

DESTINY-Breast03 試験結果の要約： 乳がん患者さんにトラスツズマブ デルクステカンまたはトラスツズマブ エムタンシンを投与した試験

Javier Cortés¹

¹ Oncology Department, International Breast Cancer Center (IBCC), Pangaea Oncology, Quiron Group, Barcelona, Spain

初稿投稿日：2023年5月12日、出版承認日：2023年9月21日、オンライン掲載日：未定

要約

何に関する要約ですか？

この要約は、2022年3月に *the New England Journal of Medicine* 誌に掲載された DESTINY-Breast03 試験の結果をまとめたものです。この試験には HER2 陽性 (HER2 というタンパク質ががん細胞表面に多くある状態) の進行乳がんの成人患者さん 524 名が参加しました。参加した全員が抗がん剤治療を受けた後にがんが悪化した患者さんであり、受けた治療の多くはトラスツズマブとタキサン系抗がん剤の併用治療でした。この試験は、標準治療 (現在利用できる最良の治療であることが示され、推奨される治療のこと) のトラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) よりも、トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) のほうが、より良い乳がん治療に成り得るかどうかなを確認するために行われました。この要約は、試験を実施している途中の結果をまとめたものです。

どんな結果でしたか？

T-DXd の治療を受けるグループに参加した患者さん (T-DXd グループと呼びます) では、T-DM1 の治療を受けるグループに参加した患者さん (T-DM1 グループと呼びます) に比べて、がんの悪化または死亡のリスクが 72% 減少しました。「がんの悪化または死亡のリスク減少」は、別の言い方で「無増悪生存期間の延長」とも呼ばれます。

腫瘍が大幅に縮小または消失した患者さんの割合は、T-DXd グループでは 79.7% だったのに対し、T-DM1 グループでは 34.2% でした。

試験期間中に患者さんに認められた医学的な問題を「有害事象」と呼び、生命を脅かす、永続的な問題を引き起こす、または患者さんが病院での治療を要する有害事象のことを「重篤な有害事象」と呼びます。薬に関連する重篤な有害事象が認められた患者さんの割合は、T-DXd の治療を受けた患者さんでは 10.9%、T-DM1 の治療を受けた患者さんでは 6.1% でした。

薬に関連する、間質性肺疾患 (ILD) または肺炎 (いずれも重篤な肺の病気です) が認められた患者さんは、T-DXd の治療を受けた患者さんで 10.5% だったのに対し、T-DM1 の治療を受けた患者さんでは 1.9% でした。

今回、この試験で初めて結果の解析を行いました。T-DXd が T-DM1 よりも患者さんの生存期間を長くすることができるかどうかは、まだわかりませんでした。しかし、2 回目の解析結果からは、T-DXd は T-DM1 よりも、患者さんの生存期間を長くするための助けになることが確認できました。新たな結果は、今回の報告の元になった論文とは別の論文として公開されていて、この要約には含まれていません。新たな結果についての詳しい情報へのリンクは、この要約の最後に記載しています。

この結果からわかることは何ですか？

T-DXd は T-DM1 と比べて、患者さんに意味のある恩恵をもたらしました。T-DXd は、過去に治療を受けた HER2 陽性の進行乳がん患者さんにとって、治療選択肢のひとつとなる可能性があります。

誰がこの要約を読むべきでしょうか？

この要約は、HER2 陽性乳がん患者さん、患者さんのご家族や介助者の方々に役立つ可能性があります。また、HER2 陽性乳がん患者さんの治療選択肢を検討している人を含め、患者さんの支援をされている方や医療従事者にも役立つ可能性があります。

この要約の元になっている論文はどこで読めますか？

この要約の元になったのは the New England Journal of Medicine 誌に掲載された “Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer” という表題の論文であり、こちらから読むことができます（英語の論文です）。

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

この臨床試験の実施者は誰ですか？

試験を行うための資金は、第一三共株式会社とアストラゼネカ社が提供しました。試験データの収集と分析は第一三共株式会社が計画および主導し、各試験参加施設の治験審査委員会から承認を受けました。2019年3月にアストラゼネカ社は第一三共株式会社と、トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) に関する提携契約を締結しました。すべての著者と両社は、データの解釈、報告書の作成、および論文の内容確認に参画し、論文化にあたっては最終稿を提出前に承認しました。

