

## 53 抗悪性腫瘍薬

## 【最近の話題】

## 1. パルボシクリブ(イブランス)

世界初のサイクリン依存性キナーゼ(CDK)4/6阻害薬で，細胞周期の進行を停止し癌細胞の増殖を抑制する。日本も参加した2つの国際共同第Ⅲ相試験(PALOMA-2試験・PALOMA-3試験)，および海外/国内第Ⅱ相試験の結果，パルボシクリブは進行乳癌に対して内分泌療法との併用にて有効性が認められた。PALOMA-2試験では，ER陽性HER2陰性の閉経後進行乳癌患者666名を対象に，初回内分泌療法としてパルボシクリブとレトロゾール(アロマターゼ阻害薬)併用(試験群)とプラセボとレトロゾール併用(対照群)が比較され，試験群において有意な無増悪生存期間(PFS)の延長が認められた(PFS中央値は試験群で24.8ヵ月，対照群で14.5ヵ月)(ハザード比[HR]:0.58, 95%信頼区間[CI]:0.46~0.72,  $P<0.001$ )。PALOMA-3試験では，内分泌療法を受け疾患進行を認めたER陽性HER2陰性進行乳癌患者(閉経の有無を問わない)521名を対象に，対照群と比較して，試験群において有意なPFSの延長が認められ，中間解析の結果，試験は有効中止となった(最終解析でのPFS中央値は試験群で9.5ヵ月，対照群で4.6ヵ月)(HR:0.46, 95%CI:0.36~0.59,  $P<0.0001$ )。これらの結果から，わが国では2017年9月に承認された。なお，米国では2013年に画期的新薬に指定され，2015年に2月に迅速審査で承認後，2017年3月に正式に承認されている。

## 2. オラパリブ(リムバーザ)

*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子変異によりDNA2本鎖切断修復経路に異常を来した癌細胞がポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬により優先的に細胞死が誘導される(合成致死)との基礎知見により開発されたPARP阻害薬。プラチナ感受性再発漿液性卵巣癌に対する臨床第Ⅱ相試験(Study 19)で，生殖細胞系*BRCA*遺伝子変異陽性症例でPFSが延長することが明らかになり，2014年12月に欧州医薬品庁(EMA)と米国食品医薬品局(FDA)で生殖細胞系*BRCA*遺伝子変異陽性進行卵巣癌の治療薬として承認された。同時にコンパニオン診断検査*BRCA*Analysis *CDx*が承認された。その後，生殖細胞系*BRCA*遺伝子変異陽性プラチナ感受性再発卵巣癌を対象とした本剤の単剤維持療法としての有効性をプラセボと比較評価することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験(SOLO-2試験)が行われ，主要評価項目のPFS中央値は，本剤群19.1ヵ月，プラセボ群5.5ヵ月と本剤が優れていた(HR:0.30, 95%CI:0.22~0.41,  $P<0.0001$ )。2017年8月，「*BRCA*遺伝子変異の有無を問わず，プラチナ製剤ベースの化学療法後に奏効を示している再発上皮性卵巣癌，卵管癌あるいは原発性腹膜癌成人患者に対する維持療法」の適応で，本剤はFDAより追加承認された。わが国では国内第Ⅱ相試験が終了し，Study 19とSOLO-2試験の結果と併せて「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」の効能または効果で2018年1月に承認された。また，*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌(302名)を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験(OlympiAD試験)において，本剤は化学療法群との比較で主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)を有意に延長し，病勢進行または死亡のリスクを42%低減(HR:0.58, 95%CI:0.43~0.80,  $P=0.0009$ )することが確認され，2018年7月に癌化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌に適応が追加承認された。なお，本剤は本邦初の遺伝性乳癌の治療薬であり，その処方コンパニオン診断薬「BRCAAnalysis診断システム」による生殖細胞系列の*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子変異の判定結果に基づき決定される。

## 3. ロミデプシン(イストダックス)

エピジェネティック修飾因子であるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の阻害を特徴と

SAMPLE