

65歳以上の早期乳癌の術後化学療法として 標準的治療 (CMF 療法または AC 療法) とカペシタビン 単剤療法を比較する CALGB/ CTSU 49907 試験

Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in
early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older:
Results of CALGB/CTSU 49907.



Hyman B. Muss (North American Breast Cancer Intergroup)

乳癌

高齢の乳癌患者を対象とした術後化学療法の大規模比較試験が行われた

通常、乳癌の臨床試験では選択規準に高齢の患者は含まれないため、過去の試験結果をそのまま高齢患者に適用してよいのかは不明瞭であり、特に術後化学療法に関してはエビデンスが乏しかった。今回は対象年齢を65歳以上とし、早期乳癌患者において、経口抗癌剤カペシタビン単剤療法と若年者で標準治療となっている併用化学療法の効果を比較する試験が計画された。他に術後84日以内、臓器機能障害がなく、病期がT1-2、N0-3、M0、PS0-2、5年以上生存が期待される、などが選択規準とされた。

標準治療群としてはCMF療法またはAC療法が行われた(図1)。各療法のレジメンは、CMF療法：経口シクロホスファミド 100mg/m² day1-14、メトトレキセート 40mg/m² day 1, 8、5-FU 600mg/m² day 1, 8、4週毎、6サイクル、AC療法：ドキシソルビシン 60mg/m²、シクロホスファミド 600mg/m² day1、3週毎、4サイクル、カペシタ

ビン単剤療法：カペシタビン 2,000mg/m² day1-14、3週毎、6サイクルである。なお、ホルモン受容体陽性の場合、化学療法終了後に内分泌療法を行うことが推奨された。

カペシタビンが標準治療群と同等の効果を有することを非劣性デザインで検証するために必要な症例数はベイズ予測を用いて最少で600、最多で1,800人と計算された。

主要評価項目は無再発生存 (relapse free survival : RFS) とされ、副次評価項目は全生存 (overall survival : OS)、QOLと身体機能に対する治療の影響、毒性、治療完遂率とされた。

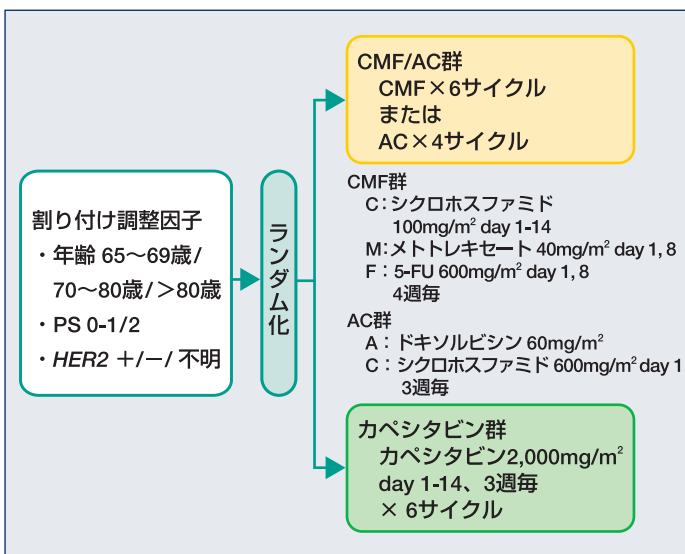
早期の解析で RFS、OS のいずれも カペシタビンの効果が劣っていた

2001年9月～2006年11月の登録が600例に達した時点で初回解析が行われた(追跡期間中央値2年)。その時点で計40例にイベントが発生し、標準治療群16イベントに対してカペシタビン群で24イベントであった。カペシタビンの標準治療群に対する非劣性を証明できない確率が90%以上と推定され、2006年12月に新規登録中止となった。

登録された633例の患者背景は両群に差はみられなかった(表)。追跡期間中央値は2.4年であった。全体に有害事象は軽度であったが、カペシタビン群に治療関連死が2例みられた。最終的に標準治療群の11%、カペシタビン群の20%の患者に再発イベントが発生し、局所再発、遠隔転移いずれの発生もカペシタビン群で多かった。

生存期間の比較では、カペシタビン群は標準治療群に対するハザード比がRFSで2.09 [95%信頼区間(95%CI) 1.4-3.2、p = 0.0006]、OSでも1.85 (95%CI : 1.1-3.1、p = 0.019)となり、観察期間が短く発生イベントは少ないものの、既にカペシタビン群の標準治療群に対する非劣性が検証される可能性は極めて低いことが推定された。(図2、3)

■ 図1 試験デザイン



ホルモン受容体陰性の患者でカペシタビンの効果が弱いことが判明した

ホルモン受容体が両群の治療効果と関連している可能性があることから、事前には計画していなかったサブ解析が行われた。その結果、ホルモン受容体陰性患者がカペシタビン治療を受けることが、ハザード比 4.39 (95%CI : 2.9-6.7, $p < 0.0001$) と最も強い因子となっていた。

