

## 事例検討⑤ 資料

# PTEN変異、TSC1/2変異とEverolimus

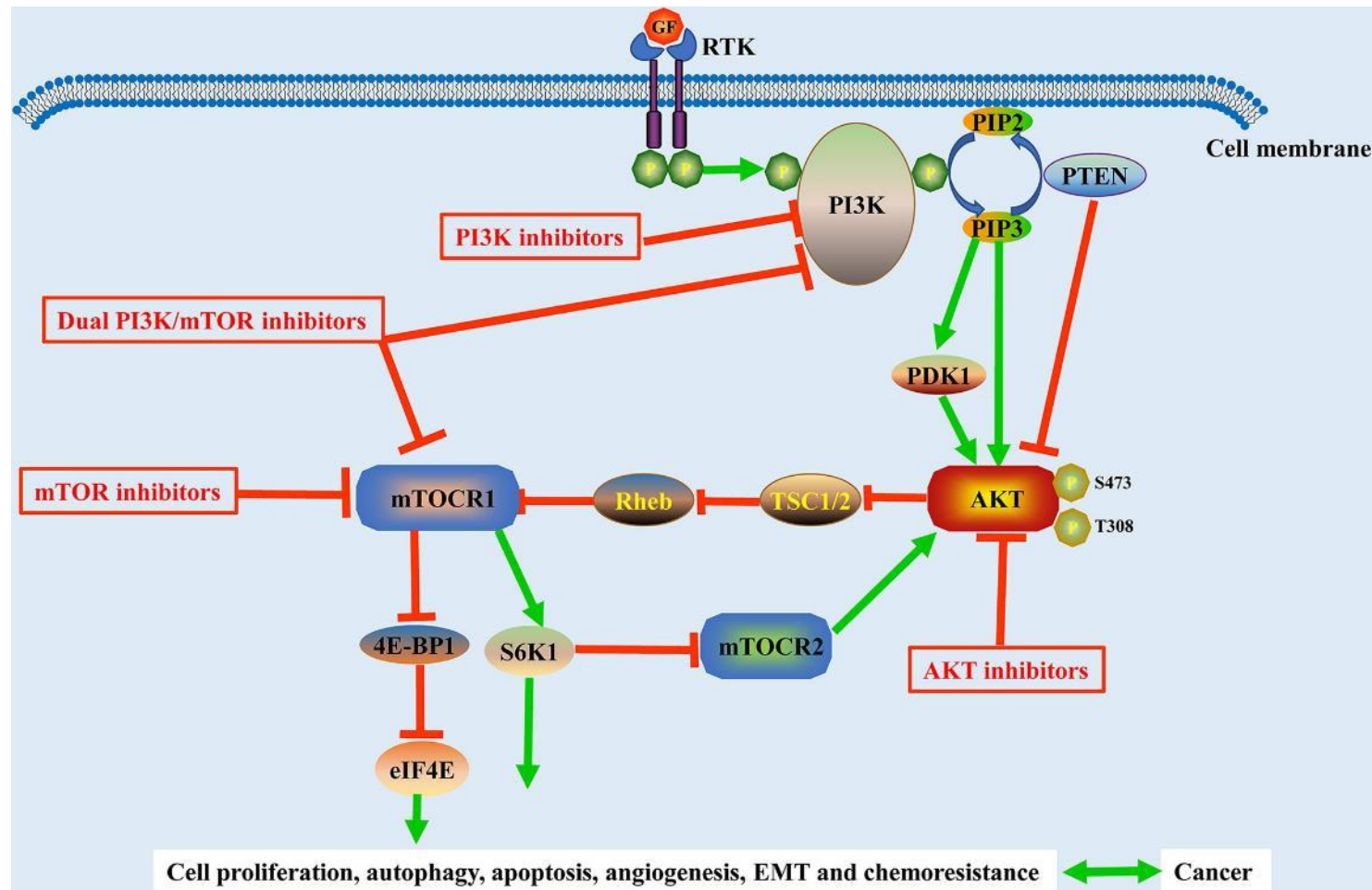
アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日  
2024年6月27日 (木)

# 注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

# PTEN変異、TSC1/2変異 とEverolimus

# PI3K/Akt/mTOR Pathway



# PTEN遺伝子変異とコンパニオン診断

2024年03月27日

研究開発

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、*PIK3CA*、*AKT1*または*PTEN* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性、HER2陰性乳がんに対するAKT阻害剤カピバセルチブのコンパニオン診断として承認を取得

進行性ホルモン陽性乳がんの約50%<sup>1,2,3</sup>で発現する3つの遺伝子変異（*PIK3CA*、*AKT1*または*PTEN*）において、初のコンパニオン診断を追加

8つのがん種、18の遺伝子、計27の薬剤に対するコンパニオン診断機能を保有

2024年5月17日版

| 医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報 |                              |         |    |                               |                                 |
|--------------------------------------|------------------------------|---------|----|-------------------------------|---------------------------------|
|                                      | コンパニオン診断薬等を用いる必要がある医薬品に関する情報 |         |    | コンパニオン診断薬等の情報                 |                                 |
| 25                                   | トルカブ錠160 mg<br>同 錠200 mg     | カピバセルチブ | 乳癌 | FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル | PIK3CA遺伝子変異、AKT1遺伝子変異、PTEN遺伝子変異 |

# カピバセルチブ（トルカプ）

## 4. 効能または効果

内分泌療法後に増悪したPIK3CA、AKT1又はPTEN遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

## 5. 効能または効果に関連する注意

5.1 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PIK3CA、AKT1又はPTEN遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

## 6. 用法及び用量

フルベストラントとの併用において、通常、成人にはカピバセルチブとして1回400mgを1日2回、4日間連続して経口投与し、その後3日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

# エベロリムス

## 4. 効能又は効果

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 神経内分泌腫瘍
- 手術不能又は再発乳癌
- 結節性硬化症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### ＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

