

乳癌におけるCDK4/6阻害薬 の位置づけ

山梨厚生病院乳腺外科

飯塚 恒

はじめに

- CDK4/6阻害剤は、CDK(Cyclin Dependent Kinase)4及び6の阻害剤で、従来のホルモン療法（抗エストロゲン剤やアロマターゼ阻害薬など）と併用することでPFS(無増悪生存率)やOS(全生存率)を改善させる薬剤です。
- 日本では、**パルボシクリブ（イブランス®）**が2017年12月から発売、**アベマシクリブ（ベージニオ®）**が2018年11月から発売されている。

乳癌のサブタイプ

サブタイプ	ホルモン受容体	HER2たんぱくの過剰発現	治療薬
ルミナル	陽性	陰性	ホルモン療法剤±CDK4/6阻害剤 抗がん剤
ルミナルHER2 (トリプルポジティブ)	陽性	陽性	ホルモン療法剤 抗HER2剤 抗がん剤
HER2	陰性	陽性	抗HER2剤 抗がん剤
トリプルネガティブ	陰性	陰性	抗がん剤 免疫チェックポイント阻害薬

ホルモン受容体：乳癌の60-70%で、細胞核にエストロゲン受容体あるいはプロゲステロン受容体が発現する。

HER2たんぱく：乳癌の15-30%で、細胞膜に過剰発現し、増殖能が高い。

CDK4/6阻害薬の適応①

サブタイプ	ホルモン受容体	HER2たんぱくの過剰発現	治療薬
ルミナール	陽性	陰性	ホルモン療法剤±CDK4/6阻害剤 抗がん剤
ルミナールHER2 (トリプルポジティブ)	陽性	陽性	ホルモン療法剤 抗HER2剤 抗がん剤
HER2	陰性	陽性	抗HER2剤 抗がん剤
トリプルネガティブ	陰性	陰性	抗がん剤 免疫チェックポイント阻害薬

CDK4/6阻害剤の対象

ホルモン受容体：乳癌の60-70%で、細胞核にエストロゲン受容体あるいはプロゲステロン受容体が発現する。

HER2たんぱく：乳癌の15-30%で、細胞膜に過剰発現し、増殖能が高い。

病期（Stage）分類

Stage		浸潤径	転移状況	
0		非浸潤癌		
I		2cm以内	腋窩リンパ節転移なし	早期乳がん：手術+放射線療法が主体
II	A	2cm以内	腋窩リンパ節転移あり	集学的治療 手術・薬物療法・放射線療法の 組み 合わせ
		2.1cm～5cm以内	腋窩リンパ節転移なし	
	B	2.1cm～5cm以内	腋窩リンパ節転移あり	
		5.1cm以上	腋窩リンパ節転移なし	
III	A	5.1cm以上	腋窩リンパ節転移あり	
		問わず	腋窩リンパ節転移多数 あるいは内胸リンパ節転移	
	B		皮膚や胸壁に浸潤	
	C		鎖骨下リンパ節や 鎖骨上リンパ節に転移あり	
IV			遠隔転移がある	手術不能乳がん

CDK4/6阻害剤の適応②

Stage		浸潤径	転移状況	
0		非浸潤癌		
I		2cm以内	腋窩リンパ節転移なし	早期乳がん：手術+放射線療法が主体
II	A	2cm以内	腋窩リンパ節転移あり	
		2.1cm～5cm以内	腋窩リンパ節転移なし	
	B	2.1cm～5cm以内	腋窩リンパ節転移あり	
		5.1cm以上	腋窩リンパ節転移なし	
III	A	5.1cm以上	腋窩リンパ節転移あり	集学的治療 手術・薬物療法・放射線療法の組み 合わせ ベージニオのみ
		問わず	腋窩リンパ節転移多数 あるいは内胸リンパ節転移	
	B		皮膚や胸壁に浸潤	
	C		鎖骨下リンパ節や 鎖骨上リンパ節に転移あり	
IV		手術不能 再発乳癌		手術不能乳がん ベージニオ
			遠隔転移がある	

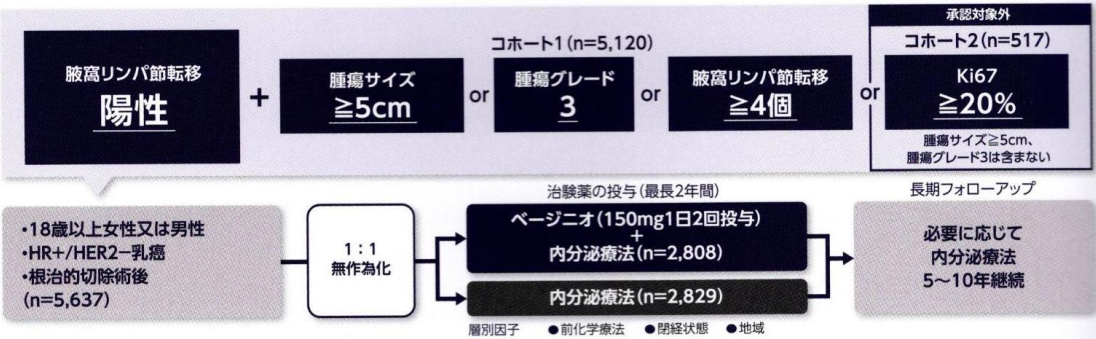
Stage3 に対するCDK4/6阻害薬①

- 根治手術がなされた症例でも、画像診断で拾い上げられない微小(遠隔)転移が存在します。その微小転移にたいする治療が、術後薬物療法です。手術療法を補う意味から、術後補助療法（アジュバント療法）といわれます。
- ベージニオは従来のホルモン療法とともに使用されます。

