

2022年4月15日

## Press Release for Study OOTR-N016/ KBCRN-B-003/ HT-PAB

### 手術可能なホルモン感受性 HER2 陰性原発性乳癌の術前療法として、 ホルモン療法+パルボシクリブとホルモン療法+プラセボを比較する 第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験

一般社団法人京都乳癌研究ネットワーク (KBCRN) は、本日、手術可能な HR 陽性、HER2 陰性の原発性乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験において、術前内分泌予後指数 (PEPI) スコアを用いて行った有効性の評価で改善が認められず、主要目的を達成しなかったことを発表しました。

OOTR-N016/KBCRN-B-003/HT-PAB は、中央判定で Ki67 値 14%以上の未治療の HR 陽性、HER2 陰性閉経前/閉経期または閉経後早期浸潤乳癌 (ステージ 1 およびステージ 2) 患者における術前治療として、16 週間のパルボシクリブ+ホルモン療法のホルモン療法単独に対する優越性を評価する第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (NCT03969121) です。

パルボシクリブは、細胞周期の制御において重要な役割を担う CDK4 および 6 の経口阻害剤です。現在、HR 陽性、HER2 陰性の進行または転移乳癌患者の治療薬として承認されています。本試験の試験依頼者は KBCRN であり (日本では医師主導試験として実施)、本試験はファイザーとの共同研究として実施されました。

コントロール群と被験薬群に、それぞれ 100 例の適格患者を登録する予定でしたが、2020 年以降、COVID-19 による未曾有のパンデミックの影響下で、2019 年 7 月 16 日から 2021 年 7 月 7 日までに、日本、韓国、台湾、香港、オーストラリアの参加 25 施設において、141 例の適格患者が 16 週間のパルボシクリブ+ホルモン療法またはプラセボ+ホルモン療法に 1:1 の割付比で無作為割付されました。

無作為割付は、閉経状態 (閉経前/閉経期または閉経後)、Ki67 ラベリングインデックス (<20%または≥20%) およびリンパ節転移 (有または無) によって層別化されました。主要目的は、術前のパルボシクリブ+ホルモン療法、またはプラセボ+ホルモン療法の併用による効果を手術時の腫瘍サンプルを用いて PEPI および EPclin Risk Score で測定し評価することでした。

パルボシクリブ/プラセボ 125 mg/日は 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する 28 日サイクルで投与されました。閉経前/閉経期女性には、リュープロレリンまたはゴセレリ

ンによる卵巣機能抑制(OFS)にタモキシフェン 20 mg 連日内服を 28 日サイクルで投与しました。閉経後女性には、レトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回、28 日サイクルで投与しました。

手術は治療終了後に行い、パルボシクリブまたはプラセボの投与は手術の 2~3 週間前に中止し、ホルモン療法は手術の前日まで継続可能としました。Ki67 index と EndoPredict® の測定は手術後の検体を用いて中央病理検査施設にて行われました。ER (エストロゲン受容体) の評価は各治験実施医療機関で行われました。PEPI スコアは、各治験実施医療機関から提供された T、N、ER および中央病理検査施設から提供された Ki67 を用いて算出しました。EPclin Risk Score は中央病理検査施設で EndoPredict® Report Generator を使用して算出しました。

126 例の患者が治療期間を終了し、主要評価項目である PEPI スコアと EPclin Risk Score の評価のために手術時に検体が採取されました。PEPI スコアにおいて統計学的な有意性が検出されなかったため、ゲートキーピング手順に従って EPclin Risk Score の仮説検証は行われませんでした。

無作為化により年齢、閉経状況、乳癌のステージなどの人口統計学的特性および患者のベースライン特性の分布は均等に保たれていました。また、投与期間中に観察された有害事象は、パルボシクリブ+ホルモン療法の既知の安全性プロファイルと概ね一致していました。本治験対象集団において、未知の安全性に関わる所見は認められませんでした。

今後、術前ホルモン療法にパルボシクリブを併用することで恩恵(ベネフィット)を受ける HR 陽性、HER2 陰性の早期乳癌患者が存在するかどうかを検討するため、さらなる解析(バイオマーカー評価を含む)を予定しています。

今回の成果は今後、学術会議、学術誌において発表する予定です。