- 5.1 スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

### ＜神経内分泌腫瘍＞

- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### ＜手術不能又は再発乳癌＞

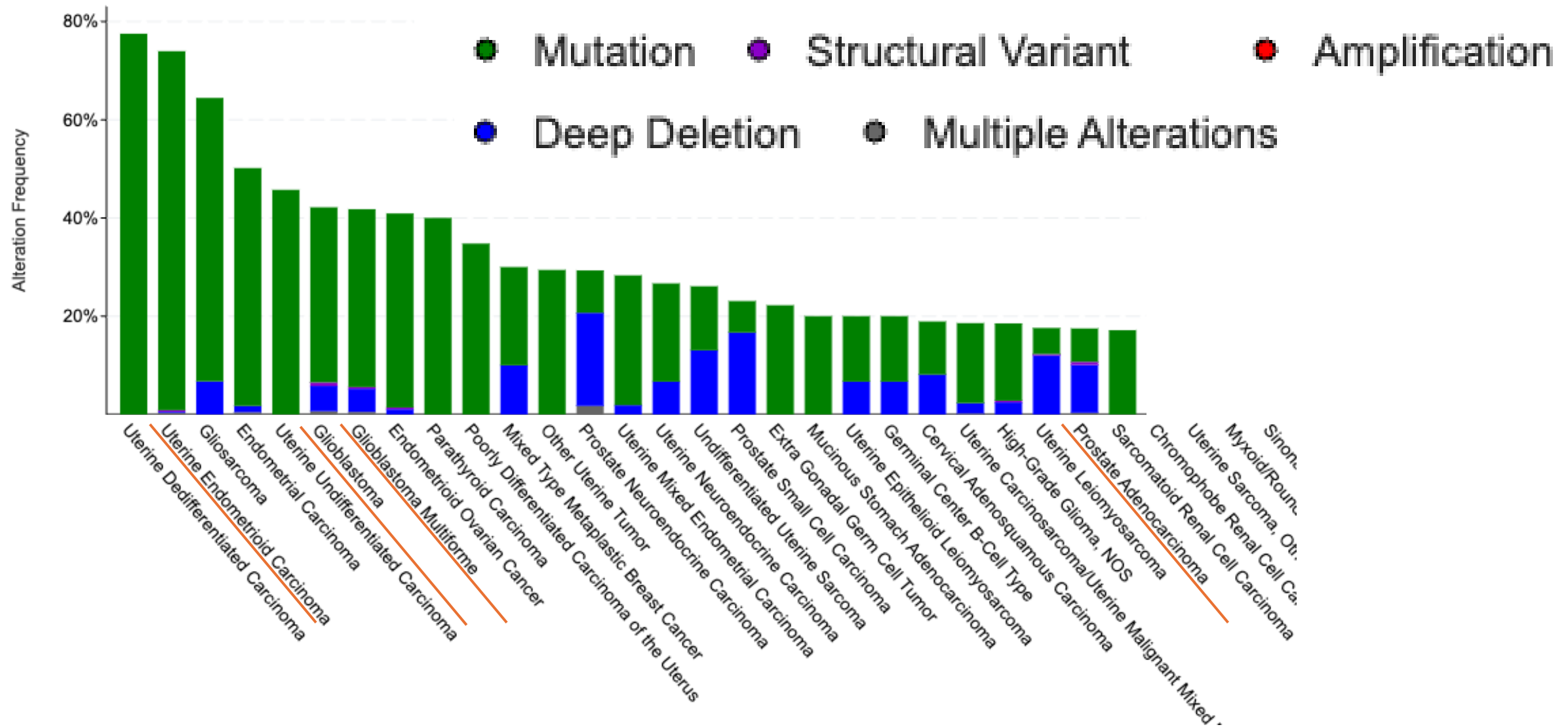
- 5.4 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.5 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 5.6 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

### ＜結節性硬化症＞

- 5.7 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 5.8 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
- 5.9 てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

# PTEN遺伝子変異

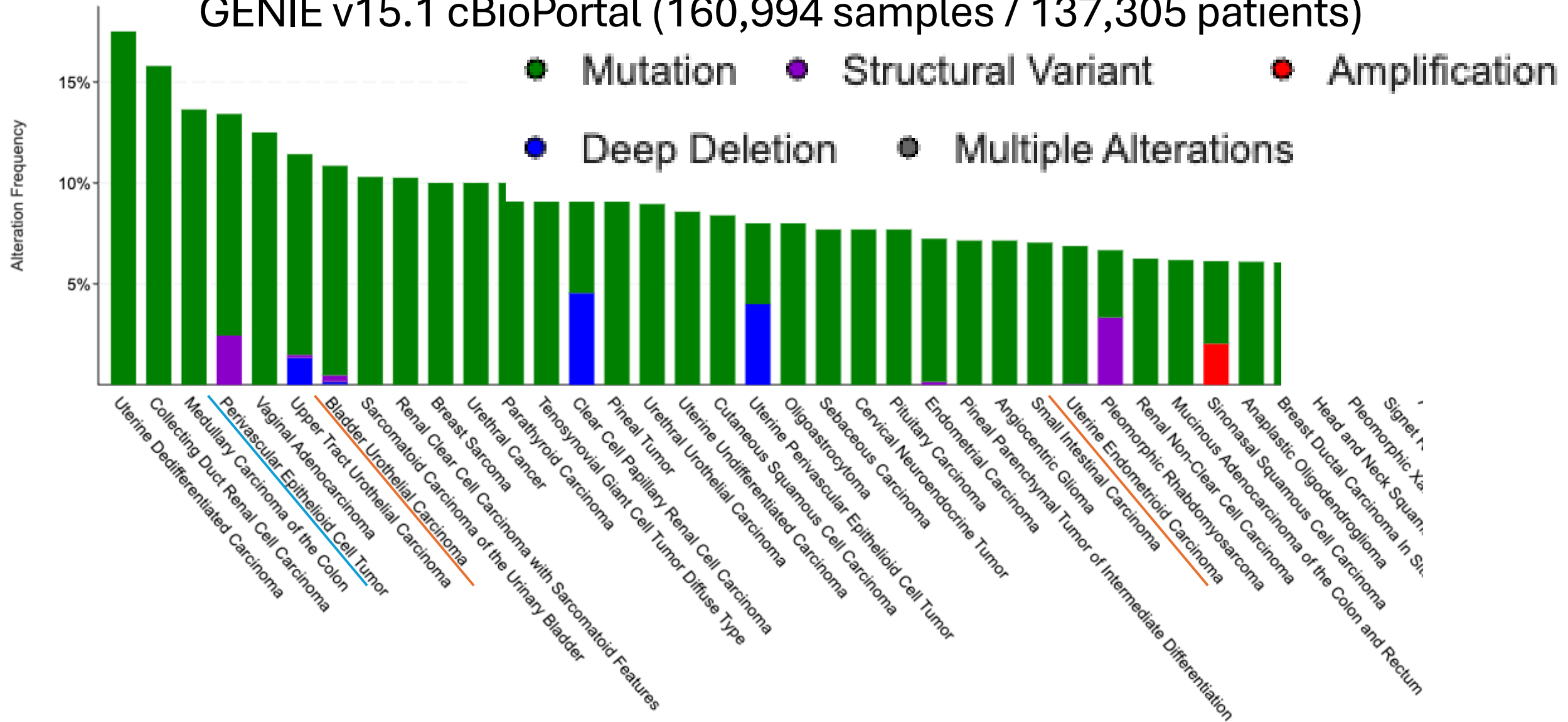
GENIE v15.1 cBioPortal (160,994 samples / 137,305 patients)





