

## 乳腺内分泌外科 岡村 卓穂 先生

乳癌に対する CDK4/6 阻害薬 Palbociclib の論文紹介

PALOMA-2

Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer.

Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al.: N Engl J Med 375: 1925-1936, 2016

PALOMA-3

Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.

Turner NC1, Ro J, André F, et al.: N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. Epub 2015 Jun 1.

ホルモン受容体陽性乳癌の増殖は、細胞周期の G1 期から S 期への移行を促進するサイクリン依存性キナーゼ 4, 6 (CDK4, CDK6) に依存する。今回は進行乳癌に対する Palbociclib (CDK4/CDK6 阻害薬) とホルモン療法の併用療法についての 2 論文を紹介する。

非盲検、第Ⅱ相の PALOMA-1 試験で、閉経後のエストロゲン受容体 (ER) 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者の一次治療として、Palbociclib (Palbo) +Letrozole (LET) の併用療法は LET 単剤と比べて PFS を有意に改善し、安全性も示され、FDA による Palbo の承認につながった。PALOMA-2 試験は、PALOMA-1 試験の結果を確認するために計画、実施された二重盲検ランダム化比較第Ⅲ相試験である。

対象は、閉経後の ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌で、全身療法の治療歴がない患者であった。Palbo +LET 群とプラセボ+LET 群とに、患者を 2 対 1 で割り付けた。投与は増悪、同意の撤回、死亡のいずれかまで継続することとした。

主要評価項目は試験担当医の評価による無増悪生存期間 (PFS)、副次的評価項目は、奏効率、全生存期間 (OS)、安全性、バイオマーカー、患者報告アウトカムだった。層別化因子は、腫瘍の部位、術前または術後の補助療法終了からの無病生存期間 (DFI)、前治療のホルモン療法の有無であった。

2013 年 2 月から 2014 年 7 月までに、17 カ国の 186 施設から登録された 666 人がランダム化割り付けに進み、Palbo+LET 群 444 人、プラセボ+LET 群 222 人となった。2016 年 2 月 26 日までに 331 の PFS のイベントが発生した。追跡期間中央値は、Palbo+LET 群 23.0 カ月、プラセボ+LET 群 22.3 カ月だった。

患者背景は、Palbo+LET 群とプラセボ+LET 群の年齢中央値はそれぞれ 62 歳と 61 歳、内臓転移を有する患者は 48%と 50%、DFI が 12 カ月以下の患者は両群で 22%、内分泌療法の治療歴がある患者は 56%と 57%であった。

主要評価項目である PFS 中央値は、Palbo+LET 群 24.8 カ月、プラセボ+LET 群 14.5 カ月、ハザード比は 0.58 (95%信頼区間: 0.46-0.72) となり、Palbo+LET 群で 10.3 カ月延長された ( $p<0.000001$ )。サブグループ解析でも Palbo+LET の併用療法の有用性は一致していた。さらに、盲検化した独立中央審査による評価では、PFS 中央値は Palbo+LET 群 30.5 カ月、プラセボ+LET 群 19.3 カ月、ハザード比 0.65 (95%信頼区間: 0.51-0.84) となった ( $p=0.0005$ )。

奏効率は、ITT 解析対象では Palbo+LET 群 42%、プラセボ+LET 群 35% ( $p=0.031$ )、測定可能病変を有する患者ではそれぞれ 55%と 44.4%だった ( $p=0.0132$ )。臨床的有效率 (CBR = 完全奏効 + 部分奏効 + 安定状態) は、ITT 解析対象では Palbo+LET 群 85%、Palbo+LET 群 70% ( $p<0.0001$ )、測定可能病変を有する患者ではそれぞれ 84%と 71%となった ( $p=0.0003$ )。

これらの結果は PALOMA-1 試験の結果と一致するものだった。PALOMA-2 試験の OS のデータは immature で、最終解析には至っていない。

治療における用量強度は、Palbo+LET 群では Palbo が 93.0%、LET が 99.9%、プラセボ+LET 群ではプラセボが 99.6%、LET が 100%だった。

Palbo+LET 群とプラセボ+LET 群で多く観察された全グレードの有害事象は、好中球減少症がそれぞれ 80%と 6%、倦怠感が 37%と 28%、嘔気が 35%と 26%、関節痛が 33%と 34%、脱毛が 33%と 16%だった。Palbo+LET 群では、グレード 3 または 4 の好中球減少症が 66%、白血球減少症が 25%に発現したが、発熱性好中球減少症の頻度は 1.6%と低かった。重篤な有害事象は Palbo+LET 群 19.6%、プラセボ+LET 群 12.8%に発現した。有害事象による治療中止は Palbo+LET 群 9.7%、プラセボ+LET 群 5.9%、有害事象による死亡はそれぞれ 2.3%と 1.8%であった。

PALOMA-2 試験から、閉経後の ER 陽性 HER2 陰性進行乳癌患者に対する一次治療として、CDK4/6 阻害薬 palbociclib と Letrozole の併用療法は、プラセボと LET の投与と比較して PFS を有意に延長し、忍容性も良好であることが明らかになった。

また PALOMA-3 試験では、内分泌療法後に増悪したホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌患者の二次治療として、Palbociclib (Palbo) +フルベストラント (FUL) の併用療法はフルベストラント単剤と比べて PFS を有意に改善し、安全性は PALOMA-1 試験の知見と一致していた。この結果に基づき、FDA は Palbociclib とフルベストラントの併用療法を承認した。ホルモン受容体陽性 HER2 陰性の進行乳癌で、過去の内分泌療法中に再発または進行が認められた女性患者 521 例を対象に第 3 相試験を行った。Palbo と FUL を投与する群と、プラセボと FUL を投与する群に 2:1 の割合で無作為に割り付けた。閉経前または閉経移行期の患者にはゴセレリンを投与した。主要評価項目は PFS とし、副次的評価項目は OS、客観的奏効、臨床的有用性、患者の報告による転帰、安全性などとした。

PFS 中央値は、Palbo+FUL 群 9.2 カ月 (95%信頼区間 [CI] 7.5~推定不能)、プラセボ+FUL 群 3.8 カ月 (95% CI 3.5~5.5) であった (病勢進行または死亡のハザード比 0.42, 95% CI 0.32~0.56,  $P<0.001$ )。Palbo+FUL 群で頻度の高かったグレード 3 または 4 の有害事象は、好中球減少 (62.0% 対 プラセボ+FUL 群 0.6%)、白血球減少 (25.2% 対 0.6%)、貧血 (2.6% 対 1.7%)、血小板減少 (2.3% 対 0%)、疲労 (2.0% 対 1.2%) であった。発熱性好中球減少症は Palbo+FUL 群、プラセボ+FUL 群ともに 0.6%であった。有害事象により投与中止に至った患者の割合は、Palbo+FUL 群 2.6%、プラセボ+FUL 群 1.7%であった。

ホルモン受容体陽性転移性乳癌において、先行する内分泌療法で病勢進行が認められた患者では、FUL に Palbo を併用することで、FUL 単独と比較して PFS が有意に延長した。