

博士論文

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

向井 博文

目次

要旨	4
序文	5
1 対象	5
1.1 対象疾患	5
1.2 対象集団選択の根拠	5
1.3 予後因子/予測因子	6
2 対象に対する標準治療	6
3 治療計画設定の根拠	7
3.1 薬剤	7
3.2 本研究の治療レジメン	9
3.3 後治療	11
4 研究デザインの根拠	12
4.1 症例選択規準について	12
4.2 エンドポイントの設定根拠	12
4.3 臨床的仮説の設定根拠	13
4.4 割付調整因子設定の根拠	14
5 本研究の意義	16
目的	18
1 主要評価指標 (primary endpoint)	18
2 副次的評価指標 (secondary endpoint)	18
方法	19
1. 本試験で用いる規準と定義	19
1.1 臨床病期 (stage) 分類	19
1.2 組織学的分類	19
1.3 Performance Status (PS) の評価	19
1.4 有害事象の評価	19
2 症例選択規準	19
2.1 適格規準	19
2.2 除外規準	21
3 治療計画	22
3.1 プロトコール治療	22
3.2 プロトコール治療の完了・中止・終了	23
3.3 プロトコール治療変更規準	26
3.4 併用療法・支持療法	32
3.5 後治療	35
4 有害事象の評価	37

4.1 有害事象の評価方法	37
4.2 評価対象有害事象.....	38
4.3 一般的に予期される有害事象.....	38
5 評価項目, 臨床検査, 評価スケジュール.....	38
5.1 登録前評価項目	38
5.2 プロトコール治療中の検査と評価.....	40
5.3 プロトコール治療後の検査と評価.....	43
5.4 検査・調査時期の要約表.....	44
6 効果判定とエンドポイント	45
6.1 効果判定.....	45
6.2 エンドポイント	49
7 HRQOL	51
8 統計学的事項.....	54
8.1 主たる解析と判断基準	54
8.2 予定症例数と追跡期間	54
8.3 症例の取り扱い、解析対象集団とデータ解析.....	55
8.4 症例登録状況の集計	56
8.5 治療遵守状況の集計と比較	56
8.6 各生存期間に関する解析.....	56
8.7 有害事象の解析	56
結果.....	57
1 主要評価項目の結果	60
2 QOL 評価	67
3 感覚性末梢神経障害の評価	76
4 EQ-5D の結果.....	78
考察	81
結論	85
謝辞	85
引用文献.....	87

要旨

転移・再発乳がんに対する 1 次化学療法として、タキサン系薬剤と TS1 を比較したランダム化比較試験を実施した。主要評価項目である全生存期間(中央値)は、追跡期間中央値 34.6 カ月において、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) でありタキサン群に対する TS1 群の非劣性が証明された ($p = 0.015$)。EORTC QLQ C-30 による QOL 評価では、全般的健康度ならびに 5 項目すべての機能尺度で TS1 群が有意に優っていた。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) を用いて評価したところ、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。QOL の包括的尺度である 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。当研究の結果から、日本人の HER2 陰性の転移・再発乳がんの 1 次化学療法として、TS1 が新たな治療選択肢となった。

序文

1 対象

1.1 対象疾患

1999年の日本人女性の乳がん年間罹患患者数は全国で約30,000人であり、罹患割合（人口10万対）は45.9で胃がんに次いで第2位であった。同時期の年間死亡数は約9000人で、女性の悪性腫瘍による死亡原因のうち、胃がん、結腸・直腸がん、肺がん、肝がんが続いて第5位となる(1)。日本人女性の乳がん罹患率は増加傾向にあり、2015年の年間罹患患者数は約39,000人にのぼると推定され、結腸・直腸がんや肺がんとならんで上位を占めることになる。

乳がんと診断された患者の約9割には原発巣に対して外科的切除が行われるが、残りの1割は初診時に明らかな遠隔転移を有する。乳がんは早期発見および外科的切除が行われた場合の生存率は良好であるが、初診時に臨床的に検出することができない微小転移の存在が予後を左右するとされ、手術を実施した患者の約6割では治癒が得られる一方で、約4割は再発をきたす(2)。転移・再発乳がんの予後の中央値は28ヶ月であり(3)、様々な治療の改良にもかかわらず治癒は難しい。

1.2 対象集団選択の根拠

初診時に既に手術適応外の遠隔転移を有する乳がん（stage IV）および遠隔転移にて増悪あるいは再発した乳がんの治療では、薬物療法が主体となる。これらの患者で治癒を得ることは極めて稀であり、治療の主目的は症状緩和、延命、QOL改善である(4,5)。治療には薬物療法に加え放射線照射、外科療法など、複数の治療手段を効果的に組み合わせ、症状の緩和を常に念頭におきながら患者

の発症前の日常生活を極力維持することを目標とする。転移・再発乳がんの治療の確立は未だ不完全であり、新しい治療方法の開発や治療戦略の探索が必要な領域である。

1.3 予後因子/予測因子

転移・再発乳がん患者の予後因子として主に、原発巣手術から再発診断までの期間、肝転移の有無、Performance Status (PS)、ホルモン感受性の有無、HER2 過剰発現の有無、などが知られている。

転移・再発乳がんの予後や治療の反応性を規定する因子に関する情報の入手は治療選択の判断に重要である。しかし、転移・再発乳がんの患者では、転移臓器の生検が不可能な場合や、手術から時間が経過していて原発巣の手術時の情報が入手困難な場合もあるため、臨床的な総合判断に基づいての治療選択が要求される。

2 対象に対する標準治療

転移・再発乳がんは現行の薬物療法では治癒が困難であり、治療の目的は延命とQOLの改善である(4,5)。この認識に従い、治療戦略としても、ホルモン療法の反応性が期待できる場合にはホルモン療法をまず施行し、ホルモン療法耐性の場合には化学療法を施行する方針が一般的になっている(4)。最近では、乳がんの20%-30%に認められるHER2 過剰発現の患者に対しては、抗HER2 ヒト型モノクローナル抗体であるトラスツズマブを化学療法に加えて投与したり、トラスツズマブ単剤を化学療法に先行して投与するようになった。

転移・再発乳がんに化学療法を実施する場合、副作用の強弱ではなく腫瘍縮小

効果の大きいものから順に選択するのが現在の一般的な治療戦略である。これは、乳がんを含む固形がんに対する化学療法は歴史的に血液悪性腫瘍に対する化学療法を応用して導入され、「total cell kill を目的とした殺細胞性抗がん剤の多剤併用療法こそがより有効」との基本コンセプトを固形がんの治療にも踏襲しているからである(6)。

化学療法未施行の患者に対する(1次化学療法としての)アンスラサイクリン系薬剤を含んだレジメンの奏功率は50%-60%であり、長く標準治療としてその地位を保ってきた。しかし、近年の臨床試験の結果からタキサン系薬剤(パクリタキセル, ドセタキセル)の効果もアンスラサイクリン系薬剤を含んだレジメンと同程度であることが判明したため(7-9)、現在の転移・再発乳がんに対する標準的な1次化学療法はアンスラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤と考えられている。以上は日本乳がん学会の診療ガイドライン(10)にも明記されている。

3 治療計画設定の根拠

3.1 薬剤

1) タキサン系薬剤

タキサン系薬剤にはドセタキセルとパクリタキセルがあり、ドセタキセルは、ヨーロッパイチイの針葉の抽出物から半合成された化合物、パクリタキセルは太平洋イチイの樹皮の抽出物から生成された化合物である。作用機序としては、いずれも細胞内の微小管へ作用することで細胞分裂を阻害し殺細胞効果を発揮する(11)。他に、アポトーシスの誘導、血管新生の阻害、細胞運動能、浸潤能の

低下，メタロプロテアーゼ産生抑制などのメカニズムがタキサン系化合物の細胞障害作用に関わっている可能性が示唆されている。臨床的には，転移性乳がん症例に対するパクリタキセルとドセタキセルの初回治療時の奏効率はそれぞれ 53%-57%，38%-62% とほぼ同じ範囲にある(12)。副作用についてはパクリタキセルで神経毒性が，ドセタキセルで浮腫がやや多い傾向にあるが，これをもってどちらの方がよりハンドリングしやすいというわけではない。パクリタキセルは毎週投与（80-100 mg/m²，3週連続毎週投与 1週休薬）または 3-4週毎投与（175 mg/m²）が一般的であり，ドセタキセルは 3-4週毎投与（60-75 mg/m²）が広く用いられている。両薬剤の選択においては副作用，病院への来院回数，薬剤コストなどの違いを考慮に入れて，患者ごとに主治医が判断しているのが現状である。

2) TS1

TS1 はテガフル，ギメラシルおよびオテラシルカリウムの 3 成分を 1 : 0.4 : 1 にて配合した製剤であり，体内でテガフルから徐々に変換されることで生成される 5-フルオロウラシル（5-FU）により抗腫瘍効果を発揮する。テガフルは 5-FU の前駆物質であり，ギメラシルは 5-FU 異化代謝酵素を選択的に拮抗阻害することで 5-FU 濃度を上昇させる。この 5-FU 濃度の上昇に伴って，腫瘍内では 5-FU のリン酸化代謝物である 5-フルオロヌクレオチドが高濃度持続し，抗腫瘍効果が増強する。オテラシルカリウムは，消化管において 5-FU を代謝する酵素を選択的に阻害する。その結果，TS1 投与により 5-FU の強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。5-FU の抗腫瘍効果の作用機序は，主として活性代謝物である FdUMP が dUMP と拮抗することによ

る DNA 生合成阻害による。また、FUTP に変換されて RNA 機能を障害するともいわれている。

TS1 は日本で開発され、現在は日本および韓国でのみ市販されている。適応は、従来からの胃がん、結腸・直腸がん、頭頸部がん、非小細胞肺癌に加えて、2005 年 11 月に「アンスラサイクリン系およびタキサン系薬剤に耐性となった手術不能または再発乳がん」が追加された。

*カペシタビン

国際的に広く用いられている経口 5FU 製剤としてカペシタビンがある。この薬剤はプロドラッグから代謝過程をうまく利用して腫瘍内の 5-FU 濃度を上昇させる戦略により開発された。消化器毒性と骨髄抑制を軽減させるため、腫瘍組織のみに存在し腸管や骨髄には存在しない酵素（cytidine deaminase、carboxylesterase）に着目して多段階で酵素による変化を受けることを織り込んで開発された。

3.2 本研究の治療レジメン

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のは前述の通りである。しかし、「奏効率が高い薬剤の組み合わせを front line で使用することの有用性」を検証するための臨床試験が実施されてきたが、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、副作用は強くなるとの結果が報告された(8,13)。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 を重視して経口抗がん剤を 1 次治療として使用する場が増えている。また、進行大腸がんを対象とした最近のデータで、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た(14)。

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。なお、依然アンスラサイクリン系薬剤に対する期待が大きい医師も多いと思われるが、本研究では2次治療以降でのその使用を許容しているので問題はないと考えている。

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思われる（ただし、薬剤の管理、服薬の責任は患者自身となるため患者教育は不可欠である）。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phaseII studyは日本で治験として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(15,16)（対象を化学療法未治療例のみに絞ったの臨床試験のデータはない）。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phaseII studyがこれも日本で2本治験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（両者とも治験総括報告書からのデータ）。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（ただし、この試験の主要評価指標は無増悪生存期間のため本研究とは目的が異なる）。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、本研究では経口抗がん剤の代表として試験アームに TS1 を選択した。前述の試験の成績を考えると 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。

3.3 後治療

治療の全経過中で不適切な治療が入ると、それが原因で治療成績に差が出る可能性は否定できない。よって 2 次化学療法は本邦で使用可能な薬剤のうち現在の標準の範囲とされているものをその投与量も含めて規定することとした。2 次化学療法を 1 つに限定することはシンプルで簡便な方法ではあるが、それにより、かえって試験参加・登録が困難となり結果の一般化可能性が損なわれる懸念がある。

3 次治療以降は患者の状況により極めて多彩な治療バリエーションがあり，例えば，新規薬剤の第 1 相試験のターゲットもこの範囲から対象に含めているケースが散見される。治療，薬剤を規定することはもはや現実的ではなく，また治療法の選択の違いが全生存期間に大きく影響するとは考えにくいので主治医の裁量に任せることとした。

4 研究デザインの根拠

4.1 症例選択規準について

化学療法の対象となる乳がん患者を対象とするため，PS が保たれた適切な臓器機能を有するホルモン療法に耐性と考えられる症例を選択した。HER2 過剰発現患者には 1 次化学療法として化学療法＋トラスツズマブまたは化学療法に先行してのトラスツズマブ単剤が選択されるが，これらの患者群は HER2 過剰発現のない患者群とは違う経過，予後を示す可能性が高い。よってこの集団は対象から除外した。タキサン系薬剤および経口 5-FU 系薬剤の治療歴については，これまでの多くの臨床試験が採用しているように，最終投与日より 6 カ月以上の interval があれば薬剤感受性ありと判断して対象に含めた。その他の規準は試験の外的妥当性，内的妥当性を考慮に入れた臨床試験に一般的なものである。

4.2 エンドポイントの設定根拠

これまで転移・再発乳がんに対する臨床試験の主要評価指標は無増悪生存期間や治療成功期間とすることが多かった。これは無増悪生存期間や治療成功期間が真のエンドポイントである全生存期間の surrogate marker として機能していると判断していたからである。しかし最近発表されている数々の臨床試験の結果

を見ると必ずしもそうとはいえ(8,13,17), また, 本研究では単にタキサン系薬剤と TS1 の力量差を見たいのではないため, 最終的な患者メリットを反映する全生存期間を主要評価指標とした。転移・再発乳がんの治療目的の一つは患者の QOL 向上であることから, QOL, 有害事象, ならびに医療経済評価は薬剤選択における重要な情報である。よってこれらを副次的評価指標とした。また, タキサン系薬剤と TS1 の効果の違いを直接比較する意味で無増悪生存期間, 治療成功期間も算出することとした。このデータは将来, TS1 の適応拡大のための重要な情報となる可能性があると考ええる。

4.3 臨床的仮説の設定根拠

2次化学療法以降の治療が各施設の方針に従って, 群によらずにいずれも適切に行われるという条件のもとでは(また, 2次化学療法以降は患者の状態・希望によって治療は一律に決めがたいことを考慮すれば), 本研究のデザインで1次治療の違いによって生存に差が出るか, という実践的な仮説に答えを出すことは可能と考えられる。すなわち差が生ずればそのまま受け止めれば良く, 差が生じていない場合には, 2次化学療法の実施状況を検討し, 必要に応じて後述の感度解析を行い, 2次化学療法の質・選択が結果に大きな影響を与えていないと判断されれば, ハザード比・生存率の差の信頼区間も参考にして, 両治療方針が臨床的に同等という結論(ベイズ流にいずれかが勝る確率を計算することも参考となる)を導くことが可能である。

選択できる2次化学療法の数限定しているため, 2次化学療法の影響を統計解析によって評価することもある程度可能であり, これにより一種のモデル計算により, 2次化学療法を統一した場合の結果のシミュレーション(感度解析)を