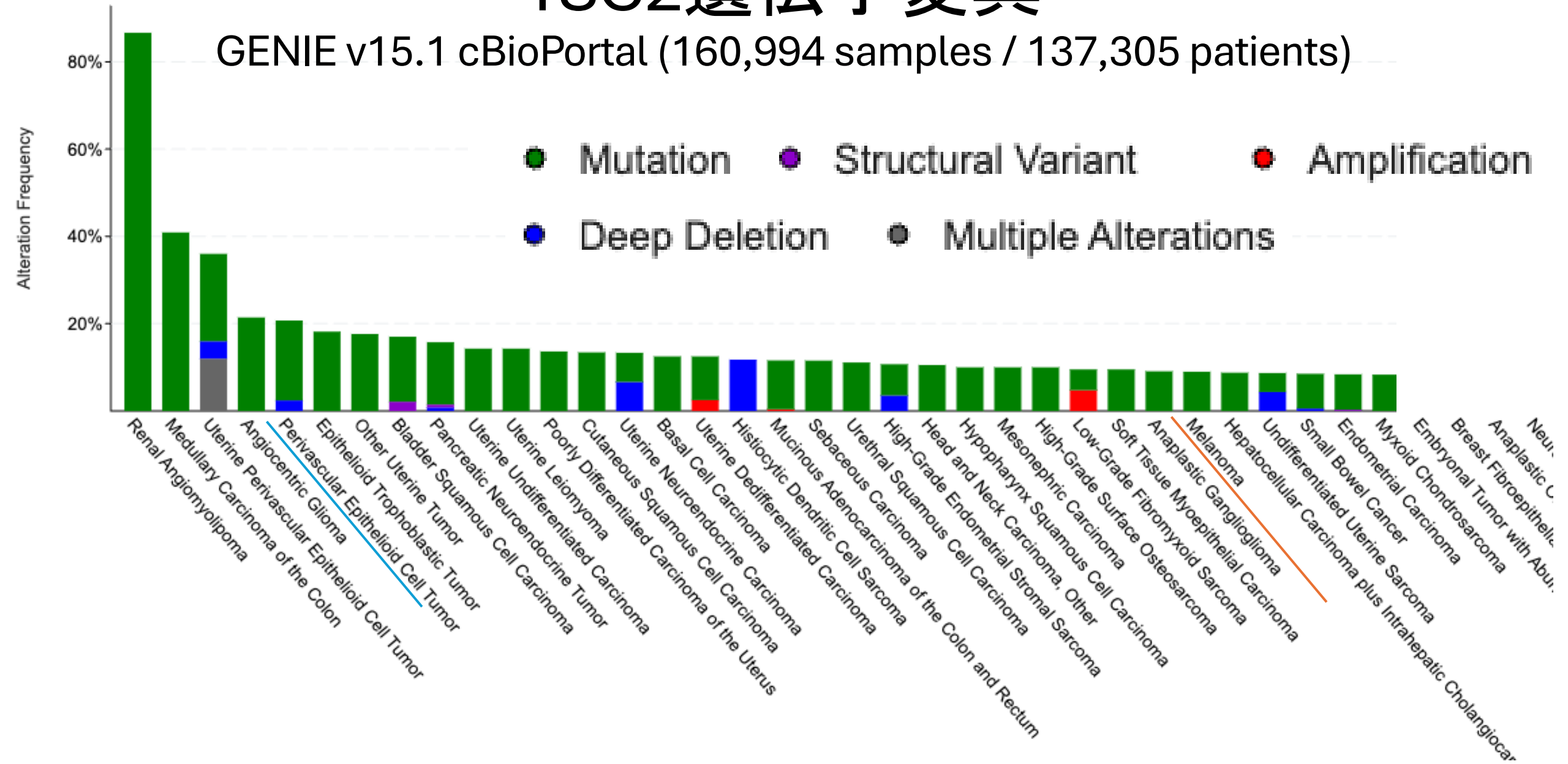
# TSC1遺伝子変異

GENIE v15.1 cBioPortal (160,994 samples / 137,305 patients)



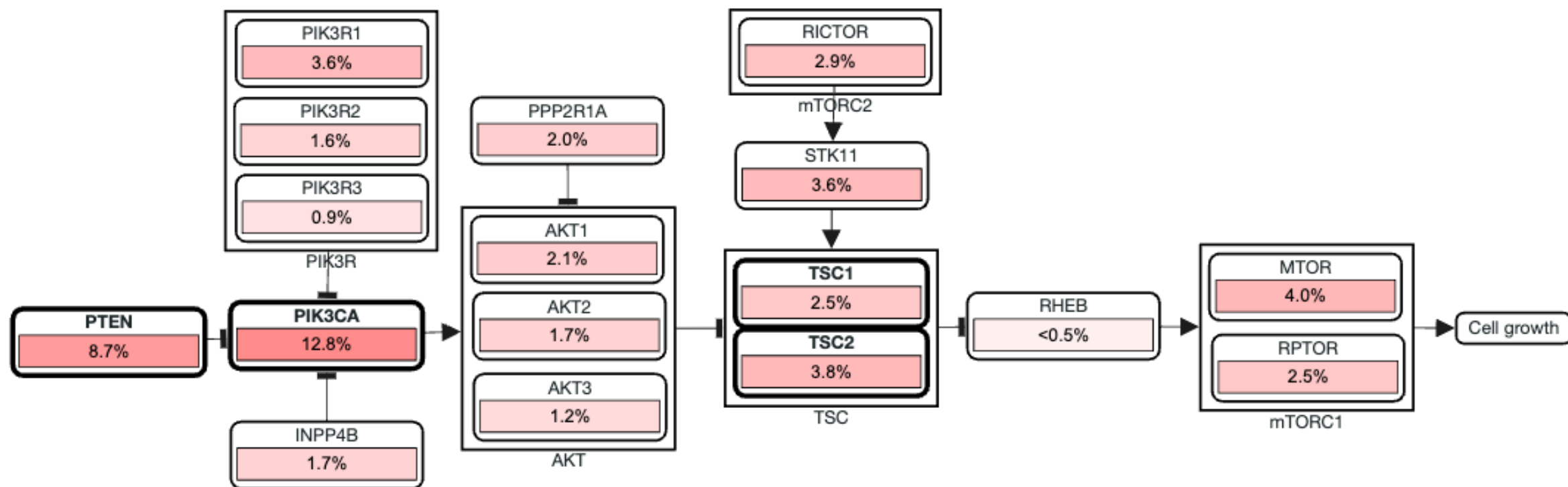
# TSC2遺伝子変異

GENIE v15.1 cBioPortal (160,994 samples / 137,305 patients)



# 変異頻度 (PI3K pathway)

GENIE v15.1 cBioPortal (160,994 samples / 137,305 patients)



# PI3K/PTEN/TSC Mutual exclusivity

GENIE v15.1 cBioPortal (160,994 samples / 137,305 patients)

| A      | B    | Neither | A Not B | B Not A | Both |
|--------|------|---------|---------|---------|------|
| PIK3CA | PTEN | 105900  | 11803   | 7652    | 2478 |
| PIK3CA | TSC2 | 110444  | 13421   | 3108    | 860  |
| PIK3CA | TSC1 | 111521  | 13659   | 2031    | 622  |
| PTEN   | TSC1 | 115523  | 9657    | 2180    | 473  |
| PTEN   | TSC2 | 114343  | 9522    | 3360    | 608  |
| TSC1   | TSC2 | 121521  | 2344    | 3659    | 309  |

# PTEN変異に対するEverolimus

## HER2陽性乳がん

### BOLERO-1

Women with HER2+  
advanced breast  
cancer, no prior  
treatment for advanced  
disease  
(n=302; biomarker)

Trastuzumab+Paclitaxel  
+**Everolimus**  
(n = 194)

Trastuzumab+Paclitaxel  
(n = 108)