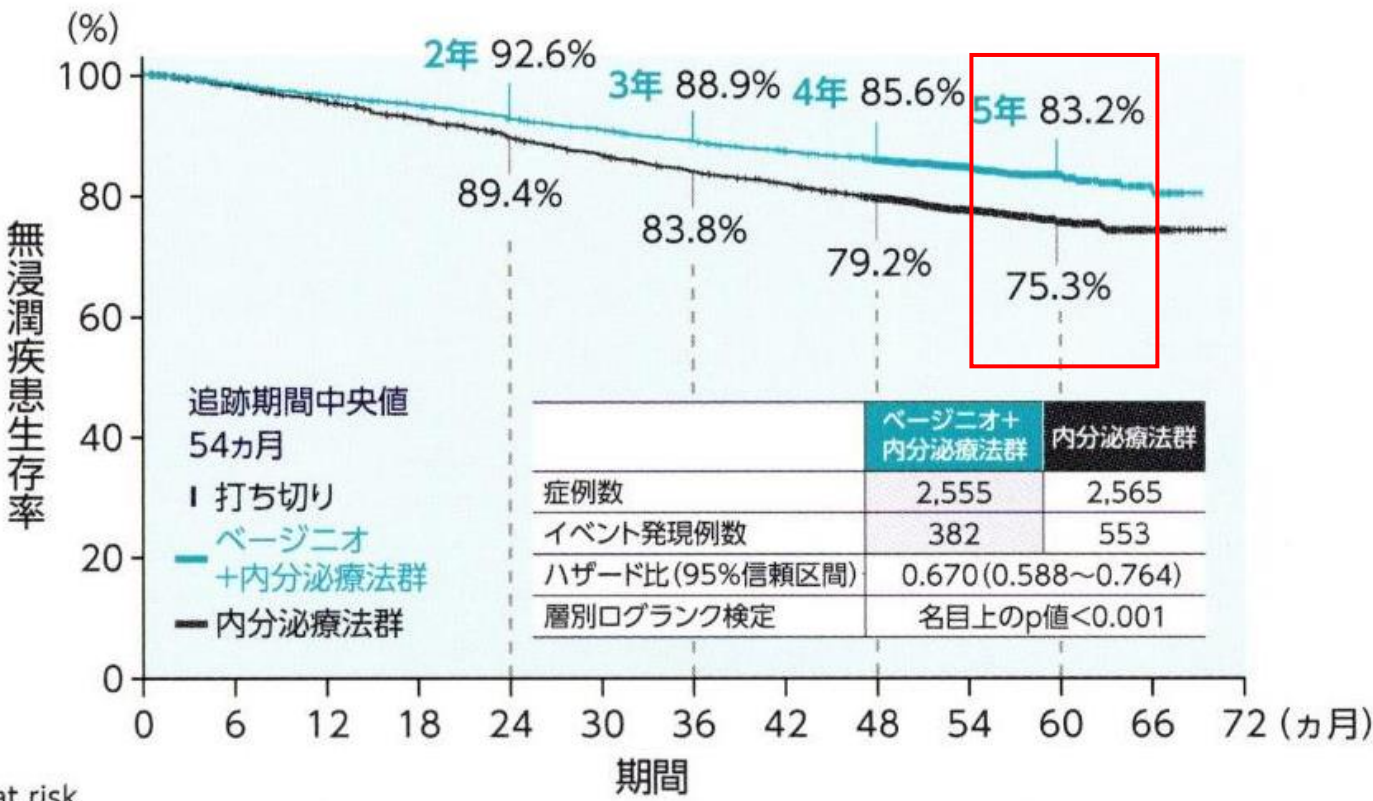
monarchE(術後補助療法)

monarchE試験の試験デザイン

目的：ページニオと内分泌療法併用におけるIDFSを内分泌療法単独と比較
試験デザイン：国際共同、非盲検、無作為化、第Ⅲ相臨床試験
対象：以下の再発高リスクの基準を満たすホルモン受容体陽性/HER2陰性乳癌の術後患者



【主要評価項目】 ITT集団(コホート1及びコホート2)の無浸潤疾患生存期間(IDFS) [検証的解析項目]
【副次評価項目】 Ki67 高値($\geq 20\%$)集団のIDFS、無遠隔再発生存期間(DRFS)、全生存期間(OS)、安全性 等



No. at risk													
ページニオ + 内分泌療法群													
2,555	2,387	2,322	2,256	2,189	2,129	2,068	2,006	1,913	1,111	490	74	0	
内分泌療法群													
2,565	2,405	2,328	2,236	2,143	2,059	1,979	1,915	1,795	1,056	473	67	0	

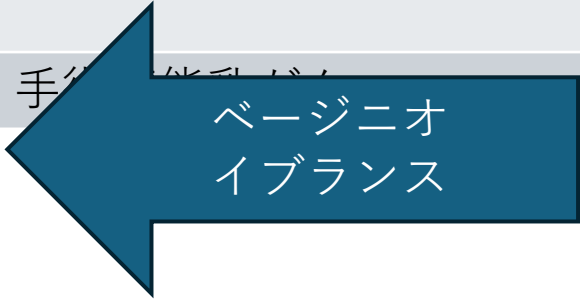
Stage3 に対するCDK4/6阻害薬②

- ホルモン感受性陽性・HER2過剰発現のない乳癌で、
 - ★リンパ節転移4個以上
 - ★リンパ節転移1－3個かつ、次のいずれかを満たすもの
 - ①腫瘍サイズ5cm以上②腫瘍グレード3

ホルモン療法(アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェンなど) とともに**ベージニオを最大2年間投与**します。

