

# Randomized phase III study of Taxane versus S-1 as first-line treatment for metastatic breast cancer (SELECT BC)

転移・再発乳癌に対する タキサン系薬剤と S-1 のランダム化比較試験  
SELECT BC (selection of effective chemotherapy for breast cancer)

相良吉昭 高島勉 原文堅 渡辺隆紀 穂積康夫  
鶴谷純司 井本滋 西村令喜 大橋靖雄 向井博文

# 背景

- ◆ 転移・再発乳癌の治療目標は、生存期間の延長および QOL の改善である。
- ◆ S-1は5-FUの誘導体であるテガフルを主成分とし、テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムをモル比 1 : 0.4 : 1 で配合した経口剤であり、様々な癌腫に対する標準療法レジメンとして広く使用されている。
- ◆ 日本で実施された転移・再発乳癌に対するS-1単剤を評価した2件の第II相試験の奏効率は、それぞれ 42.0%、40.7% であり、タキサン系薬剤に匹敵する成績と報告がある。

# 目的 および 評価項目

転移乳癌に対する first lineの化学療法として、S-1の有効性と安全性を タキサン系薬剤と比較し、その非劣性を検証することを目的とした。

## ■ 主要評価項目

- 全生存期間 (Overall survival:OS)

## ■ 副次的評価項目

- 治療成功期間 (Time to treatment failure:TTF)
- 無増悪生存期間 (Progression -free survival:PFS)
- 有害事象
- 健康関連QOL (HR-QoL)
- 費用対効果

# 試験デザイン

HER2陰性 転移乳癌  
転移乳癌に対する  
化学療法歴なし

R

## タキサン群

ドセタキセル : 60–75 mg/m<sup>2</sup> , 3 or 4週毎、静注  
パクリタキセル : 175 mg/m<sup>2</sup> , 3 or 4週毎、静注  
パクリタキセル : 80–100 mg/m<sup>2</sup> , 毎週、4週に3回、静注

増悪または最低6コースまで繰り返す

## S-1群

S-1: 1日2回経口投与、day1–28、6週毎  
体表面積(BSA)に応じて  
・BSA < 1.25 m<sup>2</sup>: 80 mg/日  
・1.25 ≤ BSA < 1.5 m<sup>2</sup>: 100 mg/日  
・BSA ≥ 1.5 m<sup>2</sup>: 120 mg/日

増悪または最低4コースまで繰り返す

2nd-line 治療は承認されている標準レジメンとした  
未使用のタキサン、アントラサイクリン、TS-1 [タキサン  
群のみ]、カペシタビン、ビンレルビン、CMF、イリノテカン

層別化因子

- ホルモン受容体
- DFI
- 施設
- 肝転移
- タキサン系または5-FU投与歴

DFI: Disease free interval

BSA: Body surface area

# 主な適格基準

- ◆ 20-75歳 の女性
- ◆ ECOG PS 0-1
- ◆ HER2陰性乳癌
- ◆ ホルモン療法 抵抗性乳癌
- ◆ 転移乳癌に対する 抗がん剤治療歴 なし
- ◆ タキサン系薬剤 または 経口5-FUによる 術前・術後  
補助療法から24週をこえている症例
- ◆ 同意が得られた症例

# 統計学的事項

登録必要患者数 600例

- ハザード比の非劣性の閾値 : 1.333
- 検出力 : 80%
- 両側  $\alpha$  エラー : 0.05
- 推定生存期間中央値 : 24-28ヶ月
- 各群に必要な死亡イベント数 : 190例

# CONSORT diagram

258 施設

登録期間: 2006年10月 ~ 2010年7月

追跡中央値: 34.6 ヶ月

死亡数: 398

登録患者 (n=618)	
Taxane	S-1
(n=309)	(n=309)

適格患者 (n=608)	
Taxane	S-1
(n=301)	(n=307)

不適格患者 (n=10)	
Taxane	S-1
(n=8)	(n=2)

FAS (n=592)	
Taxane	S-1
(n=286)	
Docetaxel	Paclitaxel
(n=146)	(n=140)

未治療患者 (n=16)	
Taxane	S-1
(n=15)	(n=1)

