

進行再発乳癌に対するS-1の使用経験

小野寺雄二, 柴田健一, 木村 理

山形大学医学部外科学第一講座
(平成31年4月30日受理)

抄 録

【背景】 進行再発乳癌の根治を目指すのは困難であり、quality of life (QOL) を損なわずに延命することが重要である。S-1は導入も容易であり、忍容性も高いことから、当科では進行再発乳癌に対してS-1を使用する機会が多い。今回、その治療成績や有害事象について検討したので報告する。

【方法】 2010年1月から2018年6月に進行再発乳癌に対してS-1を使用した19例を対象とした。全例が女性であり、平均年齢は62.1歳 (32~84歳) であった。バイオマーカーはHR (hormone receptor) / HER2 (human epidermal growth factor receptor-2) : +/+が0例、+/-が12例、-/-が6例、不明が1例であり、再発 (転移) 部位はリンパ節が13例、骨が6例、肝が4例、肺が3例、皮膚が2例 (重複あり) であり、使用ラインは1stが3例、2ndが2例、3rdが7例、4th以降の使用が7例であった。

【結果】 奏効率 : 26.3%、臨床的有用率 : 36.8%、病勢コントロール率 : 42.1%であり、部分奏効 (PR : Partial Response) 例ではluminal type、3rd line以内の早期使用例が多い傾向にあった。中止理由は腫瘍の増悪 (PD : Progressive Disease) : 7例、現病悪化によるPS (performance status) の低下 : 7例、有害事象 (AE : Adverse Events) : 2例で、治療中止までの期間 (TTF : time to treatment failure) は8.1か月 (平均値)、無増悪期間 (TTP : time to progression) は9.0か月 (平均値) であった。有害事象はGrade 3が2例見られたが、特に重篤なものではなかった。

【結論】 S-1の忍容性は良好であり、QOLを損なうことなく、延命できる薬剤であることが示された。また、化学療法が効きにくいとされるluminal typeに奏効する可能性や、up frontに使用することで高い奏効率を得ることができる可能性も示唆され、今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

キーワード : S-1、経口FU剤、乳癌、進行再発

緒 言

5-フルオロウラシル (5-FU) は1956年にHeidelbergerらにより合成されて以来、様々な癌治療に用いられている。5-FUは代謝拮抗薬であり、活性代謝物であるfluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) がthymidylate synthase (TS) に結合してDNA合成を阻害する、あるいはfluorouridine5'-triphosphate (FUTP) がRNAに取り込まれてRNAの機能障害を生じることで、抗腫瘍効果を発揮する。しかし、5-FUは生体内で肝臓のdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) により速やかに代謝され、活

性を失う。

S-1はテガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムを含有する薬剤である。テガフルは5-FUのプロドラッグであり、体内で徐々に5-FUへと変換される。ギメラシルはDPD阻害作用を有し、5-FUの血中濃度を維持する。オテラシルカリウムは経口投与で主として消化管組織に分布し、5-FUのリン酸化による活性化を阻害することで消化管毒性を軽減する¹⁾。

本邦における再発乳癌に対するS-1の有用性は第II相試験で41.7~42.0%と報告されている²⁾。またSELECT BC試験はhuman epidermal growth factor receptor-2 (HER2) 陰性の進行再発乳癌の一次治療としてS-1単独療法とタキサン単独療法の効果を比較

した第Ⅲ相試験であり、全生存期間に関してS-1の非劣性が証明された。有害事象については脱毛、末梢神経障害はS-1群で有意に少ない結果となったことが報告されている³⁾。

また、S-1は経口投与であるため、点滴加療のように時間の束縛もなく、服薬アドヒアランスも良好である。したがって、S-1は患者のquality of life (QOL) を損ねることなく、延命効果を期待できる薬剤の一つであると考えられる。

