

Dr. Andrew M. Wardley に聞く

CHAT 試験： HER2 陽性の転移・再発乳癌の 初回治療としての、トラスツズマブ＋ ドセタキセル＋カペシタビン 3 剤併用療法の可能性



Andrew M. Wardley (Christie Hospital NHS Trust, Manchester, UK)

聞き手：向井 博文 (国立がんセンター東病院 化学療法科)

CHAT 試験では両群で良好な成績が認められた



向井 本日は、HER2 陽性の局所進行および転移・再発乳癌患者に対する初回治療として、トラスツズマブ＋ドセタキセル併用療法にカペシタビンを追加することの意義を検討した CHAT 試験を報告された Andrew Wardley 先生から、この試験の結果についてお話を伺いたいと思います。

Wardley 先生、まず最初に、CHAT 試験という名前はどのようにつけられたのでしょうか。とても注目を引く名前だと思います。

Wardley 実は、私も誰が名付け親なのかは知りません。おそらく、カペシタビン (Capecitabine)、トラスツズマブ (Herceptin)、ドセタキセル (Taxotere) の 3 つの薬剤の名前の頭文字をとって CHAT と呼ぶようになったのでしょう。

向井 では、この CHAT 試験の概要を Wardley 先生ご自身から説明していただけますか。

Wardley はい。CHAT 試験の目的は、トラスツズマブ＋ドセタキセル＋カペシタビンの 3 剤併用療法を、現在、標準療法と考えられているトラスツズマブ＋ドセタキセルの 2 剤併用療法と比較検討することです。つまり、カペシタビンを追加することにより、トラスツズマブ＋ドセタキセル併用療法の奏効率を改善することができるか否かを知るためにこの試験をデザインしました。ランダム化第 II 相試験で、一次エンドポイントは奏効率です。

Michel Marty が、HER2 陽性乳癌の初回治療としてトラスツ

ズマブ＋ドセタキセル併用療法とドセタキセル単剤療法を比較した第 II 相試験の M77001 試験のデータを発表する前に、CHAT 試験を開始していましたので、当時、私たちは M77001 試験の奏効率やその結果を知りませんでした。当初、Dennis Slamon が行ったトラスツズマブ＋パクリタキセル併用療法の試験と同様な奏効率が、トラスツズマブ＋ドセタキセル併用療法でも得られるであろうと予測していました。

また私たちは、HER2 で患者選択をしない症例においては、カペシタビンにドセタキセルを追加することにより、臨床成績の改善につながると考えていました。したがって、Joyce O' Shaughnessy が行ったカペシタビンの臨床試験の奏効率よりも上回ると予測していました。実際に、CHAT 試験では両治療群の奏効率は 70% を超え、私たちがあらかじめ予測した値に近い良好な成績だったと思います。

向井 Wardley 先生は、本年 9 月にイスタンブールで開催された欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) でもこの試験を報告されていますが、更新されたデータはありますか。

Wardley ESMO 以後、再解析はしていませんので、ESMO で報告したものと同じデータです。

トラスツズマブ＋ドセタキセル併用療法の効果はプラトーに達している

向井 カペシタビンの投与量は $950\text{mg}/\text{m}^2$ と、O' Shaughnessy が行った試験に比べて少し低い投与量ですが、なぜ投与量を低くしたのですか。

Wardley O' Shaughnessy の試験では、手足症候群や粘膜炎などの有害事象がかなり高い頻度で発現し、多数の患者で投与量の減量が必要だったからです。

向井 実際の日常診療では、カペシタビンとドセタキセルを



併用する場合、投与量はどのくらいが適当と思われますか。

Wardley 私は、ドセタキセル 60～75mg/m²、カペシタビン 1,000mg/m²程度から開始します。カペシタビン 1,250mg、1日2回投与から開始することはほとんどありません。Full doseのカペシタビンを投与するか否かは迷うところです。

