

再発乳癌に対する最新治療

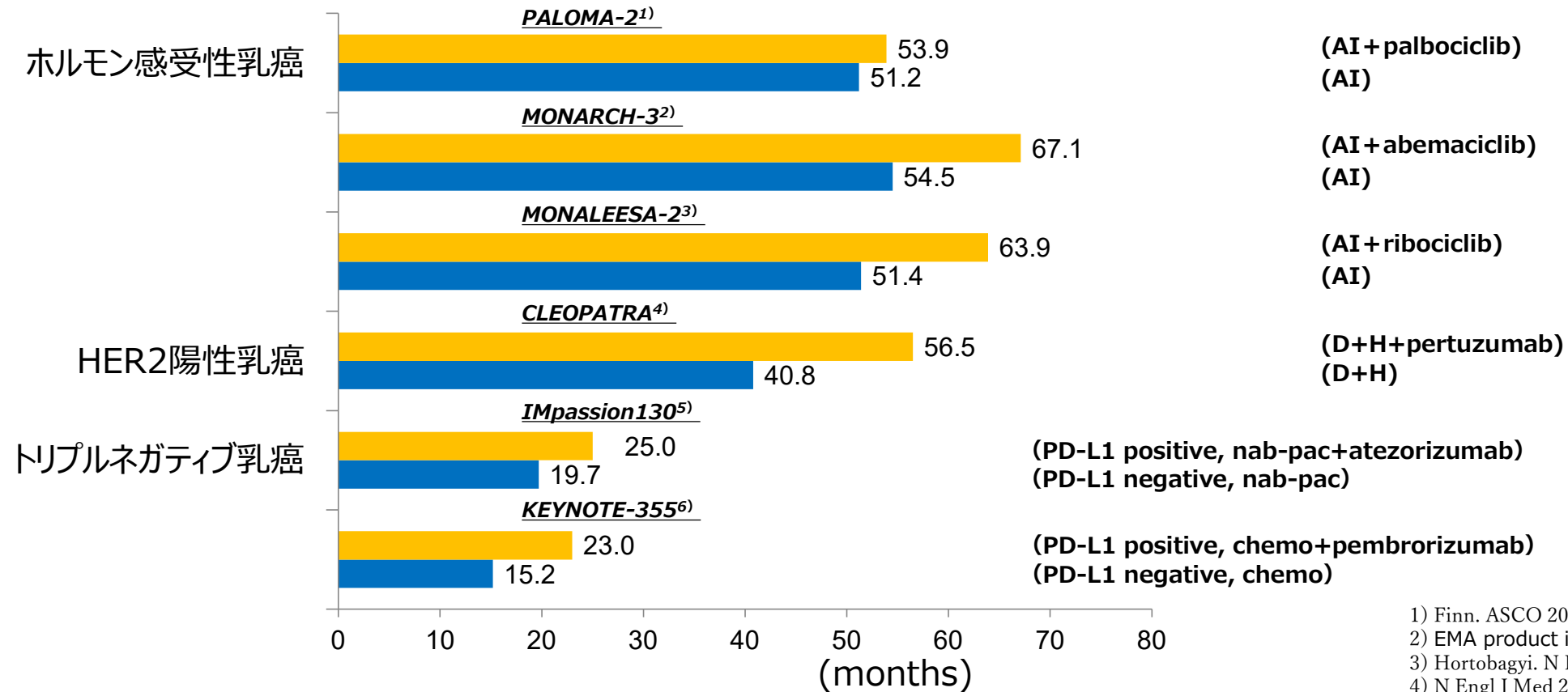
がん研有明病院 乳腺内科

小林隆之

2025年11月8日

転移再発乳癌の予後 サブタイプ別

全生存期間中央値



1) Finn. ASCO 2022. Abstract LBA1003.
2) EMA product information
3) Hortobagyi. N Engl J Med. 2022;386:942.
4) N Engl J Med 2015;372:724-34.
5) N Engl J Med 2018;379:2108-21.
6) N Engl J Med 2022;387:217-26.

国内における薬剤開発状況

周術期

- パージェタ 2018年10月 (HER2陽性)
- カドサイラ 2020年8月 (HER2陽性)
- ベージニオ 2021年12月 (ルミナル)
- リムパーザ 2022年8月 (gBRCA PV(+))
- キイトルーダ 2022年9月 (TNBC)
- ティーエスワン 2022年11月 (ルミナル)

2010

2015

2020

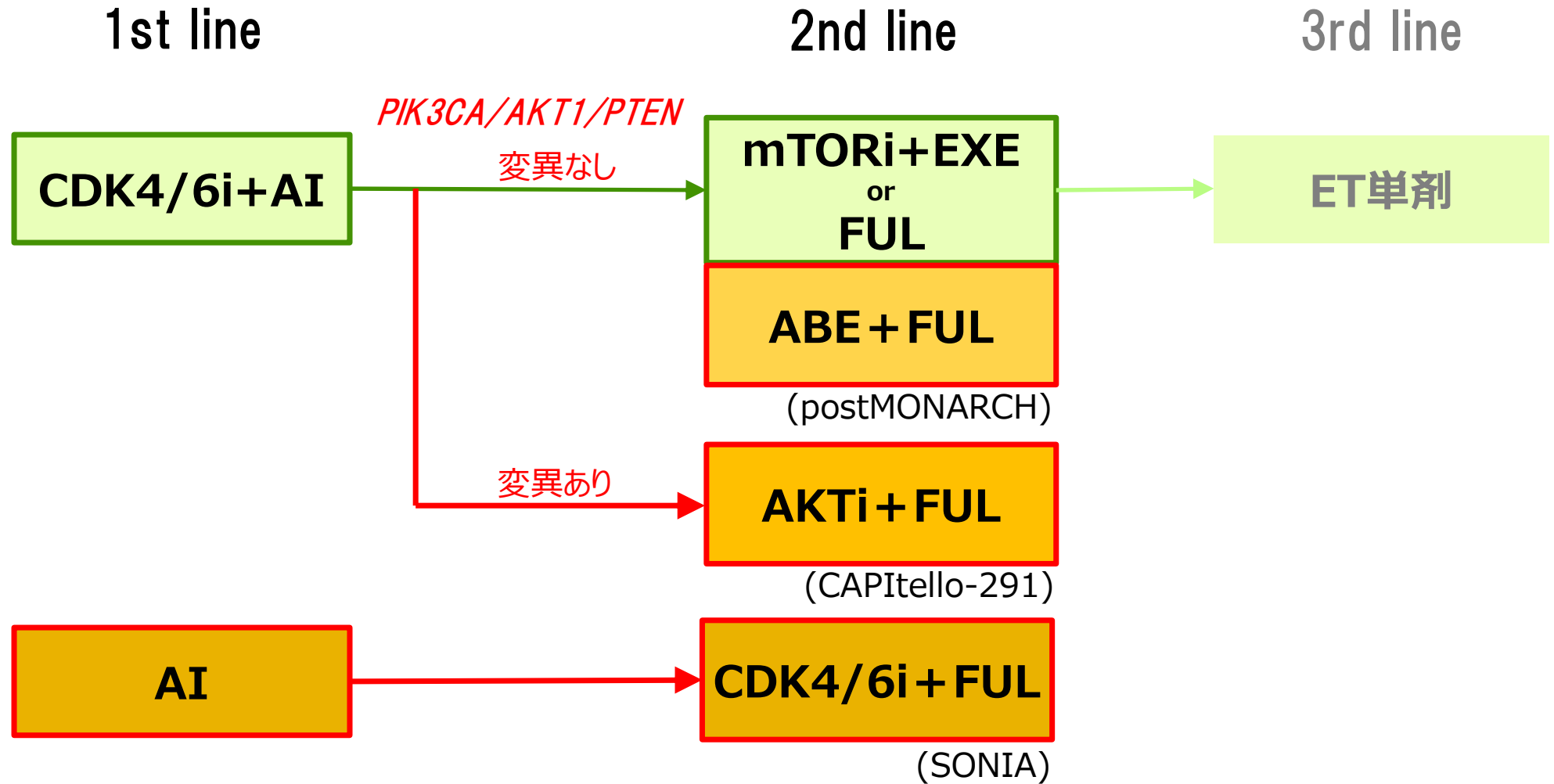
2025

- ハラヴェン 2011年4月
- フェソロデックス 2011年11月 (ルミナル)
- パージェタ 2013年6月 (HER2陽性)
- カドサイラ 2013年9月 (HER2陽性)
- アフィニートール 2014年3月 (ルミナル)
- イブランス 2017年12月 (ルミナル)
- リムパーザ 2018年7月 (BRCA PV(+))
- ベージニオ 2018年12月 (ルミナル)
- テセントリク 2019年9月 (PD-L1(+)TNBC)
- エンハーツ 2020年2月 (HER2陽性)
- キイトルーダ 2021年8月 (PD-L1(+)TNBC)
- エンハーツ 2023年3月 (HER2低発現)