CDK4/6阻害剤の適応③

Stage		浸潤径	転移状況	
0		非浸潤癌		
I		2cm以内	腋窩リンパ節転移なし	早期乳がん：手術+放射線療法が主体
II	A	2cm以内	腋窩リンパ節転移あり	集学的治療 手術・薬物療法・放射線療法の組み合わせ
		2.1cm～5cm以内	腋窩リンパ節転移なし	
	B	2.1cm～5cm以内	腋窩リンパ節転移あり	
		5.1cm以上	腋窩リンパ節転移なし	
III	A	5.1cm以上	腋窩リンパ節転移あり	手術不能 再発乳癌
		問わず	腋窩リンパ節転移多数 あるいは内胸リンパ節転移	
	B		皮膚や胸壁に浸潤	
	C		鎖骨下リンパ節や 鎖骨上リンパ節に転移あり	
IV			遠隔転移がある	手術不能乳がん



再発・転移性乳癌の治療戦略

- ホルモン受容体陽性の場合は、有害作用が少なく、奏功期間が長いホルモン（内分泌）療法を優先します。ホルモン療法に効果がある間は2次・3次とホルモン療法を続けていきます。

LH-RHアゴニスト（ゴセレリン・リュープロレリン）

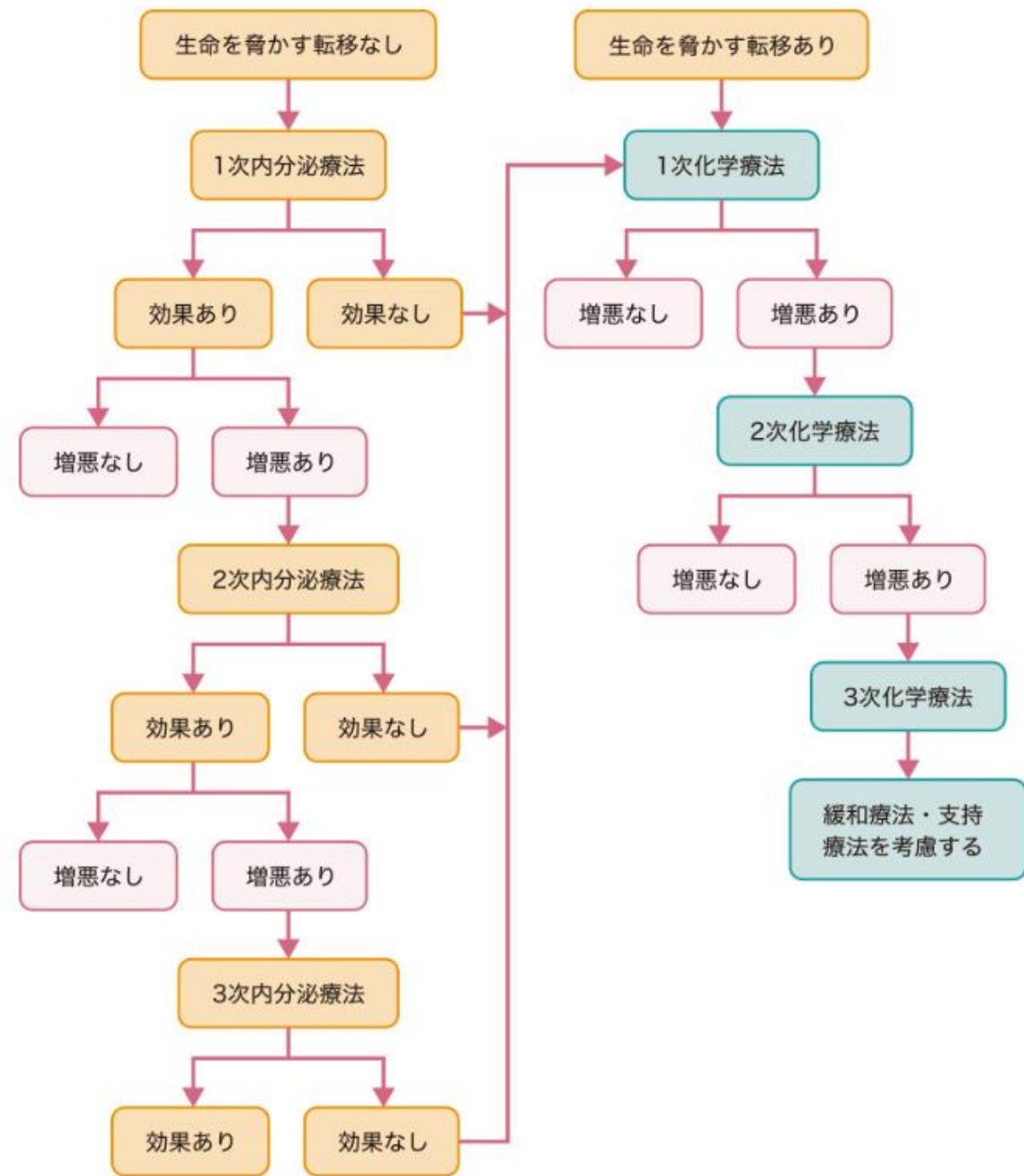
フェソロデックス・タモキシフェン・

アナストロゾール・レトロゾール・エキセメスタン

- 多発性肝転移・癌性リンパ管症など症状のある内臓転移を伴う場合や、ホルモン療法に効果がなくなった場合、抗がん剤の使用に移行します。

