

● 原 著 ●

進行・再発乳癌に対するティーエスワン単独療法の有用性および安全性

山本 豊^{*1,2} 西村 令喜^{*3} 谷川 富夫^{*4} 河野 一朗^{*5} 林 享治^{*6}
 倉本 正文^{*7} 指宿 睦子^{*2} 岩瀬 弘敬^{*2}

[*Jpn J Cancer Chemother* 41(10):1221-1225, October, 2014]

Efficacy and Safety of TS-1 Monotherapy for Advanced/Metastatic Breast Cancer—An Observational Study by the Kumamoto Breast Cancer Cooperative Group (KBCCG): Yutaka Yamamoto^{*1,2}, Reiki Nishimura^{*3}, Tomio Tanigawa^{*4}, Ichiro Kawano^{*5}, Kyoji Hayashi^{*6}, Masafumi Kuramoto^{*7}, Mutsuko Yamamoto-Ibusuki^{*2} and Hiroataka Iwase^{*2} (*Kumamoto Breast Cancer Cooperative Group: KBCCG, ^{*1}Dept. of Breast and Endocrine Surgery, Faculty of Life Sciences Kumamoto University Hospital, ^{*2}Dept. of Breast and Endocrine Surgery, Kumamoto University, ^{*3}Dept. of Breast and Endocrine Surgery, Kumamoto City Hospital, ^{*4}Dept. of Surgery, Minamata City General Hospital Center, ^{*5}Dept. of Surgery, Asahino General Hospital, ^{*6}Dept. of Surgery, Red Cross Kumamoto Hospital, ^{*7}Dept. of Surgery, Kumamoto General Hospital*)

Summary

TS-1, an oral fluoropyrimidine, is known to be effective for the treatment of various carcinomas including advanced/metastatic breast cancer. The Kumamoto Breast Cancer Cooperative Group (KBCCG) conducted an observational study, wherein, the efficacy and safety of TS-1 monotherapy was analyzed in 35 patients with recurrent or metastatic breast cancer. The median time to cancer progression was 3.7 months, overall response rate was 12%, and clinical benefit rate was 32%. Adverse events were observed in 27 patients (77%), and adverse events of Grade >3 were observed in 7 patients (20%). The rate of treatment-related Grade 3 and 4 adverse events increased, and was associated with poor levels of creatinine clearance (Ccr) ie <60 mL/min. This study suggests that TS-1 monotherapy can potentially be used as a salvage treatment for advanced/metastatic breast cancer owing to its safety and efficacy. Measuring the level of Ccr before TS-1 therapy should be considered to avoid severe adverse events. **Key words:** TS-1, Advanced/Metastatic breast cancer (Received Jan. 9, 2014/ Accepted Mar. 13, 2014)

要旨 目的: 進行・再発乳癌に対し、ティーエスワン (TS-1) 単独療法の安全性および有効性を検討した。対象と方法: 2008年10月~2011年6月までに登録された進行・再発乳癌35例に対しTS-1単独療法を行い、time to progression (TTP)、臨床効果、安全性をプロスペクティブに多施設共同研究として検討した。TS-1は添付文書に従った用量を用いて、4週間連日投与、2週休薬で治療を行った。結果: 患者背景は年齢中央値59歳、進行6例、再発29例、ホルモン受容体陽性19例、陰性16例であった。TTP中央値は3.7か月であった。前治療による治療効果に差は認めなかった。臨床効果が評価できた25例では、奏効率12% (3/25例)、クリニカルベネフィット率32% (8/25例)であった。有害事象は27例 (77%)に認められ、うちGrade 3以上は7例 (20%)であった。血液毒性はヘモグロビン減少9例 (26%)、好中球減少13例 (37%)、血小板減少6例 (17%)であった。非血液毒性では悪心11例 (31%)、嘔吐3例 (9%)、下痢9例 (26%)、口内炎4例 (11%)、皮膚障害6例 (17%)であった。クレアチニン・クリアランスが60 mL/min未満ではGrade 3の有害事象発現率が高率であった。結論: 進行・再発乳癌に対するTS-1単独療法は、salvage treatmentの一つになる可能性が示唆された。ただし、腎機能低下例では有害事象が高率となる可能性があるため注意を要する。