向井 このランダム化第Ⅱ相試験の一次エンドポイントは奏効率で、両治療群ともに70%を上回りましたが、差は認められませんでした。Cytotoxicな薬剤の併用療法では、通常、3剤併用療法のほうが奏効率は高くなることが多いと思います。この結果については、どのようにお考えですか。

Wardley CR率は3剤併用療法のほうがわずかに高くなっています。しかし、トラスツズマブ+ドセタキセル併用療法は、HER2陽性乳癌患者にとっては優れたレジメンですから、その効果はプラトーに達していると思います。この試験では、ドセタキセル 75mg/m²にカペシタビンを追加することにより、毒性プロフィールを改善し、高い奏効率を維持できることが示されたと考えます。カペシタビンの併用により長期投与が可能になりましたので、いったん、トラスツズマブ+ドセタキセルによる治療で良好な奏効が得られたら、カペシタビンとの併用によりその効果を維持できる可能性を示していると考えます。

向井 一方、Time to Progression (TTP)は、3剤併用群が2剤併用群よりも優れています。奏効率の変わらない2群間で、これは珍しいことだと思いますが、この結果についてはどのように解釈されますか。

Wardley PFSは有意差を認めなかったものの、3剤併用群が優る傾向がみられました。また、TTPには病勢安定 (SD)の患者も含まれます。長期間SDを維持することは、乳癌の治療において重要なことです。3剤併用群でPFSとTTPが良好である理由の1つは、先ほどもお話ししたように、カペシタビンはドセタキセルよりも長期投与が可能だからです。2剤併用群では、副作用を発現したら化学療法を中断せざるを得なくなり、

その後はトラスツズマブ単剤を投与することになります。これに対して、カペシタビンを併用した3剤併用群では、治療の継続ができるのです。薬剤の最大投与サイクル数がこのことを裏付けています。ドセタキセルの投与は最大30サイクルまででしたが、カペシタビンは66サイクルまで投与できた患者もいました。

毒性に応じた減量を行う

向井 減量についてのデータがなかったように思いますが、カペシタビンまたはドセタキセルの減量を要した患者は何例くらいだったのでしょうか。

Wardley ここですぐに正確な症例数はお答えできませんが、かなり多数の患者で減量が必要でした。

向井 減量が必要だった場合、どの薬剤をまず減量されましたか。

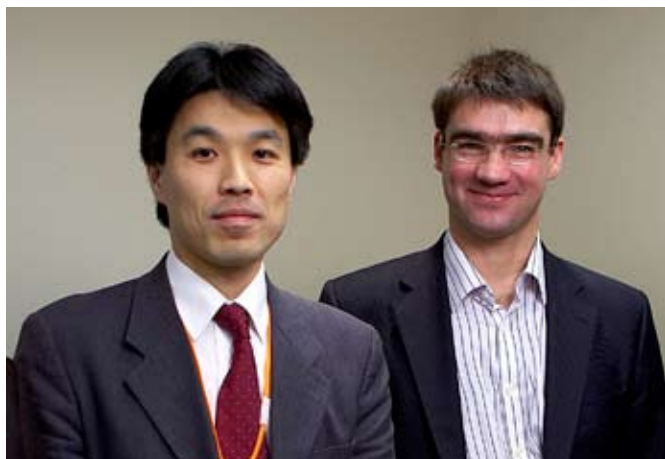
Wardley 毒性に応じてしばしば2剤を同時に減量しました。たとえば、毒性が好中球減少のようなドセタキセルに由来するものだった場合は、ドセタキセルの用量を調節することになるでしょう。手足症候群が強く現れたら、カペシタビンを減量することになります。粘膜炎や下痢の場合は、カペシタビンとドセタキセルの2剤に起因しているので、両薬剤を減量します。

向井 先生は、減量する際に厳格な基準を設けられていたのですか。

Wardley そうです。発熱性好中球減少または好中球減少の発症率により、患者にとってその投与量が適切であるかどうかを知ることができます。また、試験開始時には、PS2の患者まで登録を認めていましたが、試験開始の早い時期に問題があり、登録基準をPS1までに変更しました。もう1つ注意すべきことは、ステロイド剤を長期間服用している患者です。長期にわたりステロイド剤を服用していた患者2例が、この試験に参加する前に死亡しました。

