

S-1 と内分泌療法の併用による乳癌術後療法の効果を証明

—エストロゲン受容体(ER)陽性 HER2 陰性原発性乳癌の新たな治療戦略—

概要

エストロゲン受容体(ER)陽性 HER2 陰性原発性乳癌は、少なくとも 5 年間の術後補助内分泌療法を行うことが標準となっていますが、予後には未だ改善の余地があり、新たな治療法の開発が必要です。そこで、京都大学医学研究科 戸井雅和 教授、医学部附属病院 高田正泰 助教らの研究グループは、経口フルオロピリミジンである S-1 と術後補助内分泌療法の併用が、術後補助内分泌療法単独よりも予後を延長することを検証するため、多施設共同ランダム化非盲検比較第 III 相試験を行いました。対象は、ステージ I～IIIB の浸潤性乳癌（中等度～高度の再発リスク）を有する 20 歳～75 歳の女性としました。5 年間の標準的術後内分泌療法を単独で受ける患者群と、標準的術後内分泌療法に 1 年間の S-1 投与を併用して受ける患者群にランダムに振り分け、浸潤性病変のない生存（iDFS）が延長するかを観察しました。2012 年 2 月 1 日～2016 年 2 月 1 日に、1,930 例が本試験に組み入れられ、957 例（50％）に内分泌療法と S-1 を併用、973 例（50％）に内分泌療法を単独で施行しました。追跡調査期間中央値は 52.2 ヶ月です。内分泌療法単独群 155 例（16％）および S-1 併用群 101 例（11％）に iDFS イベントが発生し、標準的術後補助内分泌療法に S-1 を併用することにより浸潤性病変の発生リスクが 37%低減されました（ハザード比 0.63、95% CI 0.49～0.81、 $p=0.0003$ ）。S-1 と内分泌療法の併用は、中等度～高度の再発リスクを有する ER 陽性かつ HER2 陰性の原発乳癌患者における有望な治療オプションになり得ると考えられます。

本試験は 2020 年 12 月 30 日に英国科学誌「The Lancet Oncology」にオンライン掲載されました。

1. 背景

乳癌は女性で最も罹患率の高い癌であり、エストロゲン受容体(ER)陽性 HER2 陰性乳癌はその約 70%を占める最多のサブタイプです。検診の普及や薬物療法の進歩により乳癌の予後は全体として改善してきています。ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌は、術後に少なくとも 5 年間の内分泌療法を行うことが標準となっていますが、術後長期にわたる再発リスクが報告されているなど、未だ予後に改善の余地があります。そのため、内分泌療法の延長投与、化学療法の併用などがこれまでも検討されてきました。

S-1 などの経口フルオロピリミジン（化学療法）は、転移性乳癌の疾患進行を抑制する役割を果たすことが示されています。そこで本研究グループは、ER 陽性 HER2 陰性原発性乳癌患者を対象に、標準的な術後内分泌療法に S-1 を併用することで予後に改善がみられるかを臨床試験で検討しました。

2. 研究手法・成果

日本の 139 施設において多施設共同ランダム化非盲検比較第 III 相試験を実施しました。対象は、ステージ I～IIIB の浸潤性乳癌（中等度～高度の再発リスク）を有する 20 歳～75 歳の女性としました。5 年間の標準的術後補助内分泌療法を単独で受ける患者群と、標準的術後補助内分泌療法に 1 年間の S-1 投与を併用して受ける患者群にランダムに振り分け、治療を受けていただきました。主要評価項目は、浸潤性病変のない生存（iDFS）としました。本試験は臨床試験データベースに登録されています(JRCT 番号 jRCTs051180057、UMIN000003969)。

2012 年 2 月 1 日～2016 年 2 月 1 日に、1,930 例が本試験に組み入れられ、957 例（50％）に内分泌療法と S-1 を併用、973 例（50％）に内分泌療法を単独で施行しました。追跡調査期間中央値は 52.2 ヶ月（四分位範

囲は 42.1～58.9) です。内分泌療法単独群 155 例 (16%) および S-1 併用群 101 例 (11%) に iDFS イベントが発生しました。標準的術後補助内分泌療法に S-1 を併用することにより浸潤性病変の発生のリスクが 37% 低減されました (ハザード比 0.63、95% CI 0.49～0.81、 $p=0.0003$)。中間解析において主要評価項目に対して定めた有効中止の条件に合致したため、本試験は早期終了となっています。

最も一般的なグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (S-1 併用群 72/954 例 [8%]; 内分泌療法単独群 7/970 例 [1%])、下痢 (S-1 併用群 18 例 [2%]; 内分泌療法単独群 0 例)、白血球減少 (S-1 併用群 15 例 [2%]; 内分泌療法単独群 2 例 [$<1\%$])、および疲労感 (S-1 併用群 6 例 [$<1\%$]; 内分泌療法単独群 0 例) でした。重篤な有害事象は、内分泌療法単独群 970 例 中 9 例 (1%)、S-1 併用群 954 例 中 25 例 (3%) で報告されています。S-1 併用群において、治療と関連があるかもしれない死亡が 1 例 ($<1\%$) (肺動脈血栓症疑い) 認められました。

3. 波及効果、今後の予定

以上のデータから、S-1 と内分泌療法の併用は、中等度～高度の再発リスクを有する ER 陽性かつ HER2 陰性の原発乳癌患者における有望な治療オプションになり得ると考えられます。さらに長期にわたる観察により S-1 併用の生存率への寄与を評価することが、今後の課題と考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

本試験は、公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター、および大鵬薬品工業株式会社からの資金援助を受けています。

<研究者のコメント>

TS-1 は日本で開発された薬剤ですが、今回、原発乳癌の術後補助療法における再発抑制効果と忍容性が証明されました。高度医療・先進医療 B として行われた臨床試験で全国から多数のご施設に参加いただきました。臨床試験に参加いただいた多くの患者さん、試験の企画、立案、実施、解析、発表、論文作成などにご助言、ご支援にいただいた方々に心より感謝いたします。より多くの乳癌患者の役に立つ治療法になることを祈念します。

<論文タイトルと著者>

タイトル Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor- positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial (エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性原発乳癌に対する S-1 と内分泌療法の併用による術後補助内分泌療法：ランダム化比較第 III 相試験)

著者 Masakazu Toi, Shigeru Imoto, Takanori Ishida, Yoshinori Ito, Hiroji Iwata, Norikazu Masuda, Hirofumi Mukai, Shigehira Saji, Akira Shimizu, Takafumi Ikeda, Hironori Haga, Toshiaki Saeki, Kenjiro Aogi, Tomoharu Sugie, Takayuki Ueno, Takayuki Kinoshita, Yuichiro Kai, Masahiro Kitada, Yasuyuki Sato, Kenjiro Jimbo, Nobuaki Sato, Hiroshi Ishiguro, Masahiro Takada, Yasuo Ohashi, Shinji Ohno

掲載誌 Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):74-84.

DOI 10.1016/S1470-2045(20)30534-9