

ASCO 2006

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

※記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内の承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。

Abstract No: LBA516 Oral Session

BCIRG 007: HER2陽性転移性乳癌に対するファーストライン治療としてのトラスツズマブ+ドセタキセル療法とトラスツズマブ+ドセタキセル+カルボプラチン療法のランダム化比較第Ⅲ相試験

2006年6月4日

Pegramら¹⁾は前臨床試験においてタキサン系薬剤ならびにカルボプラチンをトラスツズマブと併用した場合、相加・相乗効果が認められたことを報告しており、また臨床においてはSlamon(H0648g)²⁾、Michel(M77001)³⁾らがタキサン系薬剤とトラスツズマブの2剤併用療法において有効性と安全性を報告している。さらにPegram(BCIRG102)⁴⁾、Perez(NCCTG98-32-52)⁵⁾らはタキサン系薬剤とカルボプラチン併用療法にトラスツズマブを加えた3剤併用療法の有効性ならびに安全性を報告している。これらをもとに、BCIRG: The Breast Cancer International Research Groupでは、ドセタキセル+トラスツズマブ併用療法とドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ併用療法の有効性と安全性を比較検討する目的で、HER2陽性の転移性乳癌患者を対象とした多施設共同のランダム化比較第Ⅲ相試験を実施し、今回、Forbes氏がその成績を発表した。

同試験では、FISH法で選別したHER2陽性の転移性乳癌患者をTH群(ドセタキセル100mg/m²+トラスツズマブ)131例、またはTCH群(ドセタキセル75mg/m²+カルボプラチンAUC 6+トラスツズマブ)132例にラン

ダムに割り付けた。トラスツズマブは、Loading doseとして4mg/kg投与した後、2mg/kgを毎週投与し、併用する化学療法は3週ごとに8サイクル施行。その後は、3週ごとにトラスツズマブ6mg/kgの投与を病状が増悪(PD)するまで継続した(図1)。主要エンドポ



J. F. Forbes
University of Newcastle,
Newcastle, Australia

イントは無増悪期間(TTP)とし副次エンドポイントとして奏効率(RR)、奏効期間、Clinical Benefit Rate(CBR: CR+PR+24週間以上持続したSD)、全生存期間(OS)、安全性、病理学的マーカーおよび分子マーカーを評価した。有効性についてはITT解析を行い、安全性については実際に治療を受けた患者を評価対象とした。2群間に患者背景の偏りはなく、タキサン系、アンスラサイクリン系薬剤の前治療を受けていた患者はそれぞれ約10%、32%であった(表1)。8サイクルを施行できた患者の割合は、TH群

図1 BCIRG 007の治療スケジュール

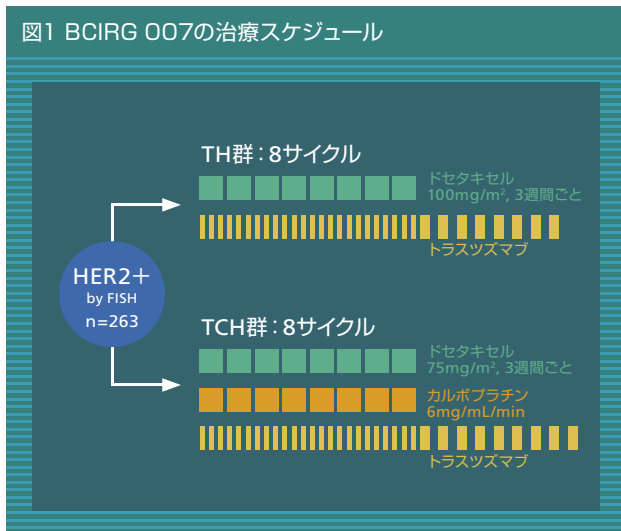


表1 患者背景

| | TH群 (n=131) | TCH群 (n=132) |
|----------------|-------------|--------------|
| 適格患者 | 125 (95.4%) | 128 (97%) |
| 治療患者 | 131 (100%) | 131 (99.2%) |
| 年齢50歳未満 | 49 (37.5%) | 61 (46.3%) |
| PS (Karnofsky) | 90 | 100 |
| 前治療 (全身治療) | | |
| ホルモン療法 | 35 (26.7%) | 48 (36.4%) |
| 補助化学療法 | 73 (55.7%) | 71 (53.8%) |
| 化学療法歴なし | 57 (43.5%) | 59 (44.7%) |
| タキサン以外の化学療法 | 60 (45.8%) | 61 (46.2%) |
| タキサンによる化学療法 | 14 (10.7%) | 12 (9.1%) |
| アンスラサイクリン系 | 43 (32.8) | 43 (32.6) |

