

※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/#48

腋窩リンパ節転移陽性またはハイリスク腋窩リンパ節転移陰性乳癌患者におけるドキソルビシン+シクロホスファミド→パクリタキセルまたはドセタキセル3週間隔または週1回投与の第III相試験: North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199の結果

2005年12月8日

パクリタキセルとドセタキセルは、微小管のβチューブリンを標的とする類似した薬剤である。ドキソルビシン+シクロホスファミド(AC)投与(4サイクル)後のパクリタキセルの3週間隔投与(4サイクル)は、Intergroup Trial C9344によって1999年に術後乳癌症例に対する標準治療として確立された。転移性乳癌に対しては、TAX311でパクリタキセルよりドセタキセルのほうが効果的なことが報告され、CALGB9840でパクリタキセルの週1回投与が、パクリタキセルの3週間隔投与より効果的であることが明らかにされた。このような背景から、ECOGのIntergroupは本試験を開始し、Sparano氏はその結果を発表した。本試験はタキサンのタイプと投与スケジュールを独立して比較するデザインであった。全登録患者はT1~3、N1~2またはT2~3、N0の浸潤性乳癌患者であり、乳腺腫瘍摘出術または乳房切除術+腋窩リンパ節郭清(少なくとも6リンパ節の切除)またはセンチネルリンパ節生検を行った。HER2/neu陽性患者は除外しなかったが、同時期に進行していたN9831試験に登録するように奨励した。その他の登録基準は、切除辺縁断端陰性(1 mm)、血液学的所見と肝・腎機能が正常、心筋梗塞、うっ血性心不全、または重篤な虚血性心疾患や心臓弁膜疾患の既往歴のない患者とした。

全患者に対してAC(ドキソルビシン60 mg/m²+シクロホ

スファミド600 mg/m²)を3週間隔で4サイクル投与した。ランダム化により、全患者は4つのタキサン療法の1つに割り付けられた。1)パクリタキセル175 mg/m²、3週間隔4サイクル投与(P3群、1,261例)、2)パクリタキセル80 mg/m²、週1回12サイクル投与(P1群、1,239例)、3)ドセタキセル100 mg/m²、3週間隔4サイクル投与(D3群、1,243例)、4)ドセタキセル35 mg/m²、週1回12サイクル投与(D1群、1,245例)。エストロゲン受容体(ER)またはプロゲステロン受容体(PgR)陽性の全患者が、5年間以上にわたってホルモン療法を受けていた。このホルモン療法の内訳は、タモキシフェン(20 mg/日)、アロマターゼ阻害剤(AI)、またはタモキシフェン投与後のAI投与であった。プライマリーエンドポイントは再発、対側乳癌、または無再発での死亡までと定義した無病生存(DFS)率であった。主要な比較はパクリタキセルとドセタキセル、および週1回投与と3週間隔投与の間で行った。二次的な比較は標準治療の



JA Sparano, MD
Eastern Cooperative Oncology Group

表1 主要な比較

比較	ハザード比	95% 信頼区間	p値
パクリタキセルvs ドセタキセル	0.985	0.84~1.15	0.83
3週間隔vs 週1回	1.043	0.89~1.22	0.54

表2 二次的なDFS比較

比較	ハザード比	95% 信頼区間	p値
P3群vs P1群	1.20	0.99~1.46	0.06
P3群vs D3群	1.13	0.94~1.36	0.20
P3群vs D1群	1.03	0.85~1.23	0.78

P3群とその他の試験的治療群の間で行った。追跡期間中央値46.5ヵ月時点で、856のDFSイベントが発生し、483例が死亡した。その時点で4回目の中間解析を行った。

患者背景は4群間で同様であった。タキサンの投与コースの平均はP3群3.9、P1群11.4、D3群3.7、D1群10.8であった。計画用量の50%以下の投与を受けた患者は、ドセタキセル群が約10%、パクリタキセル群が4%であった。主要な比較項目を表1に示した。パクリタキセル群とドセタキセル群の間、および週1回投与群と3週間隔投与群の間には有意差は生じなかった。また、DFSイベント数は、P3群に比べてP1群とD3群のほうが、再発が約15%少なかった。