HER2 陽性進行乳がんとは何ですか？

乳がん患者さんの乳房内では異常細胞が無秩序に増えてしまいます。
増えてしまった余分な細胞は体の他の部分に広がって、腫瘍となる可能性があります。

HER2 は、一部の細胞の表面に見られるタンパク質の一種です。
HER2 ががん細胞の表面に多くある乳がんのことを、**HER2 陽性乳がん**と呼びます。

HER2 陽性乳がん細胞は増殖が速く、体の他の部分に広がってしまうことがよくあります。
このような状態の乳がんのことを、**HER2 陽性進行乳がん**と呼びます。

HER2 陽性進行乳がんは通常どのように治療されますか？

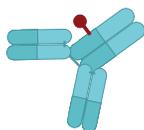
現在、HER2 陽性進行乳がんの治療には、がん細胞を死滅させる化学療法剤が使われています。

化学療法剤以外にも HER2 陽性乳がん治療のために承認された治療薬があり、そのひとつがトラスツズマブです。トラスツズマブは、HER2 タンパク質に結合して腫瘍の増殖を抑える抗体薬です。トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) という別の HER2 陽性乳がん治療薬もよく使われています。T-DM1 は、トラスツズマブと化学療法剤から成る薬です。

これらの薬剤で治療を行ったとしてもがんは再発することが多く、HER2 陽性進行乳がん患者さんに対して、より良い治療を提供できる新しい薬が待ち望まれています。

トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) とはどんな薬ですか？

T-DM1 は：



2つの部分から成る薬剤です。ひとつはトラスツズマブで、腫瘍細胞表面の HER2 タンパク質に結合します。もうひとつの部分は化学療法剤です。T-DM1 が体内に入ると、トラスツズマブ部分が腫瘍細胞に結合して化学療法剤をがん細胞に直接届け、腫瘍細胞を死滅させるのに役立ちます。

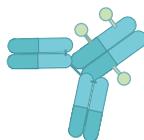


点滴で静脈内に投与する薬です。

この試験が行われた時点で、T-DM1 は複数の国で既に承認されていました。T-DM1 は、この試験の開始時点では、最初の抗がん剤治療を受けた後にがんが再発した乳がん患者さんへの標準治療でした（標準治療とは、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨される治療のことです）。

トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) とはどんな薬ですか？

治験薬である T-DXd は：



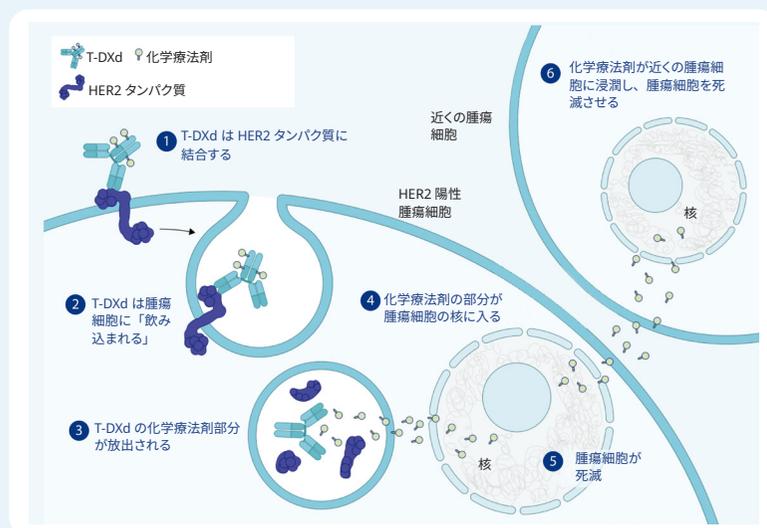
トラスツズマブと化学療法剤の2つの部分から成るところは T-DM1 と似ていますが、T-DM1 とは違う化学療法剤が使われています。もうひとつの違いは、1回の投与で体内に入る化学療法剤の量が多いことです。



点滴で静脈内に投与する薬です。

この試験は、T-DXd と T-DM1 の有効性の違いと、T-DXd が安全かどうかを確認するために行われました。

T-DXd はどのように作用するよう設計されていますか？



T-DXd がどのように作用するか、詳細な情報はこちらから確認できます。
<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0245>.

