

※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。

General Session 2/#11

術前・術後化学療法後のトラスツズマブ(ハーセプチン[®])投与は、HER2過剰発現の早期乳癌の無病生存期間(DFS)を有意に改善する:HERA試験

2005年12月8日

HER2陽性乳癌は、進行が速く、予後不良である。全乳癌患者のうち、15~20%がHER2陽性である。トラスツズマブによるHER2標的療法は、HER2陽性転移性乳癌患者の生存を有意に改善する。このため、HER2の状態を早期かつ正確に判定することが、予後と治療に重要な意味をもつことになる。HERA試験は、HER2陽性早期乳癌患者に対して、術前および術後化学療法後にトラスツズマブを投与することの有効性を評価するために実施された。

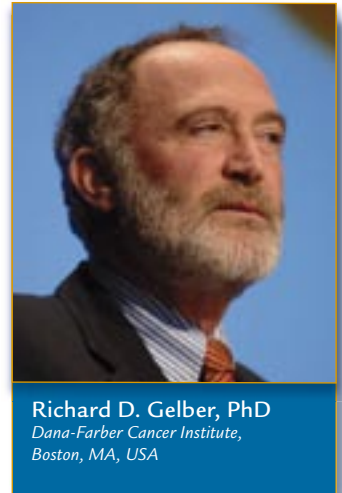
Gelber氏は、本試験の有効性に関する中間解析の結果を発表した。HERA試験は、トラスツズマブに関する他の3つの大規模試験とは、術前・術後化学療法、放射線療法を終了した患者を登録した点が異なっていた。世界中から合計5,090例が本試験に登録された。HER2 3+(IHC)またはFISH+が確認され、左室駆出率(LVEF)55%以上の患者を、トラスツズマブ2年間投与群(8 mg/kg、静注、day 1の後、6 mg/kg、静注、3週間隔)、同じ投与スケジュールのトラスツズマブ1年間投与群、経過観察群の3群にランダムに割り付けた。

有効性のプライマリーエンドポイントは無病生存期間(DFS)とし、乳癌再発、対側乳癌(浸潤性またはDCIS)発症、乳房以外の2次癌発症、無再発の死亡までと定義した。セカンダリーエンドポイントは、再発までの期間(TTR)、遠隔再

発までの期間(TTDR)、全生存期間(OS)とした。追跡期間中央値である1年の時点で、475のイベントが観察され、1回目となる今回の中間解析を行った。解析結果から、2年間投与群と経過観察群との間、および1年間投与群と経過観察群との間に有意差が得られた。しかし、2年間投与群と1年間投与群にはタイミングと投与期間の問題があり、今回は、2年間投与群のデータは提示することはできない。

安全性のエンドポイントは、忍容性と心機能障害の発症とした。患者300例、600例、900例を治療後6カ月間追跡した後、心毒性に関する中間解析をそれぞれの症例数を対象に実施した。トラスツズマブ投与群が非投与群に比して重篤な心イベントが4%以上増加すると試験を中止するよう決めていたが、この基準に達することはなかった。

最初の解析結果は2005年の米国臨床腫瘍学会(ASCO



Richard D. Gelber, PhD
Dana-Farber Cancer Institute,
Boston, MA, USA

図1 無病生存期間

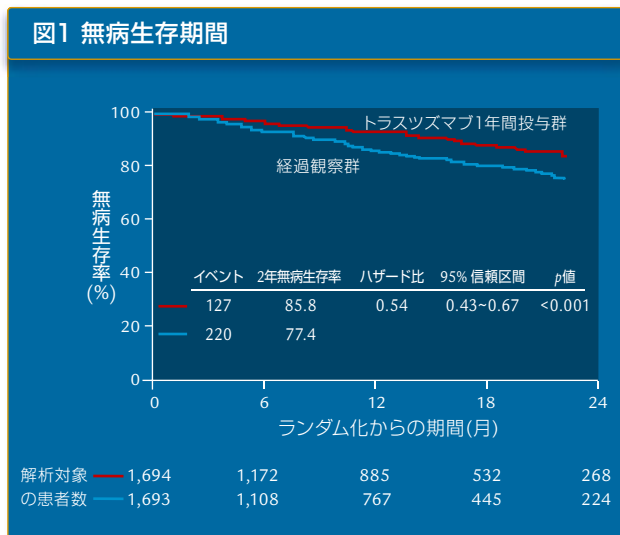
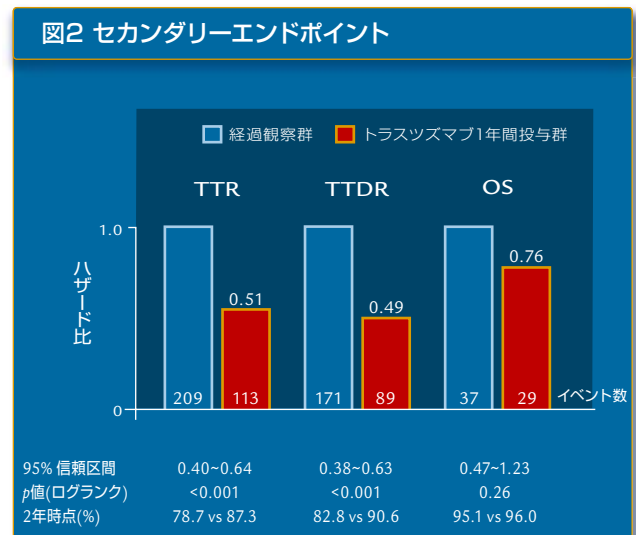