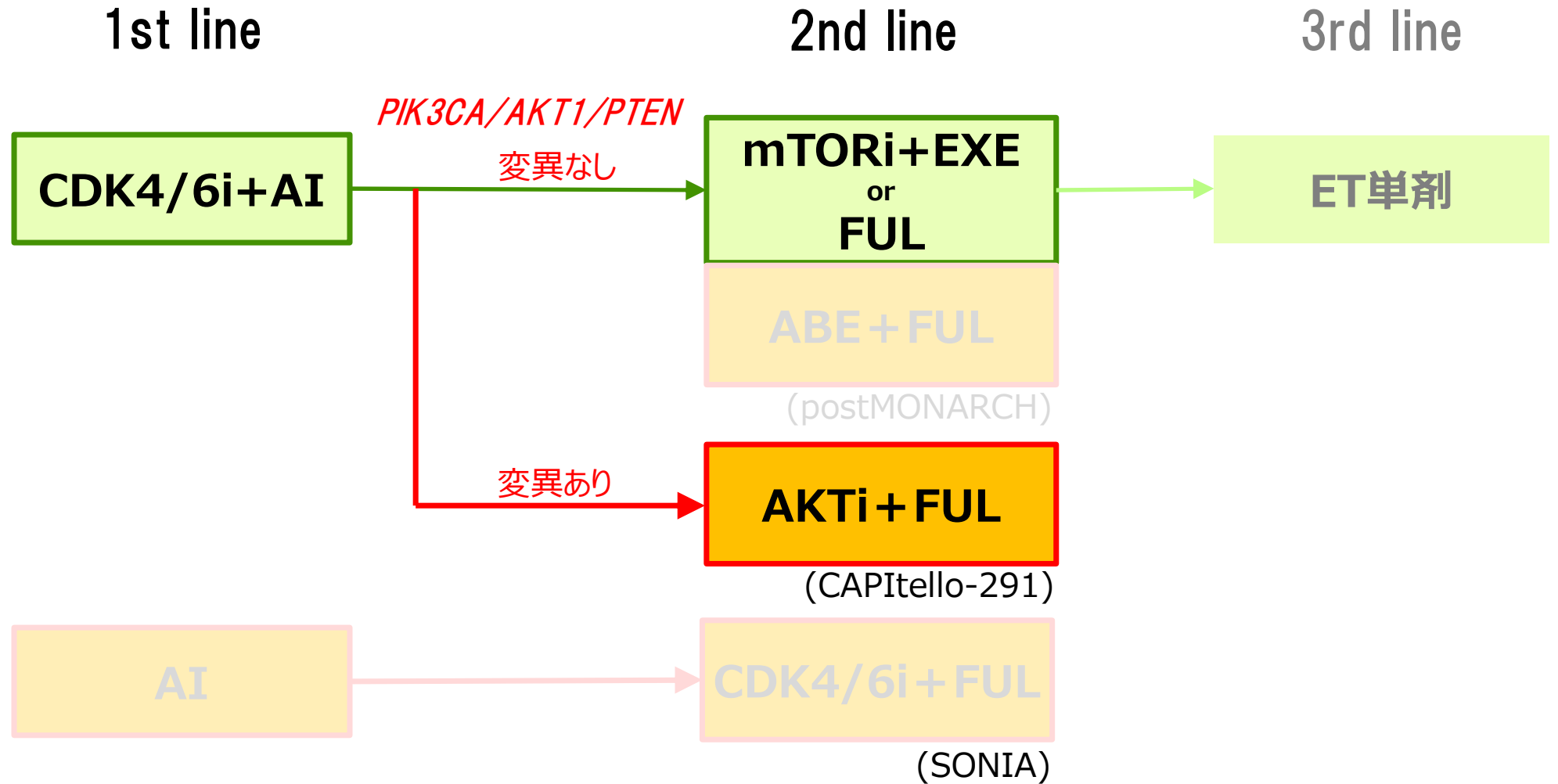
転移再発

- トルカブ 2024年3月 (PIK3CA/AKT1/PTEN mut ルミナル)
- トロデルビ 2024年9月 (TNBC)
- ダトロウエイ 2024年12月 (ルミナル)
- エンハーツ 2025年8月 (HER2超低発現)

ルミナル乳癌 内分泌療法



ルミナル乳癌 内分泌療法



CAPitello-291 trial design

Adults with HR+/HER2- unresectable or metastatic breast cancer

Recurrence/progression while on or <12 months from the end of adjuvant AI, or progression on AI in advanced setting
≤2 lines prior endocrine therapy
≤1 line chemotherapy
Previous CDK 4/6 inhibitor in at least 51% of patients
HbA1c <8% and diabetes not requiring insulin
FFPE tumor sample from the primary/recurrent cancer available for retrospective testing

R: 1:1

Capivasertib

Fulvestrant

(n = 355)

Placebo

Fulvestrant

(n = 353)

Stratification

Liver metastases
Previous CDK 4/6 inhibitors
Geographic region

Dual primary end points

PFS in overall population
PIK3CA/AKT1/PTEN biomarker-positive population

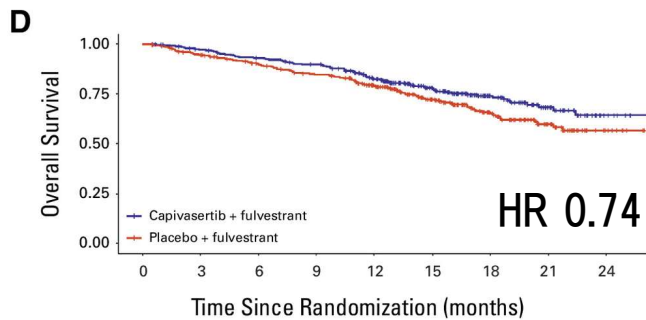
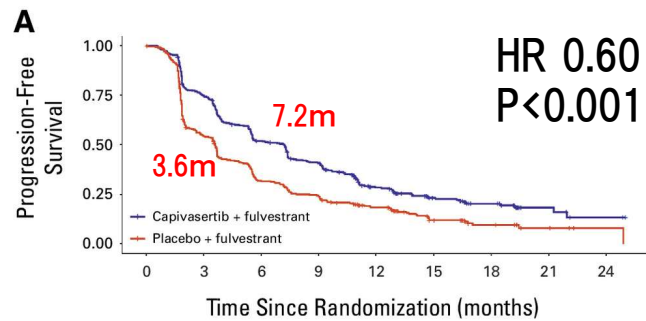
Secondary end points

OS in overall population
OS in PIK3CA/AKT1/PTEN biomarker-positive population
PIK3CA/AKT1/PTEN biomarker-positive population
ORR
DoR

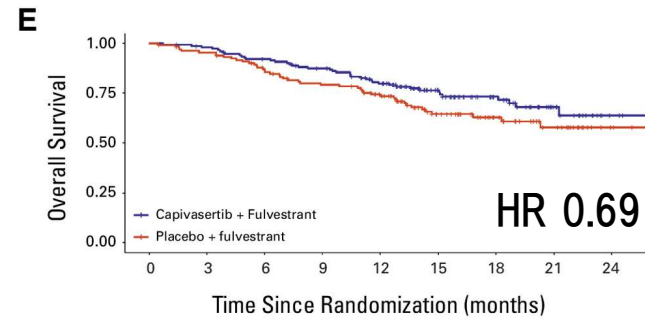
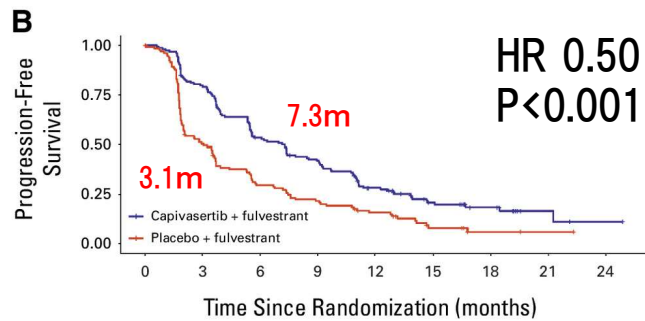
708例中、489例（69.1%）がCDK4/6阻害剤の治療歴あり

Capitello-291: PFS, OS

Overall population

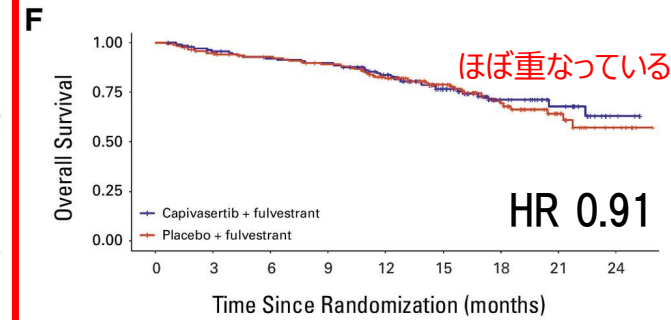
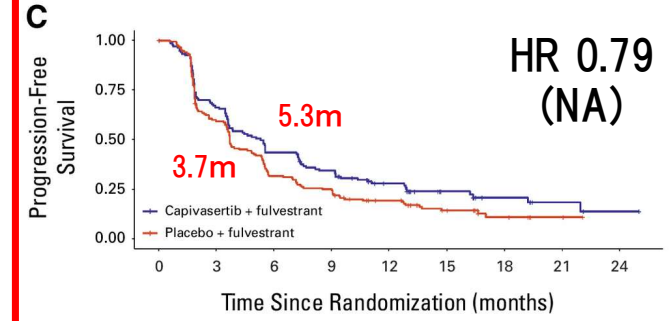


AKT-pathway alteration(+)



(OS immature)

AKT-pathway alteration(-)



新たなコンパニオン診断システムが承認された

2025 年 9 月作成 (第 1 版)

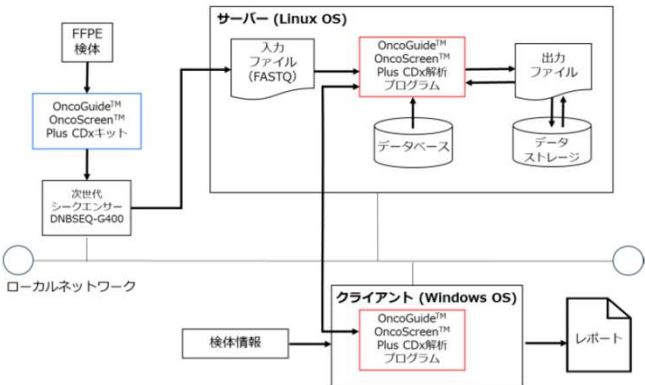
製造販売承認番号: 30700BZX00235000

機械器具 17 血液検査用器具 その他の医用検体検査装置 高度管理医療機器
体細胞遺伝子変異解析セット (抗悪性腫瘍薬適応判定用) (71059023)

OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx システム

【形状・構造及び原理等】

本品は、テンプレート DNA 調製試薬のキットである「OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx キット」、及び解析プログラムである「OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx 解析プログラム」より構成されるコンビネーション医療機器である。



OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx システムの構成品

販売名
OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx キット
OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx 解析プログラム