DESTINY-Breast03 試験について



試験の目的

- HER2 陽性進行乳がん患者さんにとって、T-DXd の有効性が T-DM1 より優れているかどうかを確認する
- HER2 陽性進行乳がん患者さんに投与したときに T-DXd が安全かどうかを確認する



- 2018 年 7 月から開始し、現在継続中
- 2021 年 5 月に結果を解析

524 名の患者さんが参加

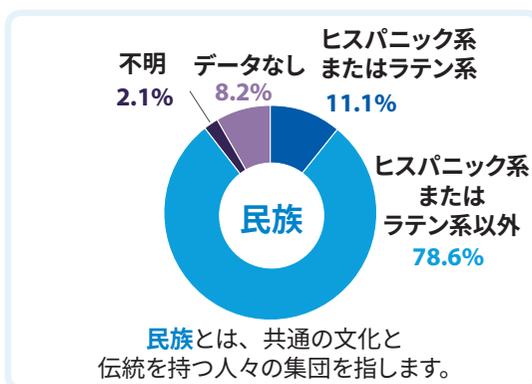
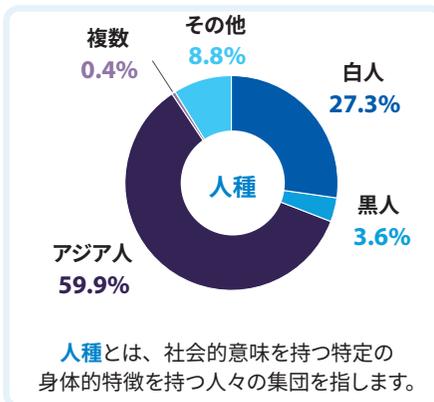
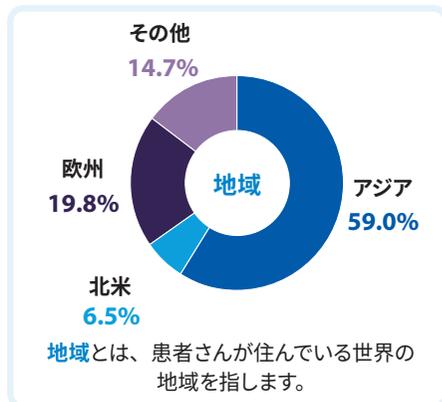


この試験は**非盲検試験**（すべての患者さん、研究者および医師が、どちらの薬による治療なのか分かっている状態で行われる試験）でした。

DESTINY-Breast03 試験に参加された患者さんについて

この試験に参加された患者さんは ... :

年齢の範囲
20~83 歳



以下の条件を満たす患者さんが、この試験に参加しました：

- ✓ HER2 陽性の**局所進行または転移**乳がんを患っている
- ✓ トラスツズマブあるいはタキサン系抗がん薬のうちのいずれか、もしくは両方の治療を受けた後にがんが悪化している

以下に該当する患者さんは、この試験には参加できませんでした：

- ✗ 進行がんに対して T-DXd または T-DM1 に類する治療を受けたことがある
 - ・ 抗体薬物複合体 (ADC) と呼ばれる治療薬による治療のことを指します
- ✗ 非感染性肺炎または間質性肺疾患 (ILD) になったことがある、ステロイドによる治療を受けたことがある
- ✗ 試験開始時に肺炎または ILD の疑いがある
- ✗ 脳に転移したがんがあり、症状が出ているか、薬による治療を受けている