タキサン・アンスロサイクリン・S-1

エンハーツ・ハラヴェン・ゼロータなど



手術不能再発乳癌 の治療アプローチ

ホルモン療法

LH-RHアゴニスト
(ゴセレリン・
リュープロレリン)
フルベストラント

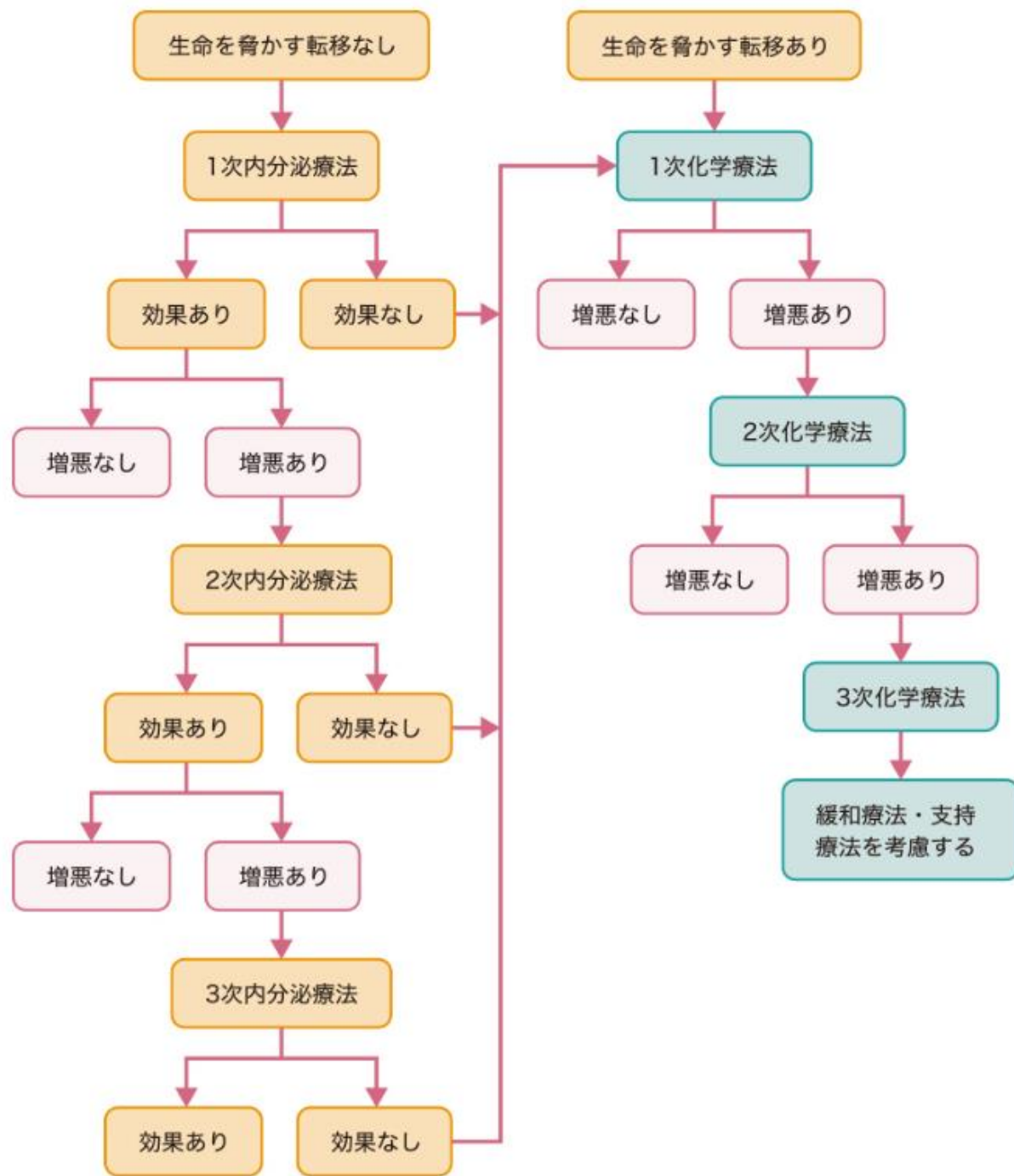


CDK4/6
阻害薬

タモキシフェン
アナストロゾール
レトロゾール
エキセメスタン



アフィニ
トール
トルカブ



MONARCH3 (ベージニオ;ファーストライン)

- ・HR+/HER2-手術不能又は再発閉経後*1乳癌
- ・内分泌療法歴なし
- ・術前/術後補助内分泌療法の治療歴がある場合、無病期間が内分泌療法完了から12ヵ月を超えている

n=493

2:1
無作為化

層別因子

- 転移部位
- 術前/術後内分泌療法の治療歴

*1 閉経後状態 (両側卵巣摘出術/60歳以上/60歳未満で12ヵ月間以上の非薬剤性無月経のいずれか)

【主要評価項目】 治験担当医師の評価による無増悪生存期間 (PFS) [検証的]

【副次評価項目】 全生存期間 (OS) [検証的解析項目]、安全性 等

【探索的評価項目】 腫瘍サイズの経時的変化 等

ベージニオ150mg1日2回投与+
アナストロゾール1mg^a
又はレトロゾール2.5mg^a (n=328)

