

プレスリリース

2015年12月18日 23:55 (SGT) まで公開禁止

内分泌療法耐性乳がんのアジア人女性に
併用療法が有効*PALOMA3 試験のアジア人患者で有望な結果を認める*

シンガポール/ルガノ - 世界規模の PALOMA3 臨床試験に参加した日本人および韓国人患者から収集したデータは、パルボシクリブ (palbociclib) とフルベストラント (fulvestrant) の併用が、ホルモン受容体陽性 (HR+) および HER2 陰性 (HER2-) の進行性乳がん女性の内分泌療法耐性を克服する有効な治療法である証拠をもたらした。アジア人集団における併用療法の有効性および安全性の分析内容は、(1) シンガポールで初めて開催される **ESMO Asia 2015 Congress** において発表され、その分析結果は、今年すでに報告された全患者 (アジア人及び非アジア人) のものを踏まえている。

内分泌療法に対する耐性は、進行性乳がん患者の治療をより困難にさせることから、臨床で大きな問題となっている。ホルモン療法は、一般的に耐受性が良く、投与しやすい乳がん治療法のひとつであり、腫瘍内にホルモン受容体 (HR) を発現した患者、特に HR+/HER2-サブグループにおいて有効であることが認められている。患者にとっての理想的な治療法とは、その病気が反応もしくは変化を認めるまで、内分泌療法を順次行っていくことである。「しかし、やはり、進行性乳がん患者のほぼすべてにおいて、第一選択されたホルモン薬の投与後から中央値 10 か月で耐性が生じており、第 2 選択もしくは第 3 選択されたホルモン薬投与後では、より短い中位時間で耐性が生じました。その結果、より毒性の強い化学療法に切り替えざるを得ませんでした」と、研究著者のひとりであり、国立がんセンター乳がんセンター (Center for Breast Cancer at the National Cancer Center) の Jungsil Ro 博士は述べた。

パルボシクリブは、細胞増殖および細胞分裂を阻害する CDK4/6 増殖信号の経口選択的阻害剤である。HR+乳がん細胞株において活性が高く、異なる内分泌療法との併用で相乗効果がある。

PALOMA3 試験は、内分泌療法の前治療中に進行した HR+/HER2-進行性乳がんを有する閉経前後の女性での、パルボシクリブおよびフルベストラント併用の安全性と有効性を評価するものであった。2015年3月までに無作為に選出した韓国および日本のアジア人患者 105 人のうち、74 人にパルボシクリブとフルベストラントが投与され、31 人に偽薬とフルベストラントが投与された。「この研究から、閉経後の女性については、無増悪生存期間が 2 倍以上という明らかに良い結果を得ることができました。パルボシクリブ投与では、特に血液毒性の有害事象が増え、患者は苦しみましたが、それは容易に管理することができました。閉経前女性については、確定的結論を

出すには数が非常に少ないのですが、予後は閉経後女性のものと同じくらい期待できるものです」と Ro 博士は述べた。

アジア人患者を含む本分析は、パルボシクリブとフルベストラント併用が有望な治療的手段であることを見事に裏付けている。「アジア人患者の無増悪生存期間の中央値は、合剤までには及ばなかったものの、この集団において妥当な治療選択肢です」と ESMO スポークスマンで Institut de Cancérologie Gustave Roussy (フランス・ヴィルジュイフ) の Fabrice André 博士は述べた。

「パルボシクリブは、わずかな毒性で臨床的活性を示しています。アジア人集団と非アジア人集団の毒性プロフィールの違いは実に興味深いのですが、非アジア人患者とアジア人患者の違いに関する報告がないため、今回の研究では明確に説明することは難しいでしょう」

ホルモン薬単体よりもこの薬剤併用が優れていることをさらに裏付けるためには、生存期間のより長期的な追跡が必要である、と Ro 博士は述べている。「今のところ、HR+/HER2-乳がんのサブタイプ以外に、フルベストラントやパルボシクリブが有効な患者を選択するための効果予測バイオマーカーはありません。また、パルボシクリブを用いた第一選択ホルモン療法試験で、薬剤の有効性を証明する結果が他にもあるかどうかを確認する必要がありますが、こうした結果を得るにはもっと時間が必要です」