1. 形状・構造等

(1) OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx キット

本キットは次の試薬より構成され、次世代シーケンサー解析用のラ

2. 原理

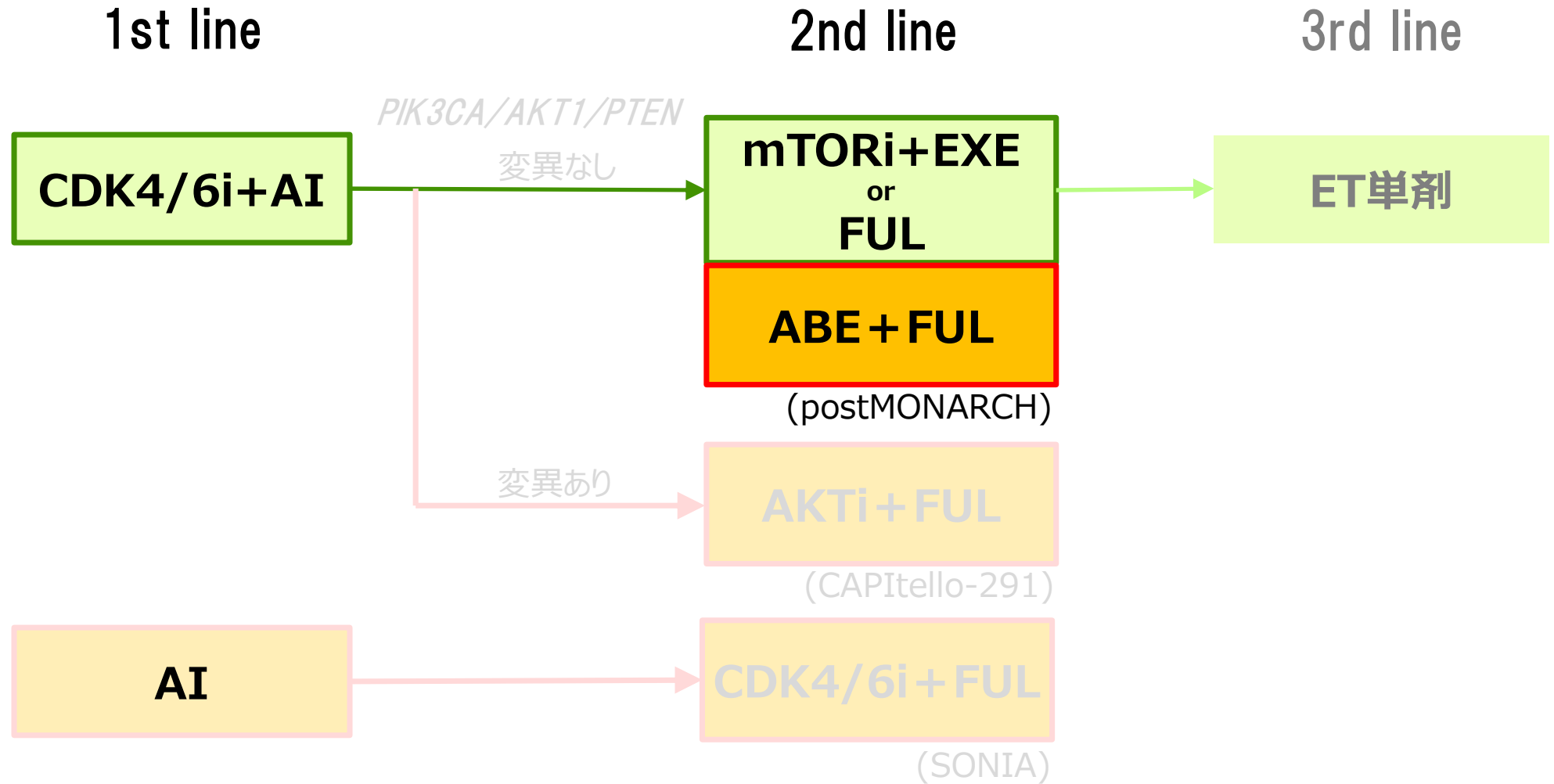
本品の設計は RNA プローブキャプチャー技術に基づいている。本品はがん患者由来のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織検体から抽出したゲノム DNA を検体として用いる。OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx キットを用いて、ゲノム DNA を超音波により断片化し、断片化されたゲノム DNA からアダプターライゲーション、PCR による増幅を経て、全ゲノムのプレライブラリーを調製する。その後、プレライブラリーを標的領域特異的な RNA プローブ (Probe BC002) によるハイブリダイゼーションと、Streptavidin Beads を用いたキャプチャーにより濃縮する。濃縮した DNA を PCR により増幅し、ポストアライブラリーを得る。ポストアライブラリーの品質評価に合格すると、次世代シーケンサー (遺伝子解析装置 DNBSEQ-G400、医療機器製造販売届出番号: 11B1X10017000063) を使用して塩基配列を決定する。その後 OncoGuide™ OncoScreen™ Plus CDx 解析プログラムにより、腫瘍組織由来の塩基配列情報をヒトゲノム参照配列にアライメントし、腫瘍組織由来の塩基配列とヒトゲノム参照配列の間に見られる差異を遺伝子変異として検出する。検出された各遺伝子変異について、遺伝子変異データベースから対応する情報を検索し、アノテーション情報を付与する。

【使用目的又は効果】

本品は、下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。

遺伝子変異等	がん種	関連する医薬品
AKT1 遺伝子変異	乳癌	カピバセルチブ
PIK3CA 遺伝子変異		
PTEN 遺伝子変異		

ルミナル乳癌 内分泌療法



postMONARCH

postMONARCH Study Design

Eligibility

HR+, HER2- ABC

Men & Pre/post menopausal women

Prior Therapy:

- **ABC:** Disease progression on CDK4/6i + AI as initial therapy
- **Adjuvant:** Disease recurrence on/after CDK4/6i + ET
- No other therapy for ABC

Randomization 1:1

N = 368

Abemaciclib + Fulvestrant

Placebo + Fulvestrant

Primary Endpoint:

Investigator-Assessed PFS

Secondary Endpoints:

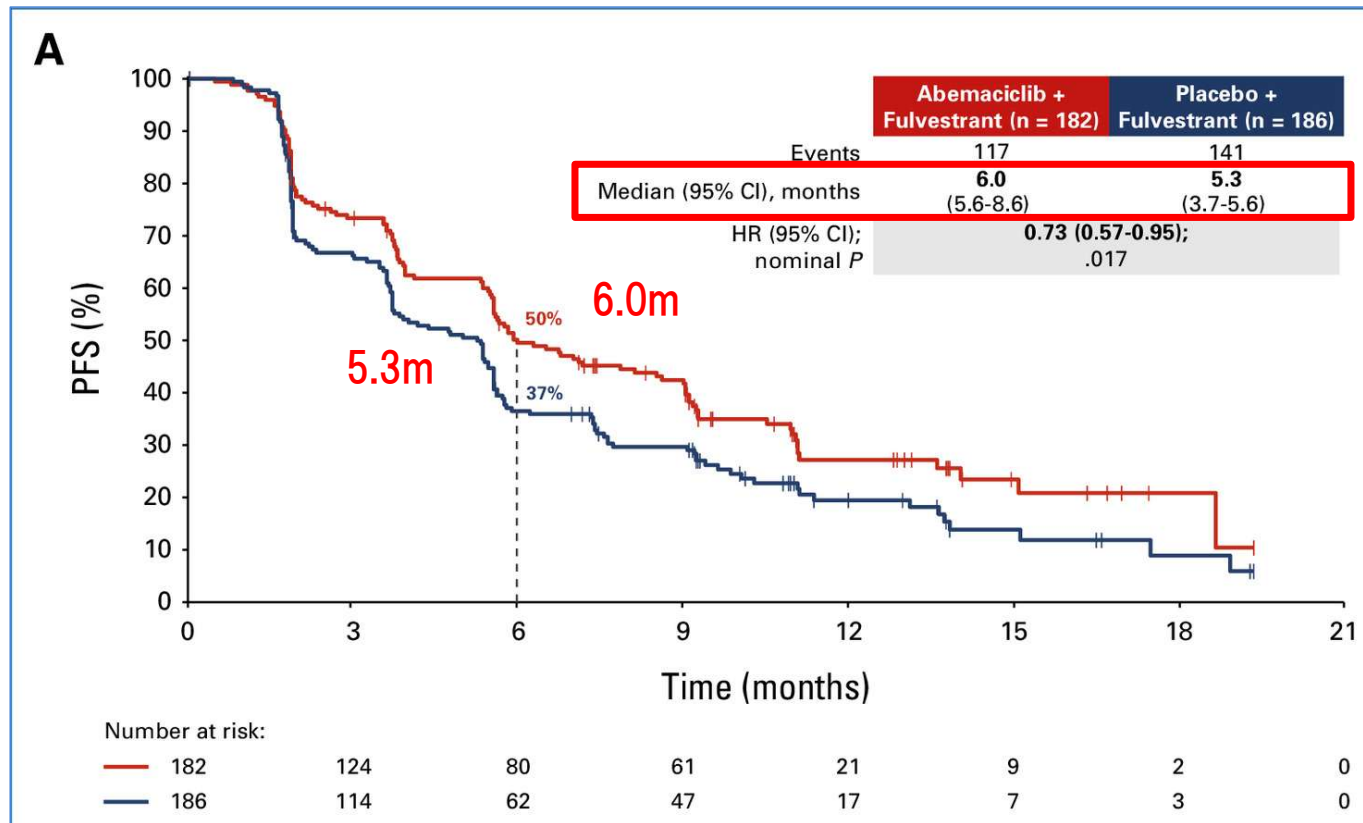
OS, PFS by BICR, ORR, CBR, DCR, DoR, Safety, PK & PRO

Stratification Factors:

- Duration of prior CDK4/6i
- Visceral metastases
- Geographic region

- Enrolled March 2022 to June 2023 across 96 centers in 16 countries
- Scans every 8 weeks for the first 12 months, then every 12 weeks
- Primary outcome targeted 251 events; interim analysis planned at ~70% of events
- Assuming a hazard ratio (HR) of 0.70, ~80% power to detect abemaciclib superiority, with a cumulative 2-sided type I error of 0.05
- Biomarker ctDNA analyzed by GuardantINFINITY assay