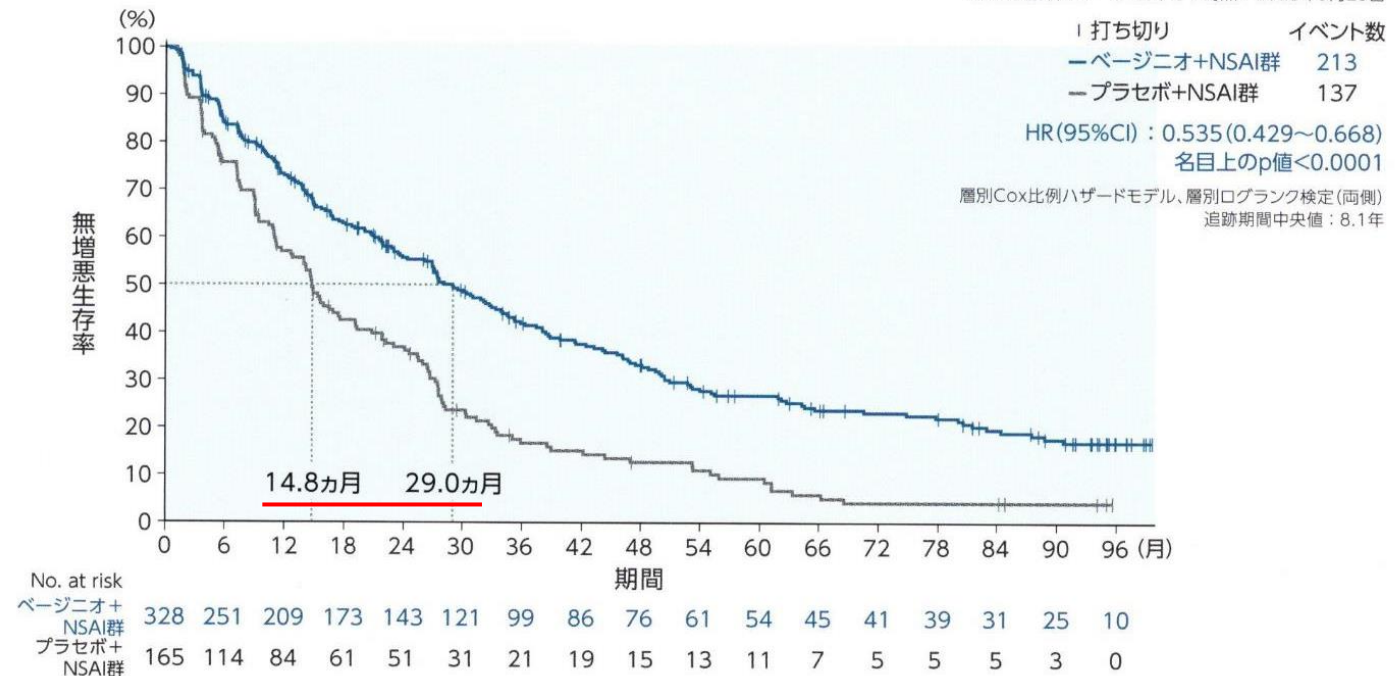
プラセボ1日2回投与+
アナストロゾール1mg^a
又はレトロゾール2.5mg^a (n=165)

^a 併用薬は治験担当医師が選択した:
レトロゾール79.1%、アナストロゾール19.9%

■ OS最終解析時点のカプランマイヤー曲線

OS最終解析時点におけるPFS中央値はベージニオ+内分泌療法群29.0ヵ月、プラセボ+NSAI群14.8ヵ月でした。
(データカットオフ2023年9月29日)

OS最終解析のデータカットオフ時点: 2023年9月29日



PALOMA2 (イブランス;ファーストライン)

主な登録基準

- ER陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者
- 進行乳癌に対する全身抗癌療法歴のない患者
- 十分な臓器機能を有する患者
- 測定可能病変又は骨病変のみを有する患者
- ECOG PS 0-2

(全体: n=666、日本人: n=46)

無作為化

除外基準: 非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤(アナストロゾール又はレトロゾール)による術前又は術後補助療法歴を有し、同療法中又は治療終了から ≤ 12 か月に再発を認めた患者

2:1

イブランス+レトロゾール群
(全体: n=444、日本人: n=32)

プラセボ+レトロゾール群
(全体: n=222、日本人: n=14)

層別因子: ・病変部位(内臓^{a)}転移あり、なし)

・無再発期間(術前/術後補助療法終了から再発まで ≤ 12 か月又は >12 か月、*de novo*ステージIV)

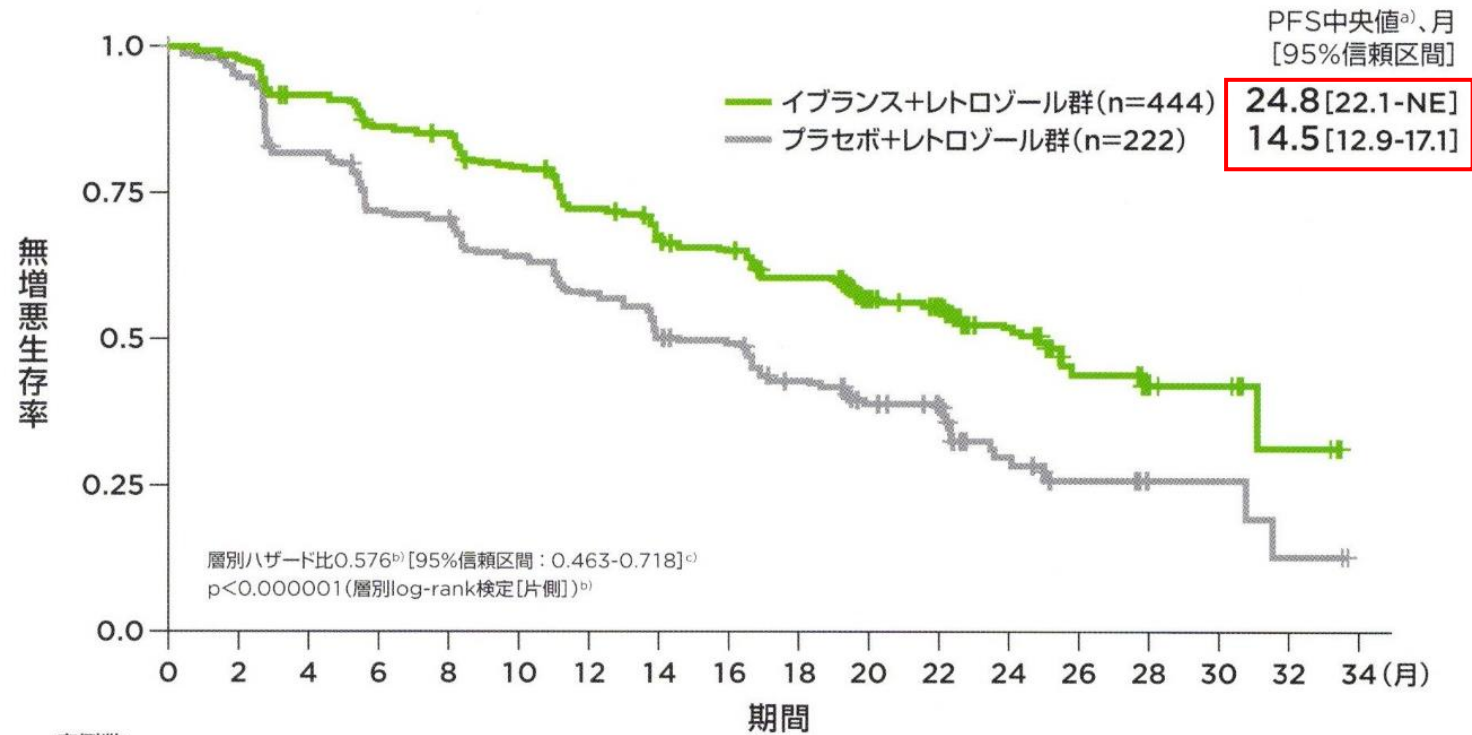
・術前/術後内分泌療法の治療歴(あり、なし)