### BOLERO-3

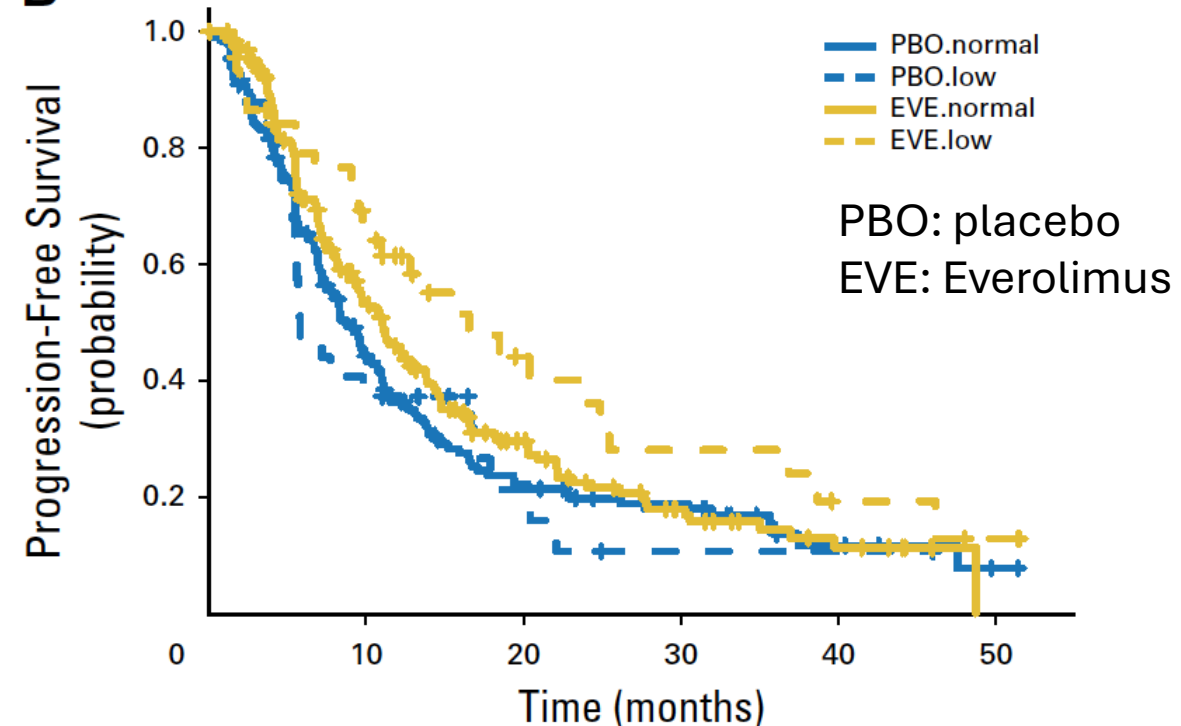
Women with HER2+  
advanced breast  
cancer, with prior  
treatment with taxane  
for advanced disease  
(n=247; biomarker)

Trastuzumab+Vinorelbine  
+**Everolimus**  
(n = 122)

Trastuzumab+Vinorelbine  
(n = 125)

PTEN normal: HR 1.00 (0.80 – 1.26, p=0.97)  
PTEN low/loss: **HR 0.54 (0.31 – 0.96, p=0.04)**

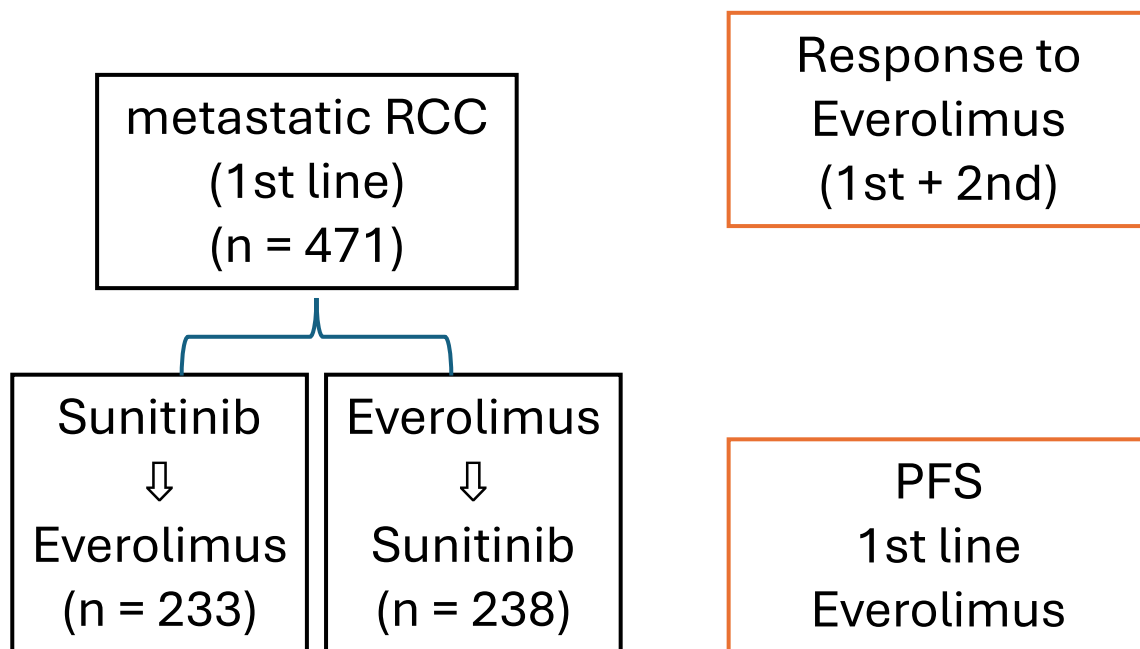
**B**



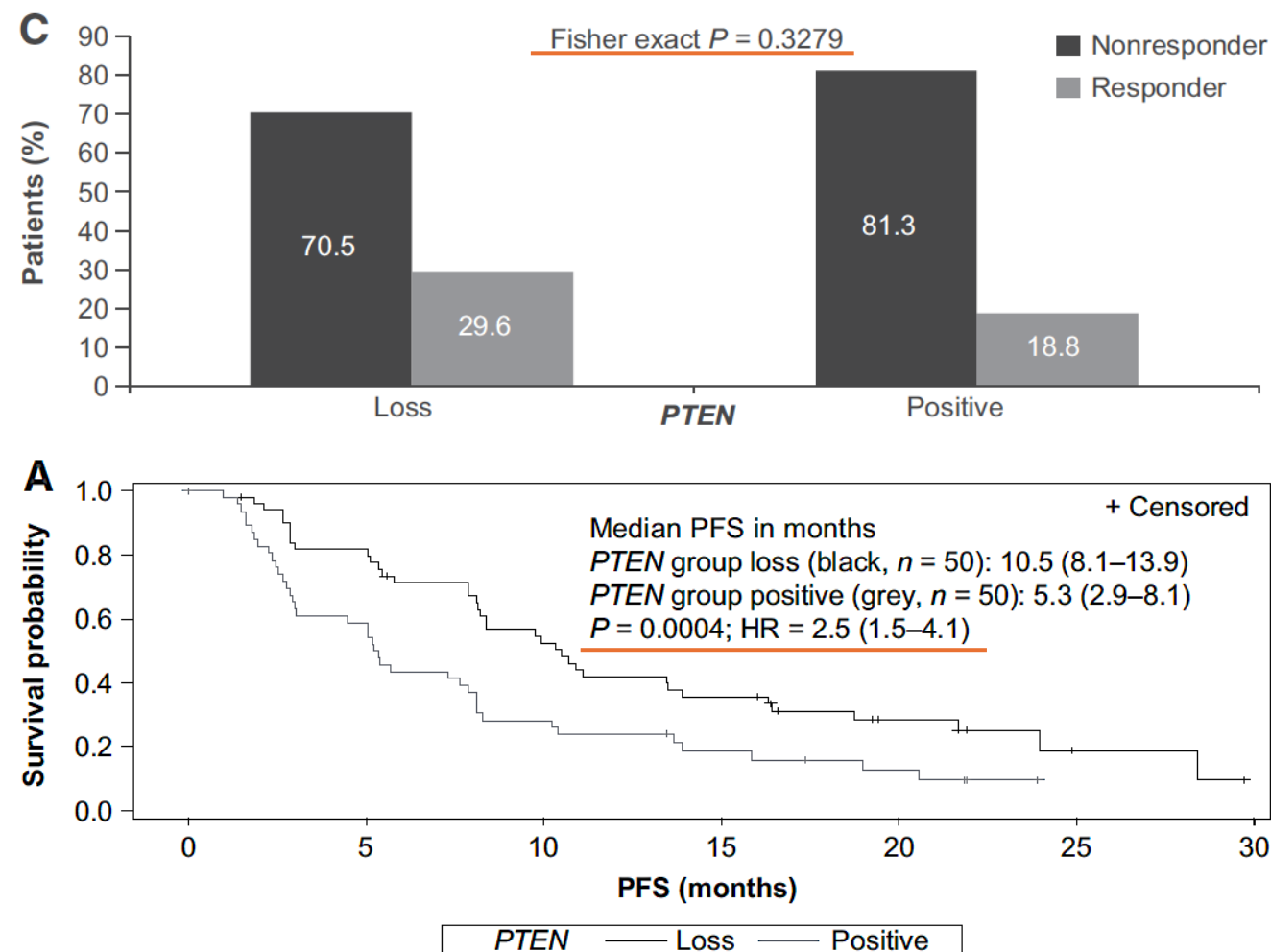
Andre F, et al, J Clin Oncol 2016,34:2115-2124.