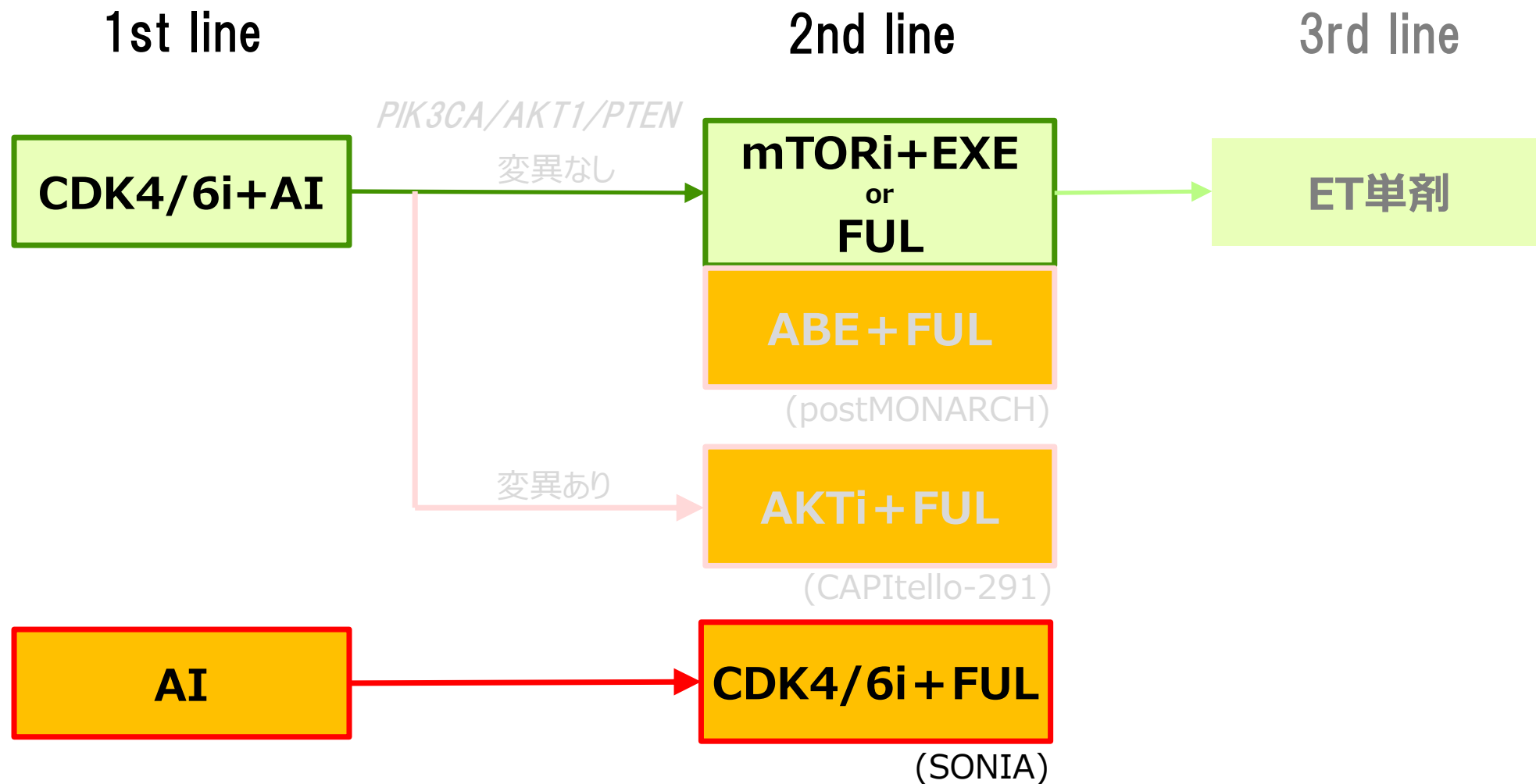
postMONARCH: PFS



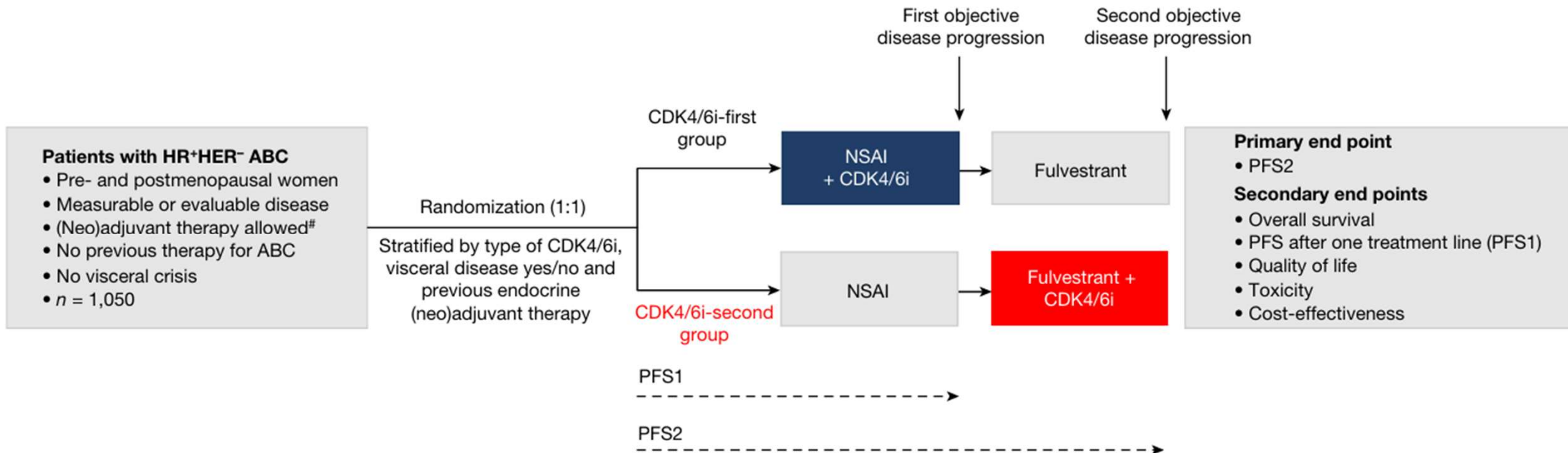
Relevance (K.D. Miller)

While the study reached statistical significance, a <1-month improvement is not clinically significant.

