

早期乳がんに対する2つのCDK4/6阻害薬 第Ⅲ相臨床試験の結果から：PALLAS試験とmonarchE試験

Consideration from the results of two adjuvant therapy study with CDK4/6 inhibitors : PALLAS trial and monarchE trial

名取 穰¹ / 佐治 重衡²

Yutaka Natori Shigehira Saji

福島県立医科大学医学部腫瘍内科学講座¹ / 主任教授²

はじめに

1970年代にホルモン陽性乳がんに対する内分泌療法が始まって以来、約50年の歳月を経て、2018年に新たな作用機序をもつCDK4/6阻害薬がホルモン陽性乳がんに対する治療薬として臨床現場に登場した。CDK4/6阻害薬は、エストロゲン刺激の下流にある細胞分裂の細胞周期を抑制することで細胞増殖を抑える。現在では、内分泌療法にCDK4/6阻害薬を併用する治療が、進行・再発ホルモン陽性・HER2陰性乳がんに対する標準治療となっている。本邦ではCDK4/6阻害薬として、パルボシクリブとアベマシクリブが使用可能であり、効果そのものには明らかな優劣がないため副作用の違いなどを考慮して使用されている¹⁾²⁾。

早期乳がんに対する術後治療としては、内分泌療法はホルモン陽性乳がんの再発を約40%抑制することができる³⁾。しかし依然として、内分泌療法でも化学療法でも再発を防げない患者群が一定の割合で存在し、これらの薬剤と異なる作用機序をもつCDK4/6阻害薬に期待が寄せられた。2020年、ホルモン陽性・HER2陰性乳がんの手術後再発の抑制を目的として、標準的な術後内分泌療法にCDK4/6阻害薬を上乗せした効果を比較する2つの大規模臨床試験の中間解析が報告された。パルボシクリブを用いたPALLAS試験では再発抑制効果が認められなかったが⁴⁾、アベマシクリブを用いたmonarchE試験は有意に再発抑制効果が認められた⁵⁾。両薬剤はCDK4およびCDK6という蛋白質に主たる作用起点をもつが、異なる薬物であり、臨床試験の対象群設定も異なる。本報告ではこの2つの試験について取り上げ、対照的な結果となった要因について考察を試みる。

PALLAS試験(NCT ID : NCT02513394)

本試験はパルボシクリブによる乳がん術後再発の抑制効果について検証した無作為化オープンラベル第Ⅲ相臨床試験である⁴⁾。閉経前および閉経後のstage IIまたはⅢの

ホルモン陽性・HER2陰性乳がん患者を対象とし、後述するパルボシクリブ併用群2,883例と内分泌療法のみ群2,877例を1 : 1に割り付けした。パルボシクリブ併用群はパルボシクリブ(125mg 1日1回, 3週投与1週休薬, 2年間) + 標準的術後内分泌療法(5年以上), 内分泌療法のみ群は標準的術後内分泌療法(5年以上)の治療を行った。結果はintention-to-treat (ITT)解析を行った(表1)。主要評価項目は、乳がんの再発を含めすべてのがんの出現と死亡を考慮する無浸潤疾患生存期間(IDFS)である。3年IDFS率はパルボシクリブ併用群で88.2%, 内分泌療法のみ群で88.5%, ハザード比0.93[95%信頼区間(CI) : 0.76~1.15], $p=0.51$ (log-rank検定)と差はなかった(2年IDFS率は論文⁴⁾グラフより目算で約90%) (図1)。臨床的に高リスクな患者などサブグループ解析でも差がなかった。Grade 3以上のすべての有害事象は、パルボシクリブ併用群の72.9%, 内分泌療法のみ群の15.0%でみられた(表1)。パルボシクリブ併用群のgrade 3以上の好中球減少は61.3%, 発熱性好中球減少症は1.0%, 下痢は0.7%だった。有害事象によるパルボシクリブの用量調整は55.4%の患者で行われ、投与中止は27.1%に及んだ。これらの結果を受けて独立データモニタリング委員会がパルボシクリブ投与の中止を推奨した。

monarchE試験(NCT ID : NCT03155997)

本試験はアベマシクリブによる乳がん術後再発の抑制効果について検証した無作為化オープンラベル第Ⅲ相臨床試験である⁵⁾。閉経前および閉経後のホルモン陽性・HER2陰性の乳がん(リンパ節転移4個以上 or リンパ節転移1~3個の場合は組織学grade 3・腫瘍径5 cm以上・Ki-67値20%以上のいずれかを満たす)を対象とした。後述するアベマシクリブ併用群2,808例と内分泌療法のみ群2,829例の1 : 1に割り付けをした。アベマシクリブ併用群はアベマシクリブ(150mg 1日2回連日投与, 2年間) + 標準的内分泌療法(5年以上), 内分泌療法のみ群は標準的内分泌療法(5年以上)の治療を行った。結果はITT解析を