今回、当科において進行再発乳癌患者に対して使用したS-1の有用性および有害事象について検討を行ったので報告する。

対象と方法

2010年1月から2018年6月までに当科においてS-1を使用した進行再発乳癌患者19名を対象とし、遡及的にカルテを参照し後方視的検討を行った。当科では進行再発乳癌患者に対して、ガイドラインに沿って対応しており、全身状態(PS: performance status)が良好な患者に対してはアンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤を使用することが多いが、PSが不良な患者、高齢者、QOL維持を希望する患者には経口FU剤を使用することが多く、決定は主治医判断に委ねられている。投与方法はいずれもS-1単剤投与で、添付文書に従い、体表面積に応じた投与量であった。4投2休(4週間投薬し、2週間休薬する)で投与を開始し、2週間後に状態を見て2投1休に減量する。それでも改善がみられず、1投1休に減量していた症例も見られた。評価項目は乳癌取り扱い規約に準じて、薬剤中止までの期間(TTF: time to treatment failure)、無増悪期間(TTP: time to progression)、奏効率(RR: response rate)、臨床的有用率(CBR: clinical benefit rate)、病勢コントロール率(DCR: disease control rate)、有害事象(AE: adverse events)とした⁴⁾。効果判定はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドライン ver1.0 JCOG版に準拠した。有害事象の評価に関しては有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳 JCOG版 (CTCAE v4.0-JCOG) を用いて行った。ホルモン受容体(HR: Hormone Receptor)の判定はJ-scoreおよびAllred scoreを用いて判定し、HER2はASCO/CAPガイドライン(2013)に準じて判定した。本検討は、当院倫理委員会の承認を得て実施した。

結 果

患者背景を表1に示す。全例女性で平均年齢は62.1歳(中央値: 61歳、32~84歳)であった。手術既往はあり15例、なし4例であり、手術症例の手術時のStageはI: 1例(6.7%)、IIA: 3例(20.0%)、IIB: 2例(13.3%)、IIIB: 1例(6.7%)、IIIC: 2例(13.3%)、IV: 6例(40.0%)であった。バイオマーカーはHR/HER2: +/+が0例、+/-が12例(63.2%)、-/-が6例(31.6%)、不明が1例であった。転移(再発)部位はリンパ節が13例(68.4%)、骨が6例(31.6%)、肝が4例(21.1%)、肺が3例(15.8%)、皮膚が2例(10.5%)であった(重複を含む)。使用ラインは記載の通りであり、7例(36.8%)でアンスラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤の投与歴があった。投与方法はいずれもS-1単剤投与で、添付文書に従い、体表面積に応じた投与量であった。4投2休が16例(84.2%)、2投1休が3例(15.8%)であった。さらに、2投1休で投与していた患者で、途中から1投1休に変更していた症例も見られた。

投与状況を表2に示した。平均コース数は5.6コース(中央値4.0コース)であり、投与中止の理由は腫瘍の増悪(PD: progressive disease)が7例(36.8%)、現病の悪化によるPSの低下が7例(36.8%)、有害事象が2例(10.5%)であった。すべての理由による投与中止までの期間(TTF)が8.1か月、無増悪期間(TTP)が9.0か月であった。

RECISTに基づいて効果判定が可能であった16例を表3に示した。残りの3例は詳細不明のものや、画像評価が行われていなかったため除外した。完全奏効(CR: complete response)は0例、部分奏効(PR: partial response)が5例(26.3%)、安定(SD: stable disease)が3例(15.8%)、PDが8例(42.1%)であった。SDにはlong SD(24か月以上のSD)が2例含まれており、奏効率(CR+PR): 26.3%、臨床的有用率(CR+PR+long SD): 36.8%、病勢コントロール率(CR+PR+SD): 42.1%という結果となった。PR症例を見てみると、バイオマーカーがHR/HER2: +/-が4例(80%)と、luminal typeが多い傾向にあった。また、使用ラインでは3rdライン以内の早期使用が多い傾向にあった。タキサン、アンスラサイクリン系薬剤が既治療であった症例では奏効率14.3%、臨床的有用率28.5%と全体と比較してやや低い結果となった。

有害事象を図1、図2に示した。有害事象の分類は

進行再発乳癌に対するS-1の使用経験

表 1. 患者背景 (n=19)

平均年齢		62.1 歳 (中央値 : 61 歳、32 歳～84 歳)
手術既往	あり	15 (78.9%)
	なし	4 (21.1%)
バイオマーカー (HR/HER2)	+/+	0
	-/+	0
	+/-	12 (63.2%)
	-/-	6 (31.6%)
	不明	1 (5.3%)
再発/転移 部位	リンパ節	13 (68.4%)
	骨	6 (31.6%)
	肝	4 (21.1%)
	肺	3 (15.8%)
	皮膚	2 (10.5%)
使用ライン	1st	3 (15.8%)
	2nd	2 (10.5%)
	3rd	7 (36.8%)
	4th	2 (10.5%)
	6th	2 (10.5%)
	7th	2 (10.5%)
	8th	1 (5.3%)
A or T 治療歴	あり	7 (36.8%)
	なし	12 (63.2%)
投与方法	4 投 2 休	16 (84.2%)
	2 投 1 休	3 (15.8%)