*1 熊本大学医学部附属病院・乳癌分子標的治療学寄附講座

*2 熊本大学・乳腺・内分泌外科

*3 熊本市市民病院・乳腺・内分泌外科

*4 水俣市立総合医療センター・外科

*5 朝日野総合病院・外科

*6 熊本赤十字病院・外科

*7 熊本総合病院・外科

はじめに

ティーエスワン (TS-1) は、5-FU のプロドラッグであるテガフルにピリミジン分解酵素の阻害薬であるギメラシルで有効成分を保持し、さらに主として消化管毒性を軽減させる目的で5-FU のリン酸化による活性化を阻害するオテラシル・ポタシウムを配合した薬剤である。再発乳癌における TS-1 の有効性は、第 II 相臨床試験では 41.7% の高い奏効率が報告されている¹⁾。また、経口投与であり点滴に伴う時間の拘束がなく、さらに有害事象としての脱毛を来さないことも大きな特徴であり、治療期間が他癌腫よりも長くなる再発乳癌患者の quality of life を維持しつつ効果が得られる治療薬の一つと考えられている。当研究では、実地臨床下で TS-1 単独療法を行った際の安全性および有効性を検討した。

I. 対象と方法

2008 年 10 月～2011 年 6 月までに、熊本乳腺協力医の会 (Kumamoto Breast Cancer Cooperative Group: KBCCG) 参加施設において実地臨床で TS-1 処方の適応と考えられた進行・再発乳癌につき、効果と安全性を

検討した。適格基準は、① 組織診または細胞診により乳癌の確定診断が得られた症例、② 測定可能病変または評価可能病変を有する転移乳癌症例、③ 20 歳以上の症例、④ 3 か月以上の生存が期待できる症例、⑤ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が 0, 1 の症例、⑥ 前治療の影響が持ち越されていない症例、⑦ 十分な骨髄機能、臓器機能を有する症例 [特に血清クレアチニン濃度は施設正常値範囲内、クレアチニン・クリアランス (Ccr) 30 mL/min 以上]、⑧ 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている症例とした。投与方法は添付文書における用法・用量のごとくであり、体表面積と推定 Ccr 値から規定された投与量を朝・夕食後の 1 日 2 回 28 日間連続経口投与、その後 14 日間休薬し、これを 1 コースとして治療増悪あるいは耐えられない有害事象が出現するまで投与を行った。主要評価項目は無増悪生存期間 (time to progression: TTP)、副次評価項目は有害事象、奏効率および臨床的有用率とした。効果判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドライン ver1.0 JCOG 版に従った。また、累積生存率の算出は Kaplan-Meier 法で行った。有害事象の評価は、有害事

表 1 患者背景

平均年齢		59 (41~80) 歳
再発または転移	再発	29
	転移	6
閉経	前	2
	後	29
	不明	4
Performance status	0	21
	1	10
	2	2
	不明	2
組織型	硬癌	13
	充実腺管癌	12
	乳頭腺管癌	5
	その他/不明	5
腫瘍サブタイプ	ER (+)/HER2 (-)	12 (34.3%)
	HER2 (+)	5 (14.2%)
	ER (-)/HER2 (-)	13 (37.1%)
	HER2 発現不明	5
再発転移臓器	局所	7 (20.0%)
	リンパ節	7 (20.0%)
	肺	9 (25.7%)
	肝	4 (11.4%)
前治療	内分泌療法	21 (60.0%)
	化学療法	32 (91.4%)
既化学療法レジメン数	0	12 (34.3%)
	1	11 (31.4%)
	2 以上	12 (34.3%)
前化学療法レジメン	アンスラサイクリンもしくは タキサン治療歴あり	10 (28.6%)