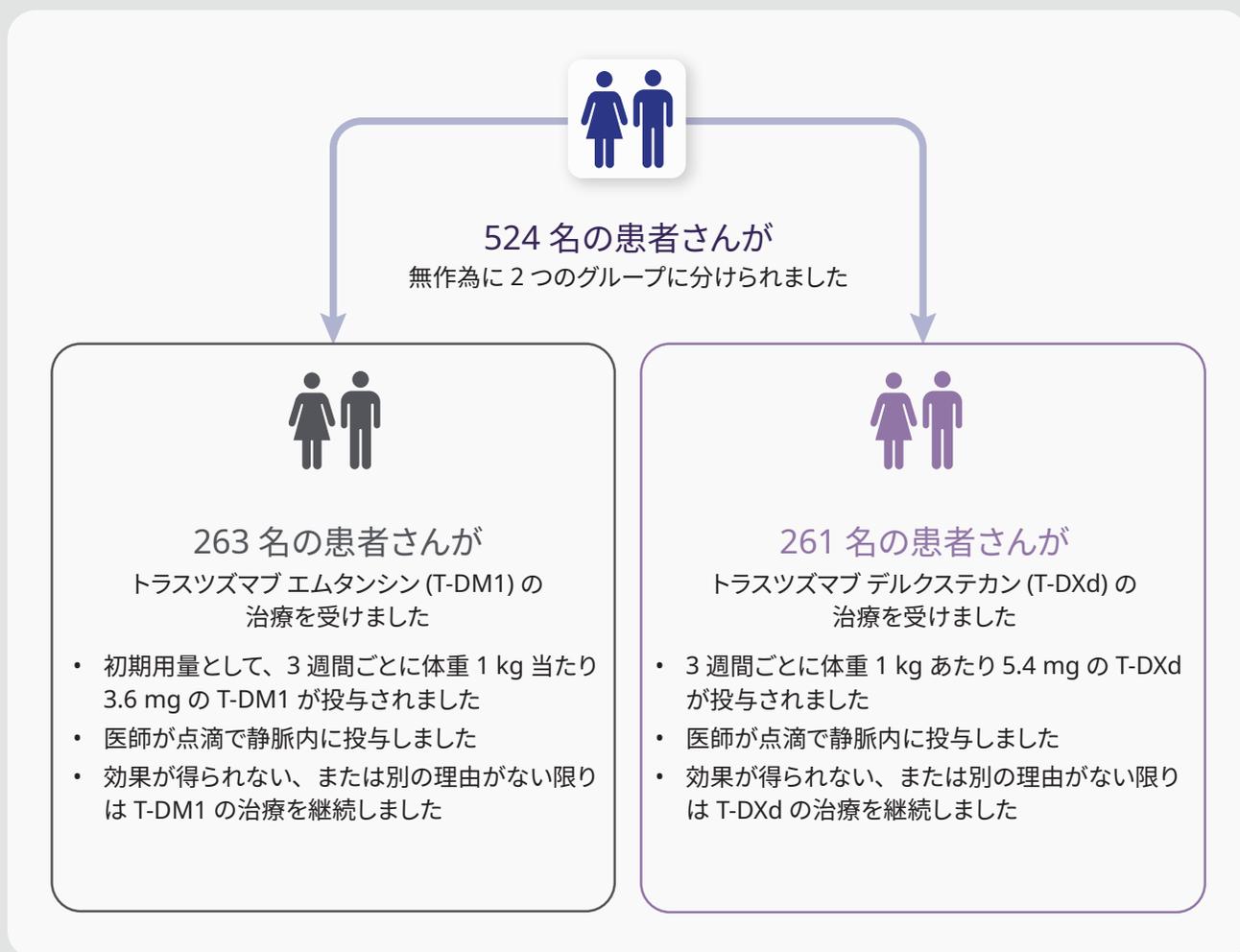
局所進行がん：がんが、発生した器官から体の隣接した部分に広がっていくこと

転移がん：がんが、発生した器官から体の離れた部分に広がっていくこと

肺炎：肺の組織の炎症

間質性肺疾患 (ILD)：胚胞の壁が炎症により厚くなって酸素が取り込みにくくなり、呼吸が苦しくなる、非感染性の肺の病気

試験はどのように行われましたか？



どのような結果でしたか？

T-DXd と T-DM1 の有効性を適正に比べるために、研究者はいくつかの疑問に答えを出す必要がありました。

疑問のうちのひとつは、薬の投与により患者さんの腫瘍が縮小または消失したかどうかを確認することでした。この評価のためには、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST) を使いました。RECIST は、各腫瘍に対する治療効果を判定するのに役立ちます。指標は次のとおりです：

- 完全奏効：腫瘍が完全に消失した
- 部分奏効：腫瘍が少なくとも 30% 以上縮小した
- 安定：腫瘍の大きさは変わらず、悪化していない
- 進行：腫瘍が大きくなり、悪化した