A : アンスラサイクリン系薬剤

T : タキサン系薬剤

表 2. 投与状況

平均コース数		5.6 (中央値 4.0)
投与中止の理由	PD	7 (36.8%)
	現病の悪化	7 (36.8%)
	AE	2 (10.5%)

PD : progressive disease

AE : adverse events

CTCAE v4.0-JCOGに準拠した。臨床症状では倦怠感を示した症例が8例 (42.1%) と最も多く、次いで食思不振が7例 (36.8%)、胃部不快感、嘔気、胸やけが6例 (31.6%) であった。その他は表に示す通りである。Grade別では、Grade3の嘔気が1例、Grade2の倦怠感、胃部不快感が1例ずつ見られた。臨床検査ではHb低下が最も多く、6例 (31.6%) であったがいずれもGrade1であった。総ビリルビン値が3.1mg/dlと上昇し、Grade3と分類したものが1例あったが、ウルソデオキシコール酸にて速やかに軽快していた。

考 察

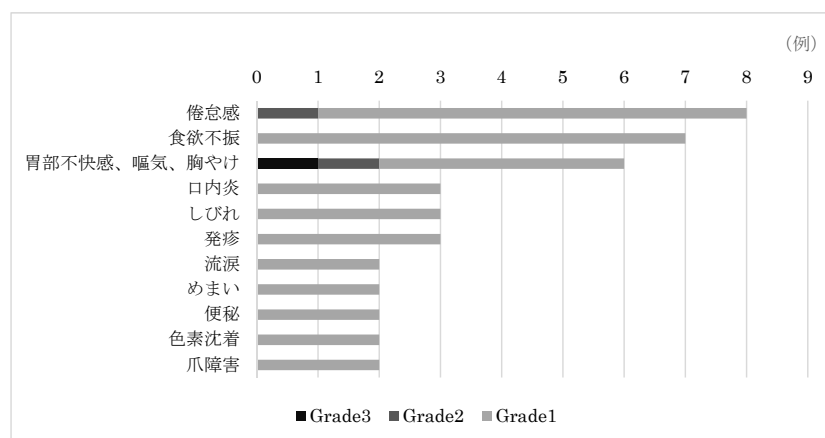
進行再発乳癌に対する一次化学療法としてのS-1の効果に関しては、後期第Ⅱ相試験で奏効率42%、タキサン系薬剤耐性例で奏効率は21%と高い効果が報告されている^{5), 6)}。また、SELECT BC試験ではHER2陰性の進行再発乳癌の一次化学療法として、タキサン系薬剤とS-1のランダム化第Ⅲ相比較試験が行われ、S-1の全生存期間の非劣性が示され (中央値はS-1 : 35.0か月、タキサン系薬剤 : 37.2か月、HR : 1.05、95%CI : 0.86-1.27)⁷⁾、乳癌診療ガイドラインにも進

表3. 効果判定 (n=16)

	年齢	手術	HR/HER2	再発/転移部位	使用ライン	A/T 治療歴	前治療	コース数	中止理由	TTP (週)
PR	77	あり	+/-	肝、LN	1st	なし	—	8	PD	48
	55	あり	-/-	肺、LN	3rd	なし	化学療法	3	現病悪化	18
	50	あり	+/-	皮膚、LN、骨	3rd	あり	化学療法	2	現病悪化	12
	51	あり	+/-	肝、LN	2nd	なし	内分泌療法	21	継続中	126
	75	あり	+/-	骨	3rd	なし	内分泌療法	9	現病悪化	54
long SD	64	あり	-/-	骨	8th	あり	化学療法	14	PD	84
	59	あり	+/-	LN	3rd	なし	内分泌療法	5	PD	30
SD	32	あり	-/-	骨	7th	あり	化学療法+ 内分泌療法	6	現病悪化	36
PD	56	あり	+/-	肝	4th	あり	化学療法	3	現病悪化	18
	59	なし	+/-	肺、LN	7th	あり	化学療法	3	PD	18
	72	あり	+/-	LN	2nd	なし	内分泌療法	4	現病悪化	24
	62	なし	+/-	LN、骨	3rd	あり	化学療法	5	PD	30
	58	なし	-/-	LN	4th	あり	化学療法	4	PD	24
	68	なし	+/-	骨	3rd	なし	内分泌療法	6	継続中	36
	66	あり	-/-	LN	3rd	なし	化学療法	4	PD	24
	81	あり	+/-	皮膚	6th	なし	内分泌療法 +化学療法	5	継続中	22