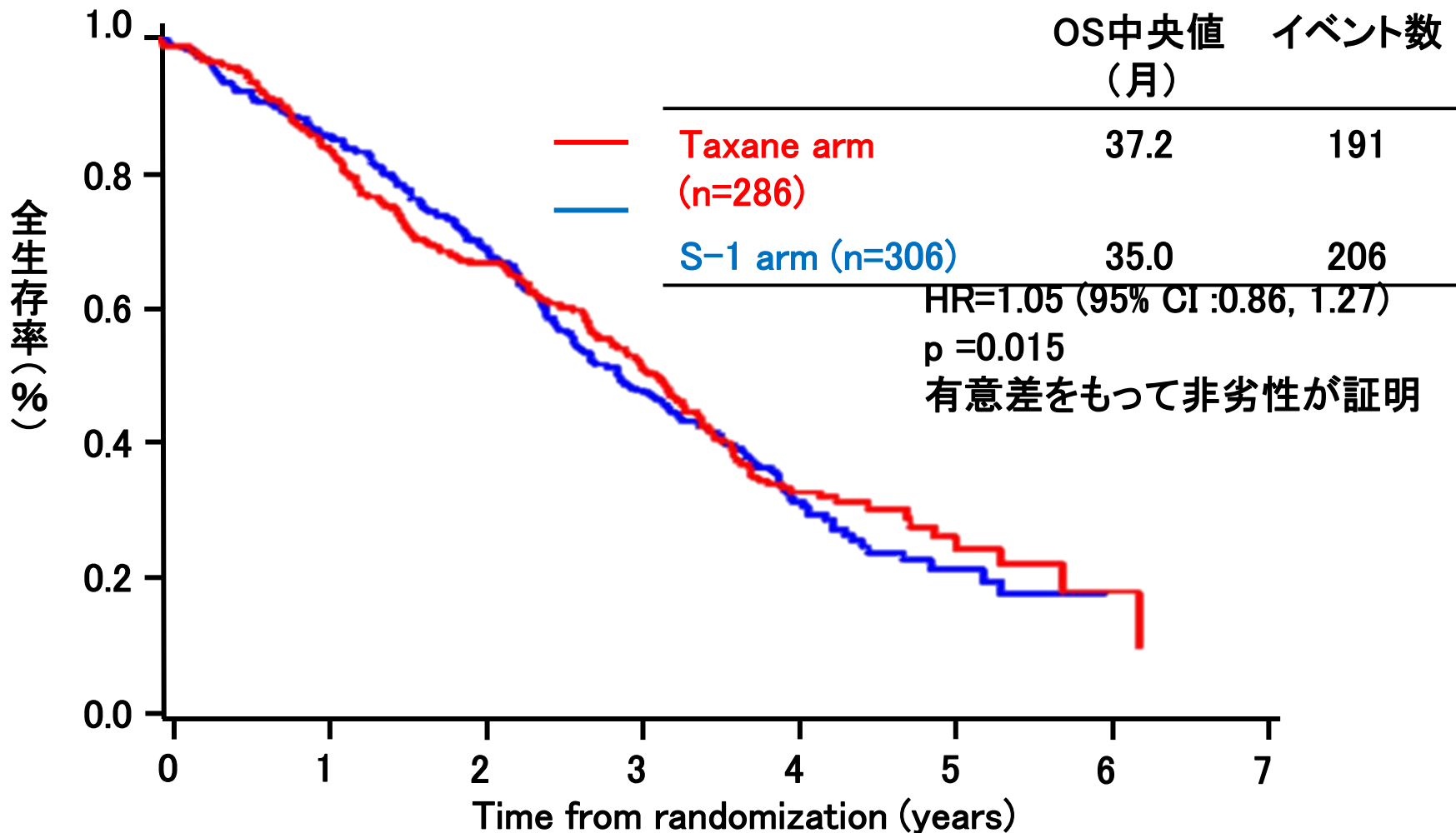
FAS: Full analysis Set (最大解析対象集団)