図2 セカンダリーエンドポイント



2005)で報告されたが、Gelber氏はこの結果を見直し、再発の危険率に関する新しい情報を発表し、心毒性の新たな最終評価を報告した。

経過観察群(1,693例)とトラスツズマブ1年間投与群(1,694例)の患者特性はほぼ同様であった。ホルモン受容体陽性患者のうち、経過観察群の93%とトラスツズマブ1年間投与群の90%が、タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤、卵巣機能抑制/摘除、またはこれらの併用による術後ホルモン療法を受けていた。

追跡期間中央値1年の時点で、トラスツズマブ1年間投与群では経過観察群と比較して、DFSに有意な改善が認められた($p < 0.001$) (図1)。イベント総数は、経過観察群220(13.0%)、トラスツズマブ1年間投与群127(7.5%)であった。

DFSの予備的サブ解析では、サブグループ間には実質的な差はみられなかった。本試験の1年半経過後の年間リスク解析では、経過観察群の再発リスク15%、トラスツズマブ群の再発リスク7%であった。

Gelber氏は、「本試験も他の諸試験の結果も、治療法の決定に用いるには時期尚早であるという指摘がある。問題は、

もしこのままフォローアップを続けても、トラスツズマブによってベネフィットが得られなかったらどうするのかということである。われわれはこの点をざっと計算してみた。その結果、たとえここから先、両投与群とも再発のリスクが全く同じであったとしても、HERA試験の統計的有意性が消失する可能性は20%に満たないと判明した。少なくとも早期のイベント発症リスクを軽減するという点では、今回の結果には確固としたものがある」と述べた。

セカンダリーエンドポイントの結果から、トラスツズマブ投与群では経過観察群に比較して、TTR、TTDR、OSの改善が認められた(図2)。

トラスツズマブ投与群には心イベント発症が有意に多いが、管理可能であり可逆的であった。重篤なうっ血性心不全の発症は0.6%であった(表1)。

Gelber氏は、HER2陽性乳癌患者では、術前・術後化学療法後にトラスツズマブを投与すると、DFSを有意に延長することができ、遠隔転移のリスクも有意に低下させると結論づけた。トラスツズマブを長期に追跡することによって、生存期間に対する影響、安全性のデータ、投与期間に関する情報などが得られるであろう。

表1 心臓に対する安全性

	患者数(%)		p値
	経過観察群	トラスツズマブ1年間投与群	
駆出率(EF)10%以上減少かつ左室駆出率(LVEF)<50%	35(2.27)	118(7.38)	<0.001
セカンダリーエンドポイント(心臓): LVEF減少	9(0.58)	51(3.19)	<0.001
プライマリーエンドポイント(心臓)			
重篤なうっ血性心不全	0	10(0.60)	<0.001
心臓死	1(0.06)	0	1.00

多くは1回の観察で、その後の確認は行っていない

コメント

監修： 向井博文先生 (国立がんセンター東病院化学療法科)

HERA studyの中間解析であるが、5月のASCOやN Engl J Medでの発表と比べて若干心毒性のデータがupdateされただけでなんと新たな情報はなかった(プライマリーエンドポイントであるDFSについてはASCOのスライドがほぼそのまま使用されていた)。Updateされたデータもこれまでの解釈を変えるものではなく新鮮味にかけた発表であった。2年間投与 vs. 1年間投与の結果が待たれる。