TTP : time to progression

LN : lymph node



その他 (いずれも 1 例 (5.3%)、Grade1~2) : 眼乾燥、掻痒、飛蚊症、うつ、発熱、咽頭炎、耳鳴、構音障

害、歩行障害、動悸、不眠、筋痙攣、下痢

図1. 有害事象 (臨床症状)

倦怠感が最も多く (42.1%)、食欲不振 (36.8%)、胃部不快感、嘔気、胸やけ (31.6%) と続いた。嘔気にはGrade3のものも見られた。

行再発乳癌の一次化学療法としてアンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤に次いでS-1の投与が推奨されている (推奨の強さ: 2)⁸⁾。

本検討においては、奏効率26.3%、臨床的有用率

36.8%の結果であり、PR症例が5例見られた。このうち、4例がluminal typeであり、通常化学療法が効きにくいといわれるluminal typeが多い傾向にあった。luminal typeにS-1あるいは経口FU剤が奏効するとい

進行再発乳癌に対するS-1の使用経験

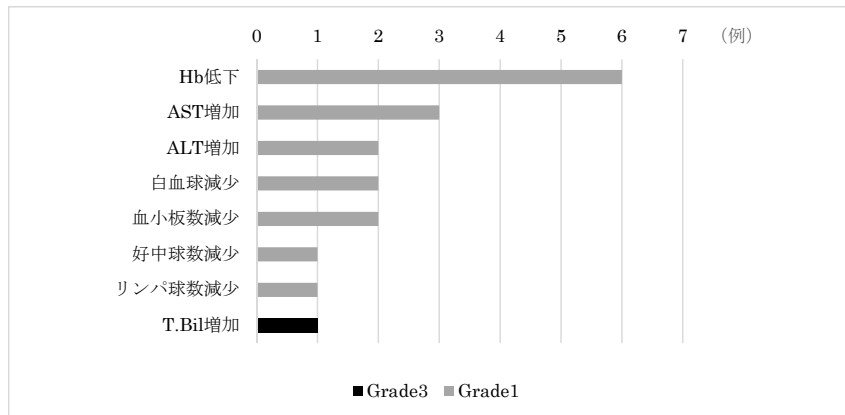


図2. 有害事象（臨床検査）

血液毒性ではHb低下が31.6%と最も多かった。T. BilはGrade 3であったが、投薬にて速やかに軽快した。

う報告は、検索し得る限り見つからなかったが、山本らはtriple negative typeの場合は他のサブタイプに比較して有効性が低く、単独療法ではレスポンスが得られない可能性がある」と報告している⁹⁾。腫瘍サブタイプ別の効果についての報告は現在のところ見られないが、triple negative typeを対象とした、S-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）が報告されおり¹⁰⁾、HER2 typeに対するトラスツズマブの併用療法に並んで期待される。

また、PR症例はいずれも3rdライン以内という早期使用が多い傾向にあった。当科においてはPSが良好な患者にはまずタキサン系、アンスラサイクリン系の薬剤を使用することが多い。しかし、PSが悪い患者や高齢者、QOLを重視したい患者には内分泌療法や経口FU剤を選択することが多い。タキサン系薬剤の無効症例に対する臨床試験ではアンスラサイクリン系薬剤の治療歴のある症例では奏効率20.0%、ない症例では26.7%と報告されている^{5), 11)}。本検討においてもタキサン、アンスラサイクリン系薬剤が既治療であった症例では奏効率14.3%、臨床的有用率28.5%と全体と比較してやや低い結果となった。PS不良、高齢、QOL維持などの理由でタキサン、アンスラサイクリン系薬剤を使用せずに、S-1を使用した患者群で良好な結果を得られたと考えられた。PSが良好な患者においても、life threateningな状況でない限り、タキサン、アンスラサイクリン系薬剤の前にS-1を使用することで高い奏効率を得られる可能性があることが示唆された。