# 患者背景

	Taxane (n=286)	S-1 (n=306)	P
年齢中央値 (範囲)	58.5 (21-75)	59.0 (29-75)	0.62
ホルモン受容体状態(%)			0.50
ER および/または PgR 陽性	212 (74.1)	223 (72.9)	
ER および PgR 陰性	71 (24.8)	76 (24.8)	
不明	3 (1.0)	7 (2.3)	
HER2 status, n (%)			0.95
陰性	264 (92.3)	282 (92.2)	
不明	22 (7.7)	24 (7.8)	
Disease free interval, n (%)			0.75
≤ 2 年	57 (19.9)	60 (19.6)	
2-5 年	98 (34.3)	103 (33.7)	
≥ 5 年	86 (30.1)	94 (30.7)	
不明	0 (0)	2 (1)	
No surgery	45 (15.7)	47 (15.4)	
肝転移, n (%)			0.98
あり	96 (33.6)	103 (33.7)	
なし	190 (66.4)	203 (66.3)	
経口5-FU治療歴, n (%)			0.42
あり	39 (13.6)	35 (11.4)	
なし	247 (86.4)	271 (88.6)	
タキサン系治療歴, n (%)			0.62
あり	80 (28.0)	80 (26.1)	
なし	206 (72.0)	226 (73.9)	
ホルモン療法治療歴, n (%)			0.30
あり	170 (59.4)	169 (55.2)	
なし	116 (40.6)	137 (44.8)	