T-DXd の治療を受けた患者さんは、がんが悪化することなく、より長く生存できましたか？

はい

T-DXd は T-DM1 と比較して、患者さんの死亡またはがん悪化のリスクを **72%** 減少させました



T-DXd グループの **75.8%** は、治療開始 12 か月後もがんが悪化することなく生存していました

この疑問に答えるために、研究者たちは**無増悪生存期間**を計算しました。無増悪生存期間とは、患者さんが治療を開始してからがんが悪化することなく生存した期間のことです。



T-DM1 グループの **34.1%** は、治療開始 12 か月後もがんが悪化することなく生存していました

T-DXd の治療を受けた患者さんでは、完全奏功または部分奏功が認められましたか？

はい



T-DXd グループの **79.7%** で完全奏功または部分奏功が認められました。

この疑問に答えるために、研究者らは患者さんの腫瘍の画像を解析し、**全奏功率**を計算しました。全奏功率とは、試験期間中に腫瘍への治療効果があった患者さんの割合を意味します。



T-DM1 グループの **34.2%** で完全奏功または部分奏功が認められました。

T-DXd は患者さんがより長く生存することに貢献できましたか？

今回の結果の分析からは、T-DXd による治療で患者さんがより長く生きられるかどうかを明らかにすることはできませんでした。



T-DXd グループの **94.1%** は治療開始 12 か月後も生存していました。

この疑問に答えるために、研究者らは**全生存期間**を計算しました。全生存期間とは、患者さんが T-DXd または T-DM1 の治療を開始してから生存していた期間を意味します。



T-DM1 グループの **85.9%** は治療開始 12 か月後も生存していました。

今回の解析のあとで行った 2 回目の解析結果からは、T-DXd は T-DM1 よりも、患者さんの生存期間を長くするための助けになることが確認できました。新たな結果は、今回の報告の元になった論文とは別の論文として公開されていて、この要約には含まれていません。新たな結果についての詳しい情報へのリンクは、この要約の最後に記載しています。

何名の患者さんが、薬に関連する有害事象を経験しましたか？

この要約の中では、試験期間中に患者さんに認められた医学的な問題を「有害事象」と呼びます。生命を脅かす、永続的な問題を引き起こす、または患者さんが病院での治療を要する有害事象のことを「重篤な有害事象」と呼びます。

以下は、投与を受けた薬に関連している可能性があるとして医師が報告した有害事象です。これらは「薬に関連する有害事象」として知られています。有害事象が実際に試験薬に関連しているかどうかを確実に知るためには、さらに多くの試験が必要です。

以下に示す「有害事象」は、試験期間中に少なくとも1回は薬の投与を受けた患者さんのみを対象に集計したものです。対象には、T-DXdの投与を受けた257名の患者さんとT-DM1の投与を受けた261名の患者さんが含まれます。

薬に関連する有害事象を経験したのは何名ですか？



98.1%

(257名中 252名)

薬に関連する重篤な有害事象を経験したのは何名ですか？



10.9%

(257名中 28名)

薬に関連する有害事象が原因で試験を中止した患者さんは何名ですか？



12.8%

(257名中 33名)

T-DM1



86.6%

(261名中 226名)



6.1%

(261名中 16名)



