

# CDK4／6阻害薬の人種差

Ethnic differences of CDK4／6 inhibitors

吉沢 あゆは<sup>1</sup> / 今村 知世<sup>2</sup>

Ayuha Yoshizawa

Chiyo K. Imamura

昭和大学病院乳腺外科助教<sup>1</sup> / 昭和大学先端がん治療研究所准教授<sup>2</sup>

## はじめに

2019年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meetingでは、閉経前ホルモン受容体陽性かつHER2陰性進行乳がんにおけるCDK4／6阻害薬ribociclibと内分泌療法併用の全生存期間(OS)が、内分泌療法のみと比べて有意に延長したという治験結果が話題を集めた<sup>1)</sup>。しかし、この国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験(MONALEESA-7)に日本は参加していない。Ribociclibの第Ⅰ相試験は日本を含むアジアにおいて実施されていたが、2017年10月に開発企業であるノバルティスファーマは日本国内で計画していた新たな治験を実施しないことを発表した。その主な理由として、他のCDK4／6阻害薬(パルボシクリブ、アベマシクリブ)の開発が国内外で先行していたことが挙げられているが、日本人でのribociclibの忍容性の低さも一因とされている。

医薬品規制調和国际会議(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ; ICH)のE5ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」では、医薬品の効果(特定の用法・用量における有効性および安全性)に与える民族的要因について、人種としての遺伝的特徴のみならず生理学的特徴も含めた内因性要因と、文化的・環境的特徴である外因性要因が示されている(表1)<sup>2)</sup>。そこで本稿では、これらの要因にも着目しながら乳がん治療におけるCDK4／6阻害薬について、海外と日本で実施された治験結果に対する医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査報告書<sup>3)4)</sup>の記載をもとに人種差の有無に関して概説していく。

## CDK4／6阻害薬とは

サイクリン依存性キナーゼ(cyclin-dependent kinase ; CDK)4およびCDK6はサイクリンD(D1, D2, D3)と複合体を形成することで活性化し、retinoblastoma(Rb)蛋白のリン酸化を介して細胞周期のG1期からS期およびG2/M期への進行を促進する。CDK4／6阻害薬は、CDK4／6とサイクリンDの複合体の活性化を

阻害してRb蛋白のリン酸化を阻害することで、細胞周期の進行を阻害して腫瘍の増殖を抑制する。なお、CDK4／6阻害薬による細胞増殖阻害作用が検討された乳がん細胞株のうち、luminal型のエストロゲン受容体(ER)陽性細胞株が最も高い感受性を示し、さらに4-ヒドロキシタモキシフェンやフルベストラントなどの内分泌療法薬との併用により、*in vitro*試験での細胞増殖阻害作用や*in vivo*試験での抗腫瘍効果の増強が確認された。したがって、乳がんに対するCDK4／6阻害薬の開発は内分泌療法薬との併用にて進められてきた。日本では2017年にパルボシクリブ(ファ

表1 内因性および外因性民族的要因の分類

内因性民族的要因		外因性民族的要因
遺伝的要因	生理的および病理的要因	環境要因
性	年齢(小児・高齢者)	気候 日光 環境汚染
	身長 体重	文化 社会経済的要因
	肝臓 腎臓 心血管機能	教育水準 言語
	ADME	医療習慣 疾病の定義と診断 治療法
	レセプターの感受性	医薬品服薬遵守の程度
人種		喫煙 飲酒
薬物代謝の遺伝多型		食事習慣 ストレス
遺伝病	疾患	規制方法/GCP 臨床試験の実施方法/ エンドポイント

ADME : 吸収・分布・代謝・排泄, GCP : 医薬品の臨床試験の実施基準

(文献2)より引用)