. Takayuki Matsuda, Erika Iguchi, Eiichi Konishi, Tomoki Tokugawa, Asako Hamaoka, and Katsuhiko Nakatsukasa. A Case of Breast Cancer with Parenchymal and Meningeal Central Nervous System Metastases Treated with Multimodality Therapy. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 46: 463-465, 2020.
2. Mari Soshi, Sumi Kawasaki, Yukino Kawamura, Akira Watanebe, Erika Iguchi, Maiko Nishida, Ayana Sakuramachi, Midori Morita, Yoshimi Oouchi, Katsuhiko Nakatsukasa, Koichi Sakaguchi, and Tetsuya Taguchi. Experience of Fulvestrant for Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Advanced and Metastatic Breast Cancer. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 45: 949-954, 2020.