

## ホルモンレセプター陽性乳がん治療の最近の話題

### -CDK4/6 阻害薬-

(文責：乳腺外科 鈴木栄治)

はじめに

エストロゲンレセプター陽性 HER2 陰性で規定されるルミナルタイプ乳癌は全浸潤性乳癌の約70%に認められる。ルミナルタイプ乳癌は、術後補助ホルモン療法によりその再発リスクが約40%軽減される一方で、一定の割合で再発をきたす。また、ホルモン療法は転移性ルミナルタイプ乳癌の初期治療としてその有効性が確認されているがその効果持続期間は限定的でいずれ治療抵抗性となる。

ホルモン療法における治療抵抗性のメカニズムについては、初期の研究結果によると、受容体型チロシンキナーゼシグナル活性の増強が関与すると考えられ、ゲフィチニブのER-HER2クロストークの排除によるホルモン療法耐性の解除への期待がなされた。しかしその仮説を検証する臨床試験において、ゲフィチニブなどの受容体型チロシンキナーゼ阻害剤のホルモン療法との併用の効果は認められず、仮説は否定される形となった。その後の研究により、*ESR1*遺伝子の変異やmTORシグナル活性の増強さらには、サイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK4/6)活性[7, 8]がルミナルタイプ乳癌におけるホルモン療法抵抗性のメカニズムの一つであると確認されてきた。

最近米国FDAにおいて複数のCDK4/6阻害薬が承認されており、本邦においても今後臨床上重要な役割を担うようになる。今回、ルミナルタイプ乳癌における治療戦略の新たな役割としてのCDK4/6阻害薬の基礎的背景、臨床的意義について述べる。

細胞周期

細胞周期は典型的には細胞分裂までのG1, S, G2及びM期の4相の事象からなる。可逆的に細胞周期を終了した細胞は静止状態G0期に入る。最初のギャップ期(G1期)は適切にDNA合成が制御されるためのメカニズムが確実に働くように機能する。状況によって、適切にDNA複製が行われているかを確認するためにG1期は遅らせることができる(G1 arrest)。機能的にはCDKがこのチェックポイントの役割を果たしている。G1期についてDNAの完全な複製を促進する合成期(S期)が続く。DNA複製が完成されたのちG2期に入り、不適切なDNA複製が生じた場合、細胞は有糸分裂(M期)に入る前にDNA損傷チェックポイントを介して停止する(G2 arrest)。M期において細胞分裂が行われると各娘細胞は新しいサイクルのG1期に入る。

細胞周期はその進行を監視・調節する一連のチェックポイント機構によって制御されている。増殖中の細胞はG1及びG2期におけるチェックポイント要件が満たされなければ細胞周期を進めることはできない(G1, G2 arrest)。G1/S期移行は、retinoblastoma(Rb)の過剰リン酸化によって特徴づけられ、有糸分裂および抗有糸分裂細胞外シグナルの微妙なバランスによって制御される制限点(R点)として知られる律速段階である。今回取り上げるCDK4/6阻害薬の目的は、このG1チェックポイントにおける重要な役割を担う因子であるサイクリンD、CDK、Rb-E2F経路の制御である。

## 乳癌とCDK4/6

細胞周期の調節不全は、生物学的に悪性とされる癌の特徴の一つである無秩序な細胞増殖をもたらす。サイクリンD1、CDK4/6、及びRb(*RB*遺伝子によってコードされる)を含む経路は、細胞増殖にとって重要であり、この経路の調節不全は乳癌においてしばしば認められる。CDK4/6はサイクリンD1及び他のD型サイクリンによって細胞周期の早期に活性化され、G1制限点(R点)を通過する細胞周期の進行を促進する。活性化されたサイクリン-CDK複合体は、癌抑制因子であるRbをリン酸化により不活性化し、転写活性化因子E2Fの放出を誘導する。E2Fは、その強制的な活性化だけでも細胞周期を回すことができると言われており、細胞周期制御の中心となる転写因子である。