表2 背景因子と治療成績

	CR	PR	Long SD	SD	PD	RR (%)	CBR (%)
総合効果判定 (n)	0	3	5	4	13	12.0	32.0
TTP (か月)		20.8	12.0	4.5	3.8		
既化学療法レジメン数	0	0	1	3	5	0	33.3
	1	0	1	2	3	14.3	28.6
	2	0	2	1	5	22.2	33.3
再発転移臓器	局所	0	1	1	2	14.3	28.6
	リンパ節	0	2	3	1	28.6	71.4
	肺	0	0	2	5	0	22.2
	肝	0	1	1	1	25.0	50.0
前化学療法レジメン	A or T なし	0	3	3	4	17.6	35.3
	A or T あり	0	0	2	0	0	25.0
腫瘍サブタイプ	ER (+)/HER2 (-)	0	1	4	0	10.0	50.0
	HER2 (+)	0	0	1	0	0	50.0
	ER (-)/HER2 (-)	0	1	0	3	9.1	9.1

A: アンスラサイクリン系抗癌剤, T: タキサン系抗癌剤

象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v3.0-JCOG) を用いて行った。

II. 結 果

1. 患者背景

登録症例の患者背景を表1に示す。全35例のうち、再発6例、転移29例、平均年齢は59(41~80)歳であった。サブタイプはエストロゲン受容体(ER)(+)かつHER2(-)12例(34.3%)、HER2(+)5例(14.2%)、ER(-)かつHER2(-)13例(37.1%)であった。21例(60%)がホルモン療法の治療歴を有し、化学療法治療歴は32例(91.4%)であった。化学療法の施行レジメン数は、0、1、2以上がそれぞれ12例(34.3%)、11例(31.4%)、12例(34.3%)であった。アンスラサイクリンもしくはタキサン治療歴を有する症例は10例(28.6%)であった。

2. 治療成績

TTPの評価は対象症例全例に対して解析を行い、奏効率および臨床的有用率の解析はRECISTに準拠した効果判定が可能であった25例に対してのみ行った(表2)。全体のTTP中央値は3.7か月(95%信頼区間2.3-4.5か月)であった。効果判定はCR0例、PR3例、longSD5例、SD4例、PD13例であり、奏効率12%、臨床的有用率32%であった。それぞれのTTP中央値は20.8か月、12か月、4.5か月、3.8か月であり、臨床効果が良好であるほどTTPも延長する傾向がみられた。TS-1の使用ラインにおける臨床的有用率の変化は、一次治療33.3%、二次治療28.6%、三次治療33.3%と大きな変化は認められなかった。非内臓転移および内臓転移に対しても、臨床的有用率は22.2~71.4%という一定の効果が

認められた。アンスラサイクリンもしくはタキサン未治療例では奏効率17.6%、臨床的有用率35.3%と、既治療例の奏効率0%、臨床的有用率25.0%と比較すると未治療例の抗腫瘍効果が高い傾向があったが、それぞれの群のTTPに差異はみられなかった(TTP中央値、アンスラサイクリンまたはタキサン既治療例3.7か月 vs アンスラサイクリンまたはタキサン未治療例3.9か月)。サブタイプ別の臨床的有用率ではER(-)/HER2(-)は他サブタイプ(50%)と比較して9.1%と低い傾向であったが、TTPはサブタイプにかかわらず同様であった[TTP中央値:ER(+)/HER2(-)4.2か月、HER2(+)-3.5か月、ER(-)/HER2(-)4.2か月]。投与終了理由は病勢進行16例(48.5%)、有害事象9例(27.3%)、患者希望2例(6.1%)、その他が6例(18.6%)であった。

3. 安全性

有害事象評価は対象症例全例に対して解析を行った(表3)。白血球減少13例(37.1%)、悪心11例(31.4%)、ヘモグロビン減少9例(25.7%)、好中球減少9例(25.7%)、食欲不振9例(25.7%)、下痢9例(25.7%)、血小板減少6例(17.1%)、口内炎4例(11.4%)、嘔吐3例(8.5%)などが認められた。Grade3以上のものは血小板減少3例(8.5%)、好中球減少2例(5.7%)、口内炎2例(5.7%)、白血球減少1例(2.9%)、ヘモグロビン減少1例(2.9%)、下痢1例(2.9%)、嘔吐1例(2.9%)であった。有害事象による投薬中止は9例(27.3%)であり、内訳は下痢3例、皮疹2例、血小板減少、悪心、食欲不振、口内炎がそれぞれ1例であった。治療延期を行ったのは4例(11.4%)であり、口内炎、浮腫、下痢、総ビリルビン上昇、他疾患(脳梗塞)が延期理由であった。投与間隔の変更を行ったのは4例