行うことも可能となる。これらにより今後の治療方針に対して示唆を得られると考える。

経口薬であるがゆえに、QOL の点で TS1 がタキサン系薬剤よりも優れていると予想される。また、転移・再発が判明し精神的に動揺している状況で、1 次化学療法として脱毛必発の静注抗がん剤について説明され、これを実際に受けるのは患者にとりストレスの高いイベントである。一方、TS1 は経口剤であり脱毛もほとんどないため、タキサン系薬剤に比して患者もより受け入れやすいと予想される。よって、効果の点で TS1 群がタキサン群に臨床的に許容な範囲以上に劣らなければ、かつ、QOL が TS1 群で勝っていれば、TS1 群が標準治療であるタキサン群に代わりうる。よって本研究を非劣性のデザインとするのは妥当であると考えられる。

4.4 割付調整因子設定の根拠

この試験は全生存期間を主要評価指標としているため、両群の背景因子の違いで全生存期間に影響を与える可能性は最小化する必要がある。現在研究者間のコンセンサスとして判明している以下の因子を割付調整因子とした。

1)施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差が存在することが知られている。

2)肝転移の有無

転移・再発乳がんの予後は様々な因子により大きく異なり、その中でも肝転移の有無は予後を左右する重要な因子の一つであると考えられている。転移性乳がんに対して化学療法を施行した 218 例の生存期間に関する単変量解析の結果

では、肝転移のない症例（188 例）に対する肝転移を有する症例（30 例）の相対危険度は 1.787（1.198-2.666, $p=0.0039$ ）であった(3)。

肝転移の有無は治療成績に影響を与えられられるため、割付調整因子とした。

① 肝転移あり

② 肝転移なし

3)ホルモン感受性の有無

ホルモン感受性は予後因子のみならず、ホルモン療法の治療の反応性を規定する因子でもある。

① ホルモン感受性あり

② ホルモン感受性なし

4)タキサン系薬剤投与の有無

本試験では症例選択規準により、術後補助化学療法としてタキサン系薬剤を用いた場合は、最終投与日より 6 カ月以上経過している症例を適格としている。

術後補助化学療法でのタキサン系薬剤の投与がプロトコール治療の有効性に影響を及ぼすことが予想されるため、タキサン系薬剤投与の有無を割付調整因子とした。

① タキサン系薬剤投与あり

② タキサン系薬剤投与なし

5)経口 5-FU 系薬剤投与の有無

4) と同様である。

6)手術から再発までの期間

よく知られた予後因子である(3)。手術から再発までの期間は以下の4区分とする。

- ① 2年未満
- ② 2年以上, 5年未満
- ③ 5年以上
- ④ 手術なし

5 本研究の意義

転移・再発乳がんに対する化学療法において、1次化学療法の薬剤選択は全生存期間を指標にした場合に必ずしも重要ではなく、本来の治療目的に鑑み、奏効率ではなく副作用やQOLを重視した薬剤選択が妥当である可能性がある。従って、本研究では現在の転移・再発乳がんに対する1次化学療法の標準であるタキサン系薬剤と、経口薬でQOLが良いことが予想されるTS1を1次治療として投与し、全生存期間においてTS1群がタキサン群に比べて、少なくとも大きく劣らないことを検証することとした。また、転移・再発乳がんにおける治療比較においてQOLの評価は、その治療目的から考えて不可欠であり、本研究では経口抗がん剤であるTS1が、静注抗がん剤であるタキサン系薬剤よりもQOLの点で優れるかという点についても検証する。

これらの仮説が検証されれば、ホルモン療法を化学療法に先駆けて実施している現行の治療戦略との一貫性が成立するのみならず、これまで長年信じられてきた転移・再発乳がんに対する化学療法の治療理念そのものを変えることとなり極めて意義深い。また、本研究の結果は、TS1の適応拡大（転移・再発乳がん

における 1 次治療での使用) を支持する重要なデータとして使用できる可能性がある。さらに、本試験は担当医師の裁量を多く認めた臨床試験であり、なるべく現在実施されている臨床に近い形のデザインとした (pragmatic clinical trial)。よって、本研究の結果は実地臨床への適用可能性が高いと考える。

目的

本研究は転移・再発乳がんを対象とし、以下の 2 項目を評価することを目的とする。

1) 転移・再発乳がんに対する 1 次治療として、タキサン系薬剤または TS1 のいずれかを投与し、2 次治療以降の薬剤選択は医師の裁量による場合、全生存期間において TS1 群がタキサン群に比して少なくとも同等以上（非劣性）であることを検証する。2 群間の無増悪生存期間および治療成功期間も比較する。

2) 2 群間の有害事象、HRQOL、医療経済評価を比較する。

1 主要評価指標 (primary endpoint)

全生存期間 (Overall Survival, OS)

2 副次的評価指標 (secondary endpoint)

無増悪生存期間 (Progression-Free Survival, PFS)

治療成功期間 (Time to Treatment Failure, TTF)

有害事象

HRQOL

方法

1. 本試験で用いる規準と定義

1.1 臨床病期 (stage) 分類

「乳がん取り扱い規約 (第 15 版, 2004 年)」を用いる。

1.2 組織学的分類

「乳がん取り扱い規約 (第 15 版, 2004 年)」を用いる。

1.3 Performance Status (PS) の評価

ECOG scale(18)の日本語訳を用いる。

1.4 有害事象の評価

有害事象の評価には CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

2 症例選択規準

2.1 適格規準

1)組織学的に乳がんと診断された女性である (乳がんの組織亜型は問わない)。

乳がん取り扱い規約第 15 版

2)転移・再発乳がんの診断について、以下のいずれかを満たす。

① 初診時に手術適応とならない遠隔転移を有する (StageIV, 1.1 臨床病期分類)

② 治療後に遠隔転移にて増悪あるいは再発した乳がんである

ただし、局所再発 (術側の上方は鎖骨下縁, 下方は肋骨弓, 内側は胸骨正中線, 外側は広背筋前縁に囲まれた胸壁を指す) は除く。局所再発でも、びまん性の病変等で手術適応外となる場合は適格とする。

3)少なくとも 1 個以上の評価可能病変がある (大きさは問わない)。ただし、放

射線療法の実施部位は評価可能病変としない。

4)転移・再発乳がんの診断以降、抗悪性腫瘍剤による化学療法を受けていない。

5)年齢が20歳以上、75歳以下である。

6)PSが0-1である。

ECOG scale（1.3 Performance Status の評価）による。

7)タキサン系薬剤（パクリタキセルまたはドセタキセル）投与歴について、以下のいずれかを満たす。

① 投与されたことがない。

② 術前または術後補助化学療法として投与されたことがある場合は、最終投与日より6カ月（168日、24週）以上経過している。

8)経口5-FU系薬剤投与歴について、以下のいずれかを満たす。

① 投与されたことがない。

② 術前または術後補助化学療法として投与されたことがある場合は、最終投与日より6カ月（168日、24週）以上経過している。

9)先行治療（補助療法を含む）について以下の条件をすべて満たす。

① ホルモン療法：薬剤最終投与日より7日以上経過している（治療内容は問わない）。

② 放射線療法：最終照射終了後14日以上経過している。

10)ホルモン療法に耐性と考えられる以下のいずれかに該当する。

① 原発病巣または再発病巣の検査において、エストロゲン受容体（ER）およびプロゲステロン受容体（PgR）が陰性である。ただし、原発病巣と再発病巣の両方で検査をしており結果が異なる場合は、再発病巣の結果に従う。

- ② 転移・再発後の1次ホルモン療法が無効である。
- ③ 術後補助ホルモン療法中または最終投与後6カ月以内の転移・再発である。

11)臓器機能（登録前21日以内）について、以下の基準をすべて満たす。

- ① 好中球数（桿状核球＋分節核球） $1,500/\text{mm}^3$ 以上、または白血球数 $3000/\text{mm}^3$ 以上
- ② 血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- ③ 総ビリルビン 施設基準値の2.5倍以下
- ④ AST（GOT）およびALT（GPT） 施設基準値の2.5倍以下
- ⑤ 血清クレアチニン 施設基準値の上限以下

12)心機能について、以下のいずれかを満たす。

- ① 心疾患がない：日常生活で疲労、動悸、息切れ、狭心痛を起こさないことが問診により確認できる。
- ② 心疾患はあるが運動制限を要さず、日常生活で疲労、動悸、息切れ、狭心痛を起こさないことが確認でき、治療中もこの状態が保たれると判断できる。

13)対象者本人から文書によるインフォームド・コンセントが得られている。

2.2 除外規準

- 1)妊婦，授乳婦，または妊娠の意思がある。
- 2)HER2（Her2/neu, Erb B2）過剰発現を認めるトラスツズマブ（ハーセプチン®）投与の適応と考えられる，以下のいずれかに該当する。

原発巣あるいは転移巣のいずれかで，

- ① HER2免疫組織化学検査（IHC）で「3+」を示す。
- ② FISH（fluorescence in situ hybridization）で「陽性（+）」を示す。

なお、HER2 発現状況が不明の場合は除外せず、適格とする。

- 3) プロトコール治療の薬剤，およびその溶媒に対する過敏性の既往歴がある。
- 4) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん）。ただし，局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内がんまたは粘膜がん相当の病変）は活動性の重複がんに含まない。
- 5) 脳圧亢進に対する処置や緊急の脳照射を必要とする脳転移がある。
- 6) 広汎な肝転移，または呼吸困難を伴うリンパ管性肺転移がある。
- 7) 評価対象病変が1個のみで，同部位への放射線療法の実施既往がある
- 8) 緊急の治療を要する胸水，腹水，心嚢液貯留がある。
- 9) 活動性の感染症を合併している。
- 10) 間質性肺炎または肺線維症がある。
- 11) HBs 抗原が陽性である。
- 12) コントロール不良あるいはインスリン治療中の糖尿病の患者である。
- 13) 精神病または精神症状により試験への参加が困難である。
- 14) その他，医師が本試験の参加を不適切と判断する。

3 治療計画

3.1 プロトコール治療

本試験では，1次治療として割り付ける治療をプロトコール治療と定義し，以下の2群（4レジメン）とする。プロトコール治療は登録終了後2週間以内に開始する。2週間以内に開始できなかった場合はその理由を「経過報告」により報告する。

1)タキサン群

タキサン群の場合、下記の 3 レジメンから 1 つを選ぶ。治療開始前に担当医師の裁量により治療法を選択し、1 次治療期間中は同一のレジメンを維持する。レジメンの選択理由は、「経過報告」により報告する。

(1)ドセタキセル (3 または 4 週毎投与)

60-75 mg/m², 3 または 4 週間隔投与を 1 コースとする。

腫瘍増悪または最低 6 コース (18 または 24 週間) まで繰り返す。

(2)パクリタキセル (3 または 4 週毎投与)

175mg/m², 3 または 4 週間隔投与を 1 コースとする。

腫瘍増悪または最低 6 コース (18 または 24 週間) まで繰り返す。

(3)パクリタキセル (毎週投与)

80-100 mg/m², 3 週連続毎週投与, 1 週休薬を 1 コースとする。

腫瘍増悪または最低 6 コース (24 週間) まで繰り返す。

2)TS1 群

体表面積にあわせて 1 回 40-60 mg を、朝食後および夕食後の 1 日 2 回、28 日連続経口投与し、その後 14 日休薬を 1 コースとする。

腫瘍増悪または最低 4 コース (24 週間) まで繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.25m ² 未満	40mg
1.25m ² 以上 1.5m ² 未満	50mg
1.5m ² 以上	60mg

3.2 プロトコール治療の完了・中止・終了

本試験では、プロトコール治療完了・中止・終了の 3 区分を、1 次治療を終え

る時期によって以下の通り定める。なお、プロトコール治療の「規定コース」は、タキサン群は6コース、TS1群は4コースである。

A.プロトコール治療完了：ランダム割り付けに基づき決定した1次治療を、規定コース投与できた場合

B.プロトコール治療中止：ランダム割り付けに基づき決定した1次治療を、規定コース未満で終えた場合

C.プロトコール治療（完了後の）終了：ランダム割り付けに基づき決定した1次治療を、規定コース以降も継続したのち、何らかの理由により終えた場合従って、ランダム割り付けに基づき決定した1次治療を、規定コース以降も継続した場合は、（有害事象、原病の増悪など）いかなる理由により終了しても、「プロトコール治療（完了後の）終了」であり、「プロトコール治療中止」とはならない。

3.2.1 プロトコール治療完了の定義

以下に定める通り、規定コースの投与を完遂した場合を「プロトコール治療完了」と定義する。

1)タキサン群

(1)パクリタキセルまたはドセタキセル（3または4週毎投与）

6コース目の day1 の投与が終了

(2)パクリタキセル（毎週投与）

6コース目の day15 の投与が終了

2)TS1 群

4コース目のすべての内服（28日間）が終了

3.2.2 プロトコール治療完了後の治療

プロトコール治療完了の場合、1次治療と同じレジメンによる治療を継続するか、増悪（再発を含む）まで無治療で観察する。

*プロトコール治療完了後、1次治療を継続した場合は、増悪（再発を含む）を認めた時点で治療を終了する。

*プロトコール治療完了後、増悪（再発を含む）を認めない時点で別レジメン（2次治療）を開始することは許容しない。

3.2.3 プロトコール治療中止の規準

登録終了後、プロトコール治療完了以前に、以下のいずれかに該当する場合はプロトコール治療をとりやめ、「プロトコール中止」とする。

1)原病（評価対象病巣）の増悪

原病の増悪とは、効果判定による PD と明らかな原病の臨床的増悪の両方を含む。

2)プロトコール治療を継続できないような有害事象の発現

① CTCAE v3.0 で Grade 4 の非血液毒性が認められた場合

（非血液毒性：CTCAE v3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象）

② 治療変更規準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合

③ 治療中に、Grade 3 以上のアレルギー反応/過敏症が出現した場合

④ 治療中に、必要な対策を行っても Grade 2 以上のアレルギー反応/過敏症が再び出現した場合。

⑤ ①～④以外の有害事象により、担当医師が中止を必要と判断した場合

3)患者によるプロトコール治療中止の申し出（有害事象との関連が否定できない

理由)

有害事象との関連が否定できない場合はこの分類とする。

4)患者によるプロトコール治療中止の申し出(有害事象との関連が否定できる理由)

本人や家人の転居等, 有害事象との関連が否定できる場合のみこの分類とする。

5)死亡

ただし, 死亡より前に理由 1) ~4) で中止した場合はこの分類としない。

6)その他

プロトコール治療開始前の中止(例, 急速な増悪により治療開始できなかった)や, プロトコール違反が判明した場合など

3.2.4 プロトコール治療中止後の治療

プロトコール治療中止の場合, 1次治療と異なるレジメンによる2次治療を開始するか, 無治療で観察する。

3.2.5 プロトコール治療終了後の治療

プロトコール治療終了の場合, 増悪(再発を含む)まで無治療で観察する。ただし, プロトコール治療終了の理由が「原病の増悪」の場合は, 1次治療と異なるレジメン(2次治療)を開始することを許容する。

*プロトコール治療終了後, 増悪(再発を含む)を認めない時点で1次治療と異なるレジメン(2次治療)を開始することは許容しない。

3.3 プロトコール治療変更規準

以下, 変更規準については次の用語を用いる。

1)延期 delay

投与間隔の延長，投与を規定より遅らせること

2)中止 terminate

治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ再開しない

3)休止 hold/suspend

治療全体または特定のモダリティを一時休み，再開する条件が揃うのを待つこと。条件が満たされれば再開する

3.3.1 コース開始・延期規準

1)タキサン群

(1)パクリタキセルまたはドセタキセル（3または4週毎投与）

2 コース目からは，コース開始当日またはその前日に以下の「コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上，投与を行う。コース開始規準をすべて満たさなければ，投与を延期する。投与延期後，21日以内にコース開始規準をすべて満たせば投与を行うが，満たさなければプロトコール治療を中止する。