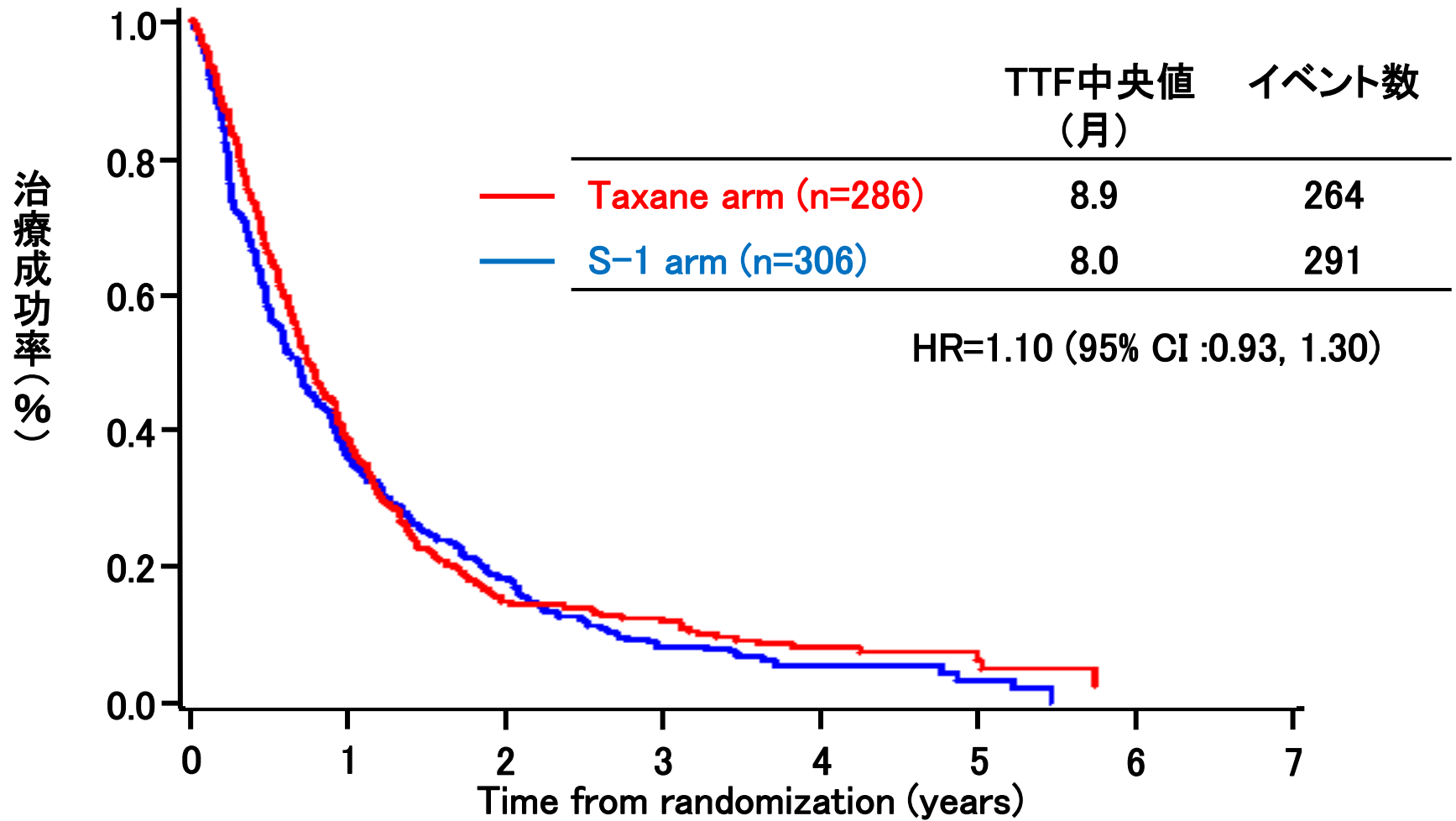


# Overall Survival



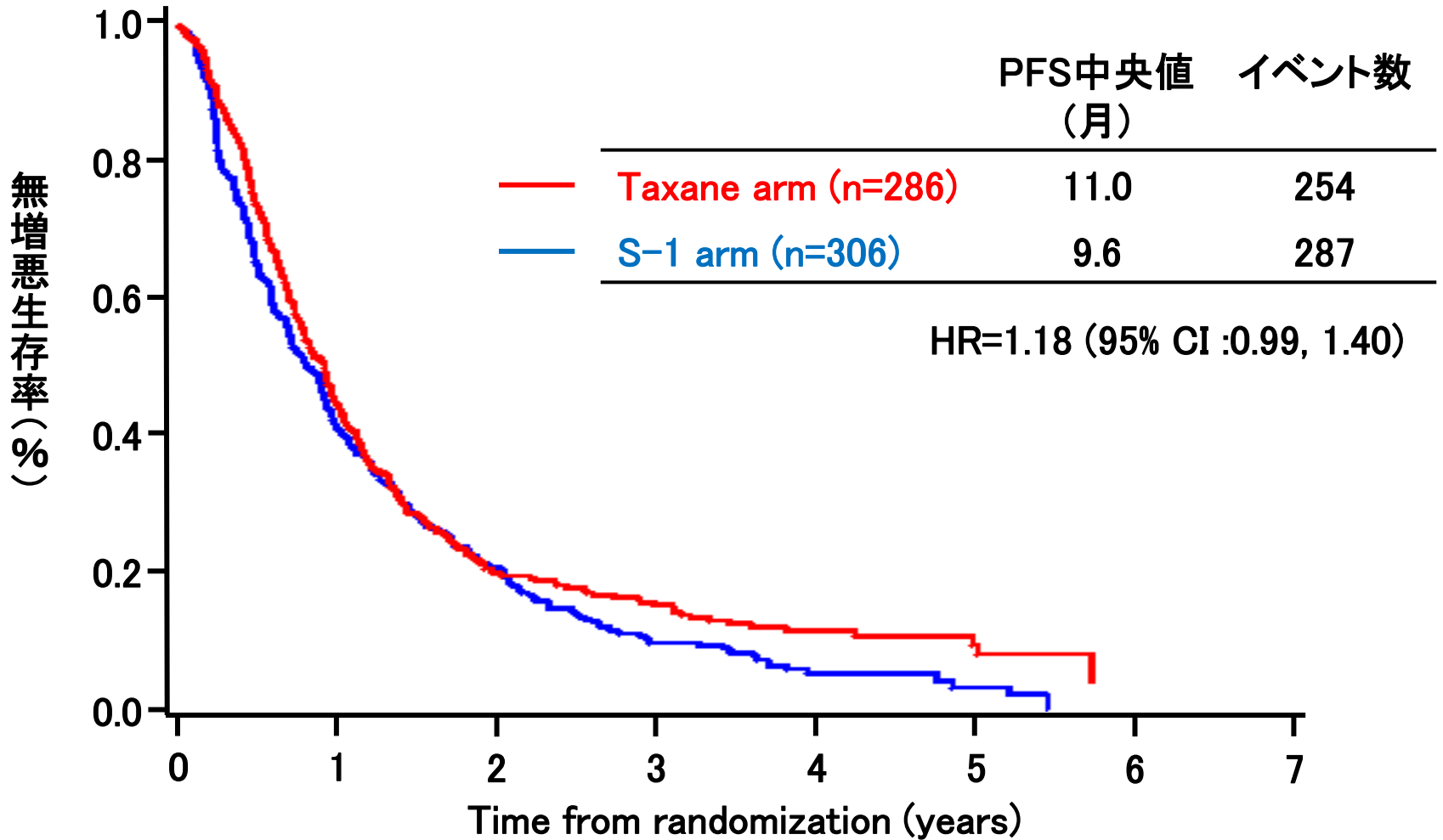
	0	1	2	3	4	5	6
Taxane arm	286	240	186	146	55	15	2
S-1 arm	306	258	208	135	55	13	4