ルミナル乳癌 内分泌療法

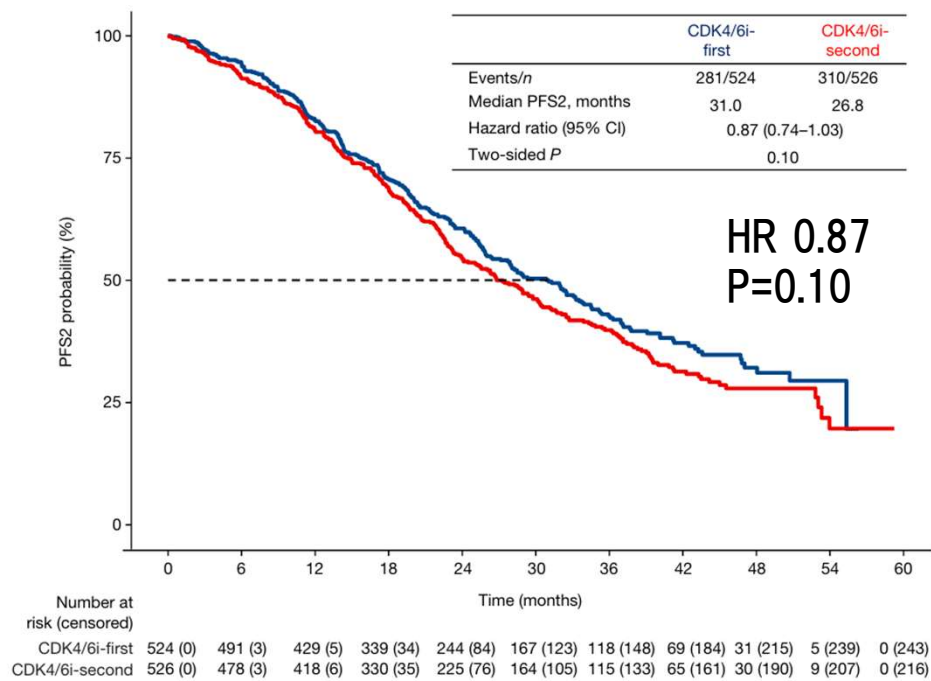


SONIA trial design

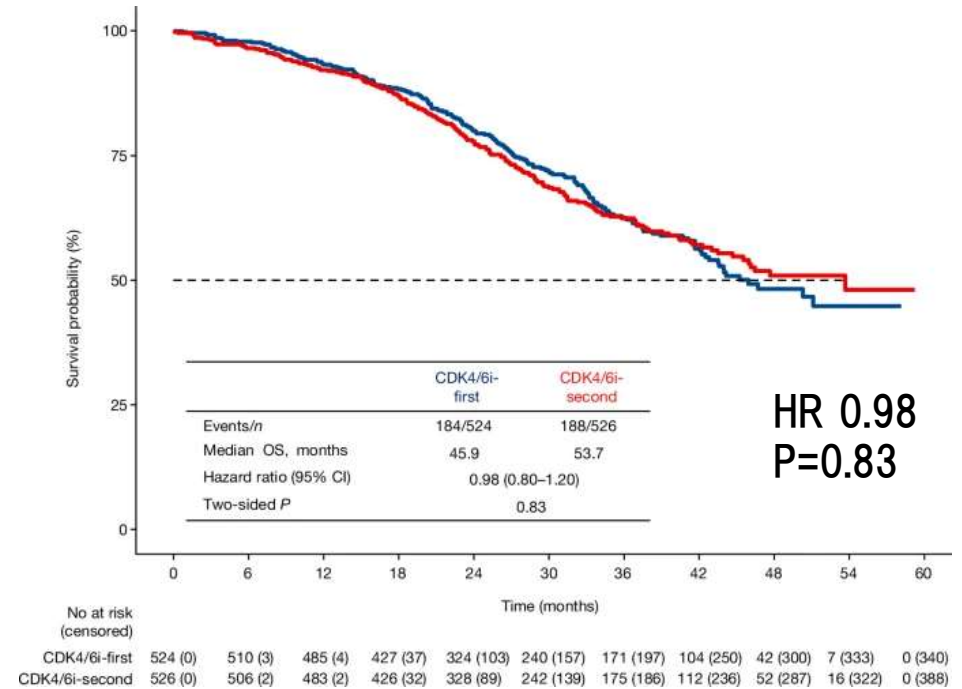


SONIA trial 1st CDK4/6i vs 2nd CDK4/6i

PFS2



OS



ITT解析で両群に差はない

SONIA trial: Drug costs

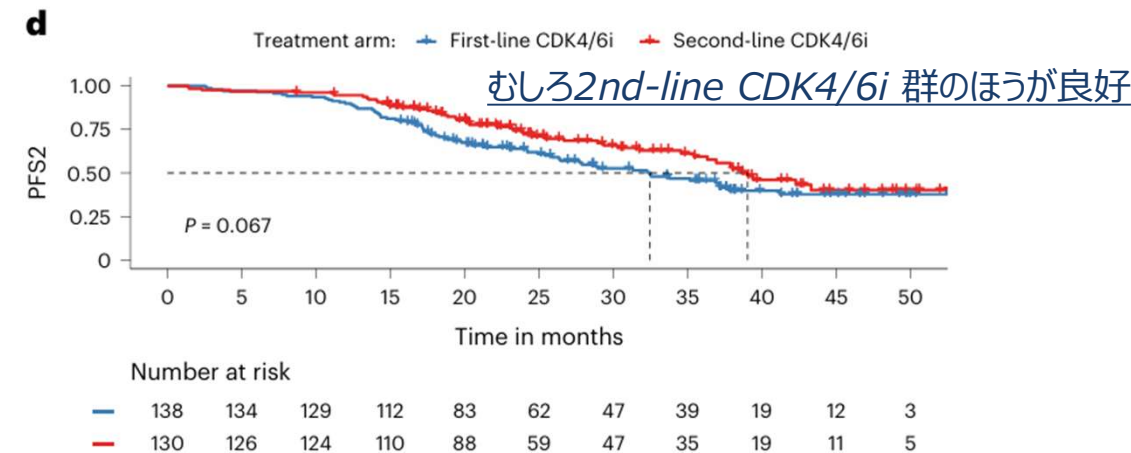
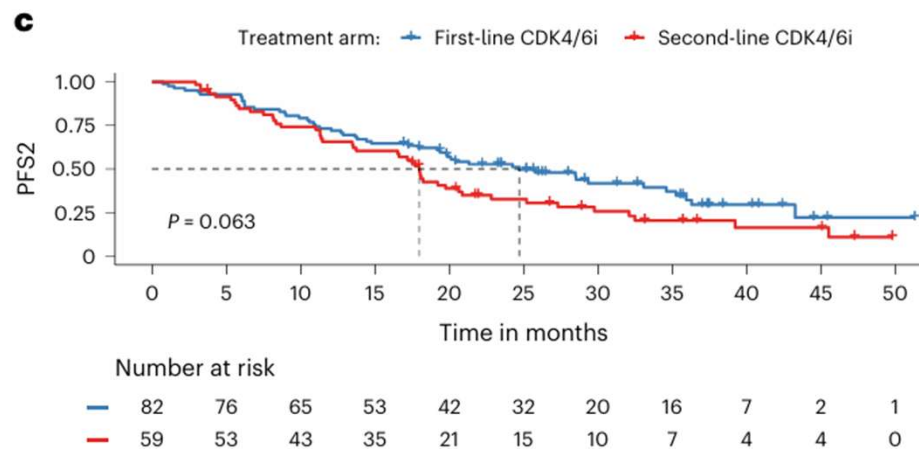
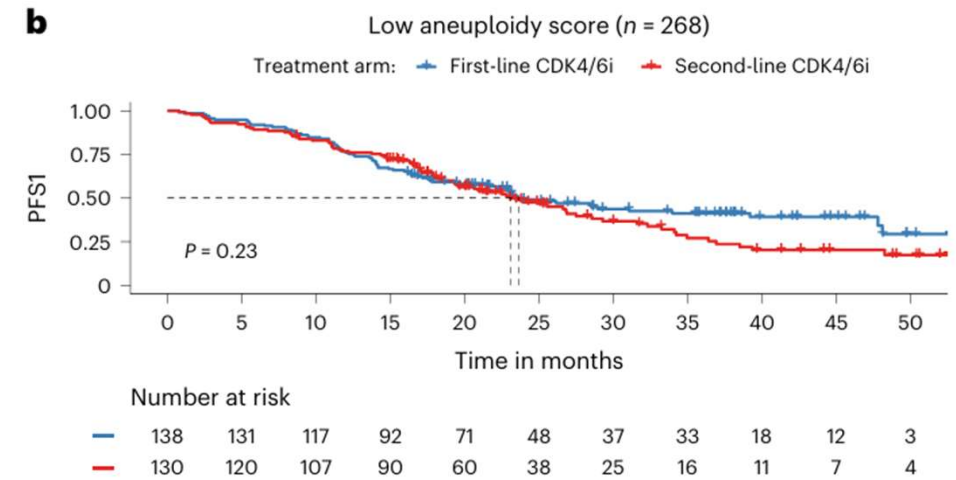
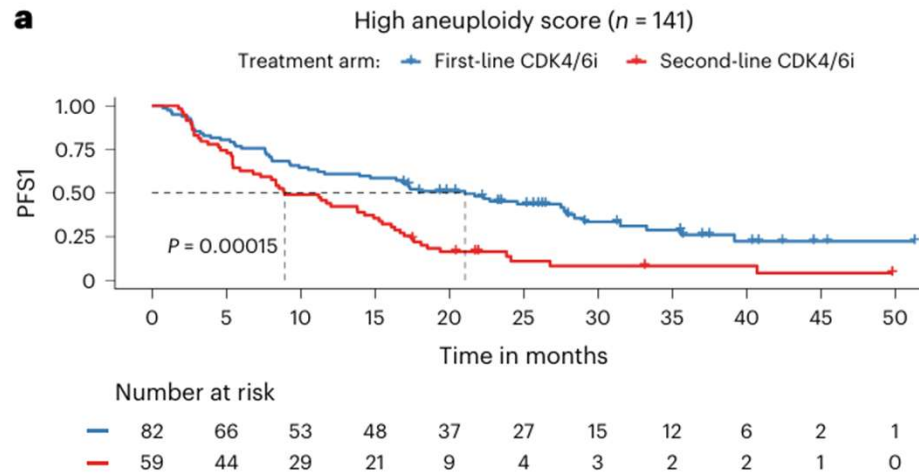
治療期間:

- 1次治療群 中央値: 24.6ヶ月
- 2次治療群 中央値: 8.1ヶ月

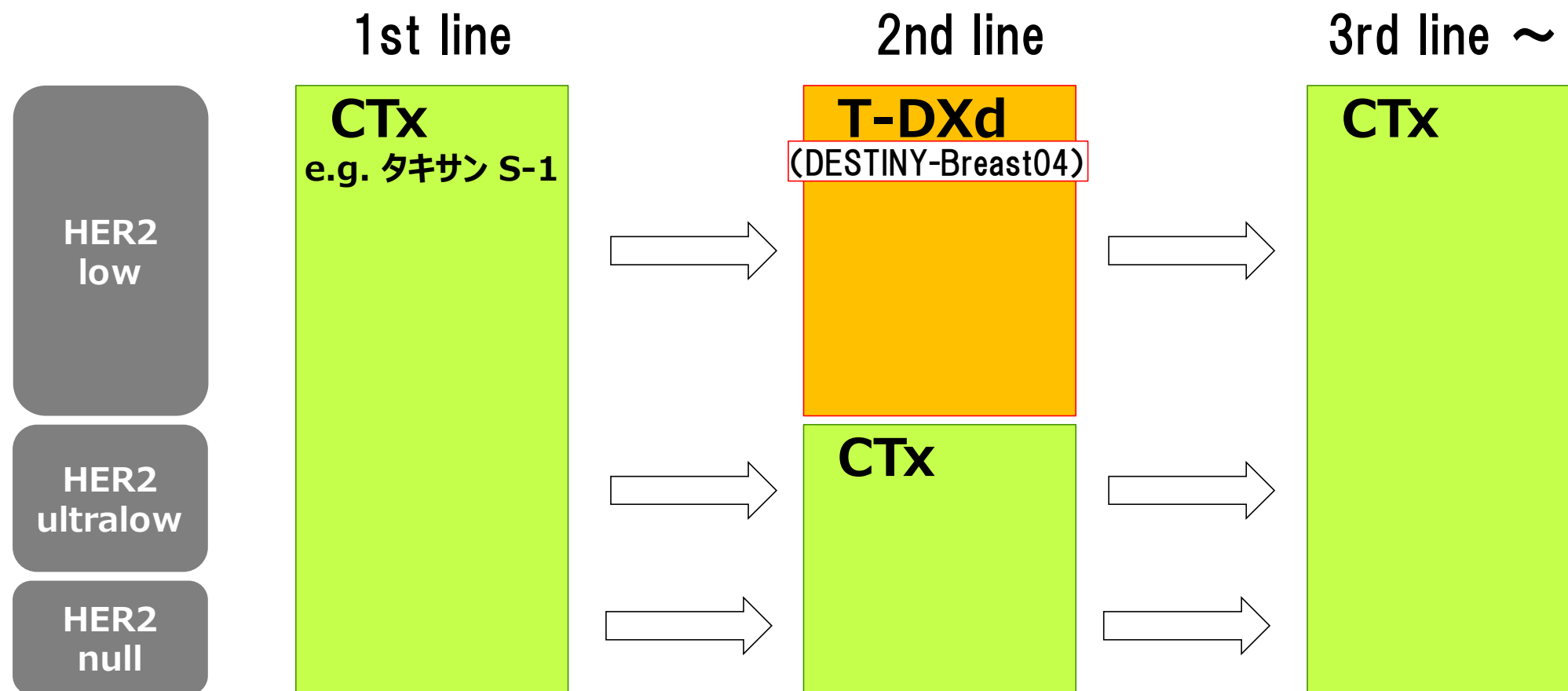
全体: 約181億5000万円
1人あたり: 約2800万円
(1ドル=150円)

項目	CDK4/6i-first group (n=524)	CDK4/6i-second group (n=526)	差額
CDK4/6iを使用した患者数	519	345	
総費用	\$ 170,792,867	\$ 49,783,721	\$ 121,009,146
患者1人あたり平均費用	\$ 329,081	\$ 144,301	\$ 184,780
患者1人あたり最小費用	\$5,552	\$ 4,164	\$ 1,388
患者1人あたり最大費用	\$909,644	\$ 670,346	\$ 239,298