64.1%、TCH群78.6%で、主な中止理由としては癌の進行がそれぞれ19.1%、15.2%、心毒性以外の有害事象が13.0%、7.6%であった。心毒性はTH群のみで2.3%発現した。また、ドセタキセルの減量を要した患者は両群とも20%程度であり、毒性の発現が主な理由であった。

観察期間中央値はTH群27.5ヵ月、TCH群27.8ヵ月であり、主要エンドポイントであるTTP中央値はTH群11.07ヵ月、TCH群は10.35ヵ月であり両群に有意差はなかった(図2)。副次エンドポイントのうちRRはTH群72.5%、TCH群72.7%であり、またCBR率はそれぞれ

67.2%、66.7%であり両群に有意差はみられなかった(表2)。OS中央値は、TCH群で41.7ヵ月、TH群は現時点でOS中央値に達しておらず、両群に有意差はみられていない(図3)。毒性に関してはいずれの群も忍容性は良好であったが、毒性発現プロファイルについては違いがみられた。すなわち、TH群では神経障害、筋肉痛、皮膚や爪の変化、好中球減少性感染症の発現が多かったのに対し、TCH群では血小板減少症や悪心・嘔吐が多かった(表3、4)。心毒性については、グレード3の左室機能障害がTH群で1例(0.8%)認められたが、それ以外のグレード

図2 無増悪期間 (TTP) : ITT解析

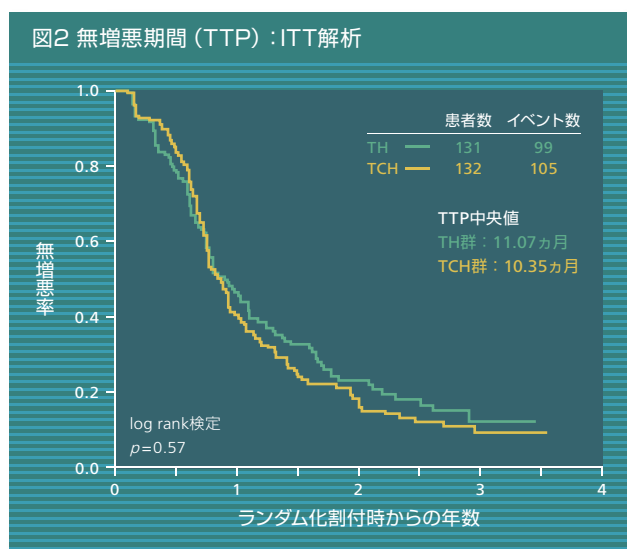


図3 全生存期間 (OS)

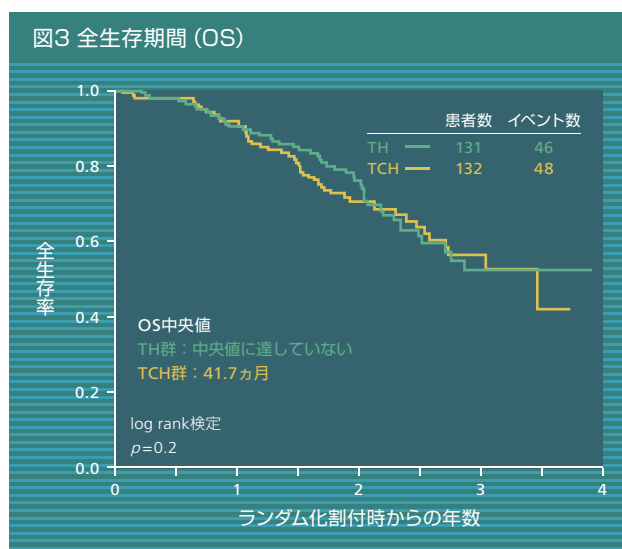


表2 奏効率 (RR) とClinical Benefit Rate (CBR)