ルミナルタイプ乳癌において、*CCND1*遺伝子(サイクリンD1をコードする)の増幅に部分的に起因してサイクリンD1は過剰発現される。過剰発現されたサイクリンD1はCDK4/6の活性化を強く誘導する。ルミナルタイプ乳癌細胞株並びにゼノグラフトモデル双方での実験において、CDK4/6阻害により細胞増殖を減弱させることが示されている一方で、トリプルネガティブ乳癌細胞においてはその細胞増殖抑制効果は限定的である。また、E2Fの活性化因子であるCDK4/6は、*in vitro*で誘導されるエストロゲン非依存性乳癌細胞増殖において重要な分子であることが示されている。これらのデータは乳癌、なかでもルミナルタイプ乳癌においてCDK4/6の阻害効果を検証する意義を示すものとなり得る。

## CDK4/6阻害薬の臨床的評価(表)

### 転移進行乳癌

#### パルボシクリブ

PALOMA-1試験において、165例のホルモンレセプター陽性転移性乳癌患者が、ファーストライン治療として無作為にレトロゾール単独あるいはパルボシクリブとの併用群に割り付けられた。レトロゾール単独群と比較してパルボシクリブとレトロゾールの併用群では主要評価項目であるPFSの有意な改善が認められた(10.2ヶ月 v 20.2ヶ月; ハザード比 0.488)。この結果に基づいて2015

年にFDAは、ホルモンレセプター陽性HER2陰性進行乳癌のレトロゾールとの併用におけるパルボシクリブの使用を迅速承認した。

ついで、PALOMA-1試験はよりサイズの大きいプラセボコントロール無作為化第III相試験PALOMA-2試験によって検証された。PALOMA-2試験では、666例の閉経後ホルモンレセプター陽性HER2陰性転移性乳癌患者が、ファーストライン治療としてレトロゾール+プラセボあるいはレトロゾール+パルボシクリブとの併用群に無作為に割り付けられた。レトロゾール+プラセボ群と比較してレトロゾール+パルボシクリブ群はPFSにおいて有意な改善を示した(14.5ヶ月 v 24.8ヶ月; ハザード比0.58)。

さらにPALOMA-3試験ではパルボシクリブの転移・進行乳癌におけるセカンドライン治療としての意義を検証することを目的に、ホルモン療法既治療転移・進行性ホルモンレセプター陽性HER2陰性乳癌521例がフルベストラント+プラセボあるいはフルベストラント+パルボシクリブとの併用群に無作為に割り付けられた。フルベストラント+プラセボ群と比較してフルベストラント+パルボシクリブ群はPFSにおいて有意な改善を示した(4.6ヶ月 v 9.5ヶ月; ハザード比0.46, 95% CI, 0.36 to 0.59)。この結果に基づいて2016年に、ホルモンレセプター陽性HER2陰性転移性乳癌に対するセカンドライン治療としてのフルベストラントとの併用におけるパルボシクリブの使用がFDAにより承認された。

#### リボシクリブ

MONALEESA-2試験において、668例の閉経後ホルモンレセプター陽性HER2陰性転移性乳癌患者が、ファーストライン治療としてレトロゾール+プラセボあるいはレトロゾール+リボシクリブとの併用群に無作為に割り付けられた。レトロゾール+リボシクリブ群では報告時24ヶ月を超えてmedian PFSに到達していなかったが、レトロゾール+プラセボ群の14.7ヶ月と比較して有意に延長していた(ハザード比0.56, 95% CI, 0.43-0.72)。この結果に基づき、2017年、閉経後ホルモン受容体陽性HER2陰性の進行または転移乳癌に対し、ファーストライン治療としてアロマターゼ阻害剤との併用におけるリボシクリブの使用がFDAにより承認された。

