分類：臨床

論文選択者：原　文堅

選択日：2016年11月

論文要約・コメント作成者：河田健吾

完成日：2017年１月

校閲終了日：2017年1月

表題：**Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study**

出典：J Clin Oncol. 2017 Jan 10;35(2):141-148.Epub 2016 Nov.

著者：Perez, et al

**はじめに**

T-DM1（trastuzumab emtansine）はHER2を標的とした初の薬剤結合抗体（antibody　drug conjugate＝ADC）である。

Pertuzumabは作用機序の違いからトラスツズマブやT-DM1との併用で相補的な作用が得られる可能性があり、前臨床データでもT-DMIとpertuzumabの併用の相乗効果は示されている。

T-DM1単剤またはT-DM1とpertuzumabの併用は、HER2陽性の転移性乳癌の1st line において、トラスツズマブ＋タキサンの（この時点での）標準治療より有効性、安全性が高い可能性があり、これら3群を比較するランダム化試験としてデザインされたのがMARIANNE試験である。

**目的・デザイン**

HER2陽性の局所進行乳癌またはMBCの1st lineとしてのT-DM1とpertuzumabの併用またはT-DM1単剤の有用性および安全性を、トラスツズマブ+タキサン系薬剤と比較する多施設共同第皿相ランダム化3群比較試験（1：1：1）。非劣勢/優越性試験。

A群：トラスツズマブ+タキサン（TH）

B群：T-DM1+pertuzumab

C群：T-DM1+pertuzumabのプラセポ

**対象**

HER2陽性（IHC3＋および／またはFISH＋）の局所進行乳癌または前治療歴のない（化学療法未治療）MBC。

目標症例数　各群364例，計1092例

試験期間；2010年7月～2016年4月

主要評価項目：PFS（中央機関）の非劣勢もしくは優越性

副次評価項目：OS、PFS（主治医判定）、ORR、DR（奏功期間）、安全性、QoL

**結果**

ITT population：1095例（TH365例、T-DM1単独367例、T-DM1+pertuzumab363例）

Base line characteristics

・各群の年齢の中央値：52-55歳

・各群の人種：白人（63.6-65.1％）、黒人（2.8-6.3％）、アジア人（22.4-22.9％）、その他（5.8-10.2％）

・各群のER status：陽性53.1-56.7％、陰性44.2-43.6％

・内臓転移の有無：あり66.0-71.3％、なし28.7-34.0％

・neo adjuvant / adjuvant歴：なし43.5-45.0％、抗HER2療法30.8-32.2％、タキサン29.4-35.5％、アントラサイクリン44.1-46.3％、ホルモン療法23.2-24.8％

主要評価項目

PFS中央値：TH13.7ヶ月、T-DM1単独14.1ヶ月（HR＝0.91、97.5%CI：0.73-1.13）T-MD1+pertuzumab15.2ヶ月（HR=0.87、97.5%CI：0.69-1.03）

⇒THに比べその他の群は非劣勢が証明されたが優越性は証明されなかった。

(非劣勢マージンはHRの97.5％信頼区間の上限で1.175以下と設定されていた。)

サブ解析ではタキサン前治療歴がある人はややT-DM１betterの結果（HR0.69　97.5%CI:0.48-0.99）となったが、その他ではどのサブグルーブでもT-DM1に優越性は認めなかった。

副次評価項目

OS：not reached(生存曲線は各群ともほぼ重なっている)

ORR：TH67.9％、T-DM1単独59.7％、T-DM1+pertuzumab64.2％（有意差なし）

奏功期間中央値：TH12.5か月、T-DM1単独20.7か月、T-DM1+pertuzumab21.5か月

症状悪化までの期間（治療による有害事象含めて）：TH3.6か月、T-DM1 7.7か月、T-DM1+pertuzumab 9.0か月。

有害事象

Grade3以上の有害事象：TH54.1％、T-DM1単独 45.4％、T-DM1+pertuzumab 46.2％

Grade3以上の好中球減少：TH19.8％、T-DM1単独 4.4%、T-DM1+pertuzumab 2.7%

Grade3以上のFN：TH6.5％、T-DM1 0%、T-DM1+pertuzumab 0%

その他下痢はTHで多く、肝酵素上昇、血小板減少はT-DM1レジメンで多かった。