Grade 3以上の有害事象は、白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少などの骨髄抑制や

食思不振、下痢といった消化器症状、全身倦怠感などが報告されている。本検討ではGrade 3の有害事象として嘔気、血中ビリルビン増加の2例のみであった。嘔気の患者はこれにより、中止せざるを得なかったが、ビリルビン増加の患者は、延期はしたものの、投薬にて速やかに改善し、その後も継続可能であった。その他にみられた有害事象はいずれもGrade 1～2のみであり、経過観察あるいは対症療法で軽快し、問題視されることはなかった。本検討ではヘモグロビンの低下が31.6%とやや多く見られたが、原病の進行による可能性もあるため、解釈が難しいところである。

進行再発乳癌患者にとって重要なことはQOLを損ねることなく、延命することである¹²⁾。今回の検討で、luminal typeへの使用、早期段階での使用を行うことで高い奏効率を得られる可能性があることが示唆された。減量投与している患者もいたが、重篤な有害事象は見られず、高齢者やPS不良な患者にも積極的に使用できると考えられた。life threateningな状況でない限り、S-1で延命を望むことは十分に価値があるものだと考えられた。

結 語

S-1の忍容性は良好であり、QOLを損なうことなく、継続できる薬剤である。また、化学療法が効きにくいとされるluminal typeに奏効する可能性や、早い段階で使用することで高い奏効率を得られる可能性も示唆され、今後もさらなる症例の蓄積が望まれる。

参考文献

1. 高田正泰, 戸井雅和: 経口FU剤のポジショニング. 医学のあゆみ 2017; 261: 514-520
2. Saeki T, Takashima S, Sano M, Horikoshi N, Miura S, Shimizu S, 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 2004; 11 (2): 194-202
3. Shiroyiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, et al.: Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. Qual Life Res 2017; 27: 445-453
4. 乳癌取り扱い規約第18版 金原出版株式会社 2018
5. 佐伯俊昭, 高嶋成光, 佐野宗明: 進行・再発乳癌に対するS-1の後期II相試験. 癌と化学療法 2004; 31 (4): 539-547
6. Hino M, Saeki T, Sato Y, Sano M: Late phase II study of S-1 patients with taxane resistant breast cancer. ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 2004; 2 (Suppl.14): abstr 745
7. Hara F, Matsubara N, Saito T, Takano T, Park Y, Toyama T, et al.: Randomized phase III study of taxane versus TS-1 as first-line treatment for metastatic breast cancer (SELECT BC). ASCO Annual meeting, J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl.15): abstr 1012
8. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン. ①治療編, 2018年版 日本乳癌学会 編; 金原出版, 2018: 118-121
9. 山本 豊, 西村令喜, 谷川富夫, 判河野一郎, 林 享治, 倉本正文, 他: 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. 癌と化学療法 2014; 10 (41): 1221-1225
10. Otsuka H, Fujii T, Toh U, Iwakuma N, Takahashi R, Mishima M, 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 2015; 22 (4): 335-342
11. 田口鐵男, 森本 健, 堀越 昇, 高嶋成光, 峠 哲哉, 木村盛彦, 他: 進行・再発乳癌に対するS-1の前期第II相臨床試験. 癌と化学療法 1998; 25: 1035-1043
12. Hortobagyi GN, Gabriel N: Treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998; 339: 974-984

A Clinical study of S-1 therapy for Advanced and Metastatic Breast Cancer

Yuji Onodera, Kenichi Shibata, Wataru Kimura

First Department of Surgery, Yamagata University School of Medicine

ABSTRACT

Background: Quality of life is a priority in advanced and metastatic breast cancer owing to challenges in the cure of these patients. Owing to its easy initiation and safety, S-1 therapy is preferred in many cases. This study examined the treatment outcomes and adverse events in such patients treated with S-1 therapy.

Methods: This retrospective study included 19 female patients [average age, 62.1 (32-84) years] who were treated with S-1 therapy for advanced and metastatic breast cancer between January 2010 and June 2018.

Results: The response rate, clinical benefit rate, and disease control rate were 26.3%, 36.8%, and 42.1%, respectively. The rates of luminal-type tumor and early use of S-1, such as first, second and third-line therapy, were higher in patients with partial response. Time to treatment failure and time to progression were 8.1 and 9.0 months, respectively. Grade >3 adverse events were observed only in two patients and were not serious.

Conclusion: Tolerance to S-1 was good without loss of quality of life. Hence, early S-1 therapy is effective and potent in patients with luminal-type breast cancer.

Key words: S-1, fluoropyrimidine, breast cancer, advanced and metastatic