

What's
New



ホルモン受容体陽性進行・再発乳がんに対する palbociclibの有効性

Palbociclib in hormone-receptor positive advanced breast cancer

岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院副院長兼乳腺科部長

はじめに

2016年2月に米国で、ホルモン受容体陽性ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陰性進行・再発乳がんの2次治療においてフルベストラント(FUL)+palbociclib(Palbo)療法が承認追加された。これは、ホルモン受容体陽性HER2陰性の進行・再発乳がん患者に対してFULにサイクリン依存性キナーゼ(cyclin-dependent kinase; CDK)4/6阻害薬であるPalboを加えることの有効性を検証した第Ⅲ相臨床試験であるPALOMA-3試験¹⁾の結果を受けたものである。

Palboのメカニズム

Palboはcell cycleを制御するメカニズムの1つであるCDK4/6を選択的に阻害する薬剤である。Cell cycleはG1期からS期に入るところで、cyclin DとCDK4/6の相互作用によって、Rbをリン酸化することでS期へのスムーズな移行を制御している。さまざまな性質の乳がん細胞株を使った実験(*in vitro*)において、Palboの効果(50%阻害濃度(IC₅₀))が最も現れるのはluminal type乳がん細胞(エストロゲン受容体(ER)陽性乳がん)であり、HER2陽性乳がん細胞の一部にも効果を示したが、トリプルネガティブ乳がん(triple negative breast cancer; TNBC)細胞では効果が認められなかった。Cyclin Dは細胞内でERシグナルが活性化された際の産物であることがよく知られており、CDK4/6阻害薬の効果はER陽性乳がんでも認められることはメカニズム的にも理解しやすい。

Palboを使った先行研究

Palboとアロマターゼ阻害薬であるレトロゾール(LET)を併用した第Ⅱ相臨床試験(PALOMA-1)の結果がすでに2015年の『The Lancet Oncology』誌に掲載されている²⁾。計165例の小規模な第Ⅱ相臨床試験であるが、閉経後ER陽性HER2陰性進行・再発乳がんに対してPalbo+LETがLET単剤に比べ、無増悪生存期間(PFS)中央値を10.2ヵ月から20.2ヵ月に伸ばし(ハザード比(HR)0.488, p=0.0004)、奏効率も33%から43%へアップしていた。Palbo+LETでの主な有害事象は制御可能な可逆性の好中球減少であり、非血液毒性は軽度の倦怠感、貧血、嘔気などであった。この

結果を受けて2つの大規模な第Ⅲ相臨床試験(PALOMA-2, 3)が計画された。

PALOMA-3試験¹⁾

本試験は、閉経前・閉経後を問わずER陽性HER2陰性進行・再発乳がん、前ホルモン療法が無効になった患者を対象にして、FUL単独とFUL+Palbo併用を比較するプラセボ対照の二重盲検第Ⅲ相臨床試験である。閉経前/閉経周辺期の患者には両群ともに黄体形成ホルモン放出ホルモン(luteinizing hormone-releasing hormone; LH-RH)アゴニストを併用した。FUL+Palbo群と標準治療FUL+プラセボ群に2:1で割り付けられ、主要評価項目は主治医評価によるPFSであり、副次的評価項目は全生存率(OS率)、客観的奏効率(ORR)、臨床的有用率(clinical benefit rate)、patient-reported outcome (PRO)、安全性であった。

1. 試験デザイン(患者)

2013年10月7日~2014年8月26日までに日本を含む17ヵ国、144の施設から521例が登録され、347例がFUL+Palbo群、174例がFUL+プラセボ群に割り付けられた。両群に患者背景の差はなく、年齢の中央値は57歳、79.3%が閉経後、59.7%が内臓転移を伴っていた。前治療のホルモン療法に感受性を示していた患者は78.7%である。全例ER陽性であるが、プロゲステロン受容体(PgR)も陽性の患者が67.0%、全体の23.2%が溶骨性骨転移のみの患者であった。

2. 試験デザイン(統計プラン)

主要評価項目(PFS)でFUL+Palbo群の優越性をHR 0.64、片側 $\alpha=0.025$ 、検出力90%で評価するために、238イベントが必要と計算され、417例の登録が計画された。早期有効中止のために予定イベントの60%の時点での中間解析がはじめから予定され、本論文(文献1))はこの中間解析結果によるものである。

3. 試験進捗

登録スピードはきわめて速く、1年弱で予定登録数に達した。最終登録終了後約3ヵ月の2014年12月5日に195イベントでデータカットオフされ、中間解析が実施された。FUL+Palbo群で102イベントが発生し、この時点で238例