表 3 有害事象

	Grade				発現率 (%)	Grade 3 以上 (%)
	1	2	3	4		
赤血球減少	1				2 (5.7)	0
ヘモグロビン減少	6	2	1		9 (25.7)	1 (2.9)
白血球減少	7	5	1		13 (37.1)	1 (2.9)
好中球減少	6	1	2		9 (25.7)	2 (5.7)
血小板減少	2	1	2	1	6 (17.1)	3 (8.5)
アルブミン上昇	1				1 (2.9)	0
総ビリルビン	6				6 (17.1)	0
AST 上昇	3				3 (8.5)	0
ALT 上昇	2				2 (5.7)	0
ALP 上昇	2				2 (5.7)	0
LDH 上昇	2				2 (5.7)	0
食欲不振	5	4			9 (25.7)	0
悪心	10	1			11 (31.4)	0
嘔吐	1	1	1		3 (8.5)	1 (2.9)
下痢	6	2	1		9 (25.7)	1 (2.9)
口内炎	1	1	2		4 (11.4)	2 (5.7)
皮膚症状	6				6 (17.1)	0
色素沈着	5				5 (14.2)	0

表 4 クレアチニン・クリアランスごとの有害事象発現

	全体	n	発現率 (%)	G3 以上 (%)
		33	27 (77.1)	7 (20)
	≥80	16	11 (68.8)	2 (12.5)
Ccr (mL/min)	80> ≥60	14	12 (85.7)	3 (21.4)
	60>	3	2 (66.7)	2 (66.7)

(11.4%), 減量投与を施行したのは2例(5.7%)であり、いずれも浮腫、口内炎、下痢のためであった。総じて有害事象発現率77.1%、Grade3以上の有害事象は7例(20%)であった。さらに、CcrレベルごとのGrade3以上有害事象発現率はCcr 80 mL/min以上で16例中2例(12.5%)、80~60 mL/minでは14例中3例(21.4%)、60 mL/min以下では3例中2例(66.7%)と、Ccrが低下するにつれて重篤な有害事象の発現頻度が高くなる傾向を示した(表4)。

Ⅲ. 考 察

近年、TS-1は第Ⅲ相臨床試験によってその有効性が多癌腫にわたり確認されつつある。TS-1単独療法においても、進行再発癌のみならず術後補助療法、特に胃癌、膀胱癌で大きな有用性が確認されている。進行・再発乳癌におけるTS-1単独療法の奏効率と臨床的有用率は40%/45.3%(一、二次治療のみ、第Ⅱ相臨床試験)¹⁾、その後の報告においては3%/8%(三次治療以降、retrospective)²⁾、29%/47.6%(前治療歴制限なし、retrospective)³⁾、30.3%/42.4%(前治療歴制限なし、retro-

spective)⁴⁾となっている。本試験では12%/32%(一、二、三次治療、prospective)であった。各報に背景・評価法の相違があるため直接比較はできないが、TS-1においても他の化学療法薬と同様に治療ラインが早いほど高い奏効率が得られると考えられる。本試験のTTP中央値は3.7か月であり、奏効度が良好なものほどTTPが長い傾向にある。過去の報告例でも奏効率/TTPは3%/2.8か月²⁾から29%/8.8か月³⁾であり、個々の奏効率と比例した値であった。また、本試験でみられたアンストラサイクリンまたはタキサン使用歴のある症例では奏効率、臨床的有効率ともに低くなる傾向も、他報告と同様であった³⁾。TS-1は同じ経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であるカペシタビンとの交差耐性も報告されているが⁵⁾、カペシタビン耐性となった症例にTS-1が有効であったとの報告もあり⁶⁾、検討の余地が示唆される。本試験ではER(-)/HER2(-)のいわゆるトリプルネガティブ乳癌(TN)に対する有効性(臨床的有用率9.1%)が他サブタイプに比較して低く(50%)、TNに対しては単独療法ではレスポンスが得られない可能性が示唆された。腫瘍サブタイプ別の効果に関してはこれまでに報告