^{a)} 1 肺(胸膜を含む)又は肝臓

投与群間のクロスオーバーを不可とした。

最終解析時点^{※1}

PFS中央値は、イブランス+レトロゾール群で24.8か月、プラセボ+レトロゾール群で14.5か月でした。層別log-rank検定の結果、イブランス+レトロゾール群のプラセボ+レトロゾール群に対する優越性が検証されました(検証的解析結果)。



症例数																			
イブランス+レトロゾール群	444	425	392	360	354	326	295	269	261	238	159	139	69	29	11	10	3	0	
プラセボ+レトロゾール群	222	204	170	148	145	130	116	101	97	81	56	48	22	12	4	4	2	0	

MONARCH2 (ページニオ;セカンドライン)

- ・HR+/HER2-手術不能又は再発乳癌(閉経状態*1を問わない)
- ・内分泌療法抵抗性:
 - ・術前・術後内分泌療法中進行又は術後内分泌療法終了後1年以内の再発
 - ・一次内分泌療法中の病勢進行
- ・転移性乳癌に対する化学療法歴なし
- ・転移性乳癌に対する内分泌療法歴が1レジメン以下

n=669

2:1
無作為化

層別因子

- 転移部位
- 内分泌療法に対する感受性

*1 閉経後状態 (両側卵巣摘出術/60歳以上/60歳未満で12ヵ月間以上の非薬剤性無月経のいずれか)

【主要評価項目】 治験担当医師の評価による無増悪生存期間 (PFS) [検証的解析]

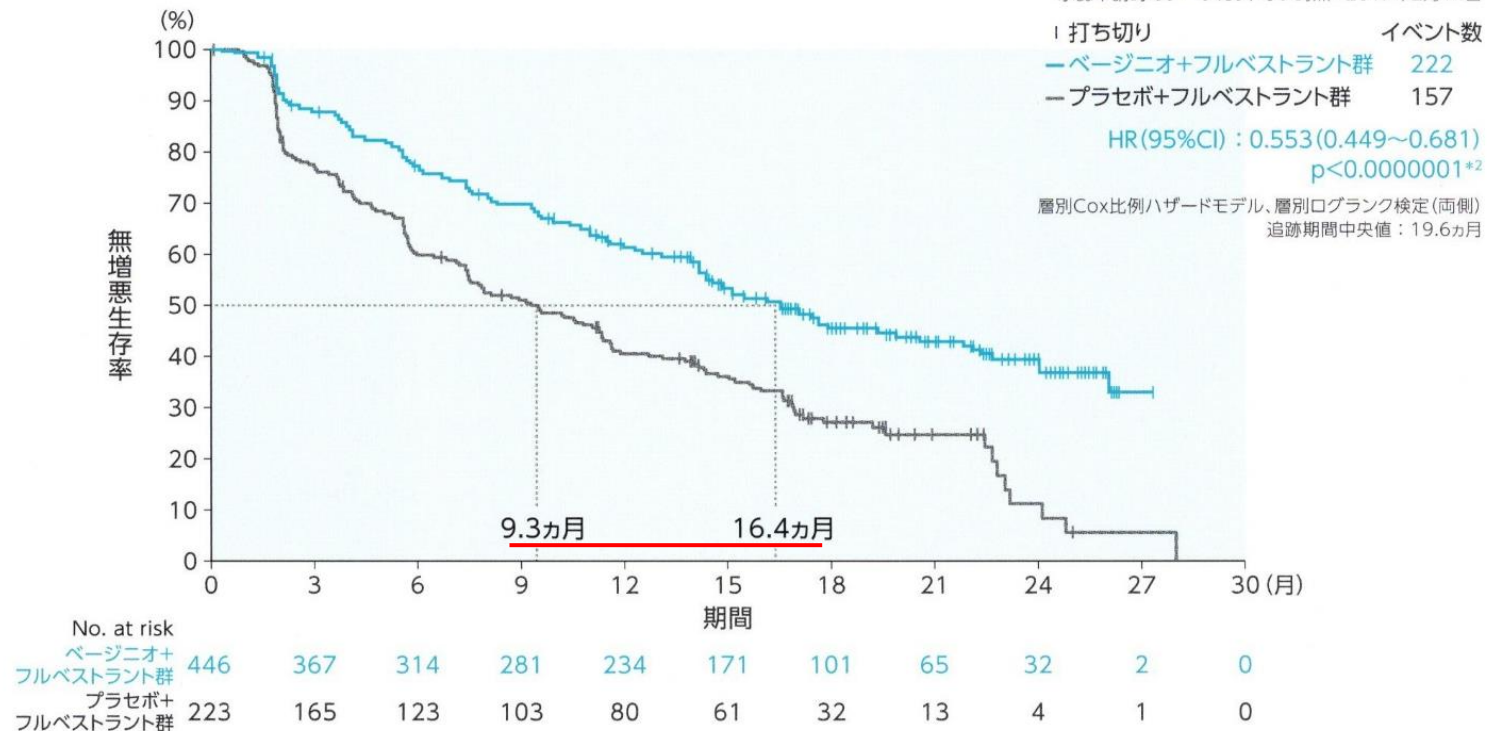
【副次評価項目】 全生存期間 (OS) [検証的解析項目]、安全性 等

ページニオ150mg^a1日2回投与
+
フルベストラント500mg (n=446)