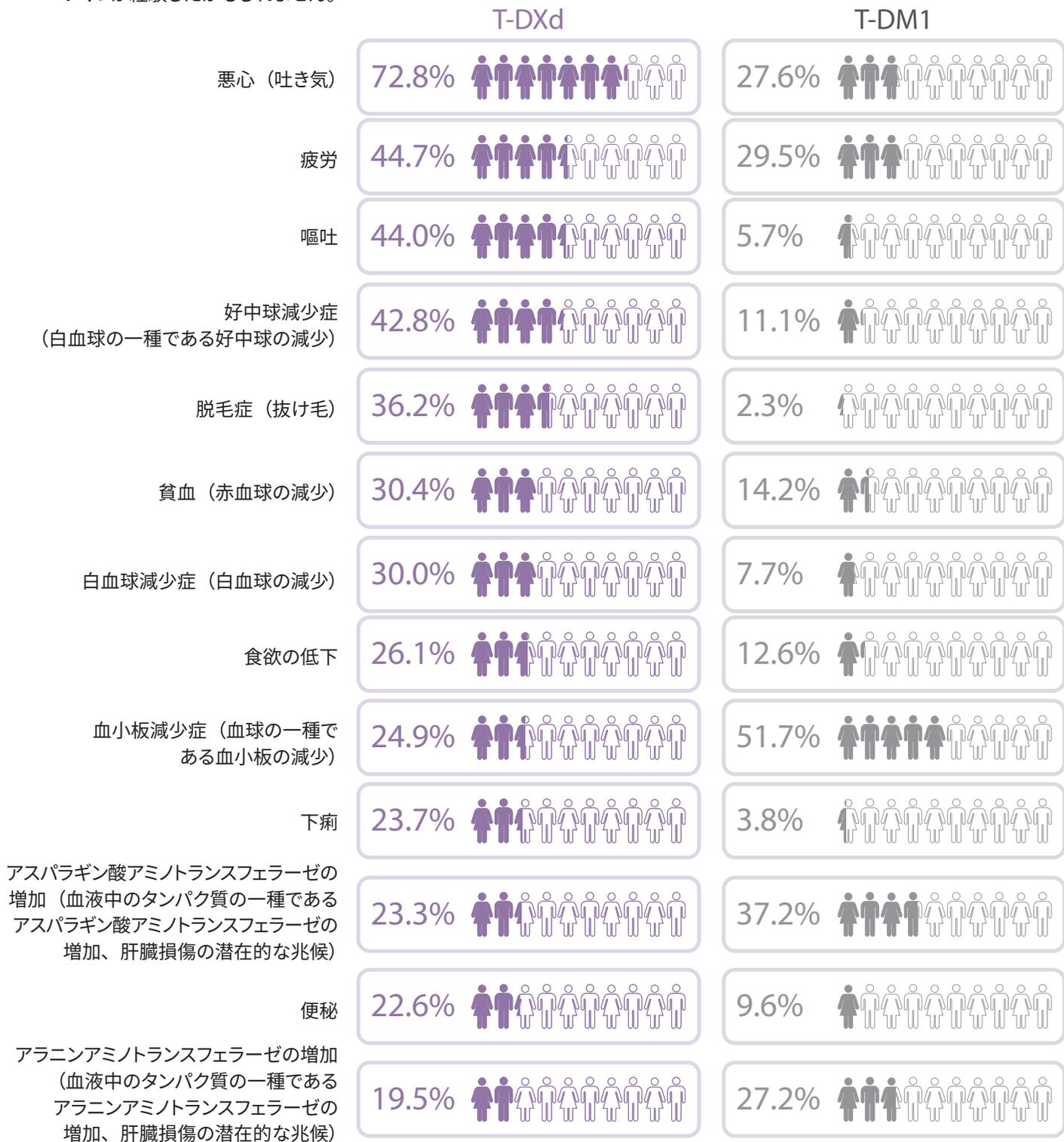
5.0%

(261名中 13名)

この試験では、薬に関連する有害事象が原因で死亡した患者さんはいませんでした。

もっともよく認められた、薬に関連する有害事象は何でしたか？

以下に、多くの患者さんが経験した、薬に関連する有害事象を示します。薬に関連する有害事象は他にもありましたが、経験した患者さんの数が少なかった有害事象はここには載せていません。患者さんによっては、薬に関連する有害事象をいくつか経験したかもしれません。