なお，コース開始規準を満たさず投与延期となった場合は，延期と判断した1回目の検査と，開始または中止を決定した検査の2時点の結果を報告する。

コース開始規準：パクリタキセルまたはドセタキセル（3または4週毎投与）

- ① 好中球数（桿状核球数＋分節核球数） $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
- ③ 前コースで出現した，下記の非血液毒性以外の毒性がすべて Grade 1 以下に回復している。

神経障害-運動性，神経障害-知覚性，浮腫，脱毛

- ④ 前コースで出現した，下記の非血液毒性がすべて Grade 2 以下に回復してい

る。

神経障害-運動性，神経障害-知覚性，浮腫，脱毛

(2)パクリタキセル（毎週投与）

2コース目からは，4週間ごとのコース開始日の前後3日以内に実施した検査で，以下の「コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上，投与を行う。コース開始規準を全て満たさなければ投与を延期する。延期後，16日以内にコース開始規準を満たせば投与を行うが，満たさなければプロトコール治療を中止する。

なお，コース開始規準を満たさず投与延期となった場合は，延期と判断した1回目の検査と，開始または中止を決定した検査の2時点の結果を報告する。

コース開始規準：パクリタキセル（毎週投与）

- ① 好中球数（桿状核球数＋分節核球数） $\geq 1,000 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
- ③ 前コースで出現した，下記の非血液毒性以外の毒性がすべて Grade 1 以下に回復している。

神経障害-運動性，神経障害-知覚性，浮腫，脱毛

- ④ 前コースで出現した，下記の非血液毒性がすべて Grade 2 以下に回復している。

神経障害-運動性，神経障害-知覚性，浮腫，脱毛

2)TS1 群

2コース目からは，コース開始当日またはその前日に以下の「コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上，投与を行う。コース開始規準をすべて満たさ

なければ、投与を延期する。延期後、21日以内にコース開始規準を満たせば投与を行うが、満たさなければプロトコール治療を中止する。

なお、コース開始規準を満たさず投与延期となった場合は、期と判断した1回目の検査と、開始または中止を決定した検査の2時の結果を報告する。

コース開始規準

- ① 好中球数（桿状核球数＋分節核球数） $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
- ③ 血色素量 $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ④ 前コースで出現した、下記の非血液毒性以外の毒性がすべて Grade 1 以下に回復している。

神経障害-運動性，神経障害-知覚性，浮腫，脱毛

- ⑤ 前コースで出現した、下記の非血液毒性がすべて Grade 2 以下に回復している。

神経障害-運動性，神経障害-知覚性，浮腫，脱毛

3.3.2 薬剤投与の休止・減量および中止規準

プロトコール治療中の減量および中止は以下に従う。コース途中での休止規準は TS1 群に対してのみ定める。

1) タキサソ群

(1) パクリタキセルまたはドセタキセル（3 または 4 週毎投与）

治療中に、以下の「減量規準」のいずれかに該当する有害事象を認めた場合、次コースから投与量を 1 レベル下げる。減量は 1 レベルずつ行い、下記に規定された最低用量まで行うことができる。最低用量で投与しても、減量規準のい

いずれかに該当する有害事象が発生する場合には、プロトコール治療を中止する。

一度減量した場合、再増量は行わない。

減量規準：パクリタキセルまたはドセタキセル（3または4週毎投与）

- ① Grade 3 以上の発熱性好中球減少
- ② 血小板数 $\leq 50,000 /\text{mm}^3$ かつ皮下出血を認める
- ③ 血小板数 $\leq 25,000 /\text{mm}^3$
- ④ コース開始当日または前日の血小板数 $< 100,000 /\text{mm}^3$
- ⑤ Grade 3 の、以下いずれかの非血液毒性が認められた場合。

体重減少，体重増加，下痢，悪心・嘔吐

減量のレベル

- ① ドセタキセル（3または4週毎投与）

75-70 mg/m^2 の場合： (1 レベル) \rightarrow 60 mg/m^2

(2 レベル) \rightarrow 45 mg/m^2

69-60 mg/m^2 の場合： (1 レベル) \rightarrow 45 mg/m^2

最低用量 45 mg/m^2

- ②パクリタキセル（3または4週毎投与）

175 mg/m^2 : (1 レベル) \rightarrow 135 mg/m^2

(2 レベル) \rightarrow 100 mg/m^2

最低用量 100 mg/m^2

- (2)パクリタキセル（毎週投与）

治療中に、以下の「減量規準」のいずれかに該当する有害事象を認めた場合、

次コースから投与量を 1 レベル下げる。減量は 1 レベルずつ行い、下記に規定

された最低用量まで行うことができる。最低用量で投与しても、減量規準のいずれかに該当する有害事象が発生する場合には、プロトコール治療を中止する。一度減量した場合、再増量は行わない。

減量規準：パクリタキセル（毎週投与）

①Grade 3 の、以下いずれかの非血液毒性が認められた場合。

神経障害-運動性，神経障害-知覚性，関節痛，筋痛，疲労

減量のレベル

パクリタキセル（毎週投与）

100-90 mg/m² の場合：（1 レベル） → 80 mg/m²

（2 レベル） → 60 mg/m²

89-80 mg/m² の場合：（1 レベル） → 60 mg/m²

最低用量 60 mg/m²

2)TS1 群

治療中に、下記の「休止基準」に該当する有害事象を認めた場合、Grade 1 以下（血色素量は 8.0 mg/dL 以上）に回復するまで休薬する。「減量基準」に該当する場合も同様に休薬し、再開時（次コースから投与を再開する場合を含む）に投与量を 1 レベル下げる。減量は 1 レベルずつ行い、下記に規定された最低用量で投与しても、「減量基準」に該当する有害事象が発現する場合には、プロトコール治療を中止する。一度減量した場合、再増量は行わない。

休止基準：(Grade 1 以下に回復するまで休薬する)

① Grade 3 以上の、以下いずれかの血液毒性が認められた場合。

好中球，血色素，血小板

② Grade 2 以上の，非血液毒性（脱毛・色素沈着を除く）が認められた場合。

減量基準：（Grade 1 以下に回復するまで休薬し，再開時に 1 レベル減量する）

① Grade 4 以上の，以下いずれかの血液毒性が認められた場合。

好中球，血色素，血小板

② Grade 3 以上の，非血液毒性が認められた場合。

非血液毒性：CTCAE v3.0 「血液/骨髄」区分以外の有害事象

減量のレベル

60 mg の場合：（1 レベル） → 50 mg

（2 レベル） → 40 mg

50 mg の場合：（1 レベル） → 40 mg

最低用量 40 mg/回

3.3.3 その他の理由による変更

上記以外の理由や方法により，プロトコール治療（投与スケジュール，用量）を変更した場合は詳細を「経過報告」に記録する。

3.4 併用療法・支持療法

3.4.1 推奨される併用療法・支持療法

1) 制吐剤

悪心・嘔吐発現時は，患者の症状に応じて HT3 アンタゴニスト製剤，ステロイド剤，プリンペランなどを併用する。一度発現した場合は，以後予防的にこれらの薬剤を投与する。

2) タキサン系薬剤の過敏性反応に対する処置

タキサン系薬剤（パクリタキセル，ドセタキセル）投与時には，初回のみなら

ず 2 回目以降も重篤な過敏性反応が出現することがあるので、投与中および投与直後は十分に注意を払う。過敏性反応を軽減するには、投与速度の調節および予防的な薬剤投与などの方法がある。以下に症状の具体的対処方法を示すが、十分な観察を行い最も適切な処置を行う。

(1)軽度症状 (Grade 1)

症状：軽度紅潮，皮疹，蕁麻疹

処置：点滴速度を遅くし，慎重に経過観察しながらタキサン系薬剤の投与を完遂する。とくに処置は必要ない。

次回投与時の前投薬変更：軽度症状が出現した症例では，以降の投与の際，投与 6-12 時間前にデカドロン 8 mg 内服を追加する。

(2)中等度症状 (Grade 2)

症状：中等度皮疹，紅潮，軽度呼吸困難，胸部苦悶感

処置：① タキサン系薬剤の投与を一時中止する。

② デカドロン 10 mg，クロール・トリメトン 10 mg を投与する。

③ 症状消失後，タキサン系薬剤の投与を 1/4 の速度で 15 分間，1/2 の速度で 15 分間投与し症状が出現しなければ規定の速度で投与する。

④ 中等度以上の症状が再度出現した場合にはタキサン系薬剤の投与を中止し，プロトコール治療中止とする。

次サイクルの前投薬変更：中等度症状が出現した症例では，以降の投与の際，投与 6-12 時間前にデカドロン 8 mg 内服を追加する。

(3)高度症状 (Grade 3)

症状：血圧低下，血管浮腫，呼吸困難，全身性の蕁麻疹

処置：① タキサン系薬剤の投与を中止する。

② デカドロン 10 mg，クロール・トリメトン 10 mg を投与。

③ 必要に応じて，エピネフリン，ドーパミン，気管支拡張薬などを投与する。

④ プロトコール治療中止，および有害事象報告を行う。

3)G-CSF 製剤

以下の保険適用に従って使用してもよい。ただし，予防投与は行わない。

開始時期	好中球 1000 / mm ³ 未満で発熱（原則として 38 度以上）が見られた時点 好中球 500 / mm ³ が観察された時点 前コースで好中球 1000 / mm ³ 未満で発熱（原則として 38 度以上）が見られた場合や，好中球 500 / mm ³ が観察された場合，同一の化学療法施行後に 好中球 1000 / mm ³ 未満が観察された時点
中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後，5000 / mm ³ 以上に達した場合は G-CSF 製剤の投与を中止する。 好中球が 2000 / mm ³ 以上に回復し，感染症が疑われるような症状がなく，G-CSF 製剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には，G-CSF 製剤の中止，減量を検討する。

4)合併基礎疾患に対する併用療法

原則として制限しない。ただし，相互作用のある薬剤を併用する際には十分に注意を要すること。

3.4.2 許容される併用療法・支持療法

骨病変に対するビスホスフォネート投与について，試験開始時からの併用は可とする。しかし，試験開始後にビスホスフォネートを開始する場合は，その時点で PD と判断する。また，その際は化学療法の変更を要する。ただし，高カルシウム血症のためにビスホスフォネートを投与する場合はこの限りではない。

3.4.3 許容されない併用療法・支持療法

1)1次治療（プロトコール治療）期間中は、ホルモン療法、免疫療法、および放射線療法との併用療法は行わない。また、治験薬投与（治験参加）を許容しない。

2)化学療法投与前24時間以内～化学療法当日のG-CSF製剤の使用は骨髄毒性を増強させる恐れがあるので行わない

3.5 後治療

3.5.1 2次治療

プロトコール治療後の2次治療には、日常診療で行われる標準的な化学療法として下記に示すレジメン一覧からいずれか一つを実施することとする。2次治療におけるホルモン療法、免疫療法、放射線療法や治験薬投与（治験参加）は許容しない。

1)プロトコール治療（対象患者が1次治療として受けたレジメンを除く）

- DTX（ドセタキセル，タキソテール®）

60-75 mg/m² 3-4 週間隔

- PTX（パクリタキセル，タキソール®）

175 mg/m² 3-4 週間隔

80-100 mg/m² 3 週連続投与，1 週休薬

- TS1（ティーエスワン®）

40-60 mg，28 日連続投与，14 日休薬

2)その他の治療

- AC（CAF）療法

ADR(ドキソルビシン：アドリアマイシン®)40-60 mg/m² 3-4 週間隔

CPA(シクロホスファミド：エンドキサン®)500-600 mg/m² 3-4 週間隔

CAF療法の場合，5-FU(フルオロウラシル) は 500 mg/m²

- EC (CEF) 療法

EPI(エピルビシン：ファルモルビシン ®) 60-100 mg/m² 3-4 週間隔

CPA 500-600 mg/m² 3-4 週間隔

CEF療法の場合，5-FU は 500 mg/m²

- XEL (カペシタビン：ゼローダ®)

<日本国内処方：添付文書記載の用法・用量>

体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回，21 日間連日経口投与し，その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

体表面積	1 回用量
1.31 m ² 未満	900 mg
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200 mg
1.64 m ² 以上	1,500 mg

(1 日量 1,657 mg/m² に基づく)

<国外処方>

1 日 2 回，朝夕，1,250 mg/m² (1 日量 2,500 mg/m²) を開始用量とし，

14 日間経口投与し，その後 7 日間休薬する。この 21 日間を 1 コースとして投与を繰り返す。

- VNB (ビノレルビン：ナベルビン®)

15-25 mg/m² (2 週投与，1 週休薬)

- CMF 療法

CPA 100 mg/m²

MTX (メソトレキセート：メソトレキセート®) 40 mg/m²

5-FU 600 mg/m²

- CPT-11 (塩酸イリノテカン：カンプト®)

100 mg/m² (day 1, 8, 2 週投与, 1 週休薬)

150 mg/m² (bi-weekly)

3.5.2 3 次治療以降

3 次治療以降の治療法は担当医師の判断として規定しない。また、3 次治療以降はホルモン療法、免疫療法、放射線療法や治験薬投与（治験参加）を許容する。後治療の内容は 3 次治療まで調査する。

4 有害事象の評価

有害事象の評価には CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

4.1 有害事象の評価方法

1) 有害事象の評価と報告

有害事象の評価スケジュールは、「5 評価項目、臨床検査、評価スケジュール」に従う。評価対象有害事象（4.2）は、すべての有害事象に対する評価を毎回行う。評価対象有害事象のうち臨床検査項目は検査値を報告し、臨床検査以外の項目は Grade とその Grade の発現日を報告する。

評価対象有害事象以外の有害事象は、Grade 2 以上を認めた場合のみ報告する。

その際は、有害事象名、Grade、およびその Grade の発現日を報告する。

2) 治療関連死の取り扱い

治療関連死の場合、original CTCAE では原因となった有害事象を Grade 5 とする

こととなっているが、本試験の経過記録の報告では **Grade 5** とせず、**Grade 4** とする。治療関連死に際してみられた有害事象と死亡との因果関係の考察は、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に入力する。

なお、治療関連死の場合は緊急報告を行う。緊急報告を含む事後の検討により原因となった有害事象の最終的な **Grade** が決定される。

4.2 評価対象有害事象

プロトコール治療中の評価対象有害事象を以下に示す。

ヘモグロビン減少，白血球減少，好中球/顆粒球減少，血小板減少，発熱 性 好中球減少，発熱（好中球減少がない場合），疲労（無力，嗜眠，倦怠感），脱毛（頭皮または全身），アレルギー反応/過敏症，下痢，口内炎，悪心，嘔吐，食欲不振，浮腫，神経障害（運動性），神経障害（感覚性），疼痛（関節），疼痛（筋肉），

