

# 日本人のHER2陽性転移性乳癌患者に対する ラパチニブ・カペシタビン併用第I/II相試験

(中間解析)



藤井 博文 先生  
自治医科大学  
臨床腫瘍科 教授

ラパチニブ(タイケルブ®)は、ヒト上皮増殖因子受容体(EGFR)のErbB1とErbB2(HER2)の双方を選択的に阻害する低分子チロシキナーゼ阻害薬であり、HER2陽性乳癌に対し、カペシタビンとの併用療法で、カペシタビン単剤に比べて無増悪期間(TTP)を延長させることが報告されている。ラパチニブ+カペシタビン併用療法は、HER2陽性進行または転移性乳癌の適応で2007年3月に米国食品医薬品局(FDA)に承認され、日本でも2009年6月より発売されている。

## EGF109749 試験の概要

日本において、ラパチニブの開発は単剤での臨床試験から開始された。現在、日本人におけるHER2陽性転移性乳癌患者を対象とした多施設共同第I/II相試験(EGF109749試験)でラパチニブ+カペシタビン併用療法の有効性と安全性が検討されており、本発表データは2009年12月31日をカットオフ日として集計した中間解析である。

本試験は、ラパチニブ+カペシタビン併用療法の第I/II相試験として実施され、第I相試験(n=6)では併用療法2サイクル(6週)における忍容性と薬物動態、第II相試験(n=44)では有効性と安全性が検討された。なお、投与量に関しては、海外において検証された用量であり、第I/II相試験ではあるものの、事前に決定された用量が投与された(ラパチニブ 1250mg/日、カペシタビン 2000mg/m<sup>2</sup>/日)(図1)。対象は、HER2過剰発現のあるアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブによる治療歴を有する進行性または転移性乳癌患者とし、主要評価項目は臨床的有用率(CBR:CR+PR+SD≥6ヵ月)、副次的評価項目は無増悪期間(TTP)、無増悪生存期間(PFS)、6ヵ月後の無増悪生存率、奏効率(ORR)、奏効までの時間、奏効期間および安全性とした。

第II相試験の患者背景として、ホルモン受容体に関してはER、PgRともに、またはいずれか陽性が10例(23%)、ともに陰性が33例(75%)、病期ではIV期が43例(98%)、転移巣が3ヵ所以上認められる患者は20例(45%)であった。また、前治療としてアントラサイクリ

ン系薬剤、タキサン系薬剤、トラスツズマブが全例で投与されており、前化学療法レジメン数の中央値は5レジメンであり(3~11レジメン)、5レジメン以上の患者が半数以上(55%)を占めていた。

平均治療期間は27.6週(4~72週)であったが、治療中に休薬を必要とした患者は、カペシタビンで89%、ラパチニブで50%に認められた。また投与量は、カペシタビンの場合、61%の患者で減量を必要とした(1500mg/m<sup>2</sup>/日へ減量:43%、1000mg/m<sup>2</sup>/日へ減量:18%)。一方、ラパチニブは、77%の患者で減量を必要とせず、減量(1000mg/日)を必要とした患者は23%であり、ラパチニブの減量のほとんどは、プロトコル上、カペシタビンの減量に伴い減量が求められた結果であった(図2)。なお、薬物動態では、欧米人での第I相試験の結果(EGF10005試験)と差は認められなかった。

図1 EGF109749試験の試験デザイン

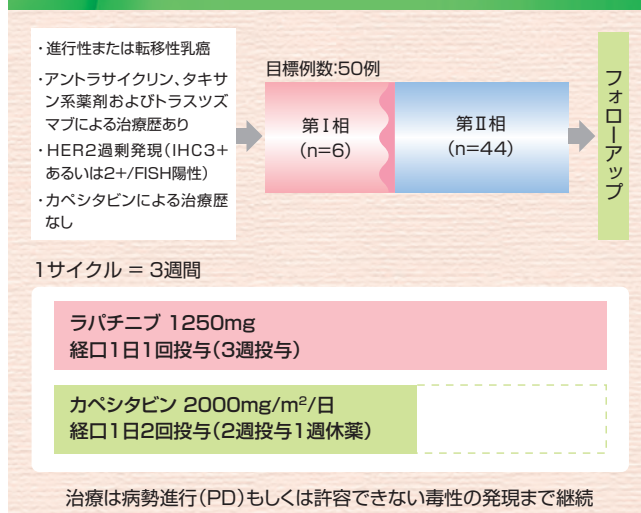
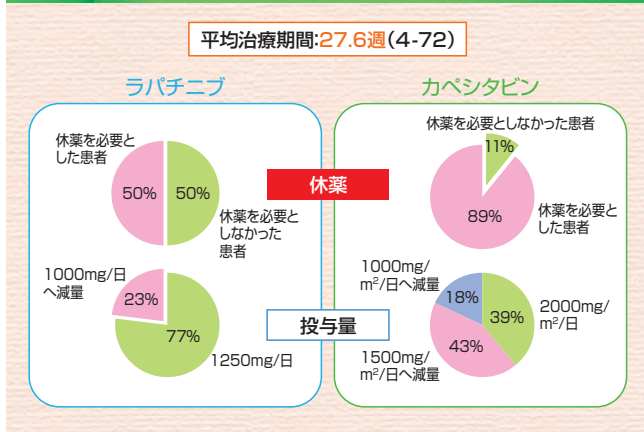