二次的比較において、ハザード比(HR)はP3群vs P1群が1.20(95%信頼区間0.99~1.46、 $p=0.06$)、P3群vs D3群が1.13(95%信頼区間0.94~1.36、 $p=0.20$)、P3群vs D1群が1.03(95%信頼区間0.85~1.23、 $p=0.78$)であった(表2)。予測5年および4年DFS率のKaplan-Meier曲線を図1に示した。P3群に対する予測5年全生存率は81%であった。P3群、P1群、D3群、D1群に対する4

年全生存率はそれぞれ88.3%、91.7%、89.3%、88.9%、また各群における最も重篤な毒性(グレード3/4)の発現率はそれぞれ、24%/6%、24%/4%、21%/50%、39%/6%であった。ドセタキセルは好中球減少症の発症増加とそれに伴う合併症に関連していた。タキサンの一般的にみられる毒性でグレード3~4が5%以上発現した項目と頻度を表3に示した。

主要なDFS比較項目についてSparano氏は、ドセタキセルはパクリタキセルに比べてDFSを改善するわけではないと結論した。さらに、タキサンの週1回投与は3週間隔の投与に比べて、DFSを改善しなかった。二次的比較では、標準的なパクリタキセル3週間隔投与に比べて、パクリタキセル週1回投与のほうが、DFSが改善する傾向にあった。計画外の解析ではP3群に比べてP1群とD3群のほうが、再発率が約15%少なかった。Sparano氏は「より明確に評価するには、さらなる追跡調査とより多くのイベントを検討する必要がある」と述べた。

図1 DFS率

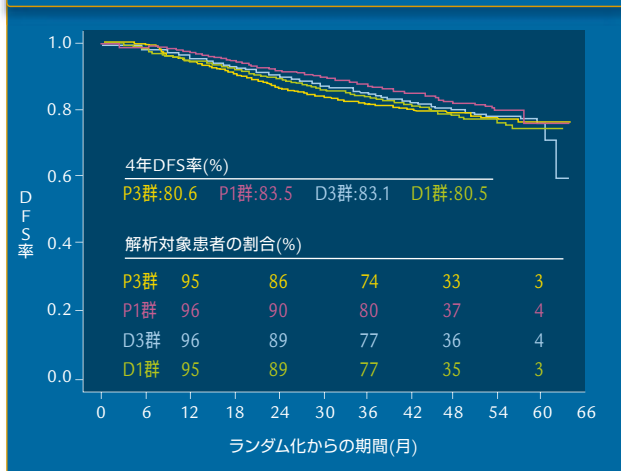


表3 タキサンの一般的なグレード3~4の毒性(≥5%)

	P3群	P1群	D3群	D1群
好中球減少	4%	2%	46%	3%
発熱性好中球減少	<0.5%	1%	16%	1%
感染	3%	4%	13%	5%
口内炎	<0.5%	0%	5%	2.5%
疲労	2%	3%	9%	11%
神経障害	5%	8%	4%	6%
流涙	<0.5%	0%	<0.5%	5%

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)

学会のプログラム抄録集にも載っていない、予定外のnew abstractとして発表されたのが本研究である。以前から結果が待ち望まれていたので、それに応えての措置であろう。Paclitaxel weekly投与はtriweekly投与に比べ、術前化学療法においてpCR率の点で約2倍(28% vs.15%、JCO2005,23:5983-5992)、転移・再発例での無増悪生存期間の点でも約2倍(9ヶ月 vs. 5ヶ月、CALGB9840 Proc ASCO2004)の差をもって勝れていたにもかかわらず、本研究の4年無病生存期間では両者に有意な差は認められなかった。術後療法で有意差を出すことの難しさを改めて認識させられたが、この試験から実地臨床に届いたメッセージとしては、タキサン系薬剤のどちらを使うか、またどちらの投与方法にするかは、毒性profile、来院回数、薬剤のコスト、の違いを考えて裁量の範囲内での決定が妥当である、ということになるだろう。