4.3 一般的に予期される有害事象

本試験のプロトコール治療とする薬剤について一般的に予期される有害事象は、薬剤添付文書を参照する。

5 評価項目，臨床検査，評価スケジュール

5.1 登録前評価項目

5.1.1 病歴

①原発病巣

初回治療開始日（手術日もしくは薬物療法や放射線治療開始日）

臨床病期分類（TNM 分類）

組織型（乳管がん，小葉がん，その他）

組織学的リンパ節転移個数

ホルモン受容体（ER, PgR）

HER2 過剰発現の有無または FISH（+/-）

②術後補助療法の有無と内容

経口 5-FU 系抗がん剤投与の有無：種類

経口 5-FU 系抗がん剤の最終投与日

タキサン系抗がん剤投与の有無：種類

タキサン系抗がん剤の最終投与日

その他の抗がん剤（経口 5-FU 系およびタキサン系抗がん剤以外）の種類と最終投与日

③初再発診断

初再発診断日

再発後の治療歴：内分泌療法の有無と薬剤名

放射線治療の有無と最終照射日，照射部位

評価可能病変への放射線治療の有無（ないことを再確認）

再発後の化学療法歴の有無（ないことを再確認）

前治療（再発後の内分泌療法または放射線療法が該当）がある

場合は登録前増悪の診断日

登録時の評価病変のある臓器

④既往歴と合併症

5.1.2 理学所見

① PS

② 身長, 体重

5.1.3 病巣の画像(以下の項目に対して登録前 28 日[4 週]以内に評価しておく)

① 臨床的に脳転移が疑われる場合, 脳 CT または MRI

② 胸部 X 線もしくは胸部 CT (必須)

③ 腹部 CT もしくは腹部超音波 (肝転移の有無が層別化因子であるため必須)

④ 臨床的に骨転移が疑われる場合, 骨シンチ。(骨シンチで骨転移が疑われる場合は骨 Xp もしくは CT など病変を評価)

⑤ リンパ節や局所皮膚再発病巣: 視診 (必ず指標を貼付した写真で経過観察することが望ましい), 触診 (表在リンパ節, 皮膚転移等の直接病巣の大きさが計測可能なものは体外計測を行う。計測可能な場合は CT や超音波で評価することが望ましい。)

5.1.4 臨床検査項目

① 末梢血 (登録前 14 日以内)

白血球, 好中球 (桿状核球+分節核球), 血小板, ヘモグロビン

② 血液生化学 (登録前 14 日以内)

TP, Alb, T-Bil, AST(GOT), ALT(GPT), BUN, Cr, ALP, LDH, γ GTP, Na, K, Ca

5.2 プロトコール治療中の検査と評価

本試験におけるプロトコール治療中の検査と評価は以下の通り報告する。

ただし, 実地臨床としては使用薬剤の添付文書の記載に留意し, 適切な時期に検査を行うこととする。

5.2.1 安全性評価項目と有効性評価項目

1)タキサン群

(1)コースごとに行う検査および観察項目

コースとは、パクリタキセル（毎週投与）の場合は4週間ごと、その他は3または4週間ごとを意味する。下記の検査観察項目を各コース開始時に測定し、理学的所見について観察する。

安全性評価については、プロトコール治療の最終日までを評価対象期間とする。従って、プロトコール治療完了後、1次治療と同じレジメンの治療を継続する場合は、終了までを評価対象期間とする。

①末梢血

白血球，好中球（桿状核球＋分節核球），血小板，ヘモグロビン

②生化学検査

TP, Alb, T-Bil, AST(GOT), ALT(GPT), BUN, Cr, ALP, LDH, γ GTP, Na, K, Ca

③理学的所見

PS

④有害事象の評価

評価対象有害事象は、すべての有害事象に対する評価を毎回行う。評価対象有害事象のうち臨床検査項目は検査値を報告し、臨床検査以外の項目は **Grade** とその **Grade** の発現日を報告する。

評価対象有害事象以外の有害事象は、**Grade 3** 以上を認めた場合のみ報告する。

その際は、有害事象名、**Grade**、およびその **Grade** の発現日を報告する。

(2)有効性評価

「評価対象病巣」による評価可能病変の画像を登録時と同じ方法により、「効果判定」に従って評価する。画像による有効性評価は、3コースごとに以下の期間

中に実施する（+7日は許容範囲）。

パクリタキセル（毎週投与）：3コース目の day 15 – day 29

ドセタキセルまたはパクリタキセル（3週毎投与）：3コース目の day 7 – day 22

ドセタキセルまたはパクリタキセル（4週毎投与）：3コース目の day 15 – day 29

画像による有効性評価は、プロトコール治療の完了または中止日まで必須とする。プロトコール治療完了後、1次治療と同じレジメンの治療を継続する場合は、「プロトコール治療完了または中止後の有効性評価」に従って評価する。

2)TS1 群

(1)コースごとに行う検査および観察項目

コースとは、6週間ごとを意味する。下記の検査観察項目を各コース開始時に測定し、理学的所見について観察する。

安全性評価については、プロトコール治療の最終日までを評価対象期間とする。従って、プロトコール治療完了後、1次治療と同じレジメンの治療を継続する場合は、終了までを評価対象期間とする。

①末梢血（1コース目のみ、day 15にも行う）

白血球，好中球（桿状核球＋分節核球），血小板，ヘモグロビン

②生化学検査

TP, Alb, T-Bil, AST(GOT), ALT(GPT), BUN, Cr, ALP, LDH, γ GTP, Na, K, Ca

③理学的所見

PS

④有害事象の評価

評価対象有害事象（7.2）は、すべての有害事象に対する評価を毎回行う。評価対象有害事象のうち臨床検査項目は検査値を報告し、臨床検査以外の項目は

Grade とその Grade の発現日を報告する。

評価対象有害事象以外の有害事象は、Grade 3 以上を認めた場合のみ報告する。

その際は、有害事象名、Grade、およびその Grade の発現日を報告する。

(2)有効性の評価

「評価対象病巣」による評価可能病変の画像を登録時と同じ方法により、「効果判定」に従って評価する。画像による有効性評価は、2 コースごとに次コース開始前に実施することとする。具体的には2 コース目の day 29 – day 43 の期間中とする（+7 日は許容範囲）。

画像による有効性評価は、プロトコール治療の完了または中止日までを必須とする。プロトコール治療完了後、1 次治療と同じレジメンの治療を継続する場合は、「プロトコール治療完了または中止後の有効性評価」に従って評価する。

5.3 プロトコール治療後の検査と評価

5.3.1 プロトコール治療後の安全性評価

プロトコール治療後は評価対象期間としない。ただし、「重大な有害事象」は、プロトコール治療後も評価を行う。

5.3.2 プロトコール治療完了または中止後の有効性評価

プロトコール治療の完了または中止後も、PD の判定（腫瘍縮小効果の判定規準）による有効性評価を継続する。ただし、病巣の画像は必須ではなく、臨床的判断に基づき評価する。また、評価時期は随時とし、PD 判定した日付を報告する。

5.3.3 プロトコール治療後の追跡調査

プロトコール治療後は、以下の項目を追跡調査する。

1)後治療

2 次治療および3 次治療の治療レジメンについて調査する。

2)生存確認

1 次治療終了後，1 年ごとに対象患者の生存状況を確認する。

本試験では，対象患者の転帰について可能な限り追跡調査を実施する。転院，転居等の場合も，連絡先の把握や適切な公的資料（例：住民基本台帳）により異動や生存の情報を取得する。

5.4 検査・調査時期の要約表

	病歴・身長・体重	問診・視診・触診	有害事象	末梢血・血液生化学*	PS	病巣の画像	効果判定	生存確認	HRQL
登録時	○	○		○	○	○			○
プロトコール治療開始～完了または中止まで									
タキサン群								随時	治療開始後1年は3, 6, 12カ月後, 2年目以降は6カ月ごと
パクリタキセル 毎週投与	各コース開始前 (4週間ごと)			3コースごと (3コース目の day15-day29)					
ドセタキセル パクリタキセル 3週毎投与	各コース開始前 (3週間ごと)			3コースごと (3コース目の day7-day22)					
ドセタキセル パクリタキセル 4週毎投与	各コース開始前 (4週間ごと)			3コースごと (3コース目の day15-day29)					
TS1 群	各コース開始前* (6週間ごと)			2コース終了ごとの 次コース開始前 (2コース目の day29-day43)					
プロトコール治療完了または中止後									

両群（全患者）	評価対象外‡ （ただし、完了後もプロトコール治療継続する場合は評価も継続）	PDになるまで随時 （画像は必須としない）	全員 1年ごと
---------	--	--------------------------	------------

* 1 コース目のみ day 15 も報告する。

‡ 重篤な有害事象の評価は継続する。

† ただし、実地臨床としては使用薬剤の添付文書「使用上の注意」の記載に留意し、適切な時期に検査を行うこととする。

タキサン群：骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与後は頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

TS1 群：各クール開始前および投与期間中は2週間に1回以上、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

6 効果判定とエンドポイント

6.1 効果判定

6.1.1 評価対象病巣

登録前評価における（または登録時）原発病巣・転移病巣の評価可能病変中から以下の規準に従って一つ以上の病巣を「評価対象病巣」として選択し、「治療開始報告」に入力する。治療開始後「評価項目、臨床検査、評価スケジュール」に従って同一の評価方法にて評価を行い、その結果を「経過報告」に入力する。

注1：プロトコール治療前に放射線照射が行われた病巣は評価対象病巣とはしない

注2：骨病変に対するビスホスフォネート投与について、試験開始時からの併用は可とするが試験開始後にビスホスフォネートを開始する場合は、その時点でPDと判断する（高カルシウム血症に対する投与の場合を除く）。

1) 評価可能病変

本試験で評価可能とする病巣部位を「2) 評価可能病変一覧」に示す。評価可能

病変は計測可能病変と計測不能評価可能病変とに区別される。

(1)計測可能病変

①分類Ⅰ：軟部組織

計測方法；最大径が 10 mm 以上の腫瘤・リンパ節等を計測可能病変として取り扱う。個々の病変の最大径とそれに直行する短径を cm 単位に計測し，これらの積を cm^2 であらわす。同一区分内に複数の病変がある場合には，積の和であらわす。最大径を，再現性をもって描出できるのであれば超音波による計測は可。
組織学的診断；可能な限り吸引細胞診または core needle biopsy による病変の確認を必要とする。

②分類Ⅱ：骨

（本試験では，骨病変はすべて計測不能病変として扱う。）

③分類Ⅲ：内臓

計測方法；X線写真，CT，超音波等により各臓器別に個々の病変の最大径とそれに直行する短径を cm 単位に計測し，これらの積を cm^2 であらわす。同一臓器内に複数の病変がある場合には，積の和であらわす。

(2)計測不能評価可能病変

①分類Ⅰ：軟部組織

原発乳房や皮膚のびまん性浸潤，最大径が 10 mm 以下の腫瘤・リンパ節等は計測不能病変として取り扱う。

組織学的診断；吸引細胞診または core needle biopsy による病変の確認を必要とする。

②分類Ⅱ：骨

溶骨性病変，造骨性病変のいずれかの区別を行う。X線写真上（あるいは MRI 等）で硬化の程度，骨りょうの正常化や濃度の変化について観察する。骨シンチによる所見も用いることができる。

③分類Ⅲ：内臓

リンパ管性肺転移，胸水，心嚢液，腹水が含まれる。

2) 評価可能病変一覧

分類	区分	病巣部位	病型	評価方法	計測可能病変	計測不能評価可能病変
軟部組織	1	原発乳房および対側乳房	炎症性乳がん	対外計測	×	×
			○		○	
	2	皮膚および皮下	局所	対外計測	○	○
			遠隔		○	○
3	リンパ節	局所・領域	対外計測，超音波	○	○	
		遠隔		○	○	
4	縦隔肺門腫瘍		胸部 X-P, CT	○	○	
骨	5	骨		MRI, X-P, 骨シンチ	×	○
内臓	6	肺	結節性肺転移	胸部 X-P, CT	○	○
			リンパ管性		×	○
	7	胸膜	結節・肥厚	胸部 X-P, CT, MRI	○	○
			胸水		×	○
	8	心嚢液		心エコー, CT	×	○
	9	肝		CT, 超音波	○	○
	10	腹腔内腫瘍		CT, 超音波	○	○
	11	腹水		CT, 超音波	×	○
12	中枢神経系	脳		×	×	
		髄膜病変		×	×	
		その他		○	○	
他	13	その他			○	○

6.1.2 腫瘍縮小効果の判定規準

効果判定は「進行・再発乳がん患者における効果判定基準（1992年7月）(19)」を基本とし、一部簡素化した判定方法とする。判定結果のコンファメーションは行わない。また、視診によるものは、示標を入れた写真撮影などにより客観的に評価できるデータとして各施設で保存する。

1)non-PD

計測可能病変の総和の減少，または 25%未満の増大。計測不能評価可能病変においては，明らかな改善または明らかな増大を示さず，いずれの場合も新病変の出現がない。

2)PD

計測可能病変の総和の 25%以上の増大。計測不能評価可能病変の明らかな増大，あるいは新病変の出現をみたもの。ただし，骨転移の場合は，病的骨折または圧壊のみの場合 PD としない。

ただし，プロトコール治療の完了または中止後は病巣の画像判定は必須ではなく，臨床的判断に基づき PD の判定を行う。評価時期は随時とし，PD と判定した日付を報告する。

6.1.3 部位別判定と総合判定

1)病巣部位別効果判定

(1)6.1.1 で規定した同一病巣内に計測可能病変，計測不能評価可能病変が混在する場合は，それぞれ別々に non-PD と PD のいずれであるかを判定する。

(2)同一病巣内の計測可能および計測不能評価可能病変のうち，1 つでも PD のときは PD とする。

2)総合効果判定

病巣部位別効果が1つでもPDのときはPDとする。

6.2 エンドポイント

6.2.1 主要評価指標 (primary endpoint)

生存期間 (Overall Survival, OS)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

(1)生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

(2)追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終の日付をもって打ち切りとする。

6.2.2 副次的評価指標 (secondary endpoint)

1)無増悪生存期間 (Progression-Free Survival, PFS)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、またはあらゆる原因による死亡日のうち早いものまでの期間。

①「増悪 progression」は、総合効果判定(6.1.3)におけるPDとする。

②増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。

③毒性や患者拒否等の理由によるプロトコール治療中止例で、2次治療として他の治療を行った場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコール治療中止時点や2次治療開始日で打ち切りとしない。

④増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。

⑤再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

2)治療成功期間 (Time to Treatment Failure, TTF)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日、プロトコール治療中止日のうち、もっとも早いものまでの期間。

①プロトコール治療中止日は中止と判断した日とする。

②「増悪 progression」は、総合効果判定(6.1.3)におけるPDとする。

③増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日確認が得られた画像検査の検査日をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。

④再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

⑤プロトコール治療中で増悪がない場合は最終生存確認日、プロトコール治療完了後増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。

3)有害事象

(1)有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコール治療を1回以上投与した全症例(安全性評価可能例)を分母とし、プロトコール治療中に有害事象を1件以上認めた症例数を分子とする。各有害事象についてCTCAE v3.0日本語訳JCOG版による最

悪の Grade の頻度を（群別に）求める。群間比較の検定は行わない。

(2)重大な有害事象発生割合

適格・不適格を問わず，プロトコール治療を 1 回以上投与した全症例（安全性評価可能例）を分母とし，以下の「重大な有害事象」を 1 件以上認めた症例数を分子とする。

重大な有害事象

- ①プロトコール治療中のすべての死亡
- ②プロトコール治療後 30 日以内かつ 2 次治療開始前までのすべての死亡（死因は治療との因果関係を問わない）
- ③プロトコール治療後，31 日以降ではあるが，治療との因果関係を否定できない死亡
- ④プロトコール治療中に発現した Grade 4 の非血液毒性