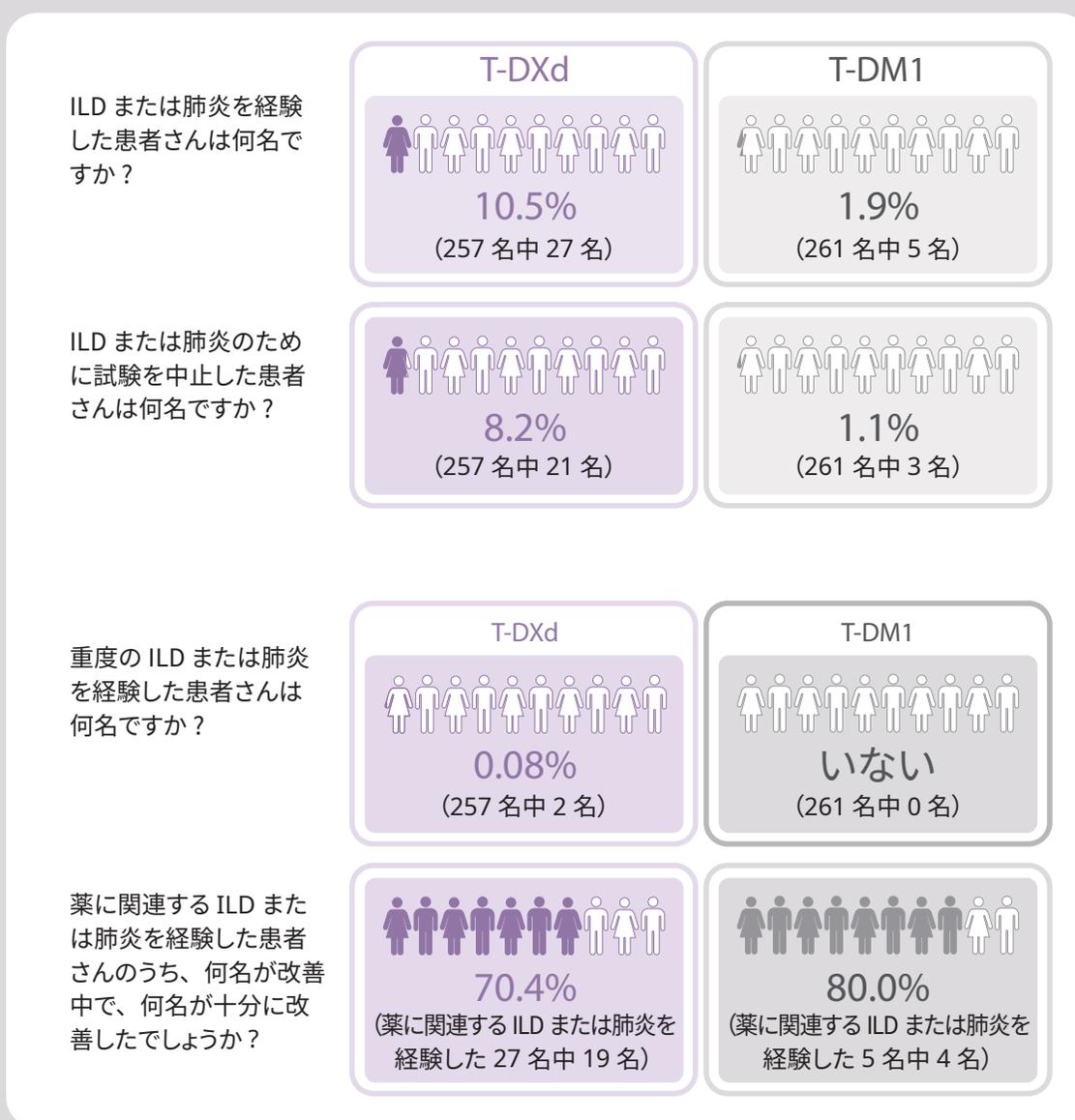


特に注目すべき有害事象としてどのようなものがありましたか？

過去に行われた T-DXd の試験で認められたのと同様の有害事象がこの試験でも認められるかどうかを調べることは、この試験の目的のひとつでした。これらの事象は「特に注目すべき有害事象」と呼ばれました。

それらのうちのひとつは間質性肺疾患 (ILD) です。ILD とは、胚胞の壁が炎症により厚くなって、酸素が取り込みにくくなり、呼吸が苦しくなる病気です。肺炎も、特に注目すべき有害事象のひとつであり、肺が腫れたり炎症を起こしたりする病気です。

試験期間中に患者さんが発熱、咳、息切れなどの症状を示した場合は、すぐに T-DXd の投与を中止しました。中等度の症状が出たか症状が悪化した場合には、それ以降は患者さんへの T-DXd の投与を行わず、ステロイドの投与を始めることとしました。