プラセボ1日2回投与
+
フルベストラント500mg (n=223)

a: 試験開始時、ページニオの投与量は200mg(1日2回)であったが、治験薬を投与された最初の90例の盲検下安全性評価の結果、投与中断又は減量(主に第1サイクルでの下痢によるもの)を必要とする症例が認められたため、治験実施計画書を改訂し、以降新たに試験に組み入れられる患者のページニオの投与量を150mg(1日2回)に変更した。ページニオを200mg(1日2回)で投与中の患者は、150mg(1日2回)に減量した。(ページニオ200mgの投与症例数は121例、投与期間中央値は34日間)

■ PFS最終解析時点のカプランマイヤー曲線



層別因子: 転移部位(内臓転移/骨転移のみ/その他)及び内分泌療法に対する感受性(一次抵抗性/二次抵抗性)

社内資料: ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象としたフルベストラント併用による国際共同第Ⅲ相試験 (JPBL試験/MONARCH 2試験) (承認時評価資料)から引用

PALOMA-3(イブランス；セカンドライン)

主な登録基準

- HR陽性かつHER2陰性で閉経前/閉経周期期^{a)}又は閉経後の手術不能又は再発乳癌患者
 - 内分泌療法^{b)}による術後補助療法の治療中又は術後補助療法終了後12ヵ月以内に疾患進行を認めた患者
 - 過去に受けた進行・転移乳癌に対する内分泌療法^{c)}の治療中又は終了後1ヵ月以内に疾患進行を認めた患者
 - 測定可能病変又は骨病変のみを有する患者
 - 十分な臓器機能及び骨髓機能を有する患者
 - ECOG PS 0-1
 - a)ゴセレリン投与
 - b)閉経前/閉経周期期：タモキシフェン、閉経後：アロマターゼ阻害剤
 - c)閉経前/閉経周期期：内分泌療法、閉経後：アロマターゼ阻害剤
- (全体：n=521、日本人：n=35)

無作為化

2:1

イブランス+フルベストラント群^{d)}
(全体：n=347、日本人：n=27)

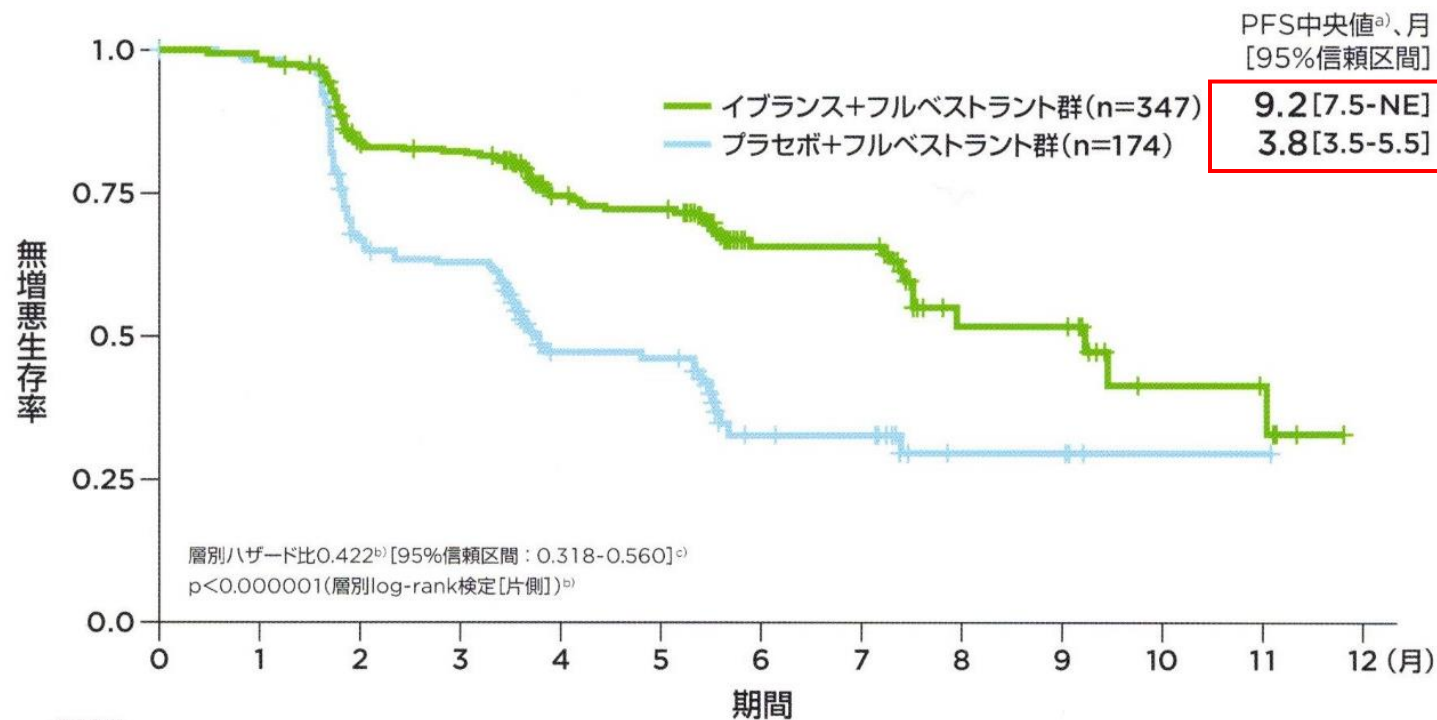
プラセボ+フルベストラント群^{d)}
(全体：n=174、日本人：n=8)

d)閉経前/閉経周期期ではゴセレリンを投与(皮下投与/28日)
層別因子：・内分泌療法に対する感受性(あり、なし)
・閉経状態(閉経前/閉経周期期、閉経後)
・内臓^{e)}転移(あり、なし)