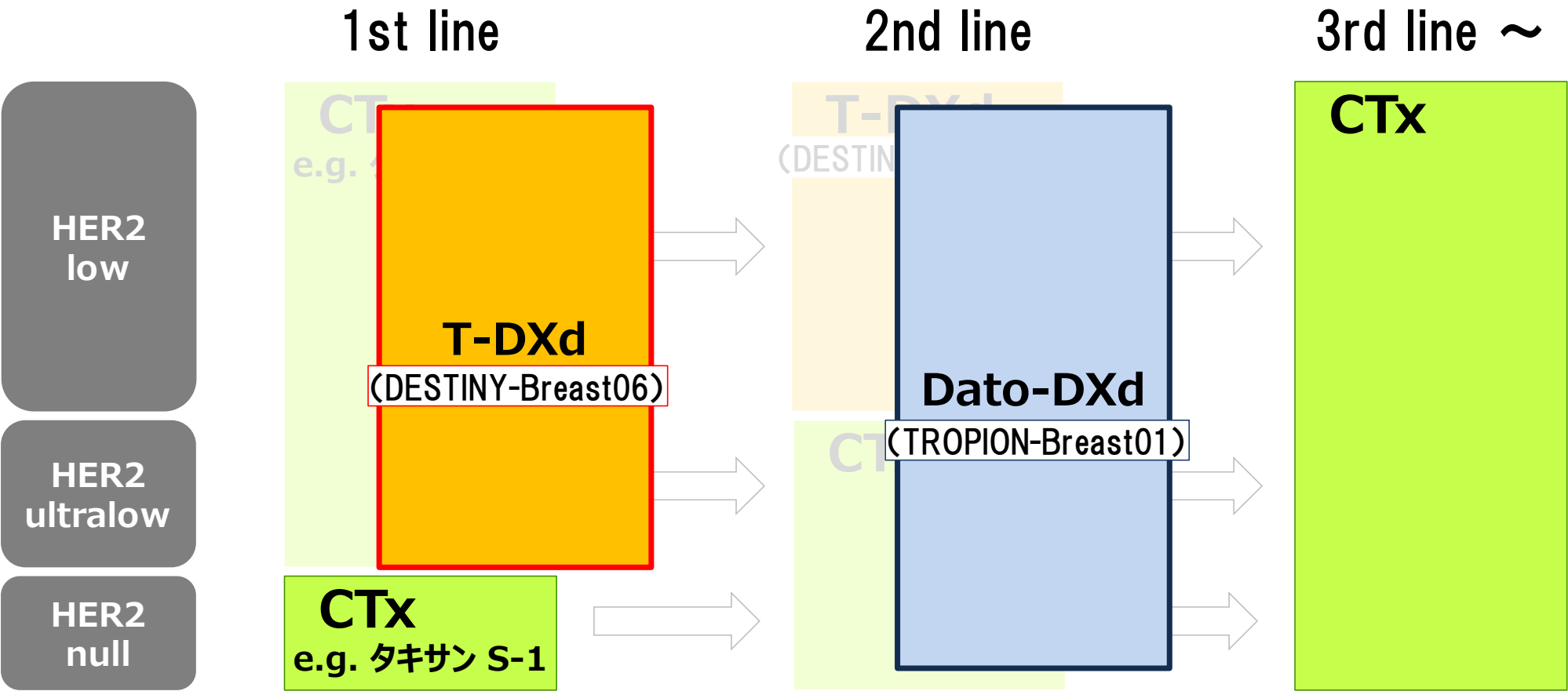
SONIA trial: Subgroup analysis, ctDNA high vs low



ルミナル乳癌 化学療法・ADC



ルミナル乳癌 化学療法・ADC



DESTINY-Breast06 study design

Eligibility

Advanced, metastatic hormone receptor+ breast cancer
HER2 IHC 0 with membrane staining or IHC 1+ or IHC 2+/ISH- (by central testing)
Progression after ≥ 2 previous ET \pm targeted therapy or within 6 months of 1st-line ET + CDK4/6i or after 1 line of ET in the metastatic setting if progression within 24 months of adjuvant ET

Stratification factors

Previous CDK 4/6i (yes or no)
HER2 status (IHC 0 with membrane staining or IHC 1+ or IHC 2+/ISH-)
Previous taxane in (neo)adjuvant setting (yes or no)

Random assignment 1:1

```
graph LR; A(Random assignment 1:1) --> B(Trastuzumab deruxtecan 5.4mg/kg once every 3 weeks); A --> C(Investigator's choice chemotherapy: Capecitabine, Nab-paclitaxel, Paclitaxel)
```

Trastuzumab deruxtecan
5.4mg/kg once every 3 weeks

Investigator's choice chemotherapy
Capecitabine
Nab-paclitaxel
Paclitaxel

Primary end point

PFS by BICR in HER2-low population

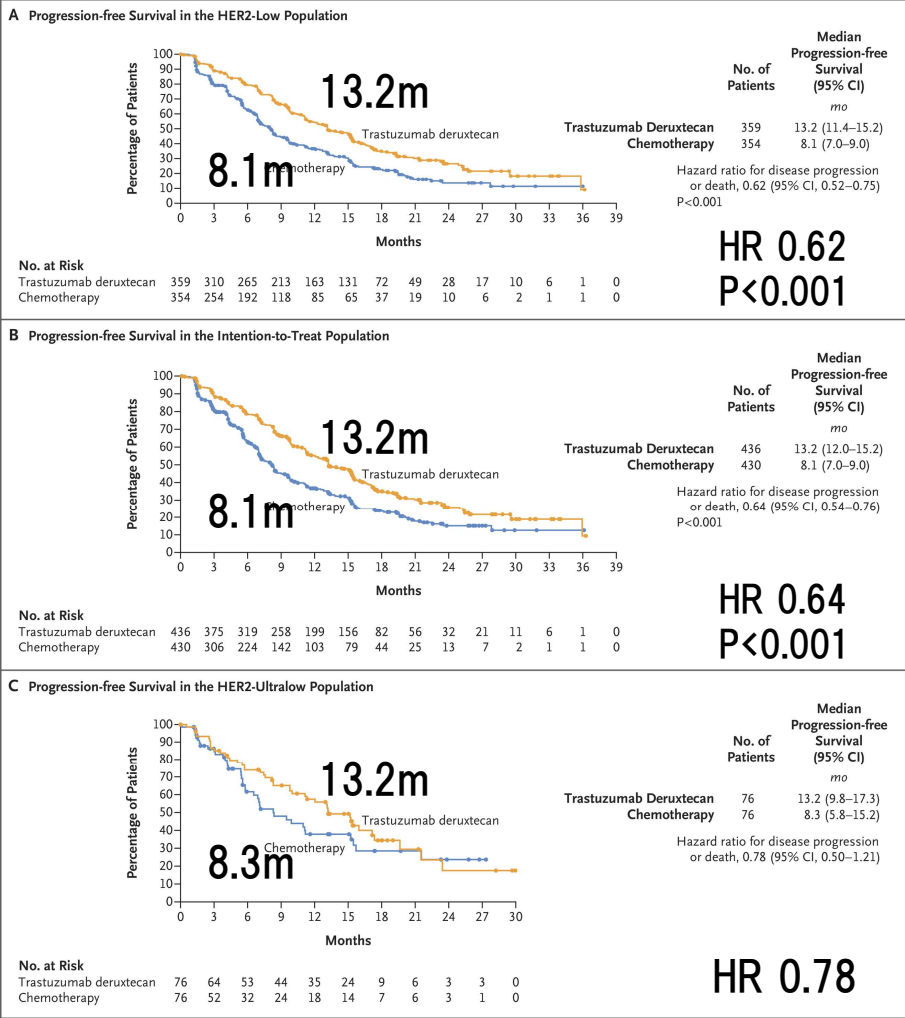
Key secondary endpoints

OS in HER2-low population
PFS in ITT population
OS in ITT population

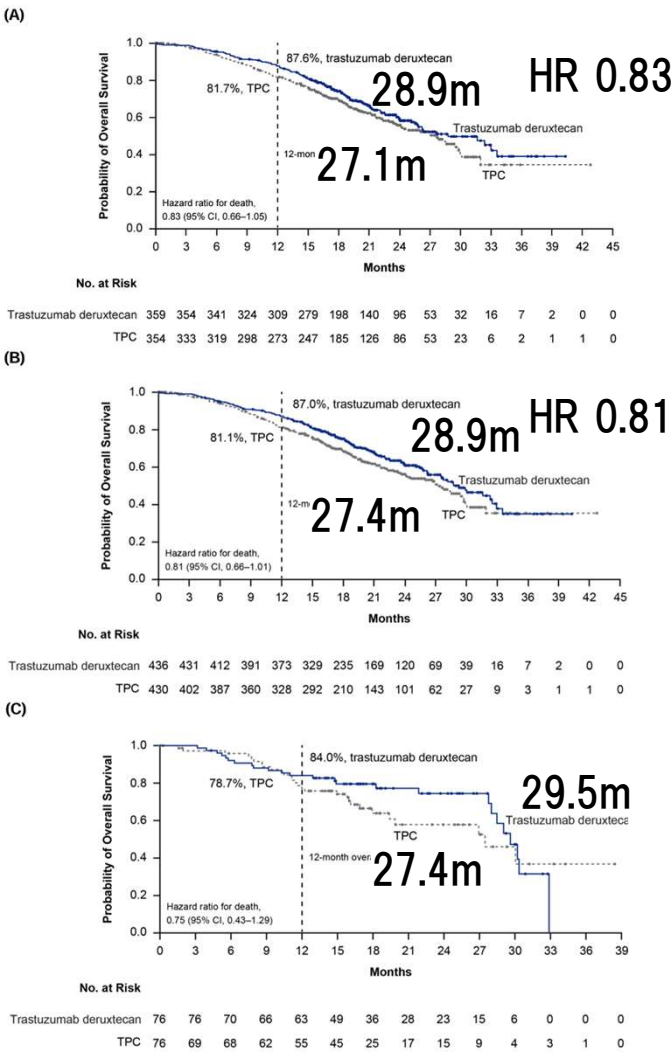
DESTINY-Breast06: PFS, OS

N Engl J Med. 2024 Dec 5;391(22):2110-2122.
J Clin Oncol. 2025 Sep 10;43(26):2942-2951.