図2 EGF109749試験における投与の休薬・減量割合



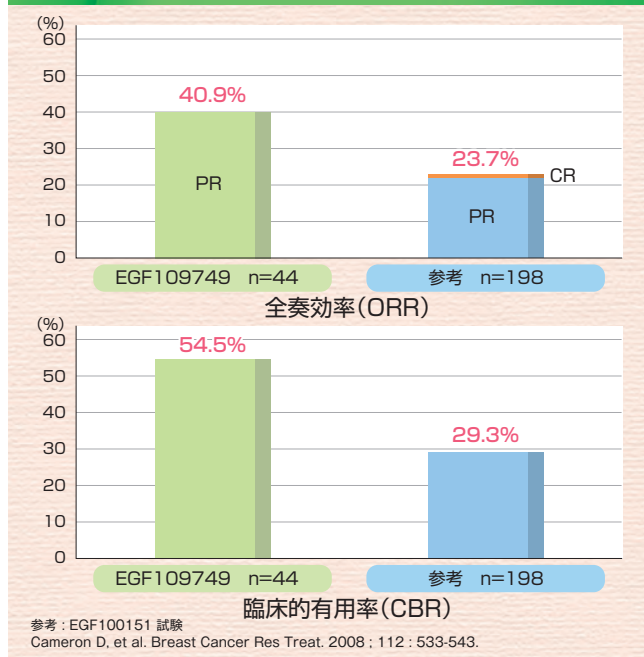
### EGF109749 試験におけるラパチニブ+カペシタビン併用療法の有効性・安全性

2009年12月31日時点での中間解析では、ORR 40.9%、CBR 54.5%という結果が示された。別の試験であり、さらに症例数も異なるため比較することはできないが、参考として海外第Ⅲ相臨床試験(EGF100151試験)におけるラパチニブ+カペシタビン併用群(n=198)の結果は、ORR 23.7%、CBR 29.3%であった(図3)。

また、ラパチニブ+カペシタビン併用療法によるTTP中央値(図4)は30.3週であった。海外第Ⅲ相臨床試験(EGF100151試験)においては27.1週である。

なお、併用療法に伴う主な有害事象としては、下痢、手足症候群、悪心、疲労、皮疹が認められたが、ほとんど

図3 全奏効率と臨床的有用率



がgrade 1/2であった(図5)。

以上の結果から、ラパチニブ+カペシタビン併用療法は、トラスツズマブを含む標準的薬物療法に対する耐性が認められる日本人のHER2陽性転移性乳癌患者において良好な抗腫瘍効果と忍容性が示され、トラスツズマブ耐性HER2陽性転移性乳癌に対する新たな治療選択肢となることが示唆された。

本試験でのバイオマーカー研究のほか、現在進行している、HER2陽性転移性乳癌ファーストラインにおける、ラパチニブ+タキサン系薬剤とトラスツズマブ+タキサン系薬剤を比較するCOMPLETE試験や、術後補助療法におけるラパチニブとトラスツズマブの単剤療法、逐次併用療法、同時併用療法を比較検討するALTTO試験の結果が待たれるところである。

図4 無増悪期間(ITT)

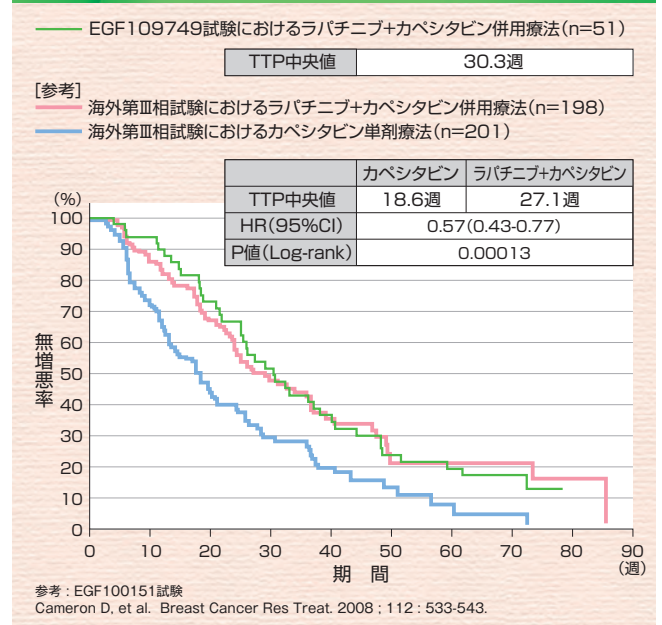


図5 有害事象