非血液毒性：CTCAE v3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象

7 HRQOL

1)目的

本試験の副次的評価指標の一つとして患者の主観による HRQOL の評価，比較を行う。

(1)転移・再発乳がんに対する一次治療におけるタキサン群と TS1 群が HRQOL に与える影響の違いを比較する。

(2)両群における全生存期間にわたる HRQOL を比較する。

2)HRQOL 調査内容

質の高い HRQOL 研究には臨床試験コーディネーター (CRC) の協力が不可欠であり、CRC の協力が得られる施設においては HRQOL 調査を行うことを原則とする。

3)HRQOL 尺度 (調査票)

HRQOL の評価尺度として、以下の調査票を用いる。

(1)EORTC QLQ-C30 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30) (20-22) : がん臨床試験で一般的に用いられる QOL 尺度 (30 項目)

(2)PNQ (Patient Neurotoxicity Questionnaire) (23) : 化学療法に起因する神経毒性評価尺度 (2 項目)

(3)EQ-5D (EuroQol 5 Dimension) (24-26) : 簡易型の QOL 尺度として、また医療経済評価における効用値測定目的に用いる (5 項目)

4)HRQOL 調査スケジュール

まず治療前に調査を行い、治療開始後最初の 1 年間は 3, 6, 12 カ月目、それ以降は 6 カ月ごと (調査のウィンドウに関しては後述) に行う。なお、治療法が変更されても用いる調査票と調査時期は変わらない。また、生存期間中は患者の拒否がない限り調査を継続する。調査票別の調査時期は以下の通りである。

<治療前> : EORTC QLQ-C30, PNQ, EQ-5D, PS,

<治療開始後 3, 6, 12 カ月目> : EORTC QLQ-C30, PNQ, EQ-5D, PS

<2 年目以降 ; 6 カ月ごと死亡まで可能な限り> : EQ-5D, PS

本試験ではプロトコール治療の投与スケジュールにバリエーションがあること、また、2 次治療以降は各施設での選択になることから許容調査ポイント (ウ

インドゥ)には幅を持たせる。最初の1年間は治療開始後3, 6, 12カ月目が調査ポイントであるが、原則として±2週間以内に行えばよいこととする。同様に2年目以降は原則として±1カ月の範囲内で調査を行うようにする。

5)調査方法

各調査ポイントで、次の治療コースが開始される前にCRCが調査を行う。調査票はCRCが回収する。PSはCRCまたは担当医師が判定し、調査票に記入する。

CRCは調査票を回収しデータセンターに送付する。

なお、患者の病状の悪化により患者本人が調査票に記入できない場合はCRCが調査票を読み上げて調査することも可とする。ただし、この場合はその旨を調査票に記載する。CRCが調査を行う際の注意点や、記入漏れなどに関する対応についてはを参照する。

6)症例数

HRQOL解析に最低限必要な症例数は、N-SAS BC 02の経験から300例程度と考えられる。ストレスと抑うつ度調査に必要な症例数は、登録時のストレス・抑うつ度が生存アウトカム（全生存期間あるいは無増悪生存期間）に与える影響の検出感度から算出する。ストレスあるいは抑うつ度スコアが1標準偏差あたり対数生存アウトカムに0.2の影響を与えるとすると（2標準偏差で1.49倍）、これを両側α5%、検出力80%で検出するために必要なイベント数は約200である。よって300例程度の調査を行うことを目標とする。

7)データ解析方法

得られたEORTC-QLQC30とEQ5Dスコアは、経時的変化パターンを群毎にまとめ、必要に応じた少数の統計量に要約し、分散分析型の手法にて群間比較を行

う。PS 調査の目的は、傾向スコア(propensity score)算出など欠損データの補間に備えるためである。PNQ については、1 次治療時における群間差を経時的に検討すると同時に、N-SAS BC 02 において実施したと同様に、医師による CTCAE 神経毒性評価との一致度を調べる。また PNQ が EORTC-QLQC30 と EQ5D スコアに与える影響についても、回帰分析型の手法にて探索的に検討する。

8 統計学的事項

8.1 主たる解析と判断基準

全生存期間における TS1 群のタキサン群に対する非劣性を、比例ハザードモデル当てはめから計算されるハザード比と閾値 1.333 を用い検討する。解釈のために、正規近似を用い無情報事前分布から対数ハザード比の事後分布を求め、上記の閾値 ($\pm \log 1.333$) とより厳しい閾値 $\pm \log 1.15$ の外側・内側に対数ハザード比が存在する事後確率を計算する。検討の前提として、両群の Kaplan-Meier 曲線の 2 重対数プロットを行い、群間の比例ハザード性を確認する。比例ハザード性からの乖離が著しい場合には 3 年および 5 年の累積生存率に対して上記と同様の検討を行う。なお本試験においては、QOL を考慮した QALY および QAPFY の比較も 1 次治療選択のための重要な判断基準を提供する。

8.2 予定症例数と追跡期間

TS1 群のタキサン群に対する非劣性を、全生存期間を主エンドポイントとして検証するためには、両側 α 5%、検出力 80%、非劣性の閾値をハザード比にして 1.333 倍と設定すると、各群 190 のイベント（死亡）が必要となる。対象集団の MST を 24-28 月とすると、登録期間 2 年以上かかることもあわせ平均 3 年の追跡で各群 294-323 例が検証に必要な例数となる。平均 3.5 年ならば 271-294 例

が必要である。これより両群あわせて 600 例を目標登録例数とする。エントリーされた集団の生存率が予想より高い場合には、追跡期間を延長することで目標のイベント数が観察可能となる。最近発表された欧米の進行乳がんの第 III 相試験の規模は 400-750 例であり、この目標症例数は海外研究と比較しても遜色無い規模であり、逆に国内での実施可能性からすれば 3 年の登録ではほぼ限界といえる目標である。

非劣性試験の閾値として 1.333 はやや高目の数値ではあるが (1.15 から 1.2 が用いられることが多い)、元来非劣性試験は、優れていると思われる治療法を早く、許認可の観点からすれば確実に評価するための方法であり、本来ほぼ同等と思われる治療法間の相対評価や選択を目指して用いられる方法論ではない。逆にこの程度の情報量があれば、ハザード比あるいは生存率の差の信頼区間をもって両 1 次治療間の相対的比較はかなりの程度可能と考えられる。例えば無情報事前分布から対数ハザード比の事後分布をベイズ流に求めると、ちょうど非劣性が証明された場合の TS1 群のタキサン群に対するハザード比は 1.09、ハザード比において TS1 群がタキサン群に劣る事後確率と勝る事後確率はそれぞれ 20%、80%となる。より厳しい閾値 1.15 と $1/1.15$ (0.87) を採用した場合、その外側にハザード比が存在する事後確率は 30%、1.4%、この間にハザード比が存在し臨床的に同等と考えられる事後確率は約 70%である。

8.3 症例の取り扱い、解析対象集団とデータ解析

治療遵守状況の判定を含む症例の取り扱いは、実行委員会が登録開始前に案を作成し、有効性に関する第 1 回の中間解析前に確定する基準に従って行う。各生存期間 (全生存期間、無増悪生存期間、治療成功期間) に対する主たる解析

の対象集団は、試験治療が開始された適格例とする（いわゆる full analysis set）とする。抗腫瘍効果に関する主たる解析の対象集団は、試験治療が開始され、かつ評価が可能な適格例とする。有害事象については、試験治療が開始された症例を解析対象集団とする。

8.4 症例登録状況の集計

症例登録状況の集計を行う。取り扱い基準に従って中止・脱落例をまとめ Kaplan-Meier 法により累積中止・脱落率を計算する。主要な背景要因の分布に関して群間の均衡性を検討する目的で、各項目の尺度に応じた集計を行う。均衡の度合いを測る目的で、尺度に応じた手法により群間差の検定を行う。

8.5 治療遵守状況の集計と比較

取り扱い基準に従って治療遵守状況を集計する。治療中止の理由をまとめる。減量発生の頻度とその理由を集計する。

8.6 各生存期間に関する解析

Kaplan-Meier 法により各群の各生存時間に対する累積生存率を求める。1 年、3 年および 5 年生存率の信頼区間を Greenwood の公式により求める。

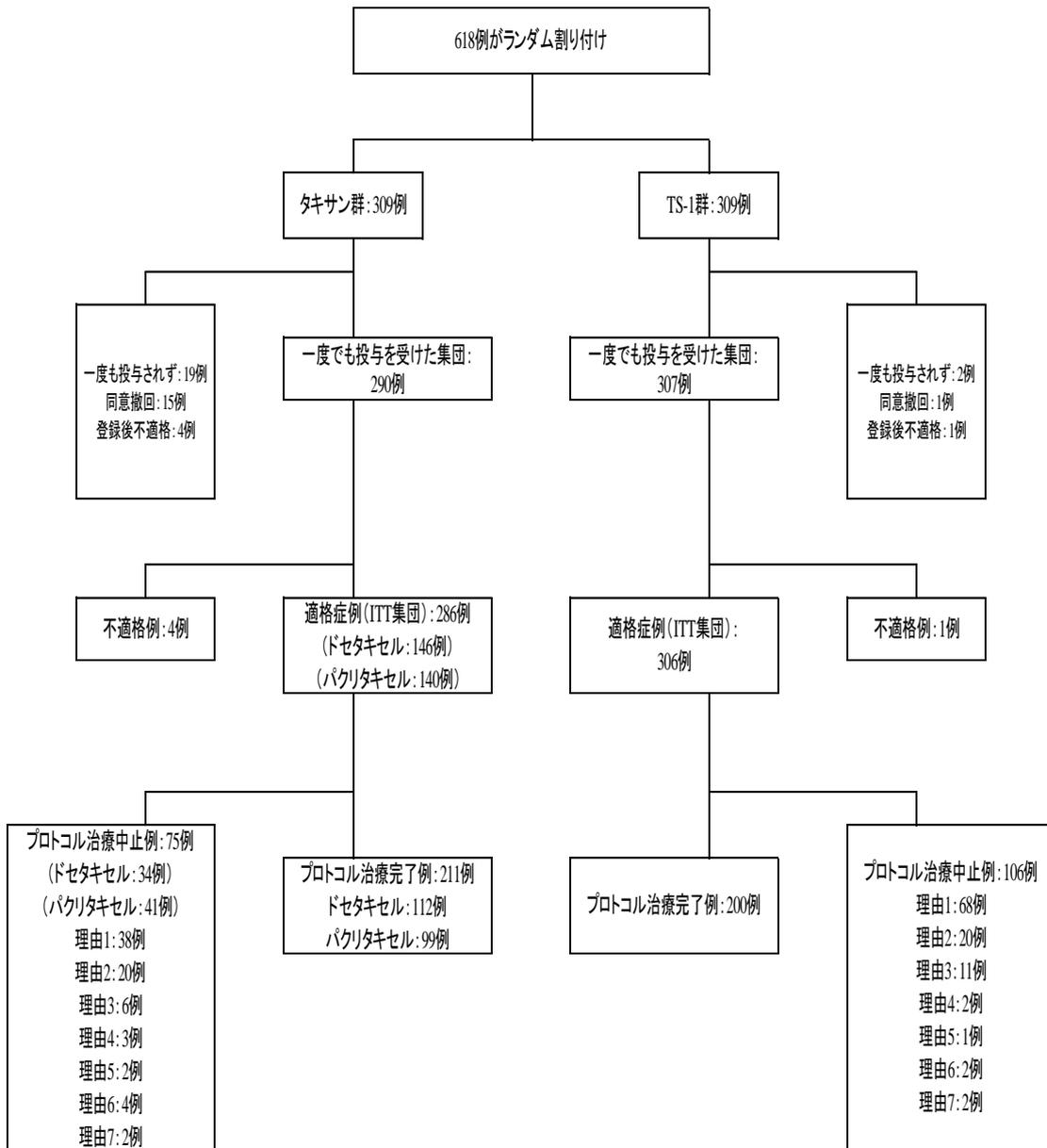
8.7 有害事象の解析

各群毎、各コース毎に有害事象の頻度を Grade を考慮して集計する。頻度の高いものについては累積の状況について検討する。各有害事象毎に患者毎の最悪の Grade を求め、Mantel 検定に準じて群間の比較を行う。Grade 3-4 に限った集計も行う。

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（図1、表1）。

図 1 CONSORT diagram



- 理由1 原病(評価対象病巣)の増悪、効果判定によるPDあるいは明らかな原病の臨床的増悪
 理由2 プロトコル治療を継続できない/できないような有害事象の発現
 ①グレード4の非血液毒性
 ②プロトコル治療中止の規定(6.3治療変更規準参照)
 ③グレード3以上のアレルギー反応/過敏性
 ④処置後のグレード2以上のアレルギー反応/過敏症の再出現
 ⑤その他担当医師が中止を必要と判断
 理由3 患者によるプロトコル中止の申し出(有害事象との関連が否定できない理由)
 理由4 患者によるプロトコル中止の申し出(有害事象との関連が否定できる理由)
 理由5 本人や家族の転居等、患者が来院せず(有害事象との関連が否定できる場合のみ)
 理由6 死亡(ただし、死亡より前に1~4で治療を中止した場合はこの分類としない)
 理由7 理由1~理由6以外の理由→(その他の場合の理由)を入力して下さい

表 1 登録患者の背景因子

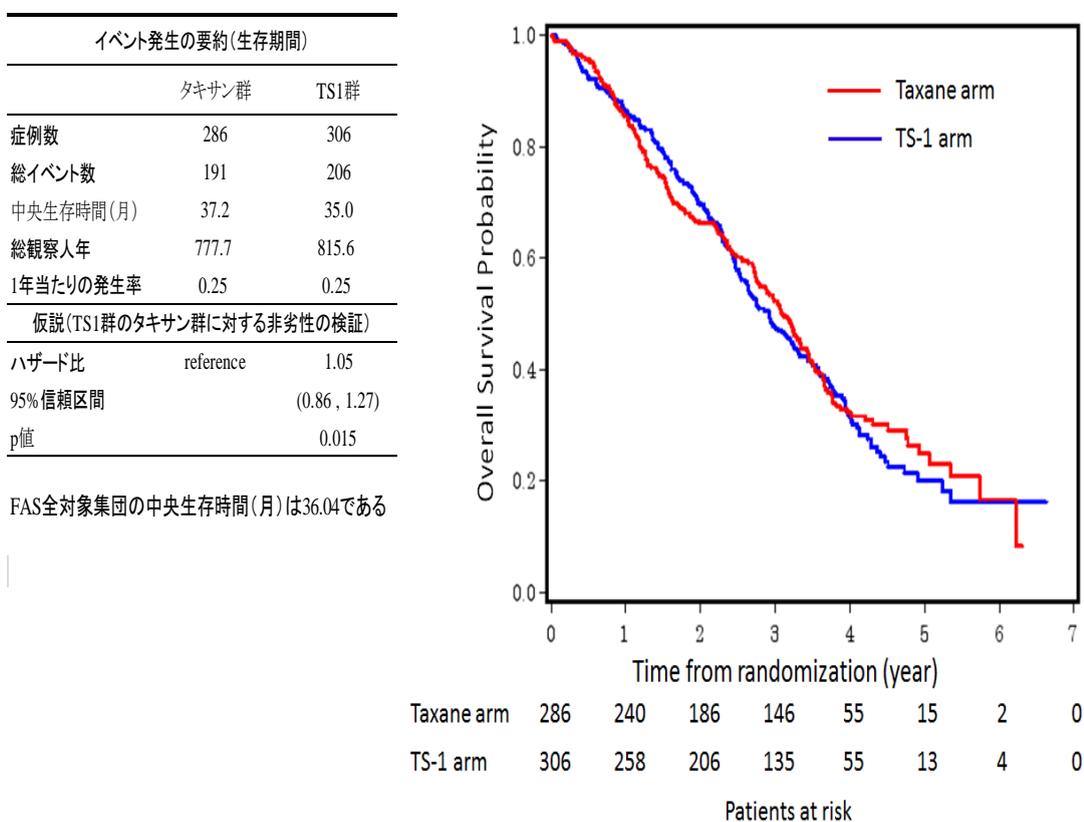
	タキサン群(n=287)						TS1群(n=306)						ttest
	平均	標準 偏差	中央値	最小値	最大値	欠測数	平均	標準 偏差	中央値	最小値	最大値	欠測数	
年齢(歳)	57.6	9.7	58.5	21	75	0	58.0	9.9	59	29	75	0	0.62
身長(cm)	154.4	6.2	155	135	170	0	153.9	5.6	154	135	168	0	0.36
体重(kg)	55.4	10.1	54	29	98	0	54.9	9.9	54	37	99	0	0.60
BMI(kg/m ²)	23.2	4.2	22.7	13.2	45.2	0	23.2	4.1	22.6	15.4	42.9	0	0.88

