

## 論文の内容の要旨

論文題目 転移・再発乳がんに対する1次化学療法としてのTS1とタキサンと比較に関する研究

向井博文

### はじめに

転移・再発乳がん治療の目的は、予後の延長とQOLの改善である。転移・再発乳がんに対する1次化学療法の標準治療はタキサン系薬剤であるが、脱毛、末梢神経障害等、有害事象が多い。わが国で開発されたTS1は経口抗癌剤であるため使用が簡便で、有害事象として脱毛や末梢神経障害がなく日常臨床では広く使用されている。しかし、転移・再発乳がんに対する1次化学療法としてのエビデンスはない。

### 研究背景

化学療法の対象となる転移・再発乳がんの場合、奏効率の高いものから順に選択されることがこれまで伝統的に行われてきた。しかし、「奏効率が高い薬剤の組み合わせをfront lineで使用するの有用性」を検証するための臨床試験がこれまで実施されてきたが、いずれも（奏効率と無増悪生存期間は改善させたものの）全生存期間の向上は認められず、副作用は強くなるなどの結果が報告されている。これらの結果を受けて、実際の臨床の間でも奏効率にはこだわらずQOLを重視して経口抗癌剤を1次治療として使用する割合が増えている。また、進行大腸がんを対象とした研究で、全生存期間を最大化させるには使用可能な薬剤を生存期間中になるべく多数使用することこそが重要であり、1次化学療法としてどの薬剤を選択するかはほとんど関係がないとの報告がなされている。

転移・再発乳がんに対する1次化学療法の現在の標準はアンスラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤であるが、アンスラサイクリン系薬剤は、その副作用である悪心・嘔吐の強さ、心毒性の懸念に加え、これまでの歴史的流れから類推すると、将来は徐々に使用頻度が減少することが予想される。それに伴いタキサン系薬剤がより広く用いられると考えられるため、本研究では標準アームとしてタキサン系薬剤を選択した。

経口薬は静注薬に比べてその簡便さは明らかであり、経口5-FU系薬剤が脱毛をほとんど起こさないことを考えると、この薬剤が本研究の試験アームの薬剤としては最適であると考えた。経口5-FU系薬剤のうち本邦で広く用いられているものにTS1とカペシタビンがある。化学療法未・既治療例両方を含んだ転移・再発乳がんを対象としたTS1のphase II studyは日本で開発治療として2本実施されており、奏効率がそれぞれ42%、40.7%とタキサン系薬剤に匹敵する成績であった。カペシタビンの効果は、前治療1レジメンまでの症例を対象にしたphase II studyがこれも日本で2本開発治療として実施されており、それぞれ奏効率は28.3%、20.0%であった。この試験ではGrade 3以上の手足症候群がそれぞれ18.0%、13.3%に認められた点が懸念された。カペシタビンはわが国のみならず欧州、米国で広く用いられており、カペシタビンを転移・再発乳がんの1次治療としてタキサン系薬剤と比較する臨床試験が現在欧州で展開されている。一方、TS1は日本と韓国でのみ承認されている薬剤であり、これを用いることで世界に先駆けて独自のデータを出せる点は魅力である。以上より、本研究では経口抗癌剤の代表として試験アームにTS1を選択した。前述の開発治療の成績を考えると1次化学療法としてTS1を使用することにも問題はないと考える。

タキサン系薬剤は腫瘍増悪まで、または（腫瘍増悪がなければ）最低6コース（投与期間が約6カ月になる）まで繰り返すことが一般的な転移・再発乳がんに対する治療である。一方、TS1に

については至適継続期間のデータはないが、静注化学療法の投与期間に準じて腫瘍増悪まで、または（腫瘍増悪がなければ）最低4コースまで（投与期間が約6カ月になる）繰り返すことが妥当であると思われる。

## 方法

研究対象は、HER2 陰性の転移・再発乳がんで、転移・再発の診断以降は化学療法を受けておらず、ECOG PSが0または1のNon-life threateningな状態の患者である。これらの基準を満たす患者を、タキサン系薬剤を投与する群（タキサン群）またはTS1を投与する群（TS1群）にランダムに割り付けた。タキサン群では、ドセタキセル 60-75mg/m<sup>2</sup>を3または4週毎に投与、パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup>を3または4週毎に投与、パクリタキセル 80-100mg/m<sup>2</sup>を3週連続毎週投与・1週休薬のいずれかを、医師の裁量により選択し、増悪（PD）または6サイクルまで繰り返した。TS1群では、患者の体表面積に合わせて1回40-60mg/m<sup>2</sup>を1日2回、28日間投与し、14日間休薬するスケジュールで、PDまたは4サイクルまで繰り返した。1次治療が無効だった場合、2次治療はあらかじめ規定した標準治療のレジメンの中から選択して投与された。

当研究の目的は、転移・再発乳がんに対する1次化学療法として、タキサン系薬剤に対してTS1が全生存期間（OS）で劣っていないこと（非劣性）を検証することである。副次的評価項目は健康関連QOL（HRQOL）、治療成功期間（TTF）、無増悪生存期間（PFS）、有害事象においた。