本研究には関与していないが、ESMO スポークスマンで Jules Bordet Institute の Br.E.A.S.T. Data Centre (ベルギー・ブリュッセル) 医長である Evandro de Azambuja 博士は、今回の結果に対するコメントの中で次のように述べた。「CDK4/6 の標的化は、内分泌療法耐性に対する非常に有望な選択肢の代表的なものです。内分泌療法の耐性メカニズムは、このほかに、チロシンキナーゼ信号伝達の活性化や PI3 キナーゼ哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mTOR) 信号伝達の上方制御、そして ESR1 変異があります」

第 2 相 PALOMA-2 試験の目覚ましい結果を踏まえ、パルボシクリブと内分泌療法の併用は、アメリカ食品医薬品局 (FDA) によって承認されている。「こうした結果は、アジア諸国での併用療法の登録においても役立つはずです」と同博士は述べた。

-終-

編集者への注意事項

免責事項

本プレスリリースに含まれる情報は、抄録作成者によって提供されたもので、研究内容に基づいています。ESMOの視点から伝える必要はありません。

Reference

- (1) Abstract 530_PR, Efficacy and safety of palbociclib plus fulvestrant in Asian women with hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor-2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) that progressed on prior endocrine therapy (ET) J. Ro, S.-A. Im, N. Masuda, Y.-H. Im, K. Inoue, Y. Rai, R. Nakamura, J.H. Kim, K. Zhang, C. Giorgetti, P. Schnell, C. Huang Bartlett, H. Iwata, will be presented during Breast Cancer session on Saturday 19th December, h. 16:30

Abstract will be available online on 18th December 2015, 23:55 hours (SGT)

<https://cslide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/itinerary/5225>

About the European Society for Medical Oncology

欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology : ESMO) について

ESMO は、世界中のがん患者の予後改善を重要な目的に掲げている、腫瘍内科学の有力な専門組織です。腫瘍学の教育や情報発信を行っている組織であり、当学会の会員が日々進化し続けている環境において治療法の開発を進めていけるよう支援するために尽力しています。

1975年に設立した ESMO は、欧州に拠点を持ちながらも世界中の腫瘍学専門家を受け入れており、グローバルに活動しています。多種多様な専門知識や経験を持つ専門家が集まり、腫瘍学分野を包括する専門家としての意見を発信しています。

当学会の教育及び情報ソースは、腫瘍内科学の見地から総合的かつ専門的なアプローチでがん治療を行うことをサポートしています。国や専門分野を問わず、がん治療の壁を取り去り、世界中で腫瘍学に関する私たちの使命を遂行する道を模索しています。

ESMO コミュニティには、130 か国以上から 12,000 人以上の腫瘍学専門家が集まっています。40年に渡る実績と約 500 人の専門会員で構成される ESMO は、腫瘍学コミュニティや会員に下記のサービスを提供しています：

- 大学院生・研究員対象の腫瘍学教育や研修
- 次世代の腫瘍学者向けのキャリアアップ研修やリーダーシップ研修
- 専門知識やスキル、成功事例を共有し、最先端の科学的知見について学び、関連分野の研究者とのネットワークを作るための国際学会やワークショップ
- 欧州における継続的に見直された、根拠に基づいたがん治療基準
- 科学研究にとって好ましい環境を作るための支援活動やコンサルタント業務

がん治療の統合化及び専門化は急速に進んでいます。研究、診断、治療、看護、支援活動という専門分野の枠を超えて、腫瘍学の専門家は自らの専門家としての知識を確立すると同時に、世界中の様々な分野における成功事例とその知識を結びつける必要があります。ESMO の会員制度はこれを可能にしています。

詳しくは esmo.org をご覧ください。世界に広がる腫瘍学研究

ABSTRACT 530_PR

Efficacy and safety of palbociclib plus fulvestrant in Asian women with hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor-2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) that progressed on prior endocrine therapy (ET)

J. Ro¹, S.-A. Im², N. Masuda³, Y.-H. Im⁴, K. Inoue⁵, Y. Rai⁶, R. Nakamura⁷, J.H. Kim⁸, K. Zhang⁹, C. Giorgetti¹⁰, P. Schnell¹¹, C. Huang Bartlett¹², H. Iwata¹³

¹Center for Breast Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea, ²Medical Oncology, Seoul National University, Seoul, Korea, ³Department of Surgery, Breast Oncology, NHO Osaka National Hospital, Osaka, Japan, ⁴Professor, Division of Hematology/Medical Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea, ⁵Division of Breast Oncology, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan, ⁶Principal of Sagara Hospital, Breast Surgery, Sagara Hospital, Hakuaikai Medical Corporation Sagara Hospital, Kagoshima, Japan, ⁷Division of Breast Surgery, Chiba Cancer Center Hospital, Chiba, Japan, ⁸Professor Division of Hematology/Medical Oncology, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do, Korea, ⁹Oncology Clinical Statistics, Pfizer Inc., San Diego, CA, USA, ¹⁰Clinical Oncology, Pfizer, Italy, Milan, Italy, ¹¹Pfizer Inc., New York, NY, USA, ¹²Clinical Oncology, Pfizer Inc., New York, NY, USA, ¹³Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