# PTEN lossに対するEverolimus

## RECORD-3試験 (RP-IIb)



A total of 213 patients in the RECORD-3 dataset provided PTEN IHC data.



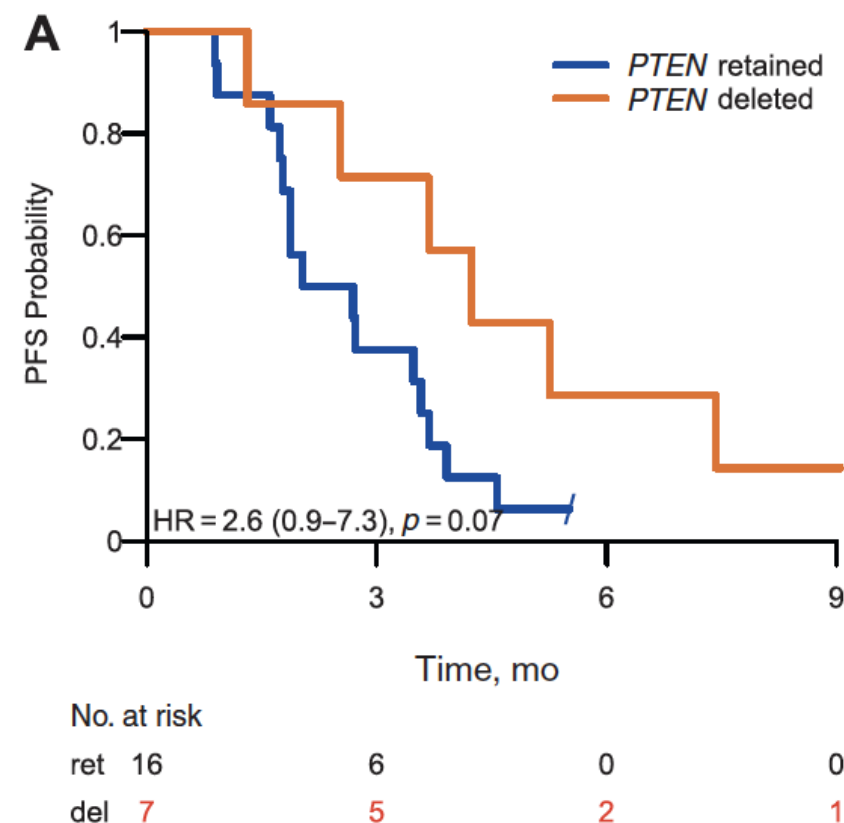
# PTEN lossに対するEverolimus

SAKK 08/08試験( 単群P-II, n=37)  
未治療去勢抵抗性前立腺癌  
に対するEverolimus

PSA評価可能:37例 (12weekでの評価)  
PSA-50%減: 2例

測定評価可能:13例 (12weekでの評価)  
SD: 9例  
PD: 4例

FISH評価、PFS



# PTEN変異に対するEverolimus

## 1) 子宮内膜がん(P-II, NGS, n=34, no statistical difference)

|         | PR+SD | PD |
|---------|-------|----|
| PTEN wt | 7     | 15 |
| PTEN mt | 5     | 7  |

## 2) 既治療固形腫瘍(P-II, IHC, n=10)

**Table 2** The status of molecular markers in enrolled patients

| Disease types      | Molecular markers |                               |
|--------------------|-------------------|-------------------------------|
|                    | PTEN loss         | PIK3CA mutation/amplification |
| Gastric cancer     | 4                 | 1                             |
| Colorectal cancer  | 3                 | -                             |
| Pancreatic cancer  | 1                 | -                             |
| Cholangiocarcinoma | 1                 | -                             |

**Table 3** Treatment response of enrolled patients

| Response              | No. of patients | Percent |
|-----------------------|-----------------|---------|
| Complete response     | -               | -       |
| Partial response      | 0               | 0%      |
| Stable disease        | 4               | 40%     |
| Progressive disease   | 4               | 40%     |
| Not available         | 2               | 20%     |
| Overall response rate | 0%              |         |
| Disease control rate  | 30%             |         |

1) Trédan O. Target Oncol. 2013 Dec;8(4):243-51.