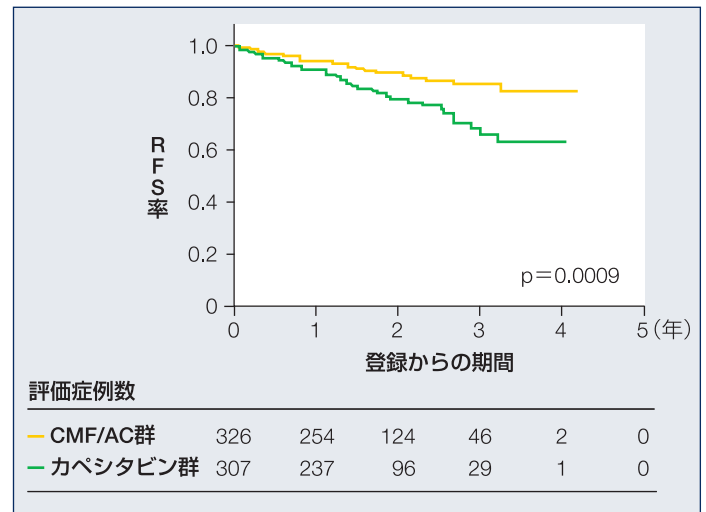
演者は CMF 療法または AC 療法は RFS、OS のいずれにおいてもカペシタビン療法に優っており、ホルモン受容体陰性患者では、特にその傾向が強いと結論した。

高齢の患者においても併用化学療法が標準であるとするエビデンス

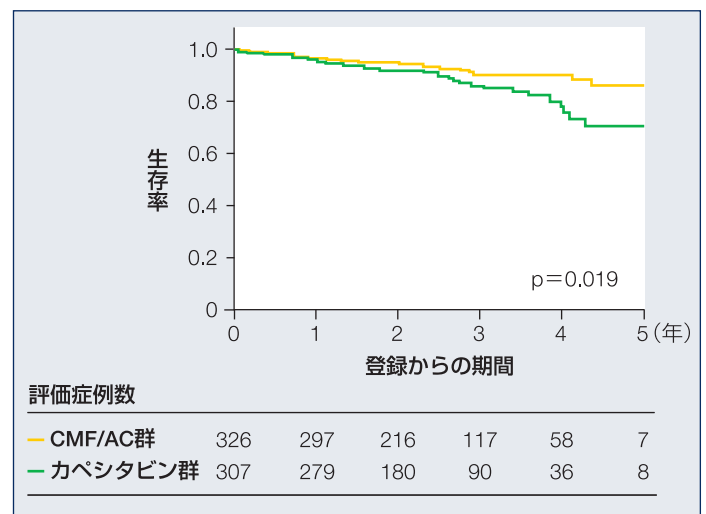
ディスカッサントの Irish Clinical Oncology Research Group の Dr. John Crown は、本試験では登録された患者の 3分の2 が 70 歳以上であり、本試験の結果は高齢患者全体に適応可能であるとして、「これまで高齢の患者は併用化学療法には耐えられないのではないかと考えられてい

たが、そうではなく、このような高齢の患者群に対しても併用化学療法が有効であることがわかった」と述べた。また「今回得られたエビデンスをもとに、今後は高齢の患者も生物学的特性に応じた臨床試験や分子標的薬剤の臨床試験に組み入れていくべき」と指摘した。

■ 図 2 無再発生存率



■ 図 3 全生存率



■ 表 患者背景

患者背景 (%)		CMF/AC 群 n = 326	カペシタビン群 n = 307
年齢	65 ~ 69 歳	34	36
	70 ~ 79 歳	61	60
	> 80 歳	4	5
PS 0-1		97	96
人種	白人	85	85
	黒人	13	9
腫瘍サイズ > 2cm		51	61
リンパ節転移陽性		72	69
ホルモン受容体陽性		66	68
HER2 陽性		12	11

国立がんセンター東病院化学療法科 向井 博文

高齢者乳癌研究の第一人者、Dr. H. B. Mussからの発表である。近年、高齢者乳癌は飛躍的に増加しているが、高齢者は多くの場合そもそもからして臨床試験の対象から外されており、これまでの臨床データをそのままでは適応できないのでは、との意見は多い。その意味で、現場の要望に応える実用性の高い研究といえる。

本試験のカペシタビンの投与期間は6サイクル(18週)と短く、対象も6割以上がn+であることから、試験結果も日本で実施されたフッ化ピリミジン系経口抗癌剤の臨床試験(投与期間2年、対象はn-)のそれとに大きな違いが出たが、米国でのカペシタビンの薬剤費は高額のため長期間の投与は(AC、CMFと比べて)コストがかかり過ぎて現実的ではないようである。

サンプルサイズの計算にベイズ流の手法を用い、イベントの発生を連続的にモニタリングしてカペシタビン群が標準的治療群に比べて高い確率で劣ると判断できた時点で試験を中止する、とのデザインは、他の多くの第Ⅲ相試験と違うユニークなところである。

高齢者のみを対象とした数少ない術後療法の比較試験として今後とも引用され続ける貴重な研究結果であると思われる。



TTMed-Oncology 日本語版における、第 44 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会 (44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. Prous Science S.A.U. (以下、Prous Science) によって運営されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみの利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありませんが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 44 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国臨床腫瘍学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメントおよびグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正および変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。© Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判します。

44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting ("2008 ASCO Annual Meeting") Express Reports in TTMed-Oncology Japanese Edition ("Express Reports") is governed by the following terms and conditions ("Terms and Conditions"):

1. Access and use of the Express Reports, an educational service produced by Prous Science S.A.U. ("Prous Science"), is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of 2008 ASCO Annual Meeting. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American Society of Clinical Oncology.
4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the programs(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
6. The Express Reports are protected by copyright under international law. © Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.