

特集

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんにおける CDK 4/6 阻害薬の位置づけ

中 野 正 吾*

内 容 紹 介

近年、ホルモン受容体陽性 HER2 (human epidermal growth factor receptor type 2) 陰性転移・再発乳がんの治療薬として、内分泌療法と併用されるサイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬 (CDK 4/6 阻害薬) が開発された。細胞周期を停止させることにより、抗腫瘍効果をもたらす分子標的薬である。国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の大規模第Ⅲ相試験により有効性、安全性が確認され、本邦においては 2017 年にパルボシクリブ、2018 年にアベマシクリブが承認を受けた。好中球減少症や下痢などにおいて Grade 3 以上の有害事象が認められるため、副作用のマネジメントが重要である。間質性肺疾患の出現にも注意を要する。エビデンスの程度、益と害のバランス、患者の希望などを勘定した上で、より早い段階で使用することが望ましい。

本稿では、CDK4/6 阻害薬の薬理作用および臨床的意義について述べるとともに、2020 年に WEB 改訂された乳癌診療ガイドラインをもとに、本邦における CDK4/6 阻害薬の位置づけについて概説する。

は じ め に

本邦において、乳がんは年々増加している。国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」によると、日本人女性の 9 人に 1 人が生涯で乳がん罹患するとされ、2020 年において、がん罹患数は 92,300 人、がん死亡数は 15,500 人と予測されている。乳がん薬物療法においては、ホルモン受容体、HER2、Ki-67 の発現の多寡により 5 つのサブタイプに分けられ、この分類に基づき薬剤が選択される。転移・再発乳がんにおいては、約 6 割がホルモン受容体陽性 HER2 陰性であるが、生命を脅かすような病態がない限り、化学療法と比較して副作用のより少ない内分泌療法から開始することが推奨されている。

近年、内分泌療法と併用される分子標的薬であるサイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬 (CDK 4/6 阻害薬) が開発された。大規模な臨床試験により有効性と安全性が示され、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんに対する治療戦略がここ数年で大きく様変わりした。乳癌診療ガイドライン 2018 年版が 2020 年 8 月に改訂された (乳癌診療ガイドライン 2020 年 WEB 改訂版) が、CDK4/6 阻害薬の位置づけが変更となった。我々、乳がん診療に携わるものとして大きな関心事のひとつであるため、今回のテーマとして取り上げた。

本稿では CDK4/6 阻害薬の薬理作用および臨床的意義、乳癌診療ガイドラインをもとに本邦における CDK4/6 阻害薬の位置づけについて概説する。

— Key words —

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳がん、CDK 4/6 阻害薬、パルボシクリブ、アベマシクリブ