2) Kim ST et al, BMC Cancer 2017,17:211



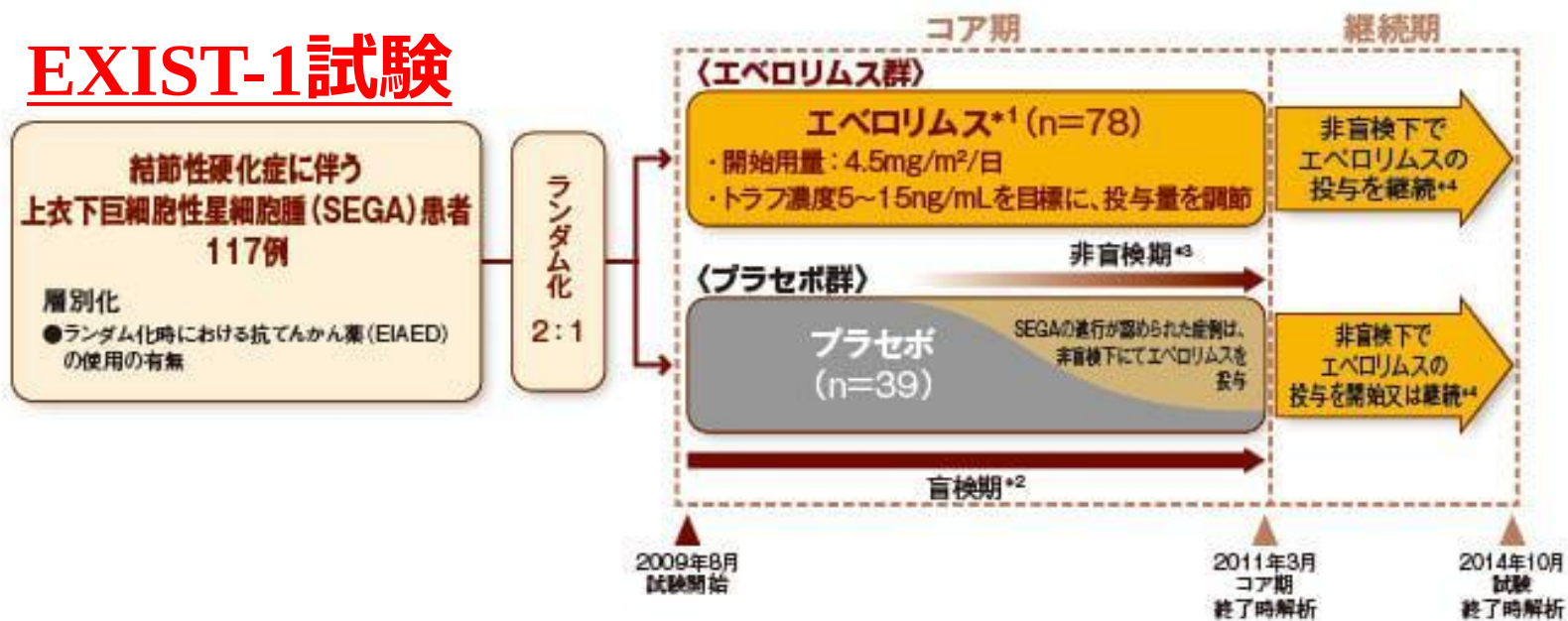
# PTEN lossに対するEverolimus

尿路上皮がん (P-II, n=37)  
内、PTEN評価可能 n=20

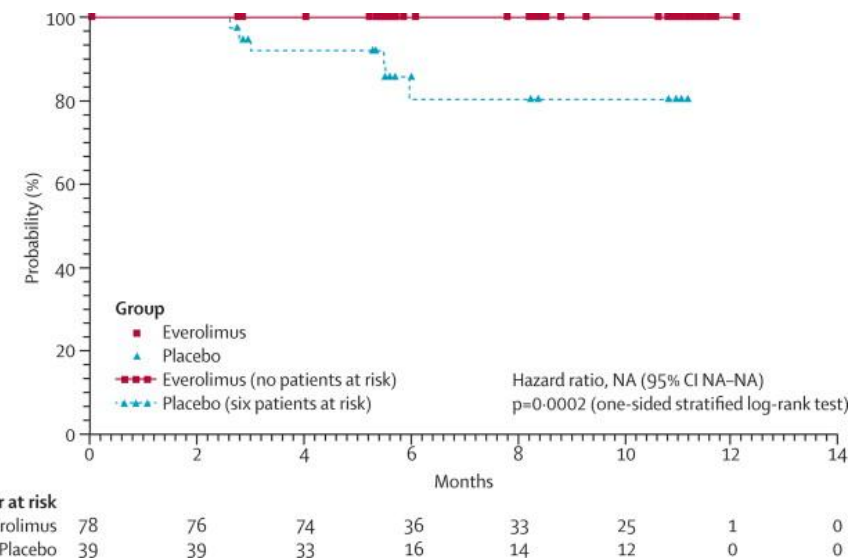
|                             | <b>PR + SD</b><br><i>N= 6</i> | <b>PD</b><br><i>N=14</i> | <b>Total (%)</b> |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------|
| <b>PTEN*</b>                |                               |                          |                  |
| Absence of PTEN expression  | 0                             | 8                        | 8 (40)           |
| Presence of PTEN expression | 6                             | 6                        | 12 (60)          |
| Total                       |                               |                          | 20 (100)         |
| <b>PI3K mutation</b>        |                               |                          |                  |
| Absence                     | 5                             | 12                       | 17 (85)          |
| Presence                    | 1 (E542K)                     | 2 (E545K)                | 3 (15)           |
| Total                       |                               |                          | 20 (100)         |

# TSC1/2変異に対するEverolimus

## EXIST-1試験



## PFS (Everolimus v.s. Placebo)



## TSC1/2遺伝子変異による効果の違い

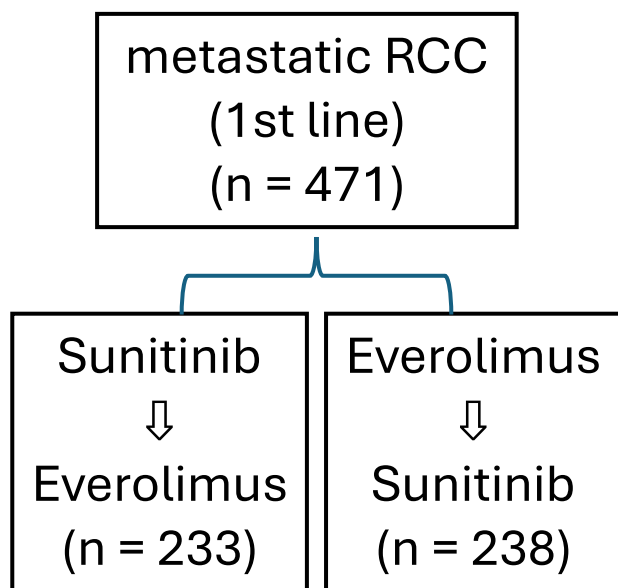
|    | Everolimus  |             |                | Placebo     |             |                |
|----|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|----------------|
|    | TSC1<br>変異例 | TSC2<br>変異例 | TSC1/2<br>変異なし | TSC1<br>変異例 | TSC2<br>変異例 | TSC1/2<br>変異なし |
| 奏効 | 5           | 16          | 5              | 0           | 0           | 0              |
| 無効 | 5           | 39          | 6              | 3           | 29          | 7              |

<https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/afinitor/tsc/information/05/>

Franz DN, et al. Lancet. 2013; 381(9861):125-132.

# TSC1/2(+mTOR)変異に対するEverolimus

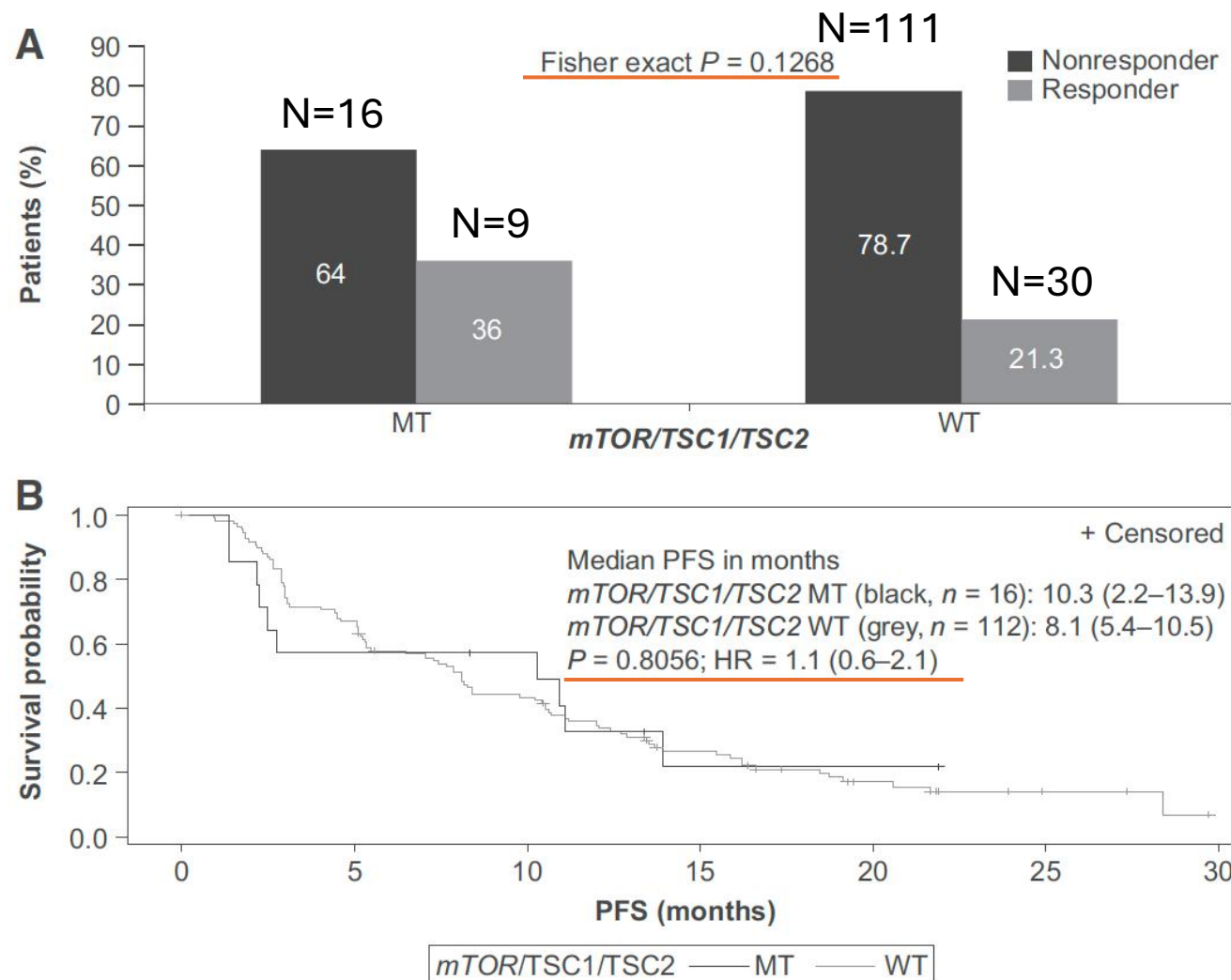
## RECORD-3試験 (RP-IIb)