	タキサン群(n=286)		TS1群(n=306)		chi square test
	人数	割合	人数	割合	
肝転移					0.98
なし	190	66.4	203	66.3	
あり	96	33.6	103	33.7	
ホルモン受容体					0.50
なし	71	24.8	76	24.8	
あり	212	74.1	223	72.9	
不明	3	1.1	7	2.3	
タキサン系薬剤投与					0.62
なし	206	72.0	226	73.9	
あり	80	28.0	80	26.1	
5-FU薬剤投与					0.42
なし	247	86.4	271	88.6	
あり	39	13.6	35	11.4	
手術から転移再発確認期間					0.75
2年未満	57	19.9	60	19.6	
2年以上5年未満	98	34.3	103	33.7	
5年以上	86	30.1	94	30.7	
不明(手術あり)	0	0.0	2	0.7	
手術なし	45	15.7	47	15.4	
TNM分類					0.36
I	32	11.2	38	12.4	
II A	70	24.5	70	22.9	
II B	62	21.7	67	21.9	
III A	28	9.8	25	8.2	
III B	29	10.1	22	7.2	
III C	3	1.1	8	2.6	
IV	55	19.2	59	19.3	
不明	7	2.5	17	5.6	
組織型					0.96
乳管がん	269	94.1	286	93.5	
小葉がん	4	1.4	6	2.0	
他	6	2.1	6	2.0	
不明	7	2.5	8	2.6	
リンパ節転移個数					0.75
0個	85	29.7	84	27.5	
1から3個	84	29.4	89	29.1	
4から9個	37	12.9	48	15.7	
10個以上	28	9.8	24	7.8	
不明	52	18.2	61	19.9	
ER					0.49
陽性	204	71.3	218	71.2	
陰性	79	27.6	81	26.5	
不明	3	1.1	7	2.3	
PgR					0.19
陽性	162	56.6	157	51.3	
陰性	120	42.0	139	45.4	
不明	4	1.4	10	3.3	
HER2					0.95
過剰発現なし/FISH-	264	92.3	282	92.2	
不明	22	7.7	24	7.8	
ドセタキセル					0.57
なし	245	85.7	267	87.3	
あり	41	14.3	39	12.8	
パクリタキセル					0.65
なし	243	85.0	264	86.3	
あり	43	15.0	42	13.7	
経口フッ化ピリミジン系					0.42
なし	247	86.4	271	88.6	
あり	39	13.6	35	11.4	
内分泌療法					0.30
なし	116	40.6	137	44.8	
あり	170	59.4	169	55.2	

1 主要評価項目の結果

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 ($p = 0.015$)。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(27) (図 2)。

図 2 全生存期間

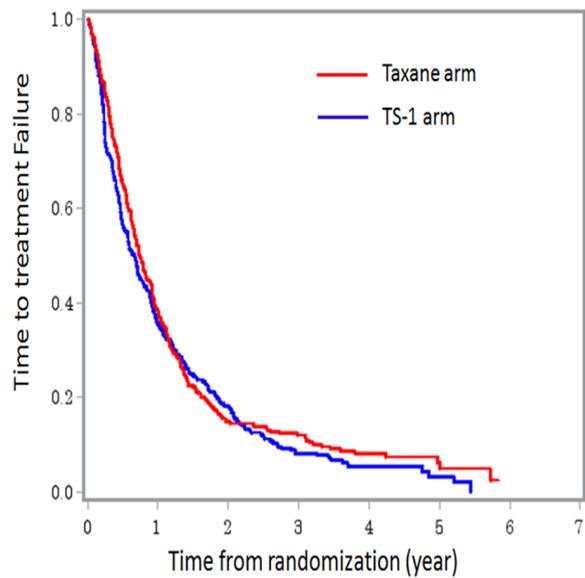


TTF 中央値はタキサン群 8.9 カ月、TS1 群 8.0 カ月、ハザード比は 1.10 (95%信頼区間 : 0.93-1.30) であった ($p = 0.022$) (図 3)。

図 3 治療成功期間 (TTF)

イベント発生の要約(治療成功期間)		
	タキサン群	TS1群
症例数	286	306
総イベント数	264	291
中央生存時間(月)	8.9	8.0
総観察人年	329.3	327.9
1年当たりの発生率	0.80	0.89
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	1.10
95%信頼区間		(0.93, 1.30)
p値		0.022

FAS全対象集団の中央生存時間(月)は8.38である



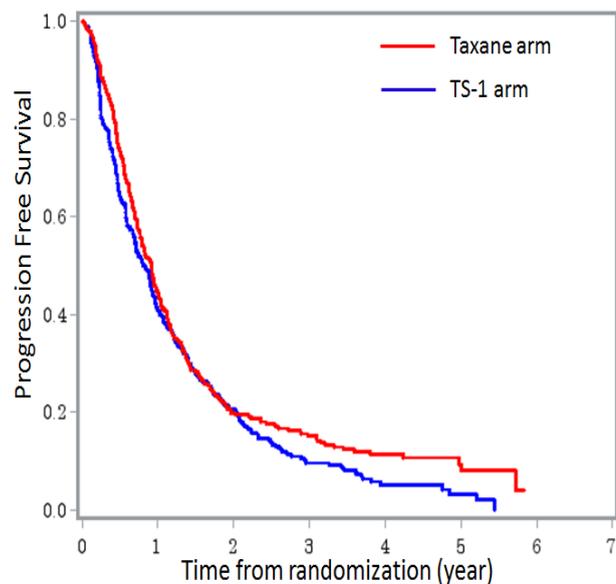
Taxane arm	286	109	42	33	15	5	0	0
TS-1 arm	306	108	55	24	7	3	0	0
								Patients at risk

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) (図 4)。

図 4 無増悪生存期間 (PFS)

イベント発生の要約(無病生存期間)		
	タキサン群	TS1群
症例数	286	306
総イベント数	254	287
中央生存時間(月)	11.0	9.6
総観察人年	385.1	363.4
1年当たりの発生率	0.66	0.79
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	1.18
95%信頼区間		(0.99, 1.40)
p値		0.15

FAS全対象集団の中央生存時間(月)は10.6である



Taxane arm	286	126	56	42	20	7	0	0
TS-1 arm	306	123	62	28	7	3	0	0
								Patients at risk

タキサン群において、薬剤による効果の違い（Docetaxel vs. Paclitaxel）、投与スケジュールによる効果の違い（4 weekly vs. 3 weekly vs. weekly）は認められなかった（図 5、図 6）。

図 5 薬剤による効果の違い（Docetaxel vs. Paclitaxel）

	イベント発生の要約(生存期間)		
	タキサン群	ドセタキセル	パクリタキセル
症例数	286	146	140
総イベント数	191	96	95
中央生存時間(月)	37.2	38.7	35.6
総観察人年	777.7	406.8	370.9
1年当たりの発生率	0.25	0.24	0.26

パクリタキセルをreferenceとした際のハザード比の算出
 HR 0.91
 95%CI (0.69 , 1.21)

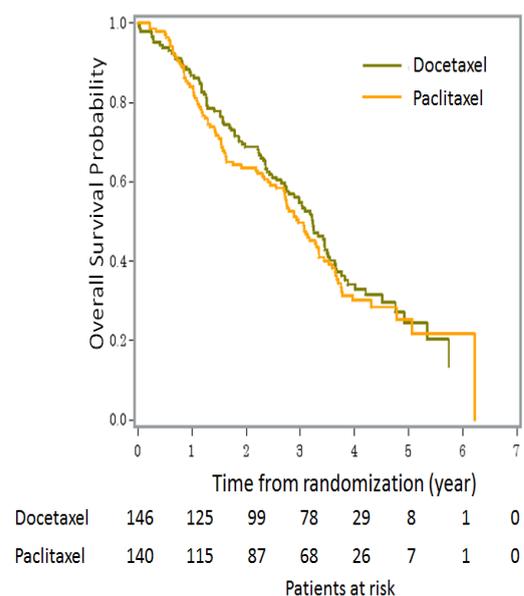
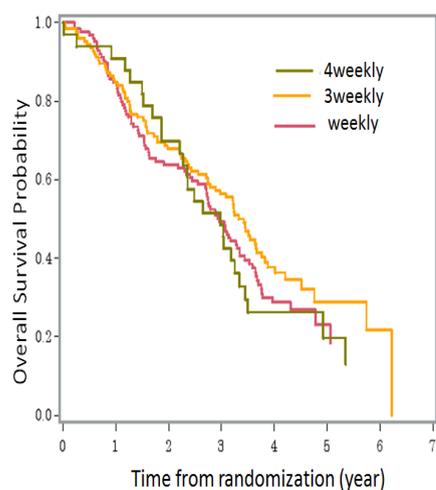


図6 投与スケジュールによる効果の違い (4 weekly vs. 3 weekly vs. weekly)

タキサン群

3つの投与スケジュールと予後との関連を検討

	イベント発生の要約(生存期間)		
	毎週毎(パクリ)	3週毎投与	4週毎投与
症例数	127	126	33
総イベント数	87	78	26
中央生存時間(月)	35.6	41.1	35.7
総観察人年	333.4	351.7	92.5
1年当たりの発生率	0.26	0.22	0.28



4weekly	33	30	23	16	5	3	1	0
3weekly	126	105	84	69	27	7	1	0
weekly	127	105	79	61	23	5	0	0

Patients at risk

1コース目における投与量の分布

	人数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	
毎週投与	127	118.2	15.1	80	120	150	
3週毎投与	ドセタキセル	119	96.4	14.7	60	100	129
	パクリタキセル	7	218.7	85.8	80	260	296
4週毎投与	ドセタキセル	27	87.1	10.0	68	88	120
	パクリタキセル	6	184.0	101.4	80	185	294

プロトコルにより規定されている投与量

パクリタキセル(毎週投与): 80-100mg/m²

パクリタキセル(3または4週毎投与): 175mg/m²

ドセタキセル(3または4週毎投与): 60-75mg/m²

上記規定投与量を下回って投与された対象者は5名しか存在しなかった

有害事象について詳細を表 2 に示す。全体として TS1 はタキサン系薬剤よりも毒性が軽度であった。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。

表 2 両群の有害事象

安全性の解析対象集団: 597例

Hb		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TS1群	人数	151	111	41	4	0	307	0.22
	割合	49.2%	36.2%	13.4%	1.3%	0.0%		
タキサン群	人数	126	117	42	5	0	290	
	割合	43.4%	40.3%	14.5%	1.7%	0.0%		
	ドセタキセル 人数	67	63	16	2	0	148	0.67
	割合	45.3%	42.6%	10.8%	1.4%	0.0%		
	パクリタキセル 人数	59	54	26	3	0	142	
	割合	41.5%	38.0%	18.3%	2.1%	0.0%		

WBC		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TS1群	人数	171	68	65	3	0	307	0.0005
	割合	55.7%	22.1%	21.2%	1.0%	0.0%		
タキサン群	人数	211	39	33	6	1	290	
	割合	72.8%	13.4%	11.4%	2.1%	0.3%		
	ドセタキセル 人数	128	14	3	3	0	148	<.0001
	割合	86.5%	9.5%	2.0%	2.0%	0.0%		
	パクリタキセル 人数	83	25	30	3	1	142	
	割合	58.5%	17.6%	21.1%	2.1%	0.7%		

ANC		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TS1群	人数	180	45	62	19	1	307	<.0001
	割合	58.6%	14.7%	20.2%	6.2%	0.3%		
タキサン群	人数	223	30	28	6	3	290	
	割合	76.9%	10.3%	9.7%	2.1%	1.0%		
	ドセタキセル 人数	134	8	1	2	3	148	<.0001
	割合	90.5%	5.4%	0.7%	1.4%	2.0%		
	パクリタキセル 人数	89	22	27	4	0	142	
	割合	62.7%	15.5%	19.0%	2.8%	0.0%		

PLT		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TS1群	人数	197	99	7	2	2	307	<.0001
	割合	64.2%	32.2%	2.3%	0.7%	0.7%		
タキサン群	人数	277	12	1	0	0	290	
	割合	95.5%	4.1%	0.3%	0.0%	0.0%		
	ドセタキセル 人数	141	6	1	0	0	148	0.66
	割合	95.3%	4.1%	0.7%	0.0%	0.0%		
	パクリタキセル 人数	136	6	0	0	0	142	
	割合	95.8%	4.2%	0.0%	0.0%	0.0%		

ALT		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TS1群	人数	168	117	22	0	0	307	<.0001
	割合	54.7%	38.1%	7.2%	0.0%	0.0%		
タキサン群	人数	218	67	3	1	1	290	
	割合	75.2%	23.1%	1.0%	0.3%	0.3%		
	ドセタキセル 人数	119	26	2	0	1	148	0.13
	割合	80.4%	17.6%	1.4%	0.0%	0.7%		
	パクリタキセル 人数	99	41	1	1	0	142	
	割合	69.7%	28.9%	0.7%	0.7%	0.0%		

BIL		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TS1群	人数	180	76	49	2	0	307	<.0001
	割合	58.6%	24.8%	16.0%	0.7%	0.0%		
タキサン群	人数	278	9	2	1	0	290	
	割合	95.9%	3.1%	0.7%	0.3%	0.0%		
	ドセタキセル 人数	143	3	2	0	0	148	0.64
	割合	96.6%	2.0%	1.4%	0.0%	0.0%		
	パクリタキセル 人数	135	6	0	1	0	142	
	割合	95.1%	4.2%	0.0%	0.7%	0.0%		

Cr		グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TS1群	人数	292	15	0	0	0	307	0.62
	割合	94.5%	5.5%	0.0%	0.0%	0.0%		
タキサン群	人数	275	13	2	0	0	290	
	割合	94.4%	4.8%	0.7%	0.0%	0.0%		
	ドセタキセル 人数	140	6	2	0	0	148	0.55
	割合	94.0%	4.5%	1.5%	0.0%	0.0%		
	パクリタキセル 人数	135	7	0	0	0	142	
	割合	94.9%	5.2%	0.0%	0.0%	0.0%		

Hb		all grade	grade3/4	合計	p値
TS1群	人数	156	4	307	0.67
	割合	50.8%	1.3%		
タキサン群	人数	164	5	290	
	割合	56.6%	1.7%		
	ドセタキセル 人数	81	2	148	0.62
	割合	54.7%	1.4%		
	パクリタキセル 人数	83	3	142	
	割合	58.5%	2.1%		