* Shogo Nakano : 愛知医科大学乳腺・内分泌外科

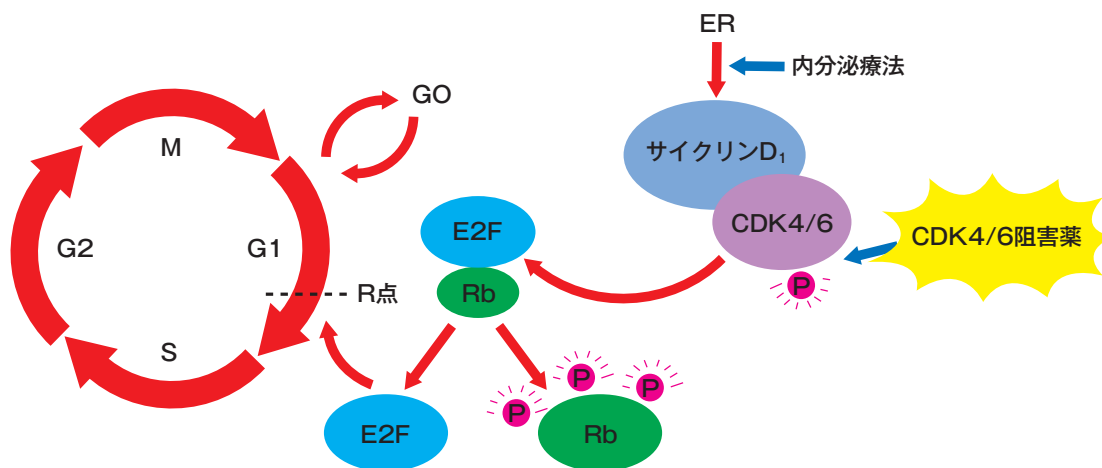


図1 細胞周期調節機構とCDK4/6阻害薬と内分泌療法の作用点

I. 細胞周期, チェックポイント機構

細胞周期は細胞分裂期(M期)と、間期であるDNA複製期(S期), G1期, G2期の4相と、可逆的に細胞周期を終了したG0期より成る。細胞周期の過程で何らかの異常を感知すると、細胞周期を停止するチェックポイント機構により制御される。特に、G1期からS期移行のG1/Sチェックポイントは制限点(restriction point: R点)として知られており、細胞周期の律速段階である¹⁾。このため生体内の多くの細胞はG1期に留まり、何らかのDNA損傷があれば、DNAの修復完了を待ってS期に進む。R点における細胞周期の進行においては、サイクリンD, CDK4/6活性, retinoblastoma tumor suppressor protein (Rb), 転写因子E2Fが関与する(図1)。

CDK4/6はサイクリンDと複合体を形成し、腫瘍増殖抑制因子であるRbのリン酸化により転写因子E2Fを活性化させ、G1期からS期への進行に必要な遺伝子群の転写を開始させる²⁾。多くのがん腫において、サイクリンD-CDK4/6-Rbを含む経路の異常が認められ、増殖シグナルに依存せずに細胞分裂が進むことがわかっている。

Estrogen receptor (ER)シグナルは、サイクリンD1遺伝子の転写を活性化する。ER陽性乳がんにおいては約20%でサイクリンD1遺伝子増殖がみられ、約50%でサイクリンD1蛋白の高発現が認められる³⁾。またサイクリンD1は、ER転写を活性することで、ER陽性乳がんのサイクリンD1依存性が高まることが知られている⁴⁾。

II. CDK4/6阻害薬

CDK4/6阻害薬は、アデノシン三リン酸(ATP)とサイクリンD-CDK4/6複合体との結合を競合的に阻害し、Rbのリン酸化を強力に阻害することで、細胞周期をG1期で停止させる。ER陽性乳がん細胞を用いた*in vitro*およびモデル動物を用いた*in vivo*試験において、CDK4/6阻害薬のサイクリンD-CDK4/6複合体に対する高い選択性および抗腫瘍効果が示され^{5~7)}、これまでにパルボシクリブ、アベマシクリブ、ribociclib(国内未承認)が開発された。

本邦においてパルボシクリブは、2017年9月にホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能、または再発乳がんに対する内分泌療法との併用として承認された。内分泌療法との併用下で、1回125mgを1日1回経口投与とし、3週間服用し、1週間休薬をくり返す。

アベマシクリブは、2018年9月にパルボシクリブと同様の効能・効果として承認された。こちらも内分泌療法との併用下で、1回150mgを1日2回、連日経口投与する。いずれの薬剤も、投与開始2カ月間は2週間ごとに採血、問診を行い、副作用の状況を見て休薬、減量を行う。

III. CDK4/6阻害薬の臨床成績

パルボシクリブ、アベマシクリブにおいては、ホルモン受容体陽性HER2陰性進行乳がんの患者を対象に、4つの国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の大規模第Ⅲ相試験が行われた。いずれもプライマリーエンドポイントである無増悪生存期間(PFS)の15

