分類：臨床試験

論文選択者：川崎賢祐

選択日：2014年7月15日

論文要約・コメント作成者：川崎賢祐

完成日：2014年9月1日

校閲者：原文堅

校閲終了日：2014年 9月7日

Trastuzumab emtansine versus treatment of physician’s choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA) : a randomised, open-label, phase 3 trial

出典：Lancet Oncology May 2, 2014 published online

表題：前治療歴のあるHER2陽性乳癌に対するトラスツズマブ‐エムタンシンと主治医選択群のオープンラベル第Ⅲ相ランダム化比較試験（TH3RESA試験）

著者：Ian E Krop 他

（参考文献）

Trastuzumab Emtansine in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: An Integrated Safety Analysis

Veronique Dierus, et al

Journal of Clinical Oncology July 14, 2014 published ahead of print

要約：

（背景）

トラスツズマブ‐エムタンシン（T-DM1）はHER2陽性悪性腫瘍の治療を目的としてデザインされた新規の抗体薬物複合体であり，トラスツズマブとチューブリン重合阻害剤であるエムタンシンを安定したリンカーで結合した薬剤である． EMILIA試験において，HER2陽性進行再発乳癌における2次治療として，ラパチニブ＋カペシタビン群に比べ，T-DM1群はPFSおよびOS中央値を有意に延長していた．（PFS: HR=0.65（95% CI: 0.55-0.77），p<0.001，OS: HR=0.68（95% CI: 0.55-0.85），p<0.001）．

進行再発乳癌としてトラスツズマブおよびラパチニブによる前治療を受けた患者においてT-DM1の治療効果を評価する無作為比較試験は実施されていなかった．

（方法）

本試験は22カ国，146施設で行われたオープンラベルの第Ⅲ相ランダム化試験である．切除不能局所進行または転移再発乳癌患者で，トラスツズマブとラパチニブの両方およびタキサンを含むレジメンを，再発後に2レジメン以上行われた症例を対象とした．2011年9月から2012年11月までの間に，T-DM1投与群（n=404）と主治医選択群（TPC群）（n=198）に2：1でランダムに割り付けされ，地域，前治療レジメン数，内臓転移の有無で層別化された．TPC群に割り付けられた症例は2012年9月以降に，PD後のT-DM1によるクロスオーバーが認められた．T-DM1投与群は3.6mg /kg を3週毎に投与するスケジュールである．

複合主要評価項目はITT集団における主治医評価での無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）であり，副次評価項目は主治医評価による奏効率と安全性である．この試験はClinicalTrial.gov NCT01419197に登録されている．

（結果）

　患者背景としては，65歳未満の症例がT-DM1群で83％，TPC群で85％であった．ホルモン受容体陽性症例はT-DM1群で51％，TPC群で52％であった．内臓転移を有する症例はT-DM1群で75％，TPC群で76％であり，転移性乳癌はT-DM1群で97％，TPC群で94％，脳転移を有する症例はT-DM1群で10％，TPC群で14％であった．前治療レジメン数の中央値は両群で4レジメンであり，両群とも3レジメン以下，4～5レジメン，6レジメン以上が約3分の1ずつであった．

　TPCの治療区分は単剤による化学療法が17％，抗HER2薬との併用が83％であった．抗HER2薬併用療法の内訳は，化学療法＋トラスツズマブ67％，ラパチニブ＋トラスツズマブ10％，ホルモン療法＋トラスツズマブ2％，化学療法＋ラパチニブ3％であった．使用した化学療法剤の内訳は，ビノレルビン32％，ゲムシタビン16％，エリブリン9％，パクリタキセル9％，ドセタキセル5％であった．

主要評価項目である主治医評価のPFSはT-DM1群で6.2ヶ月（95％信頼区間5.59－6.87），TPC群で3.3ヶ月（95％信頼区間2.89－4.14），ハザード比0.528（95％信頼区間0.422－0.661，層別log-rank検定p<0.0001）であり，T-DM1群でPFSの有意な延長が認められた．この結果は年齢，performance status，ホルモン発現状況，内臓転移の有無，既治療レジメン数，脳転移の有無におけるいずれのサブグループでも同様であった．（観察期間中央値；T-DM1群7.2ヶ月，TPC群6.5ヶ月）