PFS
Primary
HER2 low



OS



TROPION-Breast01 study design

TROPION-Breast01 study design¹

Randomized, phase 3, open-label, global study (NCT05104866)

Key inclusion criteria:

- Patients with HR+/HER2– breast cancer* (HER2– defined as IHC 0/1+/2+; ISH negative)
- Previously treated with 1–2 lines of chemotherapy (inoperable/metastatic setting)
- Experienced progression on ET and for whom ET was unsuitable
- ECOG PS 0 or 1

Randomization

1:1

Stratified by:

Lines of chemotherapy (1 vs 2)

Geographic location (US/Canada/Europe vs other geographic regions)
Previous CDK4/6 inhibitor (yes vs no)

Dato-DXd

6 mg/kg IV Day 1 Q3W
(n=365)

Investigator's choice of chemotherapy (ICC)

as per protocol directions[†]
(eribulin mesylate D1,8 Q3W; vinorelbine D1,8 Q3W; gemcitabine D1,8 Q3W; capecitabine D1–14 Q3W)
(n=367)

Treatment continued until PD, unacceptable tolerability, or other discontinuation criteria

Eribulin, vinorelbine,
gemcitabine, capecitabine

Endpoints:

- **Dual primary:** PFS by BICR per RECIST v1.1, and OS
- **Secondary endpoints included:** ORR, PFS (investigator assessed), TFST, safety, PROs
- **Exploratory PRO endpoints**

Here we report detailed results from secondary and exploratory PRO endpoints

Detailed description of the statistical methods published previously.¹ *Per American Society of Clinical Oncology/Colege of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines. [†]ICC was administered as follows: eribulin mesylate, 1.8 mg/m² IV on Days 1 and 8, Q3W; vinorelbine, 25 mg/m² IV on Days 1 and 8, Q3W; or gemcitabine, 1000 mg/m² IV on Days 1 and 8, Q3W; capecitabine, 1000 or 1250 mg/m² orally twice daily on Days 1 to 14, Q3W (dose per standard institutional practice); CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6, D, day; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET, endocrine therapy; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; IV, intravenous; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; Q3W, every 3 weeks; RCT, randomized control trial; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TFST, time to first subsequent therapy; US, United States.

1. Barlow A, et al. Future Oncol 2023;20:423–36.

2024 ASCO
ANNUAL MEETING

#ASCO24

PRESENTED BY: Sonia Pernas, MD, PhD

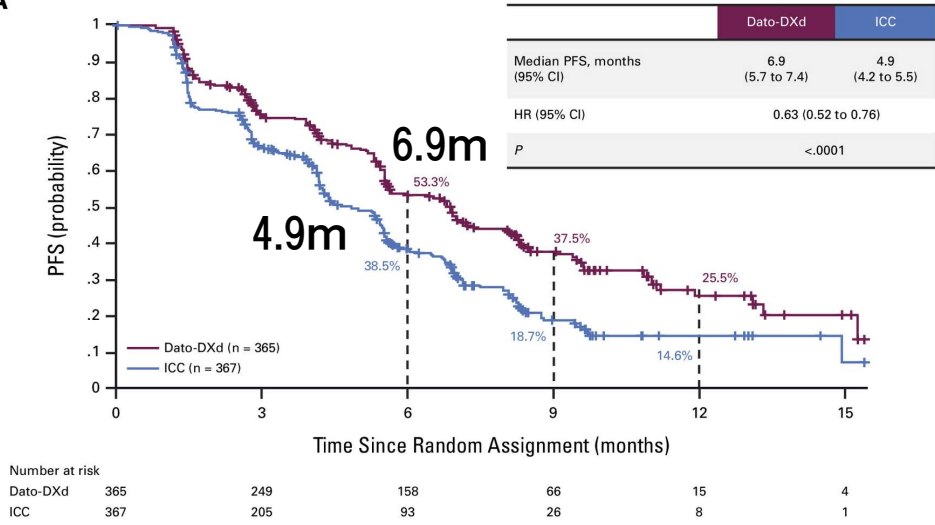
Presentation is property of the author and ASO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org