#### アベマシクリブ

アベマシクリブの安全性と有効性は、第II相試験MONARCH1試験で評価された。ホルモンレセプター陽性HER2陰性でホルモン療法に抵抗性の局所進行性あるいは転移性乳癌患者132例を対象にアベマシクリブが投与された。median PFSは6ヶ月で下痢などの毒性は許容範囲内であった。

また、第III相試験MONARCH2試験において、ホルモン療法セカンドライン治療として、669例の閉経後ホルモンレセプター陽性HER2陰性進行性乳癌患者がフルベストラント+プラセボあるいはフルベストラント+アベマシクリブとの併用群に無作為に割り付けられた。フルベストラント+プラ

セボ群と比較してフルベストラント+アベマシクリブ群はPFSにおいて有意な改善を示した(9.3ヶ月 v 16.4ヶ月; ハザード比0.553, 95% CI, 0.449 to 0.681)。

## 安全性

無症候性好中球減少症はパルボシクリブとリボシクリブの主な有害作用である。PALOMA-3試験では9-62%の患者でグレードIIIまたはIVの好中球減少を示したが、感染を併発することはない、また発熱性好中球減少症の増加は認められなかった。好中球減少のメカニズムは化学療法のものであるとは異なる可能性が指摘されている。アベマシクリブでは対照的に好中球減少は少なく、下痢や倦怠感が多く認められる。この有害作用における薬剤間の差異については現在のところ不明である。

## 今後について

ホルモンレセプター陽性乳癌に対する術前化学療法により病理学的完全奏効が得られない症例の予後改善への取り組みは重要な課題となっている。

PENELOPE試験(NCT01864746)は、ホルモンレセプター陽性HER2陰性原発性乳癌に対して術前化学療法後手術組織において浸潤性病変の遺残が認められCPS-EGスコアが高い症例に対して標準ホルモン療法に加えてパルボシクリブ投与群とプラセボ群との間でinvasive disease free survival (iDFS)を比較する第III相試験である。1250例の組み入れが予定されており、2020年頃の結果報告が期待される。

EarLEE-1試験(NCT03078751)では、術後補助療法におけるCDK4/6阻害薬の役割について検証される。この試験は、ハイリスクホルモンレセプター陽性HER2陰性乳癌に対して標準的ホルモン療法にリボシクリブ或いはプラセボ投与によるiDFSへの影響を比較する第III相試験である。

PALLAS試験(NCT02513394)においては、標準的ホルモン療法に2年のパルボシクリブ投与が与える影響をiDFSで評価する。この試験では乳癌組織のゲノム的評価による様々なトランスレーショナル研究が含まれている。補助療法におけるパルボシクリブ治療において、治療対象患者選別の判断を行う上で重要な知見を示すことが期待される。

今後、CDK4/6阻害薬はホルモンレセプター陽性HER2陰性乳癌治療において重要な標準治療となっていくことが予想され、基礎的背景をもとにしたバイオマーカー研究のさらなる進展がますます重要になるものと思われる。

試験	レジメン	治療 ライン	試験 フェーズ	n	PFS(月) ホルモン療法	PFS(月) +CDK4/6阻害	ハザード比 (95% CI)
PALOMA-1	LET LET+Palbo	1 <sup>st</sup>	II	165	10.2	20.2	0.488 (0.319 to 0.748)
PALOMA-2	LET LET+Palbo	1 <sup>st</sup>	III	666	14.5	24.8	0.58 (0.46 to 0.72)
PALOMA-3	Flu Flu+Palbo	2 <sup>nd</sup>	III	521	4.6	9.5	0.46 (0.36 to 0.59)
MONALEESA-2	LET LET+Ribo	1 <sup>st</sup>	III	668	14.7	24<	0.56 (0.43 to 0.72)
MONARCH-1	Abema	2 <sup>nd</sup> ≤	II	132		6.0	
MONARCH-2	Flu Flu+Abema	2 <sup>nd</sup>	III	669	9.3	16.4	0.553 (0.449 to 0.681)