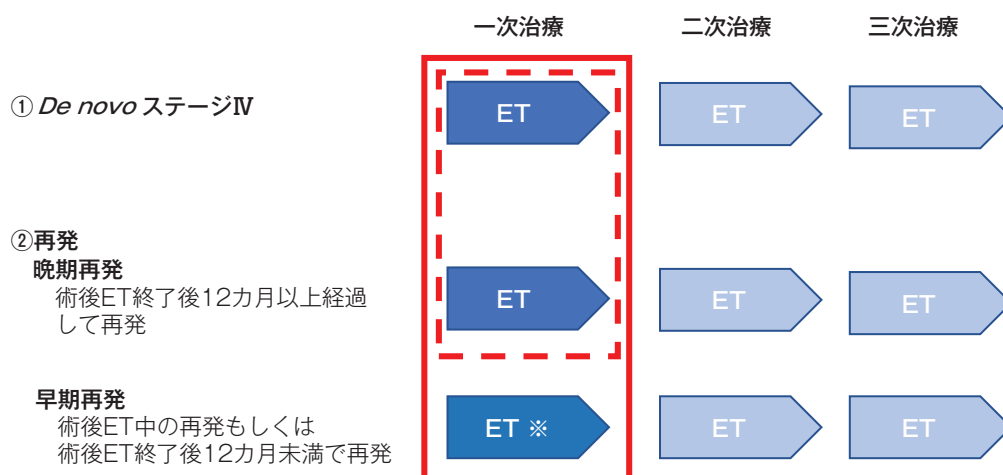


図2 臨床試験に登録された CDK 4/6 阻害薬＋アロマトラーゼ阻害薬の治療ライン

実線：PALOMA-2 試験，点線：MONARCH 3 試験

※非ステロイド性アロマトラーゼ阻害薬の投与歴のある症例は除外

ET：endocrine therapy

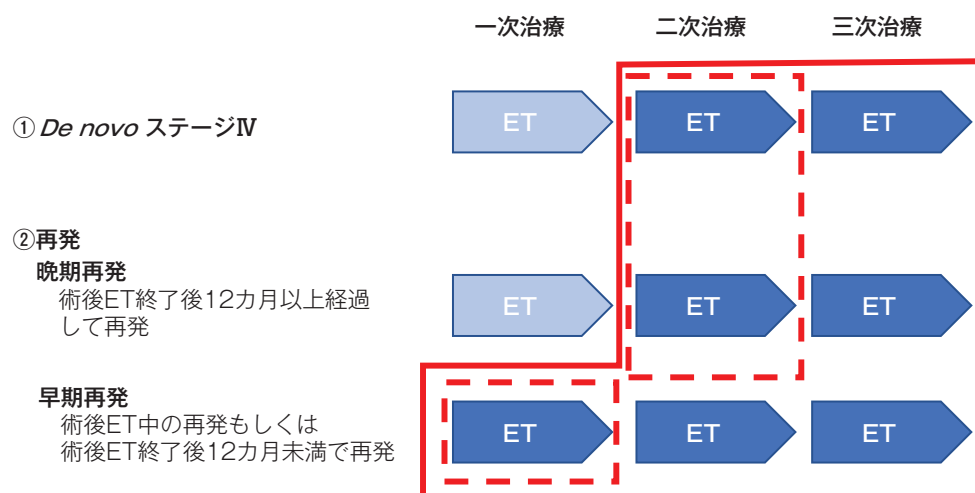


図3 臨床試験に登録された CDK 4/6 阻害薬＋フルベストラントの治療ライン

実線：PALOMA-3 試験，点線：MONARCH 2 試験

閉経前・閉経周囲期患者には，LHRH 作用薬を併用

～2 倍以上の延長効果を示した(図2, 3)。

1. PALOMA-2 試験

666 例の全身抗がん療法歴のない閉経後進行乳がん患者が，パルボシクリブ＋レトロゾール併用投与群と，プラセボ＋レトロゾール併用投与群に 2：1 で無作為に割り付けられた。PFS の中央値はパルボシクリブ＋レトロゾール投与群で 27.6 カ月，プラセボ＋レトロゾール投与群で 14.5 カ月であり，ハザード比は 0.563 ($p<0.0001$)であった⁸⁾。

2. PALOMA-3 試験

521 例の内分泌療法抵抗性の進行乳がん患者が，パルボシクリブ＋フルベストラント併用投与群と，プラ

セボ＋フルベストラント併用投与群に 2：1 で割り付けられた。閉経前・閉経周囲期患者(全体の 21%)には LHRH 作動薬が投与された。化学療法が 1 レジメン，内分泌療法が 2 ライン以上も許容された。PFS の中央値はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 9.5 カ月，プラセボ＋フルベストラント投与群で 4.6 カ月であり，ハザード比は 0.46 ($p<0.0001$)であった⁹⁾。全生存期間(OS)はパルボシクリブ＋フルベストラント投与群で 34.9 カ月，プラセボ＋フルベストラント投与群で 28.0 カ月であった。ハザード比は 0.81 ($p=0.09$)と，プラセボ群に対しパルボシクリブ群に OS の延長がみられたが，統計学的には有意差を示す

表 1 CDK4/6 阻害薬の有害事象

試験名	好中球減少		貧血		下痢		疲労		悪心	
	全 Grade (%)	Grade3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade3 以上 (%)
PALOMA-2 (文献 8)	79.5	66.4	24.1	1.8	26.1	1.4	37.4	1.8	35.1	0.2
PALOMA-3 (文献 9)	81.0	65.0	28.0	3.0	21.0	0	39.0	2.0	32.0	0
MONARCH 2 (文献 11)	46.0	26.5	29.0	7.2	86.4	13.4	39.9	2.7	45.1	2.7
MONARCH 3 (文献 14)	43.7	23.8	31.5	7.0	82.3	9.5	41.3	1.8	41.3	1.2

