

乳癌診療ガイドライン 2022 年版

CQ19 閉経前ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する二次以降の内分泌療法として、何が推奨されるか？

推奨

●LH-RH アゴニスト＋フルベストラント＋CDK4／6 阻害薬の併用療法を行うことを強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：97%（30／31）

●卵巣機能抑制を行い，アロマターゼ阻害薬などの閉経後に用いる内分泌療法薬との併用療法を行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：弱，合意率：97%（36／37）

推奨におけるポイント

■CDK4／6 阻害薬が未使用の場合は，CDK4／6 阻害薬の併用療法が第一に推奨されるべきである。

■内分泌療法単独については，CDK4／6 阻害薬の併用療法が適さない患者において検討されるべきである。

■術後内分泌療法中，もしくは終了後 12 カ月以内に再発した患者の一次内分泌療法も本 CQ に準じる。

■生命を脅かす病変がなく，内分泌療法抵抗性でないと判断できる場合は，三次治療以降においても内分泌療法を検討する。

背景・目的

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する基本的な治療方針は，生命に差し迫った状況でなければ可能な限り内分泌療法を継続することである。一次内分泌療法抵抗性転移・再発乳癌の二次以降の内分泌療法として，どのような治療が推奨されるか検証した。二次内分泌療法の定義は，治療編 総説，V. 4. a. a-1. 1) を参照のこと。

解説

1) 二次内分泌療法

(1) LH-RH アゴニスト＋フルベストラント＋CDK4／6 阻害薬の併用療法について

閉経前転移・再発乳癌を含む，フルベストラントに CDK4／6 阻害薬の併用の有無を評価した質の高いランダム化比較試験は，パルボシクリブの有効性を検討した PALOMA-3 試

験と、アベマシクリブの有効性を検討した MONARCH-2 試験がある 1) 2)。

両試験とも閉経前患者に関して、一次内分泌療法を施行中もしくは終了後 1 カ月以内に病勢進行した転移乳癌と、タモキシフェンによる術後内分泌療法施行中もしくは終了後 1 年以内に再発を認めた症例を対象とするが、PALOMA-3 試験では二次以降の内分泌療法後や前化学療法 1 レジメン以内が許容されるのに対し、MONARCH-2 試験には含まれないという違いがある。

PALOMA-3 試験の閉経前サブグループ解析（全症例の 20.7%）において、無増悪生存期間（PFS）はパルボシクリブ併用群で有意に改善を認めた（パルボシクリブ群：9.5 カ月、プラセボ群：5.6 カ月、ハザード比（HR）0.50, 95%CI 0.29-0.87）3）。全生存期間（OS）は、HR 1.07（95%CI 0.61-1.86）と延長傾向は認められなかった 4）。有害事象の発生頻度は閉経後患者と同様であった。

MONARCH-2 試験での閉経前サブグループ（全症例の 17.0%）については、PFS で 28.6 カ月 vs 10.26 カ月（HR 0.477, 95%CI 0.302-0.755）と有意な改善が報告されている 5）。OS はアベマシクリブ群では未達であり、プラセボ群では 47.31 カ月（HR 0.689, 95%CI 0.379-1.252）と有意差は認めなかったが、全体集団と類似の改善傾向が示された 6）。また有害事象は全体集団と同等であった。

（2023Web 改訂、更新情報）二次内分泌療法において、中国のみで行われた dalpiciclib(未承認)+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較検討した第Ⅲ相ランダム化試験（DAWNA-1）が報告されている 7）。DAWNA-1 試験は、一次内分泌療法で 6 カ月以上経過したのちに進行した患者と、術後内分泌療法の 2 年経過後から終了後 1 年以内に再発した患者を対象とし、前化学療法 1 レジメンが許容された。閉経前サブグループ（全症例の 44.3%）において、PFS の HR は 0.68（95%CI 0.41-1.14）であった。

以上より、質の高いランダム化比較試験が 3 つ存在しているが、サブグループ解析であることを考慮し、エビデンスの強さは「中」とした。

益と害のバランスについては、Grade 3 以上の有害事象が CDK4/6 阻害薬併用群で有意に高いが、併用による PFS 延長の大きさから益が害に勝る可能性が考慮される。また、CDK4/6 阻害薬併用による費用の増加に関しては、患者の希望にばらつきが出ることが予想される。