Aim/Background: Endocrine resistance is a major clinical issue for patients (pts) with HR+/HER2- breast cancer. The standard of care (SOC) is to re-challenge with ET before switch to chemotherapy (CT). PALOMA3 assessed whether Palbociclib (P) + fulvestrant (F) prolonged progression-free survival (PFS) vs F + placebo (PLB) in pts with HR+/HER2-MBC whose disease had progressed on prior ET. Primary analysis showed median PFS of 9.2 vs 3.8 m (HR 0.42,

P<0.001) in full population (Turner et al NEJM 2015). We present the efficacy and safety in Asian pts with longer follow-up.

Methods: In the Ph 3 PALOMA3 study, 521 pts were randomized 2:1 to P (125 mg/d oral [3 wks drug, 1 wk off]) + F (500 mg, SOC) or PLB + F. Pre-/perimenopausal pts also received goserelin. One previous line of CT for MBC was allowed. Safety assessments occurred at baseline and on D1 per cycle; blood counts every 2 wks for first 2 cycles and on D1 of subsequent cycles. Primary endpoint was investigator-assessed PFS. Secondary endpoints: overall survival, response assessment, patient-reported outcomes, safety. PALOMA3 enrolled pts in Korea and Japan.

Results: By March 2015, 105 Asian pts were randomized (P+F, 74; PLB+F, 31). Baseline characteristics were well balanced. Compared to non-Asians, median age was lower in Asians (52 vs 58 y) and more were pre/perimenopausal (42% vs 15%). 59% of Asian pts had visceral disease, 80% had documented endocrine responsiveness, 34% had 1 line of CT for MBC. Median PFS in Asian pts was not reached for P+F (95% CI 9.2–NR) and 5.8 m for PLB+F (3.5–9.5m) (HR 0.485 [95% CI 0.270–0.869], P=0.0065). Most common Grade 3/4 adverse events (AEs) in Asian pts were neutropenia (92%) and leucopenia (29%); febrile neutropenia occurred in 4.1% (P+F). No pt stopped P+F due to AEs. 51% of Asian pts had dose reduction due to AEs. 48% were on 100mg dose.

Conclusions: P+F improved PFS in Asians with HR+/HER2- MBC that progressed on prior ET. The safety profile was consistent with that seen in Non-Asians; neutropenia was the most common AE, and can be managed by dose reduction. P+F may be a reasonable therapeutic option in Asian pts.

Clinical trial identification: Clinical Trial ID: NCT01942135

Disclosure: J. Ro: Dr. Ro has served as a consultant/advisor to Nippon Kayaku (NK) and has received travel support from Eisai
 S.-A. Im: 2c. Receipt of Intellectual Property Rights / Patent Holder: NA 2d. Consulting Fees (e.g. advisory boards): Roche, Novartis, AstraZeneca 2f. Contracted Research (NOTE: Pls must provide disclosure in this category): AstraZeneca in 2014
 N. Masuda: Fees for Non-CME Services Received Directly from Commercial Interest or their agents (speaker's Bureaus) Chugai, AstraZeneca Contracted Research Chugai, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Lilly
 K. Inoue: research funding Pfizer, Lilly, Chugai, Taiho, Daiichi-Sankyo, Palxel
 K. Zhang: Dr. Zhang is an employee of and owns stock in Pfizer Inc and receives stock options from Pfizer Inc.
 C. Giorgetti: Dr. Giorgetti is an employee of, and owns stock in Pfizer Inc and receives stock options from Pfizer Inc.
 P. Schnell: Dr. Schnell is an employee of, and owns stock in Pfizer Inc and receives stock options from Pfizer Inc.
 C. Huang Bartlett: Dr. Huang Bartlett is an employee of and owns stock in Pfizer Inc and receives stock options from Pfizer Inc.
 H. Iwata: Dr. Iwata has received honoraria from AstraZeneca, Eisai, Daiichi-Sankyo, Chugai, and Pfizer Inc.
 All other authors have declared no conflicts of interest.

Keywords: palbociclib, metastatic breast cancer, Asian, endocrine resistance