この試験では、生命を脅かすような ILD を経験した患者さんはいませんでした。ILD により死亡した患者さんもいませんでした。

この結果は何を意味するのでしょうか？

- T-DXd は T-DM1 と比較して、患者さんの死亡またはがん悪化のリスクを 72% 減少させました。
- 完全奏功または部分奏効が認められた患者さんの割合は、T-DXd グループ (79.7%) で T-DM1 グループ (34.2%) よりも高い結果でした。
- 今回の結果からは、T-DXd が T-DM1 よりも患者さんの生存期間を長くすることができるかどうかは、まだわかりませんでした。しかし、今回の解析のあとで行った 2 回目の解析結果からは、T-DXd は T-DM1 よりも、患者さんの生存期間を長くするための助けになることが確認できました。新たな結果は、今回の報告とは別の論文として公開されていて、この要約には含まれていません。新たな結果についての詳しい情報へのリンクは、この要約の最後に記載しています。
- T-DXd の投与を受けた患者さんの 10.9% が、薬に関連する重篤な有害事象を経験しました。対して、T-DM1 の投与を受けた患者さんでは 6.1% でした。
- T-DXd の投与により ILD を経験するリスクが高まる可能性があります。患者さんと医師は、ILD の兆候や症状を注意深く観察し、早期に発見して早期に治療ができるよう、これらについては率直に話し合う必要があります。
- T-DXd は、HER2 陽性進行乳がん患者にとって治療選択肢のひとつとなる可能性があります。

読者はどこで詳細情報を見つけることができますか？

この要約の元になったのは The New England Journal of Medicine 誌に掲載された “Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer” という表題の論文であり、こちらから読むことができます（英語の論文です）。
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

DESTINY-Breast03 試験に関する新たな論文が、2023 年 1 月に The Lancet 誌に掲載されました。新たな論文には、この要約には含まれていない、T-DXd が T-DM1 に比べて患者さんの全生存期間をより長くしたという結果が含まれています。新たな結果を含む論文はこちらから読むことができます（英語の論文です）。
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)

DESTINY-Breast03 試験の詳細については、以下のウェブサイトでも確認できます。

- www.clinicaltrials.gov（英語サイト）で、Other terms の検索フィールドに “NCT03529110” を入力する
- www.clinicaltrialsregister.eu（英語サイト）の Home & Search の検索フィールドに “2018-000222-61” を入力する

もしあなたが試験に参加した患者さんで、この試験結果について質問がある場合には、あなたが参加した治験実施施設の医師またはスタッフに相談してください。

謝辞

第一三共株式会社とアストラゼネカ社は、試験に参加された患者さんとそのご家族および介助者の方々に感謝の意を表します。また、治験実施施設の医師ならびにスタッフの方々にも感謝いたします。

利益相反の開示

Javier Cortés reports receiving personal fees for consulting and advisory roles from Roche, Celgene, Cellestia, AstraZeneca, Seattle Genetics, Daiichi Sankyo, Erytech, Athenex, Polyphor, Lilly, Merck Sharp & Dohme, GSK, Leuko, Bioasis, Clovis Oncology, Boehringer Ingelheim, Ellipses, HiberCell, BioInvent, Gemoab, Gilead, Menarini, Zymeworks, Reveal Genomics, Expres2ion Biotechnologies; receiving honoraria from Roche, Novartis, Celgene, Eisai, Pfizer, Samsung Bioepis, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo, AstraZeneca; receiving research funding to the Institution from Roche, Ariad Pharmaceuticals, AstraZeneca, Baxalta GMBH/Servier Affaires, Bayer Healthcare, Eisai, F.Hoffman-La Roche, Guardant Health, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Piquar Therapeutics, Puma C, Queen Mary University of London; receiving stock from MedSIR, Nektar Pharmaceuticals, Leuko (relative); receiving travel, accommodation and expenses from Roche, Novartis, Eisai, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Gilead and reports the following patents: Pharmaceutical Combinations of A Pi3k Inhibitor And A Microtubule Destabilizing Agent. Javier Cortés Castán, Alejandro Piris Giménez, Violeta Serra Elizalde. WO 2014/199294 A. ISSUED, Her2 as a Predictor of response to dual HER2 blockade in the absence of cytotoxic therapy. Aleix Prat, Antonio Llombart, Javier Cortés. US 2019/ 0338368 A1. LICENSED.

メディカルライティングに関する開示

この要約の作成にあたっては、臨床試験への参加に関する教育と情報提供に重点を置いた非営利団体である The Center for Information and Study on Clinical Research Participation, Inc. (CISCRP) がメディカルライティング支援を行い、第一三共がその資金提供を行いました。メディカルライティングおよび編集の支援は、CISCRP の Samuel Entwisle (PhD) および Matt Chapman が担当しました。