Response to  
Everolimus  
(1st + 2nd)

PFS  
1st line  
Everolimus

Among 184 everolimus-treated patients  
with RCC with NGS data  
(TSC1 / TSC2 / mTOR = 11 / 8 / 15)



# TSC1/2変異に対するEverolimus

**Table 3.** Association between PFS and *mTOR/TSC1/TSC2* and *PTEN* expression status and association between TTP and *mTOR/TSC1/TSC2* status

| Randomized treatment group                                                               | <i>N</i> | Median PFS<br>(95% CI) | HR (95% CI)<br><i>P</i> value Alt/WT |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|--------------------------------------|
| GRANITE-1: Everolimus + best supportive care in patients with<br>advanced gastric cancer | 47       |                        |                                      |
| <i>mTOR/TSC1/TSC2</i> mutation status                                                    |          |                        |                                      |
| Alt                                                                                      | 9        | 1.6 (1.4-2.7)          | 0.9 (0.6-1.5);<br><i>P</i> = 0.7998  |
| WT                                                                                       | 38       | 1.5 (1.4-2.1)          |                                      |
| <i>PTEN</i> group                                                                        | 121      |                        |                                      |
| Loss                                                                                     | 15       | 2.3 (1.4-4.2)          | 1.2 (0.7-2.2);<br><i>P</i> = 0.5408  |
| Positive                                                                                 | 106      | 1.5 (1.4-1.8)          |                                      |
| EVOLVE-1: Everolimus in patients with advanced HCC                                       |          | Median TTP (95% CI)    |                                      |
| <i>mTOR/TSC1/TSC2</i> mutation status                                                    | 80       |                        |                                      |
| Alt                                                                                      | 16       | 1.7 (1.3-3.9)          | 1.2 (0.6-2.2);<br><i>P</i> = 0.6476  |
| WT                                                                                       | 64       | 2.8 (1.5-4.5)          |                                      |

**GRANITE-1試験:** 既治療胃癌に対するEverolimus (RP-III)

**EVOLVE-1試験:** Sorafenib既治療HCCに対するEverolimus (RP-III)

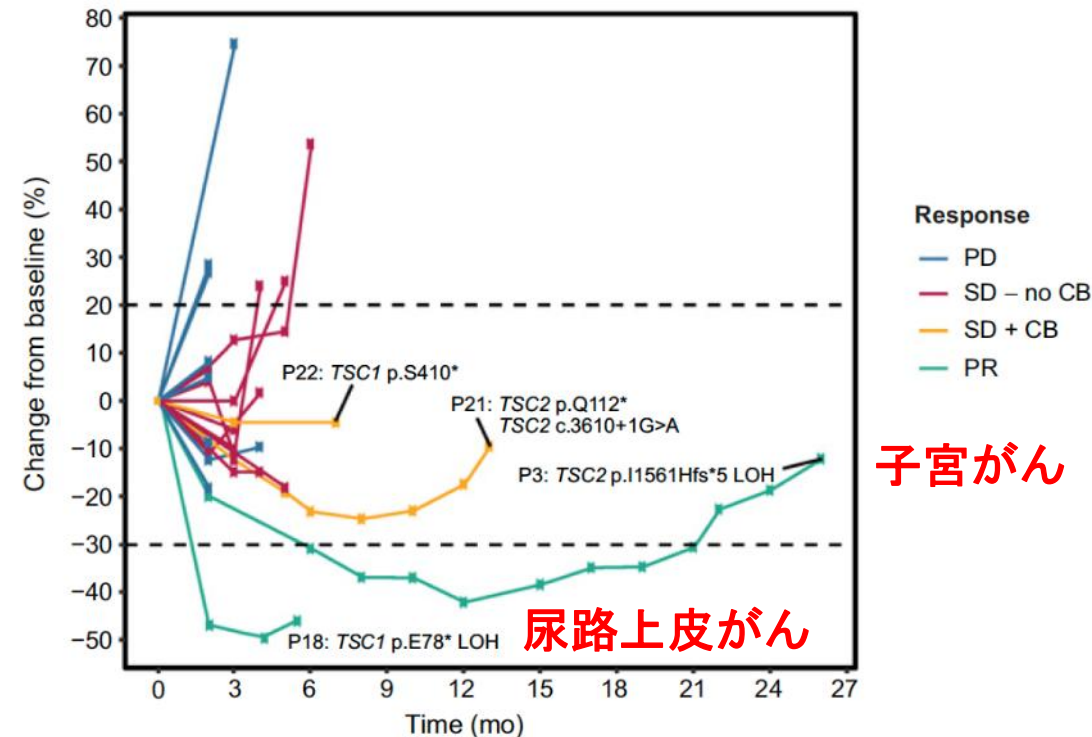
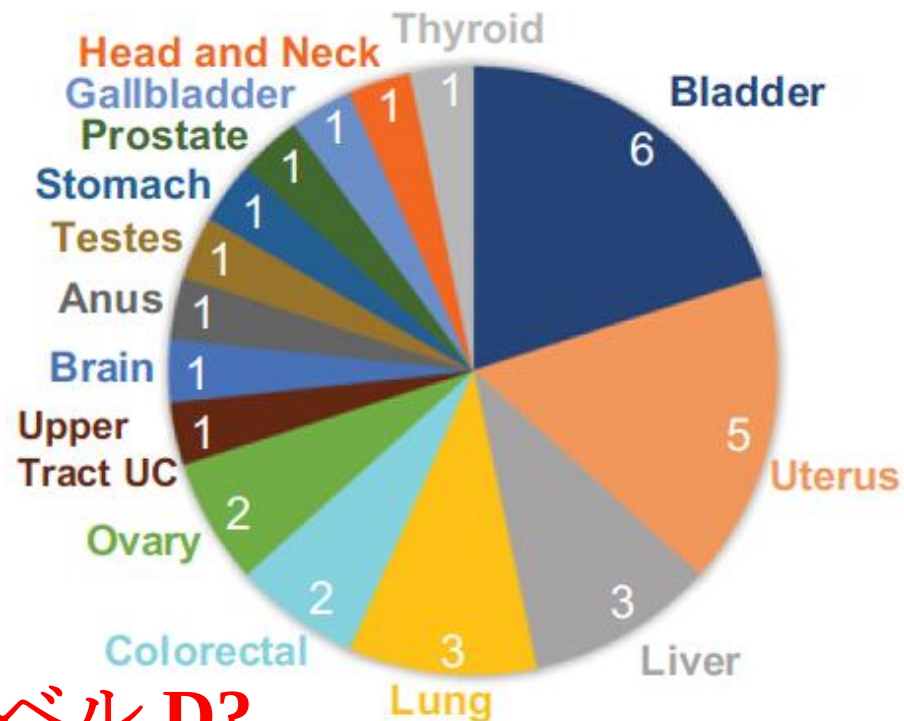
# TSC1/2変異に対するEverolimus