# Time to Treatment Failure



Taxane arm	286	109	42	33	15	5	0
S-1 arm	306	108	55	24	7	3	0

# Progression-Free Survival



Taxane arm	286	126	56	42	20	7	0
S-1 arm	306	123	62	28	7	3	0

# 有害事象：臨床検査

Events	Taxane: n, (%)		S-1: n, (%)	
	Any	Grade≥3	Any	Grade≥3
No. of pts	n =290		n =307	
白血球減少	78 (28.9)	7 (2.6)	136 ( <b>45.3</b> )	3 (1.0)
好中球減少	64 (25.3)	9 (3.6)	126 ( <b>43.0</b> )	20 (6.8)
血小板減少	13 (4.8)	0 (0)	108 ( <b>35.9</b> )	4 (1.3)
ヘモグロビン減少	164 (60.7)	5 (1.9)	156 (52.3)	4 (1.3)
ALT増加	71 (26.4)	2 (0.7)	139 ( <b>51.3</b> )	0 (0)
ビリルビン増加	12 (4.5)	1 (0.4)	127 ( <b>47.0</b> )	2 (0.7)
クレアチニン減少	15 (5.6)	0 (0)	15 (5.5)	0 (0)

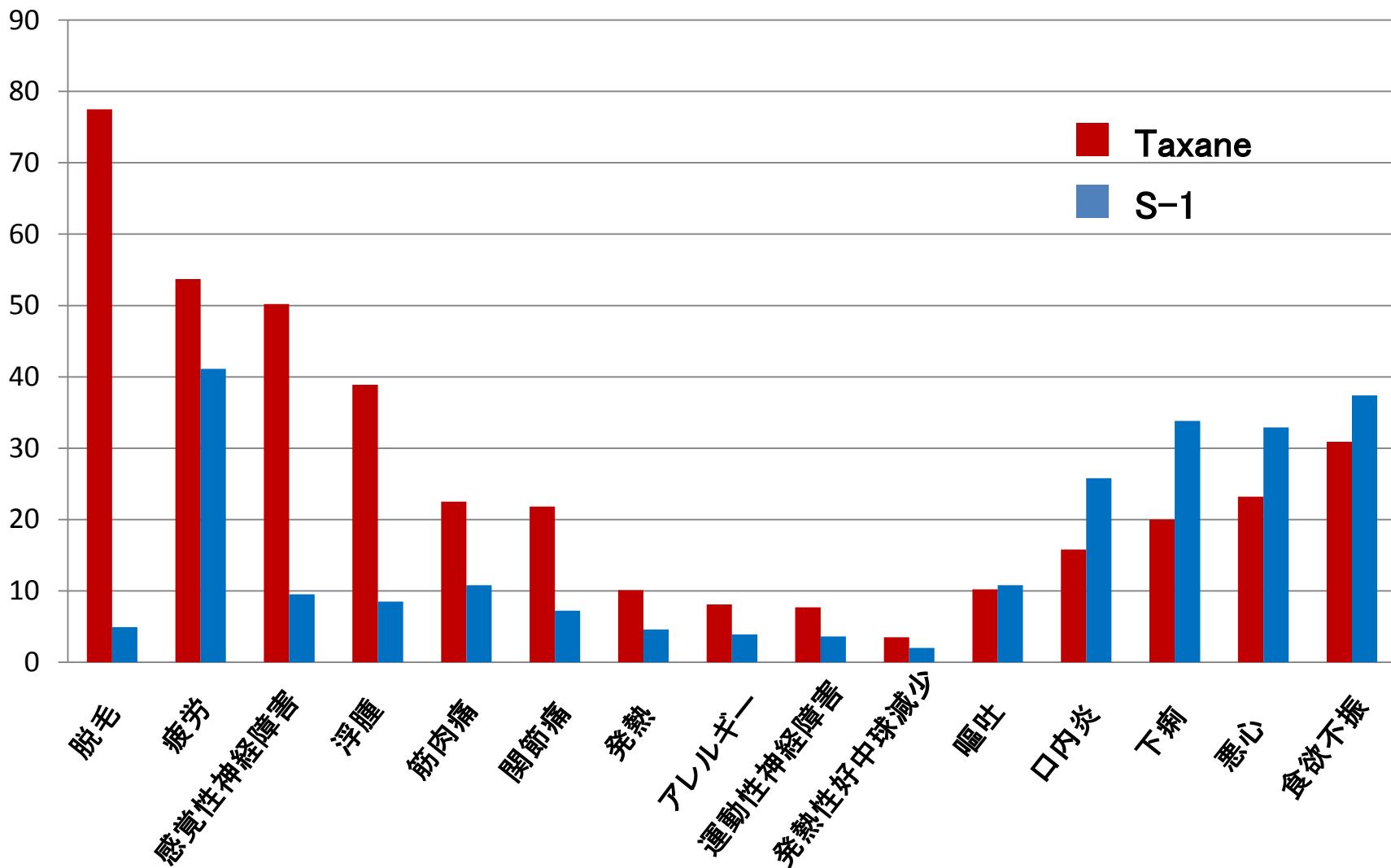
# 有害事象：臨床所見

Events	Taxane: n, (%)		S-1: n, (%)	
	Any	Grade≥3	Any	Grade≥3
No. of pts	n =290		n =307	
疲労	153 (53.7)	12 (4.2)	125 (41.1)	10 (3.3)
脱毛	220 (77.5)	–	15 (4.9)	–
浮腫	111 (38.9)	12 (4.2)	26 (8.5)	1 (0.3)
運動性神経障害	22 (7.7)	3 (1.1)	11 (3.6)	2 (0.7)
感覚性神経障害	143 (50.2)	9 (3.2)	29 (9.5)	1 (0.3)
関節痛	62 (21.8)	0 (0.0)	22 (7.2)	1 (0.3)
筋肉痛	64 (22.5)	1 (0.4)	33 (10.8)	0 (0.0)
アレルギー反応	23 (8.1)	4 (1.4)	12 (3.9)	0 (0.0)

# 有害事象：臨床所見

Events	Taxane: n, (%)		S-1: n, (%)	
	Any	Grade≥3	Any	Grade≥3
No. of pts	n =290		n =307	
発熱性好中球減少	10 (3.5)	10 (3.5)	6 (2.0)	6 (2.0)
発熱	29 (10.1)	1 (0.3)	14 (4.6)	0 (0.0)
下痢	57 (20.0)	4 (1.4)	103 ( <b>33.8</b> )	8 (2.6)
口内炎	45 (15.8)	0 (0.0)	79 ( <b>25.8</b> )	4 (1.3)
悪心	66 (23.2)	3 (1.1)	100 ( <b>32.9</b> )	4 (1.3)
嘔吐	29 (10.2)	2 (0.7)	33 (10.8)	3 (1.0)
食欲不振	88 (30.9)	4 (1.4)	114 ( <b>37.4</b> )	8 (2.6)

# 有害事象：臨床所見



# まとめ

- ◆ SELECT BCにて、HER2陰性 転移乳癌に対する1次化学療法として、S-1のタキサンに対する非劣性を証明した。
- ◆ 毒性 profileは両薬剤で異なるものの、総じてS-1で軽度であった。
- ◆ 副次的評価項目である HRQOL を含めた当試験の最終データは、今年のSABCS で発表予定である。