WBC		all grade	grade3/4	合計	p値
TS1群	人数	136	3	307	0.17
	割合	44.3%	1.0%		
タキサン群	人数	79	7	290	
	割合	27.2%	2.4%		
	ドセタキセル 人数	20	3	148	0.66
	割合	13.5%	2.0%		
	パクリタキセル 人数	59	4	142	
	割合	41.5%	2.8%		

ANC		all grade	grade3/4	合計	p値
TS1群	人数	127	20	307	0.053
	割合	41.4%	6.5%		
タキサン群	人数	67	9	290	
	割合	23.1%	3.1%		
	ドセタキセル 人数	14	5	148	0.78
	割合	9.5%	3.4%		
	パクリタキセル 人数	53	4	142	
	割合	37.3%	2.8%		

PLT		all grade	grade3/4	合計	p値
TS1群	人数	110	4	307	0.051
	割合	35.8%	1.3%		
タキサン群	人数	13	0	290	
	割合	4.5%	0.0%		
	ドセタキセル 人数	7	0	148	-
	割合	4.7%	0.0%		
	パクリタキセル 人数	6	0	142	
	割合	4.2%	0.0%		

ALT		all grade	grade3/4	合計	p値
TS1群	人数	139	0	307	0.15
	割合	45.3%	0.0%		
タキサン群	人数	72	2	290	
	割合	24.8%	0.7%		
	ドセタキセル 人数	29	1	148	0.98
	割合	19.6%	0.7%		
	パクリタキセル 人数	43	1	142	
	割合	30.3%	0.7%		

BIL		all grade	grade3/4	合計	p値
TS1群	人数	127	2	307	0.6
	割合	41.4%	0.7%		
タキサン群	人数	12	1	290	
	割合	4.1%	0.3%		
	ドセタキセル 人数	5	0	148	0.31
	割合	3.4%	0.0%		
	パクリタキセル 人数	7	1	142	
	割合	4.9%	0.7%		

Cr		all grade	grade3/4	合計	p値
TS1群	人数	15	0	307	-
	割合	4.9%	0.0%		
タキサン群	人数	15	0	290	
	割合	5.2%	0.0%		
	ドセタキセル 人数	8	0	148	-
	割合	5.4%	0.0%		
	パクリタキセル 人数	7	0	142	
	割合	4.9%	0.0%		

発熱性好中球減少

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	300	0	0	5	1	306	0.25
タキサン群	276	0	0	8	2	286	
ドセタキセル	135	0	0	8	2	145	0.0017
パクリタキセル	141	0	0	0	0	141	

発熱

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	292	13	1	0	0	306	0.011
タキサン群	257	27	1	1	0	286	
ドセタキセル	129	14	1	1	0	145	0.36
パクリタキセル	128	13	0	0	0	141	

疲労

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	179	85	30	10	0	304	0.0098
タキサン群	132	104	37	12	0	285	
ドセタキセル	64	50	21	9	0	144	0.12
パクリタキセル	68	54	16	3	0	141	

脱毛

	グレード0	グレード1	グレード2	合計	p値
TSI群	291	14	1	306	<0.001
タキサン群	64	74	146	284	
ドセタキセル	27	35	83	145	0.039
パクリタキセル	37	39	63	139	

アレルギー

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	294	9	3	0	0	306	0.021
タキサン群	262	16	3	4	0	285	
ドセタキセル	130	8	3	3	0	144	0.13
パクリタキセル	132	8	0	1	0	141	

下痢

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	202	73	22	8	0	305	0.0004
タキサン群	228	43	10	4	0	285	
ドセタキセル	108	26	6	4	0	144	0.015
パクリタキセル	120	17	4	0	0	141	

口内炎

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	227	61	14	4	0	306	0.0031
タキサン群	240	35	10	0	0	285	
ドセタキセル	117	20	7	0	0	144	0.12
パクリタキセル	123	15	3	0	0	141	

悪心

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	204	78	18	4	0	304	0.015
タキサン群	219	53	10	3	0	285	
ドセタキセル	107	31	4	2	0	144	0.47
パクリタキセル	112	22	6	1	0	141	

嘔吐

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	273	21	9	3	0	306	0.42
タキサン群	256	24	3	2	0	285	
ドセタキセル	128	13	1	2	0	144	0.43
パクリタキセル	128	11	2	0	0	141	

食欲不振

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	191	81	25	8	0	305	0.068
タキサン群	197	66	18	4	0	285	
ドセタキセル	95	37	9	3	0	144	0.26
パクリタキセル	102	29	9	1	0	141	

浮腫

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	280	19	6	1	0	306	<0.001
タキサン群	174	64	35	12	0	285	
ドセタキセル	72	36	24	12	0	144	<0.001
パクリタキセル	102	28	11	0	0	141	

運動性神経障害

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	295	3	6	2	0	306	0.13
タキサン群	263	13	6	2	1	285	
ドセタキセル	133	7	2	1	1	144	0.94
パクリタキセル	130	6	4	1	0	141	

感覚性神経障害

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	277	21	7	1	0	306	<0.001
タキサン群	142	101	33	8	1	285	
ドセタキセル	89	42	10	2	1	144	0.0001
パクリタキセル	53	59	23	6	0	141	

関節疼痛

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	284	17	4	1	0	306	<0.001
タキサン群	223	51	11	0	0	285	
ドセタキセル	112	24	8	0	0	144	0.48
パクリタキセル	111	27	3	0	0	141	

筋肉疼痛

	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	合計	p値
TSI群	273	21	12	0	0	306	0.0019
タキサン群	221	50	13	0	1	285	
ドセタキセル	104	31	8	0	1	144	0.031
パクリタキセル	117	19	5	0	0	141	

消化器毒性については、TS1 の投与方法で程度や頻度が変わる可能性がある。

TS1 は当初、28 日間投与・14 日間休薬の投与スケジュールであったが、胃がんに対する術後補助療法において、14 日投与・7 日間休薬の投与スケジュールで消化器毒性が軽減することが報告された。そのため、この試験でも、途中からそうした投与方法も許容することにした。

2 次治療以降どのような薬剤が使用されたかを表 3 に示す。

表 3 2 次治療以降に使用された薬剤

	2次治療					登録日から2次治療開始されるまでの日数					
	なし		あり		合計	人数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	人数	割合	人数	割合							
タキサン群	45	15.73	241	84.27	286	241	22	176	266	412	1582
TS1群	40	13.07	266	86.93	306	266	7	142	274.5	502	2030

2次治療詳細												
		DTX	PTX	TS-1	AC療法	EC療法	XEL	VNB	CMF療法	CPT-11	その他※	合計
タキサン群	人数	3	11	110	4	17	28	12	0.00	0.00	56	241
	割合(その他含めず)	1.62	5.95	59.46	2.16	9.19	15.14	6.49	0.00	0.00		
	割合(その他含める)	1.24	4.56	45.64	1.66	7.05	11.62	4.98	0.00	0.00	23.24	
TS1群	人数	51	63	11	6	9	19	21	1	1	84	266
	割合(その他含めず)	28.02	34.62	6.04	3.3	4.95	10.44	11.54	0.55	0.55		
	割合(その他含める)	19.17	23.68	4.14	2.26	3.38	7.14	7.89	0.38	0.38	31.58	

※ プロトコルに指定された標準治療以外の治療

2次治療を実施した対象者507名のうち、3次治療を実施したのは408名

	3次治療					3次治療から開始されるまでの日数					
	なし		あり		合計	人数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
	人数	割合	人数	割合							
タキサン群	48	19.92	193	80.08	241	192	85	342	500.5	697	1724
TS1群	51	19.17	215	80.83	266	215	36	336	502	779	1771

3次治療詳細													
		DTX	PTX	TS-1	AC療法	EC療法	XEL	VNB	CMF療法	CPT-11	その他の化学療法	化学療法以外	合計
タキサン群	人数	7	3	14	3	14	24	36	2	1	47	42	193
	割合(2次治療実施241名中)	2.90	1.24	5.81	1.24	5.81	9.96	14.94	0.83	0.41	19.50	17.43	
	割合(3次治療実施193名中)	3.63	1.55	7.25	1.55	7.25	12.44	18.65	1.04	0.52	24.35	21.76	
TS1群	人数	12	16	2	2	23	16	30	3	3	56	52	215
	割合(2次治療実施241名中)	4.51	6.02	0.75	0.75	8.65	6.02	11.28	1.13	1.13	21.05	19.55	
	割合(3次治療実施193名中)	5.58	7.44	0.93	0.93	10.70	7.44	13.95	1.40	1.40	26.05	24.19	

2 QOL 評価

QOL 調査は調査可能な施設のみで実施した。その結果、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（表 4）。HRQOL の評価は、EORTC QLQ C-30 と EQ-5D（EuroQol 5 Dimension）を用いて行った。

表4. QOL調査票提出数(Full Analysis Set)

	タキサン群		TS1群	合計
	パクリタキセル群	ドセタキセル群		
登録時	81	98	212	391
3カ月目	79	89	190	358
6ヶ月目	74	88	174	336
12ヶ月目	57	71	162	290
18カ月目	42	59	134	235
24ヶ月目	33	52	115	200
30ヶ月目	22	38	83	143
36ヶ月目	19	33	63	115
42ヶ月目	10	23	43	76
48ヶ月目	7	14	28	49
54ヶ月目	5	12	15	32
60ヶ月目	2	4	10	16
66ヶ月目	1	1	3	5
72ヶ月目	1	1	2	4
78ヶ月目	0	0	1	1

患者に合計 30 の質問をする EORTC QLQ C-30 は、機能尺度、症状尺度、そして全般的な QOL を示す Global health status/QOL（全般的健康）の 3 つで構成される。さらに機能尺度は 5 項目（身体機能、役割機能、心理機能、認知機能、社会機能）、症状尺度は 9 項目（倦怠感、悪心・嘔吐、疼痛、呼吸困難感、不眠、食欲不振、便秘、下痢、経済的困窮）に分かれている。

EQ-5D は HRQOL を測定するために欧州で開発された包括的な評価尺度で、5 項目の質問に 3 段階で患者さん自身が回答する。回答結果をもとに、「完全な健康 = 1」「死亡 = 0」と基準化された健康状態のスコアを算出することが可能である。

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。これらの質問票による評価は、治療開始前および治療開始から3、6、12カ月後に行った。EQ-5Dによる評価は6カ月毎に行った。

EORTC QLQ C-30による評価では、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 ($p = 0.04$)。ITT (intention to treat; 途中治療が変わっても初めに割り付けられた群の患者として扱う) による解析結果 (表5、6)、ならびに on treatment (該当する治療を実際に行っている患者だけ) を対象とした解析結果 (表7、8) をそれぞれ示す。

表6、表8は交互作用項ありのモデルと交互作用項なしのモデルを使い、2群間に違いがあるかどうかを検定したものである (「群」と書かれた列の数値が p 値を示す)。両モデルで共に2群間に違いがあることを示せたスケールが重要である。QOL評価は一般的に on treatment を対象とした解析結果が重視される。

表5. EORTC QLQ-C30 Sub scale 平均(SD) (2群, ITT解析)

	タキサン群				TS1群			
	登録時	3ヵ月目	6ヶ月目	12ヶ月目	登録時	3ヵ月目	6ヶ月目	12ヶ月目
Sub scale (*1)								
1 Global health status / QoL(健康度): スコアが高いほど良好								
N	176	158	142	107	210	172	147	132
平均(SD)	61.1(22.3)	61.3(22.8)	58.0(23.8)	59.7(25.8)	59.4(21.9)	64.4(20.3)	60.4(24.8)	61.9(22.3)
2 Functional scales(機能スケール): スコアが高いほど良好								
Physical functioning(運動機能)								
N	176	158	142	107	210	172	147	132
平均(SD)	85.5(15.9)	81.1(17.1)	80.3(16.0)	77.1(21.9)	83.7(17.1)	84.2(15.8)	82.8(15.6)	83.1(16.3)
Role functioning(趣味や仕事などの遂行)								
N	176	158	142	107	209	172	147	132
平均(SD)	83.3(22.4)	79.7(22.2)	75.8(24.5)	74.8(28.1)	82.3(22.1)	83.3(22.1)	81.6(22.8)	81.8(23.3)
Emotional functioning(情緒)								
N	176	158	142	107	210	172	147	132
平均(SD)	72.3(19.8)	82.1(16.4)	82.0(17.6)	80.9(17.8)	74.2(19.1)	85.6(17.0)	85.1(17.7)	83.6(18.2)
Cognitive functioning(学習・記憶)								
N	175	158	142	107	210	172	147	132
平均(SD)	81.7(19.6)	80.5(18.4)	78.6(19.4)	78.0(19.2)	82.9(17.4)	84.2(17.1)	79.6(19.1)	80.7(19.6)
Social functioning(家庭や社会における役割)								
N	176	158	142	106	209	172	147	132
平均(SD)	82.5(22.2)	81.2(21.5)	79.9(22.9)	79.2(25.4)	83.8(21.6)	87.4(18.9)	84.6(24.1)	86.5(19.3)
3 Symptom scales / items(症状スケール): スコアが低いほど良好								
Fatigue(倦怠感)								
N	176	158	142	107	210	172	147	132
平均(SD)	28.7(21.0)	31.6(19.8)	35.1(22.0)	37.5(24.7)	29.8(20.5)	31.9(22.4)	32.5(22.5)	31.9(22.6)
Nausea and vomiting(嘔気・嘔吐)								
N	176	158	142	107	210	172	147	132
平均(SD)	2.5(7.8)	4.9(11.0)	3.8(10.2)	7.3(18.1)	4.5(13.2)	6.3(13.3)	7.4(16.3)	4.8(12.6)
Pain(痛み)								
N	176	158	142	107	210	172	147	132
平均(SD)	23.1(23.2)	18.5(20.0)	24.9(25.5)	23.2(24.2)	22.7(23.4)	15.9(22.1)	20.9(26.3)	17.7(21.8)
Dyspnea(息切れ)								
N	176	158	141	107	210	171	147	132
平均(SD)	15.0(23.0)	17.1(23.7)	17.3(21.3)	16.5(23.5)	16.5(22.2)	17.2(22.1)	19.7(23.7)	18.9(20.7)
Insomnia(不眠)								
N	176	157	142	107	210	170	146	131
平均(SD)	21.6(26.0)	15.9(21.2)	19.2(26.4)	20.6(24.1)	19.8(25.1)	16.3(22.7)	18.7(26.8)	19.3(24.1)
Appetite loss(食欲不振)								
N	176	158	142	106	208	171	147	130
平均(SD)	15.7(24.4)	16.9(23.7)	20.2(24.1)	24.2(28.2)	14.9(23.3)	22.0(27.6)	22.9(27.5)	20.0(26.8)
Constipation(便秘)								
N	176	158	142	107	210	172	147	132
平均(SD)	11.4(19.8)	16.7(23.1)	19.0(24.0)	19.6(25.1)	15.1(22.6)	20.2(25.6)	22.0(26.0)	18.2(23.8)
Diarrhea(下痢)								
N	174	157	142	107	208	171	145	130
平均(SD)	6.1(13.9)	10.6(17.3)	10.8(19.3)	10.3(20.2)	6.7(16.0)	12.7(20.5)	12.6(22.6)	8.7(15.8)
Financial difficulties(経済的負担)								
N	174	158	142	107	208	172	147	132
平均(SD)	25.3(28.7)	27.2(28.9)	27.5(26.4)	28.0(30.1)	26.3(30.8)	20.3(27.1)	25.4(29.5)	23.5(28.2)