※1 肺、肝臓、脳、胸膜及び腹膜
投与群間のクロスオーバーを不可とした。

●最終解析時点^{※1}

最終解析時点におけるPFS中央値は、イブランス+フルベストラント群9.2ヵ月、プラセボ+フルベストラント群3.8ヵ月でした。層別log-rank検定の結果、プラセボ+フルベストラント群に対するイブランス+フルベストラント群の優越性が検証されました(検証的解析結果)。



症例数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
イブランス+フルベストラント群	347	334	279	270	132	127	59	59	16	16	6	5	0
プラセボ+フルベストラント群	174	164	109	101	42	41	16	15	6	6	1	1	0

手術不能・再発乳癌 に対するCDK4/6阻害薬②

- ホルモン感受性陽性・HER2過剰発現のない乳癌で、
 - ★1次治療として（閉経後のみ）、
CDK4/6阻害薬+レトロゾール or アナストロゾール
 - ★2次治療として（閉経前なら+LH-RHアナログ）
CDK4/6阻害剤+フェソロデックス

CDK4/6阻害剤投与の実際

CDK4/6阻害剤はホルモン感受性陽性かつHER2 陰性乳癌患者の

- ・ 補助療法
- ・ 手術不能・再発乳癌に対する初期治療として
ホルモン療法と共に、2年以上投与されます。

特徴的な副作用として、

- ・ ベージニオの下痢（90％程度）、イブランスの好中球減少（1000/ml以下が65％）のように、頻度は高いものの投与開始後2か月程度で調節可能なものと、
- ・ 間質性肺炎のように頻度は少ない（2-3％）が、致死率の高い合併症があります。
- ・ また、CYP3Aで代謝されるため、併用薬にも注意が必要です。

薬剤投与の実際（イブランスの骨髄抑制対応）

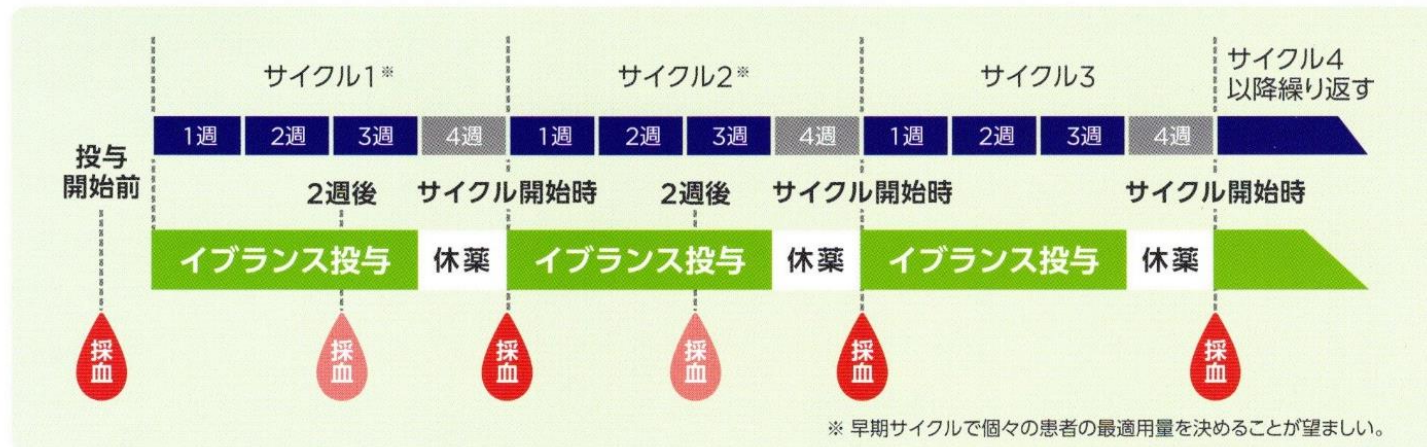
イブランス投与により、骨髄抑制があらわれることがあります。

- 本剤の**投与開始前**及び**投与中**は**定期的に血液検査***を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 患者の状態により本剤の投与量を**適宜減量**してください。（ただし、75mg/日未満に減量はしないでください）

※国内第Ⅱ相試験（A5481010試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-2試験、PALOMA-3試験）における、血液検査タイミングは以下の通りでした。

- ・ 本剤の投与開始から好中球減少症の初回発現までの期間の中央値は15日であり、最初のサイクル1、2における投与開始2週後（15日）の血液検査はグレード4の好中球減少症の発現を防ぐために重要と考えられます。
- ・ また最初のサイクル1、2において、好中球減少の程度と、グレード3以上の好中球減少症が発現した場合のグレード2以下への回復に要する期間などを評価し、3週間投与1週間休薬のスケジュール維持が可能な用量への調整を行うことが、その後の治療継続のために重要と考えられます。

<参考> 臨床試験（A5481010試験、PALOMA-2試験、PALOMA-3試験）における血液検査のタイミング



イブランス 好中球減少に対する用量調節及び投与スケジュールに関するガイド

薬剤投与の実際（ベージニオの下痢、肝機能障害対応）