初回中間解析までのデータで105名が死亡し，内訳はT-DM1群404名中61名（15％），TPC群198名中44名（22％）であった．TPC群でのOS中央値は14.9ヶ月であったが，T-DM1群では中央値に達しなかった．もう一方の主要評価項目であるOSについて，ハザード比0.552（95％信頼区間0.369－0.826，p=0.034）でT-DM1群に有利な結果であったが，事前に設定した有効性中止基準（HR<0.363またはp<0.0000016）を超えなかった．

測定可能病変を有する患者の奏効率については，T-DM1群で31％，TPC群で9％とT-DM1群が有意に優れていた．（差22.7％，95％信頼区間16.2－29.2，p<0.0001）

毒性についてはGrade3以上の有害事象の総発現率がT-DM1群で32％，TPC群で43％とT-DM1群で低かった．用量減量に至った有害事象がT-DM1群で9％，TPC群で20％，治療中止に至った有害事象がT-DM1群で7％，TPC群で11％と，いずれもT-DM1群のほうが少ない傾向であった．有害事象の内訳においては，T-DM1群の方が血小板減少症の発現率が高く（Grade3以上4％），TPC群の方が好中球減少症（Grade3以上16％），発熱性好中球減少症（Grade3以上4％）の発現率が高い傾向であった．左心駆出率が50％以下またはベースラインから15％以上低下する症例は，両群とも1％に認め，差はなかった．

（Discussion）

　T-DM1はトラスツズマブおよびラパチニブとタキサン系薬剤での治療が既に行われた3rd line以降の進行再発乳癌症例において，主治医選択群に比べ，PFSおよび奏効率で有意に優れており，その毒性はより軽微な傾向であった．この結果，2nd lineにおける臨床試験であるEMILIA試験と併せて，治療歴のあるHER2陽性進行再発乳癌患者に一貫した効果を発揮することを示している．

　T-DM1の特徴的な有害事象である血小板減少の原因としては，in vitroにおいて，巨核球の分化を抑制することが判明しており，抗凝固療法など行っている場合は慎重な投与が必要である．

一次治療としてのT-DM1の有効性に関しては，第Ⅲ相無作為化比較試験としてT-DM1＋ペルツズマブ，T-DM1＋プラセボ，トラスツズマブ＋タキサンの有効性を比較するMARIANNE試験(NCT01120184）で検討が行われている．

【コメント】

　エムタンシン（DM1）はチューブリン重合阻害剤であるが，同様のビンカアルカロイドやタキサンよりも100倍強い細胞毒性を持つ．1970年代に様々な癌腫に対して臨床試験が行われており，乳癌においても奏効が認められているが，神経毒性や消化管毒性が非常に強く安全域が狭いため開発が中止されていた．トラスツズマブとDM1をSMCC（N-succinimidyl 4-(N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate）というリンカーで結合し安定化させることにより，標的組織以外での毒性が緩和された．T-DM1はトラスツズマブとしての抗腫瘍効果に加え，DM1の細胞傷害性代謝物が標的細胞内に特異的に送達されることにより，安全性を高めると同時に強力な抗腫瘍効果を発揮する新たな作用機序の薬剤である．

　JCOからリリースされたT-DM1の安全性に関する臨床試験の統合解析データ論文において，T-DM1の安全性が検討されている．6つの臨床試験においてT-DM1が投与された（3.6mg/kg, 3週間毎）884例について検討がなされた．全グレードの有害事象については，全身倦怠感（46.4％），嘔気（43.0％），血小板減少（32.2％），頭痛（29.4％），便秘（26.5％）などが認められた．有害事象による死亡は884例中12例（1.4％）であった．有害事象による用量減量は17.2％，治療中断は7.0％の症例において見られた．Grade3以上の有害事象で多かったのが，血小板減少（11.9％），AST上昇（4.3％）であったが，これらは無症状であり，また容認できる範囲であった．いずれもTH3RESA試験と同様満足できるものであった．

　今後はトラスツズマブ，ペルツズマブ，ラパチニブなど他の抗HER2薬との併用および使い分けや，他の化学療法との使い分けが課題であり，さらなる臨床試験の結果が待たれるところである．

文責　川崎 賢祐