推奨決定会議での投票では、「行うことを強く推奨する」が 97%、「行うことを弱く推奨

する」が3%であった。

CDK4/6 阻害薬による PFS の延長に関しては、長期ベネフィットが確立されていると考えられ、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案し、推奨は「LH-RH アゴニスト+フルベストラント+CDK4/6 阻害薬の併用療法を行うことを強く推奨する」とした。

一次内分泌療法と二次内分泌療法での CDK4/6 阻害薬併用の有用性を比較した SONIA 試験については薬物 CQ20 参照のこと。

(2) LH-RH アゴニストとアロマターゼ阻害薬などの閉経後に用いる内分泌療法薬との併用療法について

タモキシフェン後の二次治療の閉経前乳癌患者を対象としたランダム化比較試験は、一つ報告されている。これは少数例のランダム化第Ⅱ相試験であり、タモキシフェン前治療歴を有する閉経前ホルモン受容体陽性 HER2 陰性患者に対して、ゴセレリン単剤に対するゴセレリン+アナストロゾールの併用療法、または、ゴセレリン単剤に対するゴセレリン+フルベストラントの併用療法の有効性を探索した 3 アームのランダム化比較試験 (FLAG 試験) である。主要評価項目は、主治医判断の TTP (time to progression) であり、治療開始を起点として、初めての腫瘍の増大による悪化か、死亡 (腫瘍増大の有無にかかわらず) をイベントと定義した。この結果、TTP はゴセレリン単剤が 13.5 カ月であったのに対して、フルベストラント+ゴセレリンが 16.3 カ月 ($p=0.049$)、ゴセレリン+アナストロゾールが 14.5 カ月 ($p=0.937$) と、フルベストラント併用の TTP が良好であった 8)。奏効率は併用療法で高い結果であった。なお、フルベストラントの国内の添付文書では、用法・用量として、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害薬と併用することとされている。また、LH-RH アゴニストと閉経後の内分泌療法 (アロマターゼ阻害薬、フルベストラント) の有効性を検討した単一アーム前向きコホート研究の結果が報告されている 9) 10)。これらの試験において、卵巣機能抑制と内分泌療法の併用によって臨床ベネフィット率を 6 割前後の症例に認めている。

以上より、当該対象における治療成績は、新規のランダム化比較試験を含めても、少ない症例数の前向きコホート研究が中心であり、エビデンスの強さは「弱」とした。

一般的に内分泌療法は化学療法と比較して副作用が少ないため、益と害のバランスについては、益が勝ると考えられ、卵巣機能抑制を用いて閉経後の内分泌療法を併用することは、患者の希望等を考慮しても望ましい治療オプションである。患者の希望のばらつきは少な

いと思われる。

推奨決定会議での投票では、「行うことを強く推奨する」が3%、「行うことを弱く推奨する」が97%であった。

以上より、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案し、推奨は「卵巢機能抑制を行い、アロマターゼ阻害薬などの閉経後に用いる内分泌療法薬との併用療法を行うことを弱く推奨する」とした。

(2023Web 改訂, 更新情報) 転移乳癌二次～三次, また早期再発一次内分泌療法の閉経前, 閉経後 AI 耐性患者を対象とし, 汎 AKT 阻害薬 capivasertib のフルベストラントに対する上乗せ効果を検証した第Ⅲ相ランダム化比較試験(CAPItello-291)に関しては薬物 FRQ10 を参照。

2) 三次治療以降の内分泌療法

一般的に後のラインになるに従って、内分泌療法のクリニカルベネフィットは小さくなってくるが、一次治療、二次治療ともに内分泌療法によるクリニカルベネフィットが得られなかった症例や生命に差し迫った症例でない限り、使用していない機序の内分泌療法を順次使用することも許容される。三次以降の内分泌療法においても卵巢機能抑制を行い閉経後の状態とし、前治療で使われていない薬剤（アロマターゼ阻害薬、フルベストラント＋CDK4/6 阻害薬の併用療法など）を用いる。ほかに後期ラインで用いられる内分泌療法としてエストラジオールや酢酸メドロキシprogesterone（MPA）があるが、エストラジオールは血栓症や膣出血、MPA は血栓症や体重増加などの有害事象の面から上記の内分泌療法施行後に使用する 11) ～13)。