

TOPICS



乳がんにおける免疫チェックポイント阻害薬開発の現状と今後の見通し

Current status and future perspectives for development of immune checkpoint inhibitor in breast cancer

鈴木 栄治

京都大学大学院医学研究科外科学講座乳腺外科学准教授

はじめに

悪性黒色腫や非小細胞肺癌などに対する免疫チェックポイント阻害薬によるがん免疫療法の成功に続いて、乳がんにおいてもさまざまな免疫チェックポイント阻害薬の開発が進んでいる。乳がん治療の特性として、標準的薬物療法はフェノタイプごとに規定されている。そのため免疫チェックポイント阻害薬開発においても、多くはフェノタイプごとに臨床試験計画が立てられている。いまだ多くの試験が検証中の段階であるが、徐々にその結果が判明しており、現状をレビューし乳がん特有の対応について考えていく必要があると思われる。

乳がんにおける免疫チェックポイント阻害療法の現状

1. トリプルネガティブ乳がん(TNBC)

免疫チェックポイント阻害薬の治療効果は、腫瘍の遺伝子変異頻度やneoantigenの程度により規定されることが基礎・臨床研究の双方において示されている^{1)~4)}。乳がんの各フェノタイプのなかでもトリプルネガティブ乳がん(triple negative breast cancer; TNBC)は遺伝子変異頻度が高いことが確認されており、多くの治験がTNBCに対して行われている。

1) 転移性TNBC

〈ペムブロリズマブ(抗PD-1抗体)〉

①KEYNOTE-012試験

抗programmed death-1(PD-1)抗体ペムブロリズマブの第Ib相臨床試験であるKEYNOTE-012試験(NCT01848834)は、高度な治療歴を有する111例の転移性TNBC患者を対象としている⁵⁾⁶⁾。10mg/kgのペムブロリズマブが2週ごとに投与され、全奏効率(ORR)は18.5%(95%信頼区間(CI): 6.3~38.1%)、無増悪生存期間(PFS)中央値は1.9ヵ月(95%CI: 1.3~4.3ヵ月)、全生存期間(OS)中央値は10.2ヵ月(95%CI: 5.3~17.5ヵ月)であった。最も一般的な治療関連有害事象は、関節痛(18.8%)、疲労(18.8%)、筋肉痛(18.8%)、悪心(15.6%)および下痢(12.5%)であった。

②KEYNOTE-086試験

ペムブロリズマブの第II相臨床試験であるKEYNOTE-086試験は、コホートA: アントラサイクリン系およびタキサ

ン系抗がん剤による治療歴を有する転移性TNBC、コホートB: 未治療転移性TNBC、コホートC: PD-1 ligand(PD-L)1高発現転移性TNBCで構成されている。すべてのコホートにおいて200mgのペムブロリズマブが3週ごとに投与された。ORRはコホートAで5%(PD-L1発現状況にかかわらず)⁷⁾、コホートBで23%(95%CI: 15~33%)であった⁸⁾。

③KEYNOTE-119試験(NCT02555657)

転移性TNBCに対して、ペムブロリズマブまたは治験担当医師選択化学療法としてカベシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、ビノレルビンのいずれかを無作為に投与する第III相臨床試験である。

④KEYNOTE-355試験(NCT02819518)

局所再発または転移性TNBCで化学療法未治療の患者が対象であり、Part 1: ペムブロリズマブ+化学療法とPart 2: ペムブロリズマブ+化学療法あるいはプラセボ+化学療法からなる第III相臨床試験である。

〈アテゾリズマブ(抗PD-L1抗体)〉

転移性TNBC患者54例を登録した第I相臨床試験(NCT01375842)において、アテゾリズマブがバスケットトリアルで検証された。15mg/kg, 20mg/kg, または1,200mgの固定用量でアテゾリズマブが3週ごとに投与された。ORRは19%(95%CI: 5~42%)であり、最も一般的な有害事象は疲労(15%)、発熱(15%)、悪心(15%)であった⁹⁾。

次いで32例の転移性TNBC患者を登録した別の第I相臨床試験(NCT01633970)では、アテゾリズマブ(1および15日目に800mg)が28日間のサイクルでnab-パクリタキセル(1, 8および15日目に125mg/m²)とともに投与された。ORRは38%(95%CI: 21~56%)であった¹⁰⁾。

IMpassion130試験(NCT02425891)では、未治療の転移性TNBC患者がアテゾリズマブ+nab-パクリタキセルあるいはプラセボ+nab-パクリタキセルに割り付けられ有効性と安全性が評価される。

これらペムブロリズマブおよびアテゾリズマブにおける試験結果から、転移性TNBCの1次治療においては20%程度のORRを示すことが判明してきた。一方で、PD-L1発現状況とその効果は現状では関連がなさそうである。免疫チェックポイント阻害薬により期待される効果の特徴としては、いずれかの薬剤で完全奏効(CR)または部分奏効(PR)を達成した患者において、3年OS率が100%に達する点である(du-