はないが、最近 TS-1 とイリノテカンの併用療法の有用性 (奏効率 47%, TTP 中央値 14 か月, retrospective) を示した報告があり⁷⁾, TN を対象とした併用治療の prospective な解析が HER2 サブタイプに対するトラスツマブとの併用^{8,9)}に並んで期待される。

本試験でみられた Grade 3 以上の有害事象は 7 例 (20%) であった。主な有害事象は血液毒性と消化管毒性であり、他の報告例 (3~9.1%) より高率であった。本試験では特に血小板減少 (8.5%) が特徴的である。Grade 3 以上の有害事象を Ccr レベルごとにみると、Ccr 80 mL/min 以上で 12.5%, 80~60 mL/min で 21.4%, 60 mL/min 以下では 66.7% と、Ccr が低下するにつれて重篤な有害事象の発現頻度が高くなる傾向を示していた。これは、腎排泄型であるギメラシルが遷延して 5-FU 分解が阻害され、5-FU による作用が増強するためである。腎障害の程度による有害事象の増加は結腸・直腸癌における第Ⅲ相臨床試験での解析がなされており、TS-1 を含む SOX+ベバシズマブ療法による下痢の出現頻度は Ccr 70 mL/min を境に 6% から 22% に上昇するとの報告がある¹⁰⁾。TS-1 投与前には必ず腎障害程度を評価し、治療選択の指標および用量・用法を設定することが必須と考えられる。

結 論

進行・再発乳癌に対する TS-1 単独療法は、salvage treatment の一つになると可能性が示唆された。ただし、腎機能低下例では有害事象が高率となる可能性があるため注意を要する。

文 献

1) Saek T, Takashima S, Sano M, *et al*: A phase II study of

S-1 in patients with metastatic breast cancer—a Japanese trial by the S-1 Cooperative Study Group, Breast Cancer Working Group. *Breast Cancer* 11(2):194-202, 2004.

- 2) Shien T, Shimizu C, Akashi-Tanaka S, *et al*: Clinical efficacy of S-1 in pretreated metastatic breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 38(3):172-175, 2008.
- 3) 香川直樹, 福田康彦, 下村 学・他: 進行再発乳癌に対する S-1 の有用性と認容性の検討. 乳癌の臨床 22(4):286-290, 2007.
- 4) Hara F, Kiyoto S, Takahashi M, *et al*: Efficacy and safety of S-1 in patients with metastatic breast cancer: retrospective review in a single institution. *Oncology* 79(3-4):273-277, 2010.
- 5) Ito Y, Osaki Y, Tokudome N, *et al*: Efficacy of S-1 in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer: cross-resistance to capecitabine. *Breast Cancer* 16(2):126-131, 2009.
- 6) Yamamoto D, Iwase S, Yoshida H, *et al*: Efficacy of S-1 in patients with capecitabine-resistant breast cancer—Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 04-1 trial. *Anticancer Res* 30(9):3827-3831, 2010.
- 7) Otsuka H, Fujii T, Toh U, *et al*: Phase II clinical trial of metronomic chemotherapy with combined irinotecan and tegafur-gimeracil-oteracil potassium in metastatic and recurrent breast cancer. *Breast Cancer*:2013. [Epub ahead of print]
- 8) Suzuki Y, Ogiya R, Oshitanai R, *et al*: Feasibility and pharmacokinetics of combined therapy with S-1 and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic or recurrent breast cancer. *Int J Clin Oncol*:2013. [Epub ahead of print]
- 9) Saito Y, Oshitanai R, Terao M, *et al*: Post-marketing safety evaluation of S-1 in patients with inoperable or recurrent breast cancer: especially in patients treated with S-1+trastuzumab. *Jpn J Clin Oncol* 41(9):1051-1058, 2011.
- 10) Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, *et al*: Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(13):1278-1286, 2013.