ことはできなかった¹⁰⁾。

3. MONARCH 2 試験

669 例の内分泌療法抵抗性の進行乳がん患者が、アベマシクリブ+フルベストラント併用投与群とプラセボ+フルベストラント併用投与群に 2:1 で割り付けられた。閉経前・閉経周囲期患者(全体の 16%)には LHRH 作動薬が投与された。化学療法や 2 ライン以上の内分泌療法は許容されていない。PFS の中央値はアベマシクリブ+フルベストラント投与群で 16.4 カ月、プラセボ+フルベストラント投与群で 9.3 カ月、ハザード比は 0.553 ($p<0.001$)であった¹¹⁾。

またその後、事前に規定された OS の中間解析の結果、アベマシクリブ+フルベストラント投与群で 46.7 カ月、プラセボ+フルベストラント投与群で 37.3 カ月、ハザード比は 0.757 ($p=0.01$)と、アベマシクリブ群が有意に OS を延長させることが示された¹²⁾。

4. MONARCH 3 試験

493 例の全身抗がん療法歴のない進行乳がん患者が、アベマシクリブ+レトロゾールまたはアナストロゾール(非ステロイド性アロマターゼ阻害薬)併用投与群と、プラセボ+非ステロイド性アロマターゼ阻害薬併用投与群に 2:1 で無作為に割り付けられた。PFS の中央値はアベマシクリブ+非ステロイド性アロマターゼ阻害薬投与群で 28.1 カ月、プラセボ+非ステロイド性アロマターゼ阻害薬投与群で 14.7 カ月、ハザード比は 0.54 ($p=0.000002$)であった^{13,14)}。

IV. 副作用

主な副作用は、パルボシクリブでは好中球減少症、貧血、アベマシクリブでは下痢、好中球減少症、貧血、肝障害などである(表 1)。アベマシクリブに関する下痢については、ロペラミドなどの止瀉薬にて多くは管

理可能である。発現時期の中央値は初回投与から約 1 週間であるため、投与開始時に、下痢の発症について十分な説明を行っておくことが大切である。

重篤な間質性肺疾患が報告されている。アベマシクリブにおいては、2019 年 5 月 17 日に安全性速報が発出され、添付文書の警告の欄に、間質性肺炎に関する記載が追記された。またパルボシクリブにおいては、2019 年 7 月 9 日に添付文書に同様の記載が追記された。CDK4/6 阻害薬投与前に、間質性肺疾患および既往歴の有無、胸部 CT にて間質性肺炎の病歴の有無、薬剤性肺障害のリスク因子の有無を確認しておき、呼吸困難、咳嗽、発熱などの初期症状を確認した場合は投与を中止して、胸部 CT 検査や呼吸器内科へのコンサルトが必要である。

V. 本邦での閉経後ホルモン感受性陽性転移・再発乳がん薬物療法における CDK 4/6 阻害薬の位置づけ

閉経後ホルモン感受性陽性転移性乳がんの一次治療としては、従来よりアロマターゼ阻害薬が推奨されていた。Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、2018 年に乳癌診療ガイドラインが改訂された¹⁵⁾。「益」と「害」を重みづけした上で「推奨とその強さ」を決定し、推奨決定会議の参加者の投票にて、推奨文に合意率を記載するという手法が新たに取り入れられた。

同時期に本邦で CDK4/6 阻害薬が承認され、「クリニカルクエスチョン(CQ) 15. 閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳がんに対する一次内分泌療法として何が推奨されるか?」に対し、アロマターゼ阻害薬単剤に加え、アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用療法、フルベストラント 500mg 単剤が推奨された。いずれも「推奨の強さ: 1 (行うことを強く推奨する)」

として、3者が並列に記載された。2019年追補版において、CDK4/6阻害薬として、パルボシクリブに加え、アベマシクリブが新たに付け加えられた。一方、推奨の強さについて変更はなかった¹⁶⁾。

「CQ16. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんに対する二次内分泌療法として何が推奨されるか？」に対し、アロマターゼ阻害薬抵抗性の場合にはフルベストラントと CDK4/6 阻害薬の併用療法、フルベストラント 500mg 単剤が「推奨の強さ：1（行うことを強く推奨する）」として、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬耐性の場合にはエキセメスタンとエベロリムスの併用療法もしくはエキセメスタン単剤ならびにタモキシフェンまたはトレミフェンの投与が「推奨の強さ：2（行うことを弱く推奨する）」として推奨された。タモキシフェン抵抗性の場合にはアロマターゼ阻害薬が「推奨の強さ：1（行うことを強く推奨する）」として推奨された。