## Phase II Clinical Trial of Everolimus in a Pan-Cancer Cohort of Patients with mTOR Pathway Alterations

\*) Adib E et al. Clin Cancer Res. 2021 Jul 15;27(14):3845-3853.

N=30

|        |    |
|--------|----|
| TSC1変異 | 13 |
| TSC2変異 | 16 |
| mTOR変異 | 1  |



エビデンスレベル D?

# TSC1/2変異に対するEverolimus

PFS1 at 12 months of mTORi vs. Others

PEComa(retrospective, n=49)

Data from:

Washington University in St. Louis,  
the University of Wisconsin,  
the University of Iowa,  
Stanford University,  
Vanderbilt University.

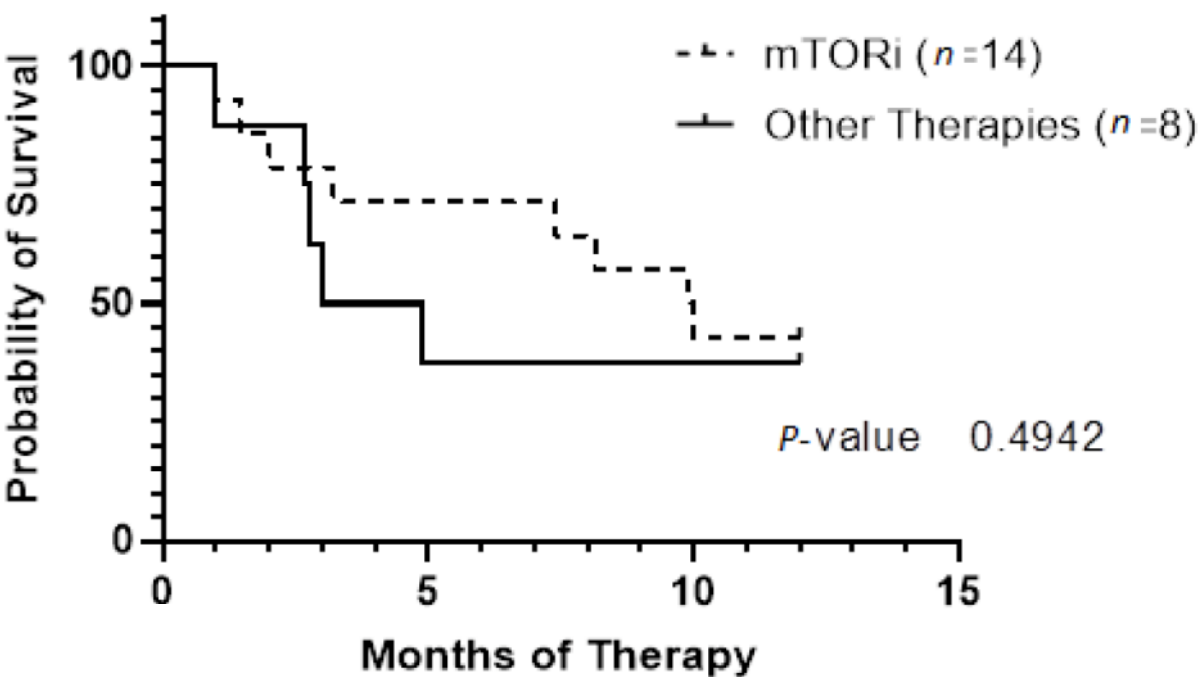


Table 2. Overall response rate and clinical benefit rate.

| Mutation    | First-Line Therapy | N = 18 | ORR (%) | CBR (%) |
|-------------|--------------------|--------|---------|---------|
| TSC-1 or -2 | mTORi              | 8      | 25      | 75      |
|             | Anthracycline      | 0      |         |         |
|             | Other              | 1 *    | 100     | 100     |
| Other       | mTORi              | 6      | 33.3    | 66.7    |
|             | Anthracycline      | 0      |         |         |
|             | Other              | 3 **   | 0       | 66.7    |



# エビデンスレベルについて

| エビデンスレベル | 基準詳細                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A        | <ul style="list-style-type: none"><li>当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした<b>国内承認薬またはFDA承認薬</b>が存在する</li><li>当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、<b>ガイドライン記載</b>がされている</li></ul>                                                                                           |
| B        | <ul style="list-style-type: none"><li>当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、<b>統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析によって支持され、専門家間のコンセンサス</b>がある</li></ul>                                                                                                                            |
| C        | <ul style="list-style-type: none"><li><b>他がん種</b>において、当該バイオマーカーを適応とした<b>国内承認薬またはFDA承認薬</b>が存在する</li><li><b>他がん種</b>において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、<b>ガイドライン記載</b>がされている</li><li><b>がん種に関わらず</b>、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、<b>規模の小さい臨床試験で有用性</b>が示されている</li></ul> |
| D        | <ul style="list-style-type: none"><li><b>がん種に関わらず</b>、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、<b>症例報告で有用性</b>が示されている</li></ul>                                                                                                                                                |
| E        | <ul style="list-style-type: none"><li><b>がん種に関わらず</b>、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、<b>前臨床試験（in vitro や in vivo）で有用性</b>がされている</li></ul>                                                                                                                            |
| F        | <ul style="list-style-type: none"><li>当該バイオマーカーが<b>がん化に関与する</b>ことが知られている</li></ul>                                                                                                                                                                             |
| R        | <ul style="list-style-type: none"><li>当該バイオマーカーが<b>薬剤耐性に関与する</b>ことが知られている</li></ul>                                                                                                                                                                            |

# CQ. PTEN変異、TSC1/2変異に対して エベロリムスは勧められるか

- PTEN変異症例に対してエベロリムスを推奨するか？
  - (1) 推奨/考慮する (2) 推奨/考慮しない (3) その他/わからない
  - 推奨を検討する疾患があるか
    - 変異型(Loss/それ以外)で推奨を検討するか
      - (1) 推奨/考慮する (2) 推奨/考慮しない (3) その他/わからない
- TSC1/2変異症例に対してエベロリムスを推奨するか？
  - (1) 推奨/考慮する (2) 推奨/考慮しない (3) その他/わからない
  - 推奨を検討する疾患があるか