ASCO[®] AMERICAN SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

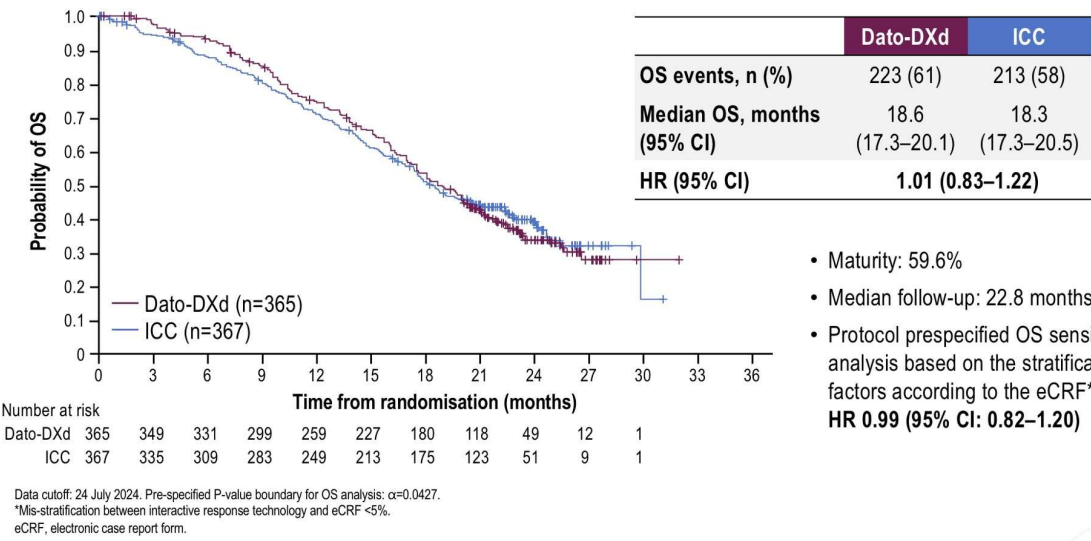
TROPION-Breast01: PFS, OS

A

Progression free Survival



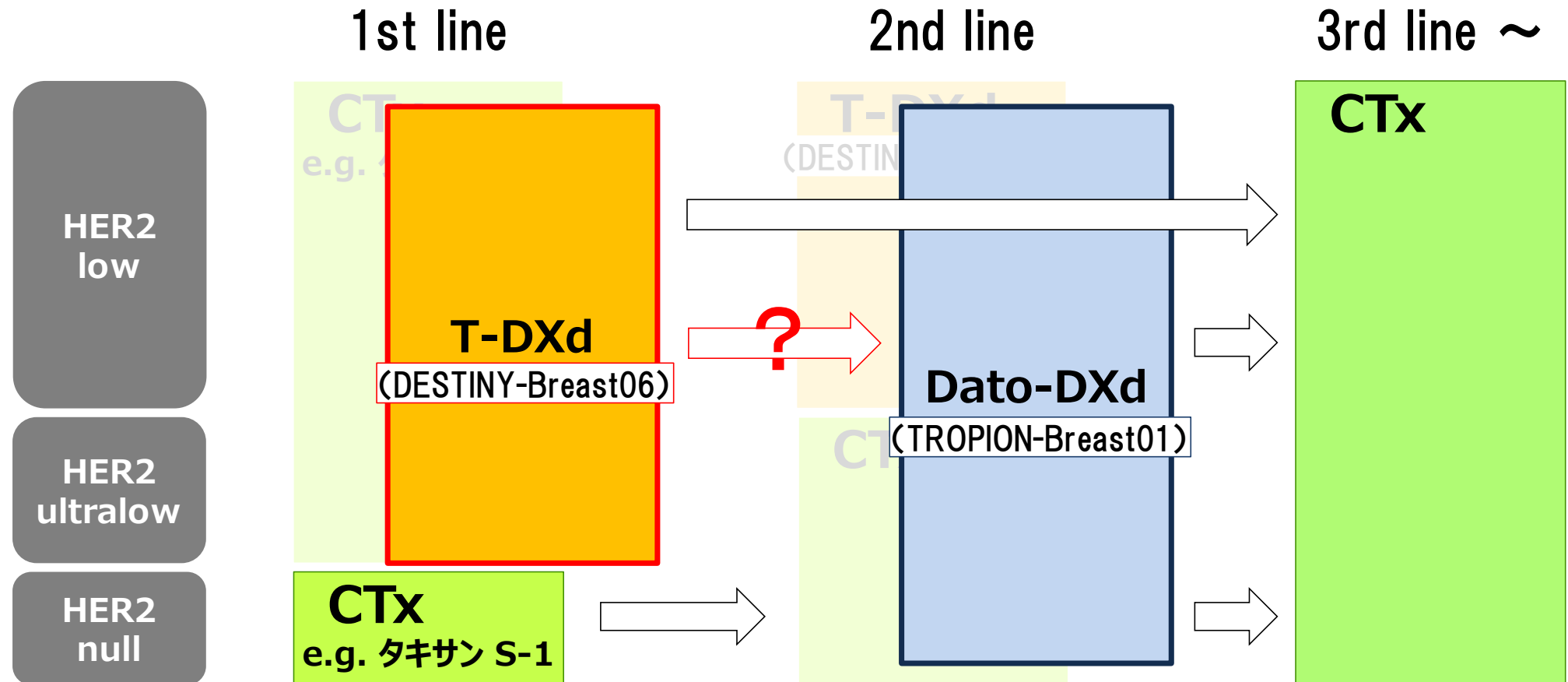
Overall Survival



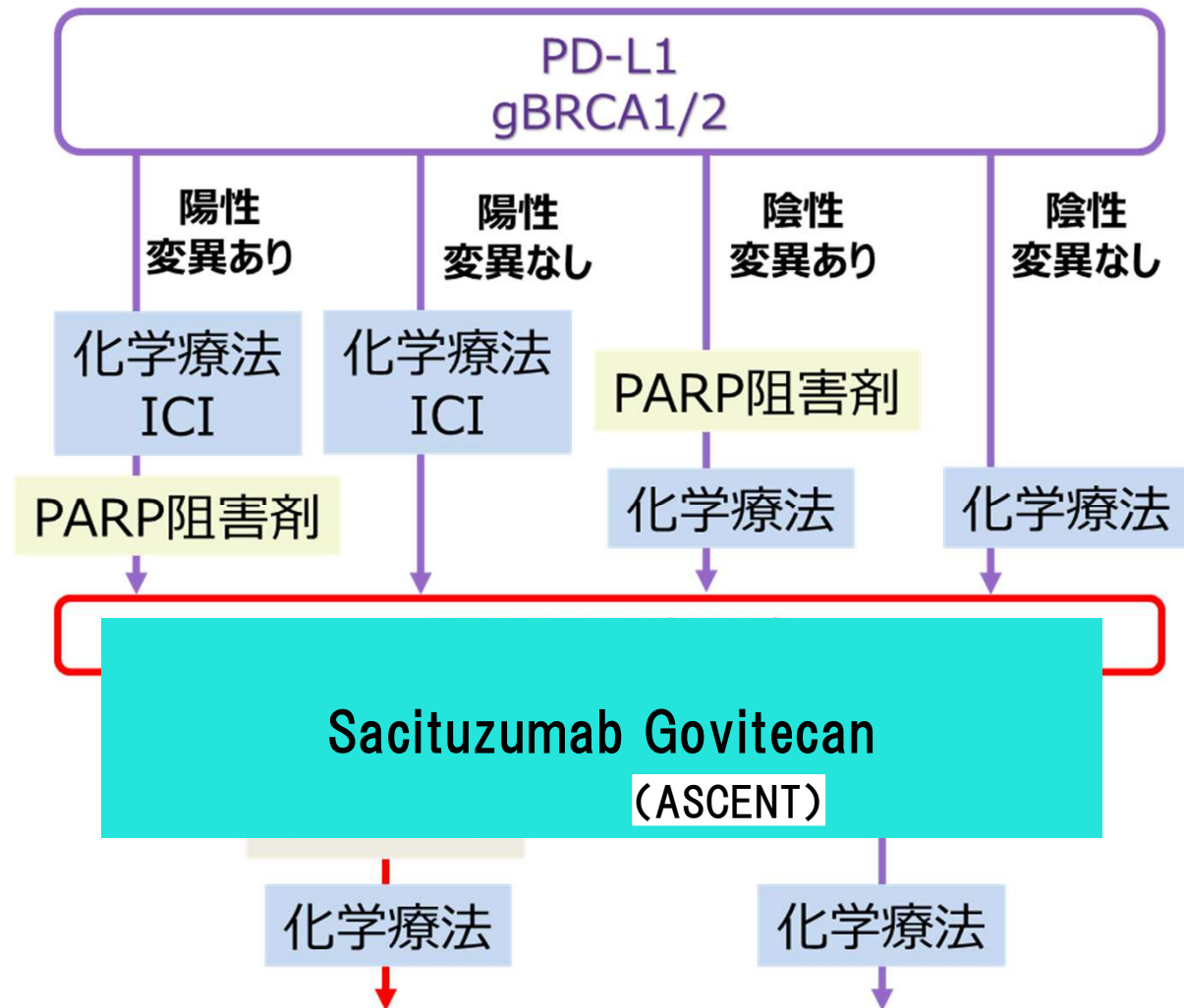
- Maturity: 59.6%
- Median follow-up: 22.8 months
- Protocol prespecified OS sensitivity analysis based on the stratification factors according to the eCRF*: **HR 0.99 (95% CI: 0.82-1.20)**



ルミナル乳癌 内分泌療法耐性



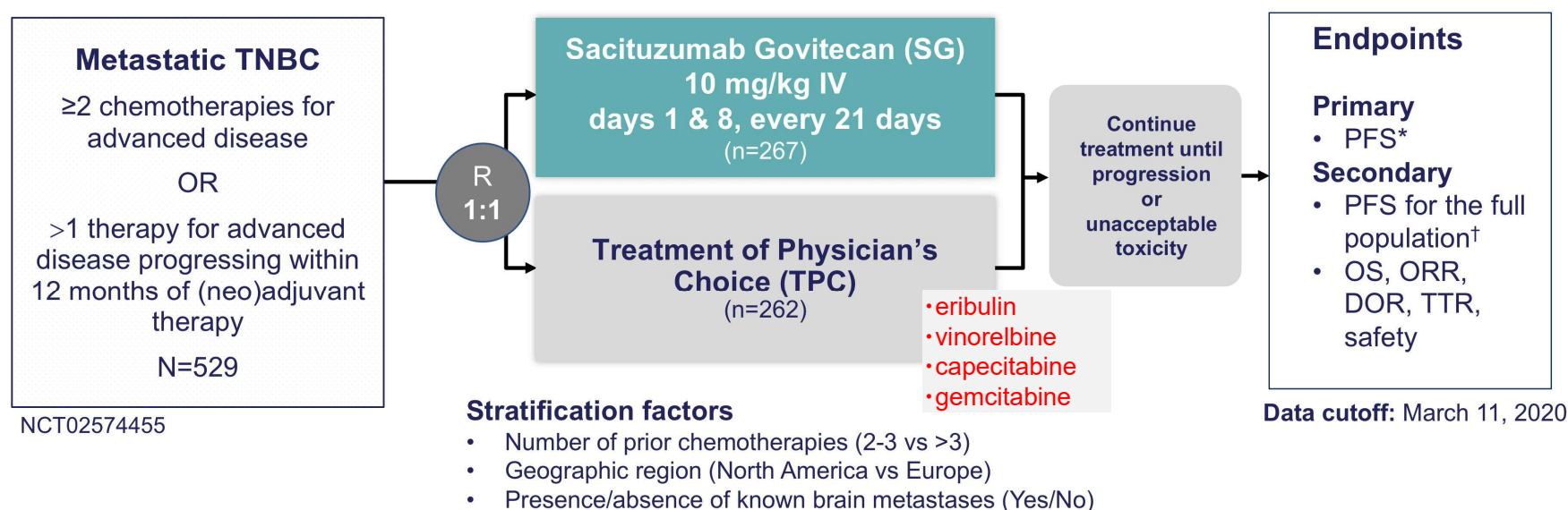
トリプルネガティブ乳癌



ASCENT study design



ASCENT: A Phase 3 Confirmatory Study of Sacituzumab Govitecan in Refractory/Relapsed mTNBC



ASCENT was halted early due to compelling evidence of efficacy per unanimous DSMC recommendation
Here, we report the primary results from ASCENT, including PFS and OS.

*PFS measured by an independent centralized and blinded group of radiology experts who assessed tumor response using RECIST 1.1 criteria in patients without brain metastasis.

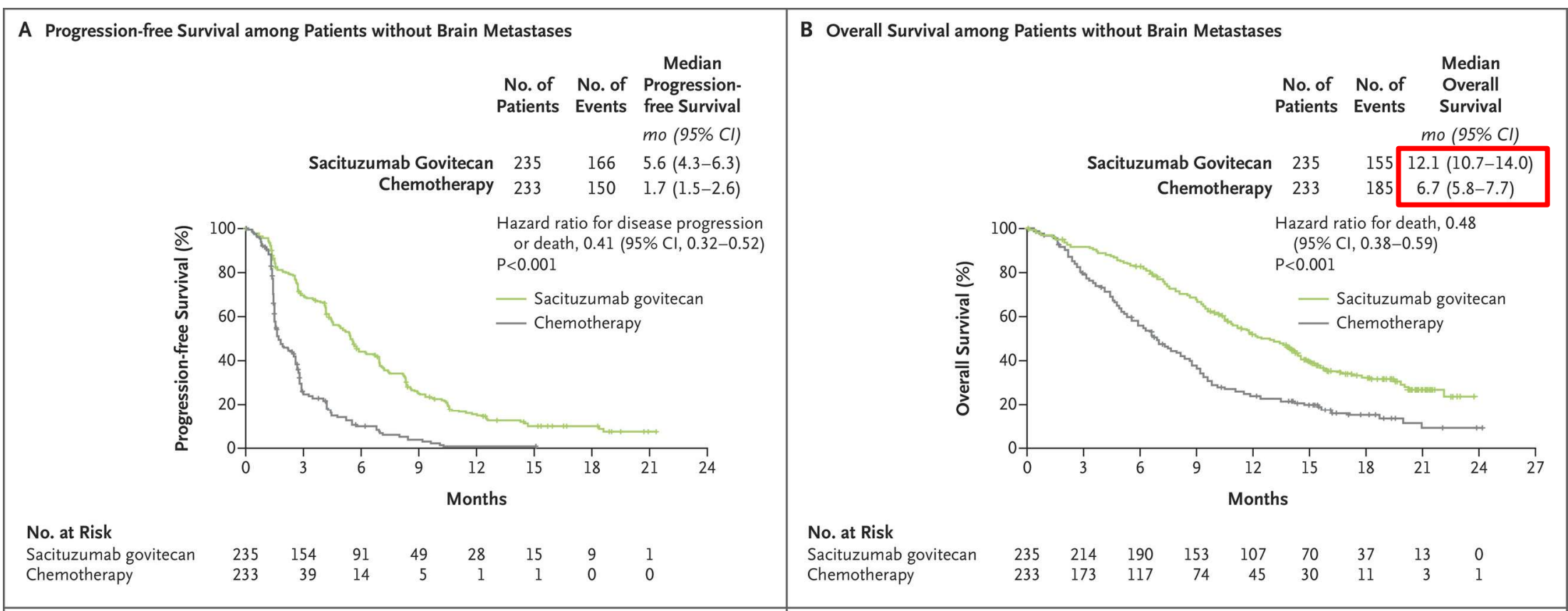
†The full population includes all randomized patients (with and without brain metastases).

DOR, duration of response; DSMC, Data Safety Monitoring Committee; IV, intravenous; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; QoL, quality of life; R, randomization;

RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; TTR, time to response.

National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574455>.

ASCENT: PFS, OS



OSでも有意な延長を認めた！

まとめ

- 有効な薬剤の開発スピードが加速している
- 抗体薬物複合体の開発が活発になっている
- 治療薬の開発に伴うサブタイプ分類の再編や、ゲノム医療の進歩による個別化・細分化がすすみ、治療体形が複雑となっている
- 分子標的薬では、これまでの殺細胞薬とは異なる副作用が多く、全身管理をより慎重に行う必要がある