2018年版の第3回目の改訂(2020年WEB改訂版)¹⁷⁾において、CQ15, CQ16の推奨が変更された。

「CQ15. 閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳がんに対する一次内分泌療法として何が推奨されるか？」においては、アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用療法が「推奨の強さ：1（行うことを強く推奨する）」、フルベストラント 500mg 単剤およびアロマターゼ阻害薬単剤がそれぞれ「推奨の強さ：2（行うことを弱く推奨する）」となった。エビデンスの程度、益と害のバランス、患者希望などが勘案され、アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬併用療法が、他の2者に比べ高く推奨されることとなった(非ステロイド性アロマターゼ阻害薬服用中の早期再発は除く)¹⁸⁾。骨転移単独症例や高齢者においても CDK4/6 阻害薬併用の有用性は示されているが、有効な効果予測バイオマーカーが存在しない現在、治療の選択においては、今後の検討課題ともされる¹⁹⁾。

「CQ16. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんの一次療法としてアロマターゼ阻害薬を使用したときの二次内分泌療法として何が推奨されるか？」については、フルベストラントと CDK4/6 阻害薬併用療法が「推奨の強さ：1（行うことを強く推奨する）」、フルベストラント 500mg 単剤が「推奨の強さ：2（行うことを弱く推奨する）」となった²⁰⁾。一次内分泌療法として、アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用を行った場合、またはフルベストラント 500mg 単剤療法を施行した場合の二次内分泌療法に関する臨床試験データは乏しく、最適な治療法は確立

していない。また、CDK4/6 阻害薬投与後の CDK4/6 阻害薬の再投与を指示するデータは存在せず、耐性機序を考慮した臨床試験が進行中である。フューチャークエスチョン(FQ20)で取り上げられている²¹⁾。

おわりに

CDK4/6 阻害薬の出現により、ホルモン感受性陽性 HER2 陰性転移性乳がんに対する治療戦略は大きく変化した。PFSの改善が期待できる画期的で有効な治療選択肢である。今後、効果予測におけるバイオマーカーや耐性獲得の機序の解明において、さらなる研究が望まれる。

利益相反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) Blagosklonny MV, et al : The restriction point of the cell cycle. *Cell Cycle* 2002 ; **1**(2) : 103-110.
- 2) Ortega S, et al : Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002 ; **1602**(1) : 73-87.
- 3) Barnes DM, et al : Cyclin D1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ; **52**(1-3) : 1-15.
- 4) Musgrove EA, et al : Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer* 2011 ; **11**(8) : 558-572.
- 5) Finn RS, et al : PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines *in vitro*. *Breast Cancer Res* 2009 ; **11**(5) : R77.
- 6) Warenius HM, et al : Selective anticancer activity of a hexapeptide with sequence homology to a non-kinase domain of Cyclin Dependent Kinase 4. *Mol Cancer* 2011 ; **10** : 72.
- 7) Wardell SE, et al : Efficacy of SERD/SERM hybrid-CDK4/6 inhibitor combinations in models of endocrine therapy-resistant breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015 ; **21**(22) : 5121-5130.
- 8) Rugo HS, et al : Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019 ; **174**(3) : 719-729.
- 9) Cristofanilli M, et al : Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3) : final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016 ; **17**(4) : 425-439.
- 10) Turner NC, et al : Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018 ; **379**(20) : 1926-1936.
- 11) Sledge GW Jr, et al : MONARCH 2 : Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR⁺/HER2⁻

- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017 ; **35**(25) : 2875-2884.
- 12) Sledge GW, et al : The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2 : a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019 ; **6**(1) : 116-124.
- 13) Goetz MP, et al : MONARCH 3 : Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017 ; **35**(32) : 3638-3646.
- 14) Johnston S, et al : MONARCH 3 final PFS : a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019 ; **5** : 5.
- 15) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン① 治療編 2018 年版. 金原出版, 東京. 2018.
- 16) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン 2018 年版 [追補 2019]. 金原出版, 東京. 2019.
- 17) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン WEB 版 薬物療法 CQ15. 閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法として, 何が推奨されるか? <http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-cq-15/>
- 18) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン WEB 版 CQ15. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法として, 何が推奨されるか? <http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-cq-15/>
- 19) Spring LM, et al : Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer : past, present, and future. *Lancet* 2020 ; **395** (3) : 817-827.
- 20) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン WEB 版 CQ16. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌の一次療法としてアロマターゼ阻害薬単剤を使用したときの二次内分泌療法として, 何が推奨されるか? <http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-cq-16/>
- 21) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン WEB 版 FQ20. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌の二次内分泌療法として何が推奨されるか? (一次内分泌療法として, アロマターゼ阻害薬単剤を行った場合は CQ16 参照). <http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-fq-20/>