

臨床研究

「当科における HR 陽性 HER2 陰性再発転移乳癌に対する CDK4/6 阻害剤の投与の現状」

実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

外科 工藤 由里絵

作成日：第 1.0 版 2026 年 3 月 17 日

(1) 研究の目的及び意義

CDK4/6 阻害剤（パルボシクリブおよびアベマシクリブ）を併用した内分泌療法は、現在ホルモン受容体（HR）陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌の標準治療として確立されている。しかし、パルボシクリブとアベマシクリブの具体的な使い分け基準や、一方の薬剤が耐性あるいは不耐容となった後の逐次投与に関するエビデンスは、大規模臨床試験においても未だ限定的である。本研究の目的は、当院における HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌患者に対する CDK4/6 阻害剤の使用実態を後方視的に調査し、実臨床における薬剤選択の要因、有効性、安全性、および両薬剤の逐次投与（シーケンス）における治療継続性を明らかにすることである。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

1. 実臨床における最適な薬剤選択の提示： 高齢者や QOL 重視例、あるいは内臓転移を伴う高腫瘍量症例など、患者個別の背景に基づいた薬剤選択の実態を解析することで、より適切な個別化医療の指針を提示できる。
2. 治療継続性を高める戦略の検討： 副作用による治療中止例の詳細を分析し、毒性プロファイルの違いを利用した薬剤変更（シーケンス）が、治療強度の維持に寄与するかを検証する。
3. 耐性獲得後の治療選択肢としての可能性： 進行・再発乳癌において、既存薬耐性後の次治療選択は常に課題である。本研究における逐次投与例の解析結果は、耐性獲得後の新たな治療戦略を構築する上で資料となり得る。

(3) 方法

3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

3-2) 研究対象及び選定方針

2017年12月から2025年11月までに岡山済生会総合病院外科でパルボシクリブまたはアベマシクリブを開始したHR陽性HER2陰性転移再発乳癌患者を対象とする。
ただし、本研究へ不参加の申し出があった患者は除外する。

3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を対象とし、最終観察日を2025年11月25日として診療録より患者背景（性別、年齢、閉経前/後）、初発から再発までの期間、転移部位、投与レジメン数、併用ホルモン剤、投与期間、有害事象、減量の有無、治療中止理由、次治療、最終観察日時点での生存の有無、生存期間を収集し、有効性は治療継続期間（TTD）および無増悪生存期間（PFS）で評価する。

3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

3-5) 評価

パルボシクリブとアベマシクリブの使用患者の背景因子、治療効果、治療期間、生存期間について探索的に評価（中央値の算出、比較、相関等）を行う。

(4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とするパルボシクリブ、アベマシクリブの情報は以下の通りである。

薬品名：イブランス 一般名：パルボシクリブ

効果及び効能：ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

投与量：通常、成人には1日1回125mgを3週間連続で経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

予想される副作用：好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、口内炎、疲労、脱毛、下痢、吐き気

製造販売元：ファイザー株式会社

製造販売承認日：2017年9月27日（カプセル）、2020年1月23日（錠剤）

特徴：下痢の頻度がアベマシクリブに比べて低い。好中球減少のマネジメントが確立されている

薬品名：ページニオ 一般名：アベマシクリブ

効果及び効能：ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの早期乳癌における術後薬物療法

投与量： 通常、成人にはアベマシクリブとして 1 回 150mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

予想される副作用： 下痢、肝機能障害、悪心、好中球減少、疲労、食欲減退

製造販売元： 日本イーライリリー株式会社

製造販売承認日： 2018 年 9 月 21 日

特徴：内臓転移症例や、高い抗腫瘍効果を期待する症例に選ばれる傾向がある。休薬期間を置かない連続投与が可能である。早期の有害事象管理が治療継続（TTD）において重要となる。

(5) 予定症例数及び根拠

74 例

パルボシクリブが発売され当科で処方開始された 2017 年 12 月から直近の 2025 年 11 月までの期間で、パルボシクリブまたはアベマシクリブを開始した HR 陽性 HER2 陰性転移再発乳癌患者は 74 例である。内訳はパルボシクリブ群 51 例、アベマシクリブ群 34 例（うち 11 例は両剤使用歴あり）であり、全例を対象として設定した。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2026 年 5 月 29 日

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上

(<https://www.okayamasaiseikai.or.jp/guide/examination/>) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2026 年 4 月 30 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

(8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない

(9)インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

(10)データの集計方法、解析方法

生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。2 群間の生存曲線の比較には主として Logrank 検定を用いる。共変量の調節のために傾向スコアを用いたマッチングを行う。2 群間の比較はカイ 2 乗検定、t 検定もしくは Fisher の直接確率法を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判断する。

(11)研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

11-1)負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により当院の医療の質が向上し、患者全体への利益につながりうる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の収集に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(14)個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当てどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテIDを連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

(15)記録の保管

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16)研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17)研究情報、結果の公開

本研究結果は、2026 年 6 月 25 日～27 日の日本乳癌学会学術総会で一般演題として発表予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18)研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない

(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究に用いることはない。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

(24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、外科

責任者：岡山済生会総合病院 外科 工藤由里絵

(26)相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

外科 工藤由里絵 tel : (大代表) (086)-252-2211

(27)参考資料

1)Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. Im SA et al. J Glob Oncol. 2019 May;5:1-19.

2)Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. Nicholas C. T et al. Published October 20, 2018:N Engl J Med 2018;379:1926-1936

Clinical efficacy of CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy in HR-positive/HER2-0 and HER2-low-positive metastatic breast cancer: a secondary analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 trials. Huiyue Li et al. EBioMedicine. 2024 Jul;105:105186.

3)The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2

A Randomized Clinical Trial. George W. Sledge Jr et al. JAMA Oncol. Published Online: September 29, 2019;2020;6;(1):116-124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782

4) MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. S Johnston et al. NPJ Breast Cancer. 2019 Jan 17;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z. eCollection 2019.

5)Targeting Aberrant FGFR Signaling to Overcome CDK4/6 Inhibitor Resistance in Breast Cancer. N Sobhani et al. Cells. 2021 Feb 1;10(2):293. doi: 10.3390/cells10020293

6) Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. K Kalinsky et al. J Clin Oncol. 2023 Aug 20;41(24):4004-4013. doi: 10.1200/JCO.22.02392. Epub 2023 May 19.