分類：臨床試験

論文選択者：原　文堅

選択日：2013年9月10日

論文要約・コメント作成者：原　文堅

完成日：2013年9月12日

校閲終了日：2013年9月12日

出典：Lancet Oncol. 2013 May.

表題：HER2陽性転移乳癌に対するペルツズマブ、トラスツズマブ、ドセタキセル療法（クレオパトラ試験）：2重盲検化プラセボコントロールランダム化第3相試験

著者：Swain SM他

要約：

（背景）

クレオパトラ試験は、HER2陽性転移乳癌に対する1次治療としてペルツズマブ、トラスツズマブ、ドセタキセルとプラセボ、トラスツズマブ、ドセタキセルの効果と安全性を比較する第3相試験である。

（方法）

本試験は25カ国、204施設で行われた2重盲検ランダム化試験である。転移再発治療として化学療法、生物学的治療を受けていないHER2陽性転移再発乳癌患者に対してペルツズマブ、トラスツズマブ、ドセタキセルを受ける群（n=402）とペルツズマブに対応するプラセボに置き換えた同様のレジメンを受ける群（n=406）にランダムに割り付けられた。ランダム化は1：1で行われ、地域、前治療状況で層別化された。主要評価項目は無増悪生存期間（独立評価）であり、これは以前にすでに報告されている。主要評価項目に関する追加情報は収集していない。副次評価項目は全生存期間、無増悪生存期間（研究者評価）、奏効率、安全性である。両群の観察期間中央値は30ヶ月であった。有効性に関してはITT集団を対象に、安全性は治療を受けた症例を対象に解析された。試験は終了したが、安全性と生存データは継続フォローされる。この試験はClinicalTrial.gov NCT00567190に登録されている。

（結果）

ITT解析集団では2012年5月カットオフ時点までのデータで267名が死亡し、プラセボ群406中154名（38％）、ペルツズマブ群402中113名（28％）であった。全生存期間中央値はプラセボ群で37.6ヶ月（95％信頼区間34.3－推定不能）、ペルツズマブ群では中央値に至らなかった（95％信頼区間 42.4－推定不能）。研究者評価の無増悪生存期間中央値はプラセボ群で12.4ヶ月（95％信頼区間10.4－13.5）、ペルツズマブ群で18.7ヶ月（95％信頼区間16.6－21.6）であった。重篤な有害事象はプラセボ群396中115名(29％)、ペルツズマブ群408中148名（36％）で報告された。内訳は発熱性好中球減少症、好中球減少、下痢、肺炎、蜂窩織炎が含まれていた。全体的に有害事象の頻度、重篤度、特異性は最初の報告と同様であった。

（結果の解釈）

我々の解析結果からHER2陽性転移再発乳癌患者に対してペルツズマブ、トラスツズマブ、ドセタキセル療法はプラセボ、トラスツズマブ、ドセタキセルと比較して有意に全生存期間を改善することが分かった。この効果は有害事象で引けを取るものではなく、このレジメンはこの対象の患者に対する標準治療を大きく改善するものである。

（コメント）

本論文はHER2の2量体阻害作用を持つ新規抗HER2抗体薬、ペルツズマブの有効性を検証したCLEOPATRA試験のUPDATEである。トラスツズマブ、ドセタキセルにペルツズマブを上乗せすることにより、有意差を持ってOSの延長が示された。2012年に報告された第1報論文では、PFSの延長がBaselgaによってNEJMに報告された。

ペルツズマブはHER2に対する抗体であるが、トラスツズマブとは異なるHER2細胞膜外ドメインに結合し、他のHER受容体との2量体形成を阻害する。特にHER2とHER3のヘテロダイマーは下流細胞内シグナルの活性が強く、このシグナルを抑えることで作用を発揮すると考えられている。

ペルツズマブは単剤で用いた場合、効果は乏しいが、トラスツズマブとの併用により強い効果を発揮する。米国ではCLEOPATRA試験の結果から、2012年6月にトラスツズマブ、ドセタキセル、ペルツズマブの併用がFDAにより承認された。本邦では2013年6月にHER2陽性転移再発乳癌に対して承認され、特にレジメンの指定はないが、現時点でエビデンスのある治療レジメンはCLEOPATRA試験のトラスツズマブ、ドセタキセル、ペルツズマブと、Memorial Sloan Ketteringがんセンターから単アームPhase2試験で報告されたトラスツズマブ、パクリタキセル、ペルツズマブのみである。  
　現在進行中の試験ではAny Taxaneとの併用である、PERUSE試験 (n=1,500, NCT01572038)、Vinorelbineとの併用であるVELVET試験 (n=210, NCT01565083)、Capecitabineとの併用であるPHEREXA試験 (n=450, NCT01026142)]などが行われている。T-DM1との併用試験としてはMARIANE試験(n=1,092, NCT01120184）が行われ、既に症例集積は終了しており結果が待たれる。  
　ペルツズマブを併用することにより下痢、皮膚炎、粘膜障害などのいわゆる「EGFR系」の副作用頻度が上昇するため注意が必要である。

CLEOPATRA試験からはいずれのサブセットにおいてもペルツズマブを上乗せする意義は認められており、現在までにいかなるTranslational researchにおいてもペルツズマブのPredictive biomarkerは見つかっていない。今後さらなる検討が必要である。

また、ペルツズマブ耐性後の治療いわゆるペルツズマブBeyond progressionの問題、ラパチニブとの使い分け、T-DM1との使い分け、併用の問題。術前、術後での使用などが今後の課題である。

文責　原　文堅