| 患者数 | TH群 (n=131) | TCH群 (n=132) |
|------------|-----------------|-------------------|
| CR | 24 (18%) | 23 (17%) |
| PR | 71 (54%) | 73 (55%) |
| SD/NC | 24 (18%) | 20 (15%) |
| PD | 11 (8.4%) | 11 (8.3%) |
| NE | 1 (0.8%) | 5 (3.8%) |
| RR (CR+PR) | 72.5% (64.0~80) | 72.7% (64.3~80.1) |
| CBR | 88 (67%) | 88 (67%) |
| CBR率 | 67.2% | 66.7% |

表3 グレード3~4の血液毒性

| 患者数 | TH群 (n=131) | TCH群 (n=131) | p値 |
|------------|-------------|--------------|--------|
| 発熱性好中球減少症 | 16 (12.2%) | 17 (13%) | |
| 感染症 | 38 (29%) | 30 (22.9%) | |
| 好中球減少性の感染症 | 22 (16.8%) | 12 (9.2%) | 0.097 |
| 敗血症による死亡 | 0 | 2 (1.5%) | |
| 貧血 | 7 (5.3%) | 14 (10.7%) | NS |
| 血小板減少症 | 3 (2.3%) | 20 (15.3%) | <0.001 |



ASCO 2006 AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

1~2の左室機能障害や左室駆出率 (LVEF) 低下の頻度は各群同等であった。

「TH療法とTCH療法は、いずれもTTPが10ヵ月以上、RRが72%、生存期間中央値が40ヵ月以上であり、効果的な治療であると考えられた。また、TTP、RR、奏効期間、OS、CBRなどの有効性評価項目においても2群間に有意な相違はみられず、忍容性も良好であり、心毒性も

大きな問題とはならなかった」と、Forbes氏は締めくくった。また、この試験について論評したVanderbilt大学のA.Mayer氏は、「この試験によりTCH療法がTH療法に劣らないことは証明されたが、できれば生存における優位性が示されることが望まれる。ただし、乳癌は難治性疾患であるため、生存のみに注目するのではなく、QOLの改善も重要である」とコメントした。

表4 非血液毒性

| 患者数 | TH群 (n=131) | | TCH群 (n=131) | | p 値 |
|--------|-------------|----------|--------------|----------|--------|
| | Overall | Gr 3/4 | Overall | Gr 3/4 | |
| 神経障害 | | | | | |
| 知覚神経障害 | 75 (57.3%) | 4 (3.0%) | 58 (44.3%) | 1 (0.8%) | 0.048 |
| 運動神経障害 | 12 (9.2%) | 1 (0.8%) | 4 (3.1%) | | 0.07 |
| 関節痛 | 37 (28.2%) | 1 (0.8%) | 28 (21.4%) | 1 (0.8%) | 0.25 |
| 筋肉痛 | 58 (44.3%) | 3 (2.3%) | 41 (31.3%) | | 0.04 |
| 皮疹/落屑 | 42 (32.1%) | 3 (2.3%) | 20 (15.3%) | 1 (0.8%) | 0.002 |
| 爪の変化 | 72 (55%) | | 43 (32.8%) | | <0.001 |
| 悪心 | 70 (53.4%) | — | 96 (73.3%) | 5 (3.8%) | |
| 嘔吐 | 37 (28.2%) | 2 (1.5%) | 58 (44.3%) | 4 (3%) | |

引用文献

1) Pegram, et al.: J Natl Cancer Inst. 96:739-749, 2004
 2) Slamon, et al.: N Engl J Med. 344:783-792, 2001
 3) Michel, et al.: J Clin Oncol. 23:4265-4274, 2005
 4) Pegram, et al.: J Natl Cancer Inst. 96:759-769, 2004
 5) Perez, et al.: The Oncologist 9:518-527, 2004