向井 Wardley先生は、このCHAT試験の併用療法を、この投与量で実地診療に適用できると確信されていますか。

Wardley はい。確かに実地診療で適用可能だと思います。ご存知のように、この試験の治療群では忍容性が高いことが示されました。私たちの施設では、ドセタキセルは6～8サイクルで投与を中止するのが一般的となっています。その後、2剤併用群ではトラスツズマブのみを継続し、3剤併用群では、ドセタキセル中止後はカペシタビンを継続させました。



一次エンドポイントをPFSとした 第Ⅲ相試験として計画すべき

向井 ここで、重要な質問をさせてください。CHAT試験の一次エンドポイントは奏効率であり、TTPではないので、厳しいことを申し上げますと、この試験は残念ながらネガティブ試験でしたね。私は非常に残念なことだと思います。なぜ、この試験を第Ⅲ相試験としてデザインされなかったのでしょうか。そうすれば、もっとインパクトは大きかったと思います。

Wardley 向井先生のおっしゃるとおりです。今から考えると、かなり多数の登録患者が必要だったと思いますが、第Ⅲ相試験としてデザインしておくべきでした。しかし、第Ⅲ相試験にしようと思った時には、他に興味を引く臨床試験のテーマがあったためにタイミングが合いませんでした。私たちは、現在、トラスツズマブ+ドセタキセル併用療法にBevacizumabの追加を検討する試験を行っています。

向井 分かりました。では、CHAT試験の次のステップとして、このデータに基づいてどのような臨床研究を考えておられますか。

Wardley CHAT試験の延長を考える場合、次のステップとして、トラスツズマブと他の化学療法剤の逐次併用を考えるかもしれません。カペシタビンは忍容性に優れているので、カペシタビンを最初に投与する群を設ける可能性もあります。副作用が少なく、優れた奏効率とSDが得られると思います。また、PFSを一次エンドポイントとして評価すると思います。

向井 それはよい考えだと思います。日本の医師や研究者に何かコメントがありますか。私たちは、日本の乳癌専門医たちにこのデータをアピールするつもりです。

Wardley どちらの併用レジメンも明らかに優れた治療法だと考えます。問題は、副作用をどのように対処して治療を継続できるかです。Full doseのドセタキセルでは好中球減少の発

現率が高く、感染症が問題となります。カペシタビンでは手足症候群と下痢の発現が問題です。カペシタビンは長期投与が可能のために、ドセタキセルの抗腫瘍効果を維持するのに役立ちます。また、逐次療法を検討する試験を行う場合、ドセタキセルにより奏効を得て、さらにカペシタビンによりその効果を持続させることがポイントになるでしょう。

将来、アントラサイクリン系レジメンは非 アントラサイクリン系レジメンに変わるか

向井 早期乳癌の術後化学療法において、ドセタキセル+カペシタビンのような、非アントラサイクリン系レジメンについてはどのようにお考えですか。

Wardley 本年のサンアントニオ乳癌シンポジウムでも、BCIRG 006試験の結果が発表されましたが、非アントラサイクリン系レジメンは非常に興味のあるところだと思います。私は現在、HER2陽性乳癌に対してアントラサイクリン系レジメンの術前化学療法の試験を計画しており、この結果が芳しくなければ、非アントラサイクリン系レジメンを使用する環境へまた一歩進むと思います。

向井 アントラサイクリン系薬剤は、近い将来使われなくなるとお考えですか。

Wardley いつか、アントラサイクリン系薬剤がその役目を終えるという可能性は十分にあると思います。しかし、全て使用されなくなるという意味ではありません。効果のある薬剤ですので、転移乳癌の末期に使用される可能性はあると思います。

向井 Wardley先生、ありがとうございました。