## 結果

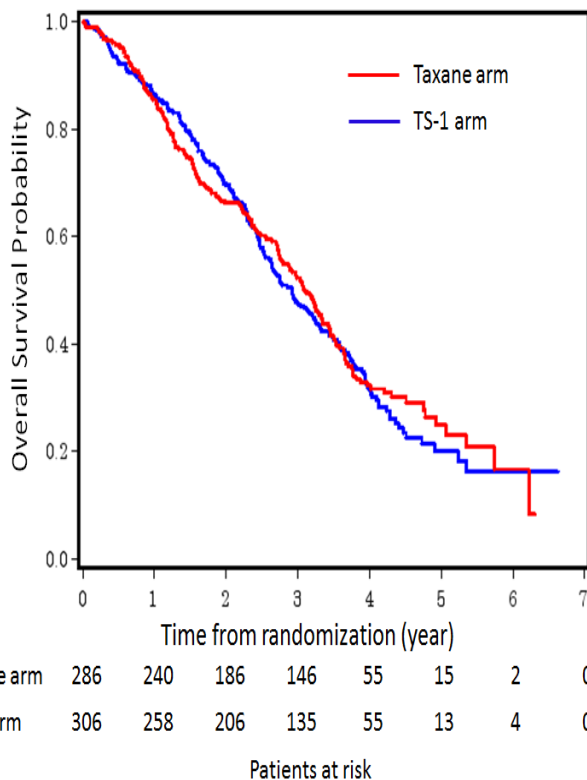
全参加施設は施設の倫理審査委員会での承認を得た（国立がん研究センター東病院での承認日は2006年10月2日）。2006年10月から2010年7月までに258施設から618人が登録され、このうち適格と判断されたのは608人であった。生存に関する解析は592人で行い、タキサン群286人、TS1群306人となった。患者背景は両群でバランスがとれていた。主要評価項目であるOSの解析結果は、追跡期間中央値34.6カ月において、OS中央値はタキサン群37.2カ月、TS1群35.0カ月、ハザード比は1.05（95%信頼区間：0.86-1.27）であった（ $p = 0.015$ ）（図）。ハザード比の95%信頼区間の上限があらかじめ設定していた非劣性マージンの1.333を下回り、TS1のタキサン系薬剤に対する非劣性が証明された。TTF中央値はタキサン群8.9カ月、TS1群8.0カ月、ハザード比は1.10（95%信頼区間：0.93-1.30）であった（ $p = 0.022$ ）。PFS中央値はタキサン群11.0カ月、TS1群9.6カ月、ハザード比は1.18（95%信頼区間：0.99-1.40）であった（ $p = 0.15$ ）。

有害事象については、全体としてTS1はタキサン系薬剤よりも軽度であった。具体的には脱毛や浮腫、感覚性の末梢神経障害などの発現率はTS1群で低く、下痢や悪心などの消化器毒性はTS1群で多く発現した。

図

イベント発生の要約(生存期間)		
	タキサン群	TS1群
症例数	286	306
総イベント数	191	206
中央生存時間(月)	37.2	35.0
総観察人年	777.7	815.6
1年当たりの発生率	0.25	0.25
仮説(TS1群のタキサン群に対する非劣性の検証)		
ハザード比	reference	1.05
95%信頼区間		(0.86, 1.27)
p値		0.015

FAS全対象集団の中央生存時間(月)は36.04である



## QOL 評価

QOLに関する解析は391人で行い、タキサン群179人、TS1群212人であった。HRQOLの評価は、EORTC QLQ C-30とEQ-5D (EuroQol 5 Dimension)を用いて行った。全般的健康はタキサン群と比べてTS1群で有意に改善していた ( $p = 0.04$ )。

機能尺度の評価では、TS1群はタキサン群と比べて、5項目すべてにおいて、有意に改善していた(身体機能 ( $p < 0.01$ )、役割機能 ( $p < 0.01$ )、心理機能 ( $p < 0.01$ )、認知機能 ( $p = 0.03$ )、社会機能 ( $p < 0.01$ ))。

症状尺度の評価では、TS1群はタキサン群と比べて、経済的困窮 ( $p < 0.01$ )と疼痛 ( $p = 0.04$ )で有意に改善していた。その他の症状尺度では、両群間に有意差はなかった。

化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は、患者用末梢神経障害質問票(PNQ)を用いて評価した。TS1群ではしびれを認めない患者が半数近くを占めたが、タキサン群ではしびれを認める患者の割合がTS1よりも多かった。

## EQ-5Dの結果

評価した最初の1年間のEQ-5Dのスコアは、タキサン群と比べてTS1群で有意に優れた結果であった ( $p = 0.04$ )。

## 考察

当研究では、TS1 はタキサン系薬剤と比べて、OS では非劣性、毒性は概して軽度、QOL は優れるとの結果が得られた。以前から臨床現場では、経口フッ化ピリミジン系薬剤は点滴の抗癌剤に較べると使いやすいという感覚が持たれていたが、明確なデータはなかった。今回、それを臨床試験により科学的に明確に示すことができたことには大きな意義がある。

QOL の機能尺度のすべてで TS1 が有意に優れていたことは重要であると考えている。機能尺度のうち、役割機能や心理機能、認知機能、社会機能は、通常の医師の診察だけでは捉えきれないものであるが、それらのいずれもが TS1 で良好であることがわかった。一方、症状尺度については、副作用と重なる部分が多いと考えられ、事実、医師が CTCAE により評価した結果と概ね一致していた。

経口剤でも QOL が必ずしも良くない薬剤はあるので、QOL における今回認められた差は、薬剤そのものの特性であると考えられる。

当研究の結果から、日本人の HER2 陰性の転移・再発乳癌の 1 次化学療法として、TS1 が新たな治療選択肢になった。2015 年の乳癌診療ガイドラインも当研究の結果を受けて修正されることになった。転移・再発乳癌において推奨される薬剤の使用順序は現在混沌としているが、TS1 の後にタキサン系薬剤やアンスラサイクリン系薬剤を使うことも今後はありうると考えている。TS1 を 1 次化学療法治療で使用するにあたっては、外来ベースでの治療になるため、患者教育が不可欠になる。副作用はタキサン系薬剤と比べて全般的に少ないものの、消化器毒性が強くなる患者も一定の割合で存在するゆえ、適切なマネージメントが必須である。