表6. EORTC QLQ-C30 Sub scale 経時データ解析(2群, ITT解析)

	混合効果モデル(交互作用項あり)				混合効果モデル(交互作用項なし)		
	前値	群	時点	群*時点	前値	群	時点
Sub scale (*1)							
Global health status / QoL	<.0001	0.0687	0.0373	0.9862	<.0001	0.0644	0.0359
Functional scales							
Physical functioning	<.0001	0.0091	0.0058	0.2265	<.0001	0.0126	0.0087
Role functioning	<.0001	0.0123	0.0128	0.6189	<.0001	0.0161	0.0150
Emotional functioning	<.0001	0.0830	0.2974	0.7313	<.0001	0.0687	0.2577
Cognitive functioning	<.0001	0.2557	0.0576	0.3276	<.0001	0.2008	0.0491
Social functioning	<.0001	0.0085	0.2578	0.7756	<.0001	0.0079	0.2539
Symptom scales / items							
Fatigue	<.0001	0.2570	0.0539	0.1577	<.0001	0.3565	0.0774
Nausea and vomiting	<.0001	0.7663	0.6150	0.0061	<.0001	0.5780	0.7870
Pain	<.0001	0.0505	0.0006	0.7671	<.0001	0.0582	0.0006
Dyspnoea	<.0001	0.2485	0.5349	0.4446	<.0001	0.2961	0.5087
Insomnia	<.0001	0.9365	0.0147	0.8404	<.0001	0.9919	0.0161
Appetite loss	<.0001	0.4385	0.1258	0.0105	<.0001	0.2573	0.1964
Constipation	<.0001	0.7905	0.3671	0.3307	<.0001	0.6659	0.3529
Diarrhea	<.0001	0.6484	0.2396	0.4337	<.0001	0.5359	0.1987
Financial difficulties	<.0001	0.0441	0.4705	0.3186	<.0001	0.0330	0.4426

表7. EORTC QLQ-C30 Sub scale 平均(SD) (2群, on treatment)

	タキサン群				TS1群			
	登録時	3ヵ月目	6ヶ月目	12ヶ月目	登録時	3ヵ月目	6ヶ月目	12ヶ月目
Sub scale (*1)								
1 Global health status / QoL(健康度): スコアが高いほど良好								
N	176	143	80	27	210	131	92	51
平均(SD)	61.1(22.3)	61.8(22.7)	58.6(23.2)	60.5(24.7)	59.4(21.9)	65.1(20.6)	65.1(22.1)	63.9(23.6)
2 Functional scales(機能スケール): スコアが高いほど良好								
Physical functioning(運動機能)								
N	176	143	80	27	210	131	92	51
平均(SD)	85.5(15.9)	81.4(16.8)	80.0(16.3)	81.5(15.6)	83.7(17.1)	85.0(14.0)	85.3(13.8)	87.1(11.5)
Role functioning(趣味や仕事などの遂行)								
N	176	143	80	27	209	131	92	51
平均(SD)	83.3(22.4)	80.8(20.0)	77.5(22.2)	79.6(19.8)	82.3(22.1)	85.1(19.7)	87.0(18.3)	87.3(17.8)
Emotional functioning(情緒)								
N	176	143	80	27	210	131	92	51
平均(SD)	72.3(19.8)	82.6(15.3)	84.2(12.8)	83.3(14.6)	74.2(19.1)	86.5(16.1)	87.7(14.2)	87.7(14.4)
Cognitive functioning(学習・記憶)								
N	175	143	80	27	210	131	92	51
平均(SD)	81.7(19.6)	81.0(17.5)	78.8(18.7)	77.2(16.8)	82.9(17.4)	84.4(17.6)	81.7(18.3)	84.0(15.6)
Social functioning(家庭や社会における役割)								
N	176	143	80	27	209	131	92	51
平均(SD)	82.5(22.2)	81.1(21.5)	80.0(21.1)	80.2(17.9)	83.8(21.6)	90.1(15.8)	88.9(19.0)	90.8(16.1)
3 Symptom scales / items(症状スケール): スコアが低いほど良好								
Fatigue(倦怠感)								
N	176	143	80	27	210	131	92	51
平均(SD)	28.7(21.0)	30.7(19.0)	34.9(22.5)	35.2(23.2)	29.8(20.5)	30.1(21.5)	28.5(20.6)	26.1(18.8)
Nausea and vomiting(嘔気・嘔吐)								
N	176	143	80	27	210	131	92	51
平均(SD)	2.5(7.8)	4.5(10.7)	2.7(7.7)	8.0(20.3)	4.5(13.2)	5.3(11.2)	6.0(11.2)	3.9(7.9)
Pain(痛み)								
N	176	143	80	27	210	131	92	51
平均(SD)	23.1(23.2)	18.1(20.0)	21.2(21.4)	19.8(17.3)	22.7(23.4)	14.2(21.6)	13.9(21.7)	10.5(15.6)
Dyspnea(息切れ)								
N	176	143	80	27	210	130	92	51
平均(SD)	15.0(23.0)	16.3(23.4)	17.5(19.8)	23.5(24.1)	16.5(22.2)	16.9(21.7)	17.4(22.4)	15.7(19.3)
Insomnia(不眠)								
N	176	142	80	27	210	129	91	51
平均(SD)	21.6(26.0)	13.8(19.5)	17.5(25.4)	18.5(19.2)	19.8(25.1)	15.8(22.1)	15.8(23.5)	12.4(21.0)
Appetite loss(食欲不振)								
N	176	143	80	27	208	130	92	51
平均(SD)	15.7(24.4)	16.1(23.7)	18.3(22.4)	19.8(21.2)	14.9(23.3)	21.8(28.4)	20.3(24.7)	18.3(25.2)
Constipation(便秘)								
N	176	143	80	27	210	131	92	51
平均(SD)	11.4(19.8)	16.6(22.7)	19.6(22.3)	16.0(25.1)	15.1(22.6)	19.6(24.8)	19.6(22.7)	18.3(21.4)
Diarrhea(下痢)								
N	174	142	80	27	208	130	90	50
平均(SD)	6.1(13.9)	10.3(16.9)	9.6(16.9)	13.6(24.9)	6.7(16.0)	12.6(20.4)	12.2(20.3)	8.0(14.4)
Financial difficulties(経済的負担)								
N	174	143	80	27	208	131	92	51
平均(SD)	25.3(28.7)	27.3(28.4)	29.6(24.9)	29.6(26.7)	26.3(30.8)	20.1(26.4)	22.8(26.6)	18.3(26.1)

表8. EORTC QLQ-C30 Sub scale 経時データ解析(2群, on treatment)

	混合効果モデル(交互作用項あり)				混合効果モデル(交互作用項なし)		
	前値	群	時点	群*時点	前値	群	時点
Sub scale (*1)							
Global health status / QoL	<.0001	0.0244	0.5068	0.5517	<.0001	0.0392	0.5505
Functional scales							
Physical functioning	<.0001	0.0007	0.4629	0.4405	<.0001	0.0016	0.4230
Role functioning	<.0001	0.0007	0.5916	0.2456	<.0001	0.0015	0.6584
Emotional functioning	<.0001	0.0054	0.2990	0.8614	<.0001	0.0040	0.3064
Cognitive functioning	<.0001	0.0251	0.1857	0.8070	<.0001	0.0200	0.1891
Social functioning	<.0001	<.0001	0.6399	0.8098	<.0001	<.0001	0.6364
Symptom scales / items							
Fatigue	<.0001	0.0177	0.5061	0.0519	<.0001	0.1246	0.5464
Nausea and vomiting	0.0031	0.7110	0.3884	0.0201	0.0023	0.5202	0.8012
Pain	<.0001	0.0358	0.2957	0.7979	<.0001	0.0390	0.2821
Dyspnoea	<.0001	0.6659	0.8610	0.6940	<.0001	0.9088	0.8789
Insomnia	<.0001	0.4751	0.3557	0.2580	<.0001	0.9663	0.4227
Appetite loss	<.0001	0.6109	0.8294	0.1788	<.0001	0.1442	0.9042
Constipation	<.0001	0.9696	0.3613	0.7107	<.0001	0.8897	0.3799
Diarrhea	<.0001	0.6718	0.8600	0.1075	<.0001	0.5596	0.7172
Financial difficulties	<.0001	0.0045	0.2579	0.9315	<.0001	0.0023	0.2306

機能尺度の評価では、数値が高いほど良好であることを示す。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（ $p < 0.01$ ））(28)。結果を図 7-11 に示す。これらは表 7 の機能スケールの経時的変化をグラフにしたものである。

一方、症状尺度の評価では、数値が低いほど良好であることを示す。TS1 群はタキサン群と比べて、疼痛（ $p = 0.04$ ）と経済的困窮（ $p < 0.01$ ）で有意に改善していた。結果を図 12-13 に示す。これらは表 7 の症状スケールの経時的変化をグラフにしたものである。その他の症状尺度では、両群間に有意差はなかった（表 5-8）。

図7 身体機能の2群比較 (on treatment)

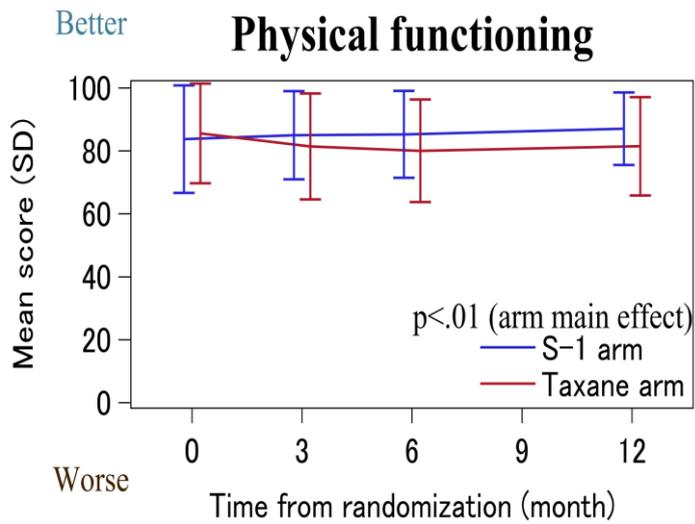


図8 役割機能の2群比較 (on treatment)

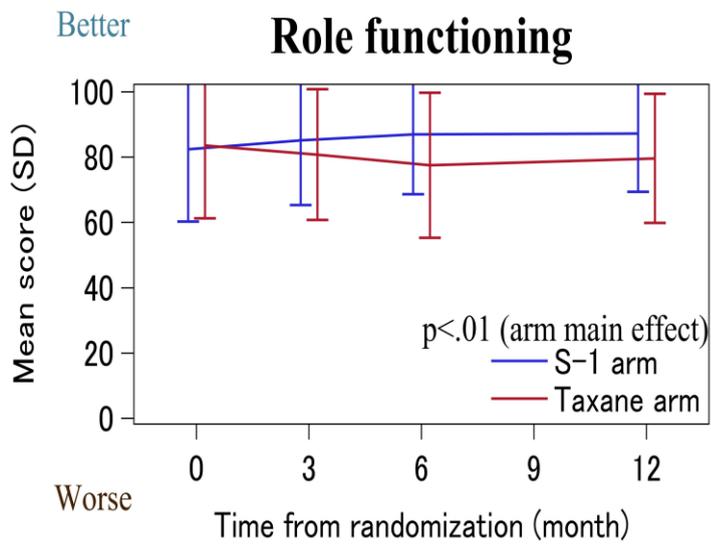


図9 心理機能の2群比較 (on treatment)

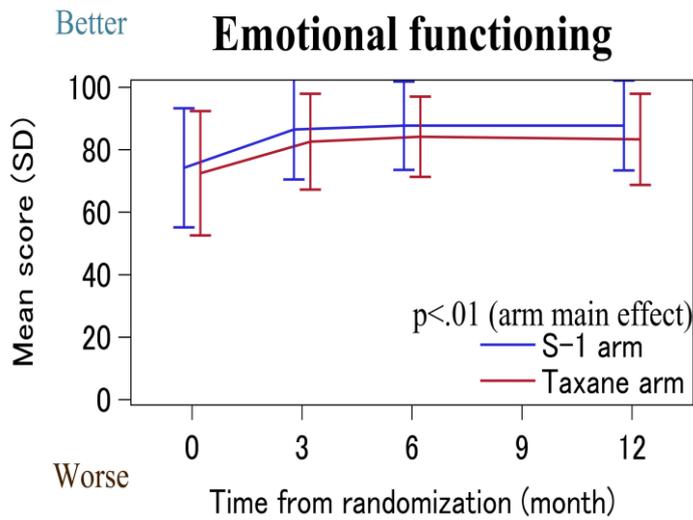


図10 認知機能の2群比較 (on treatment)

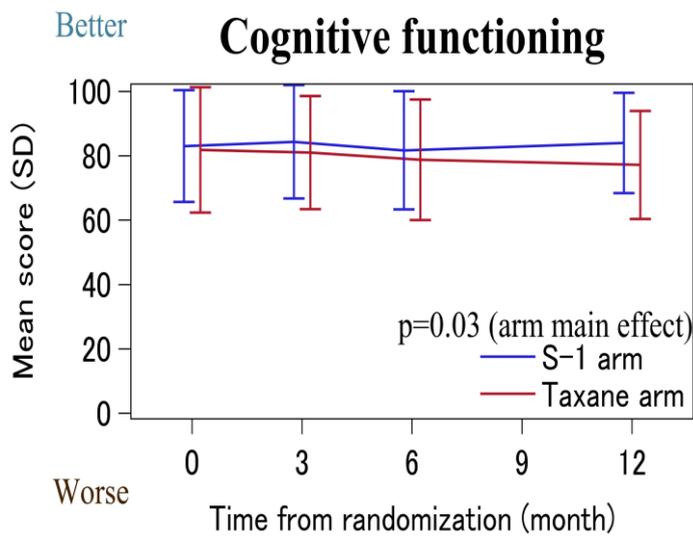


図11 社会機能の2群比較 (on treatment)

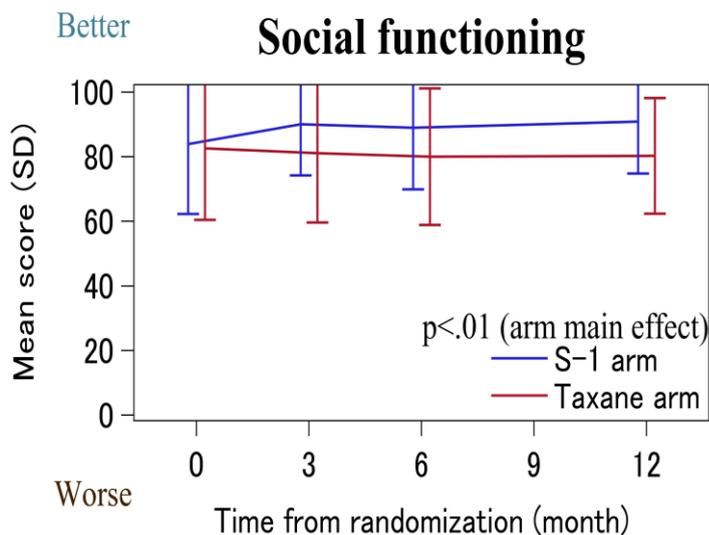


図 12 疼痛の 2 群比較 (on treatment)

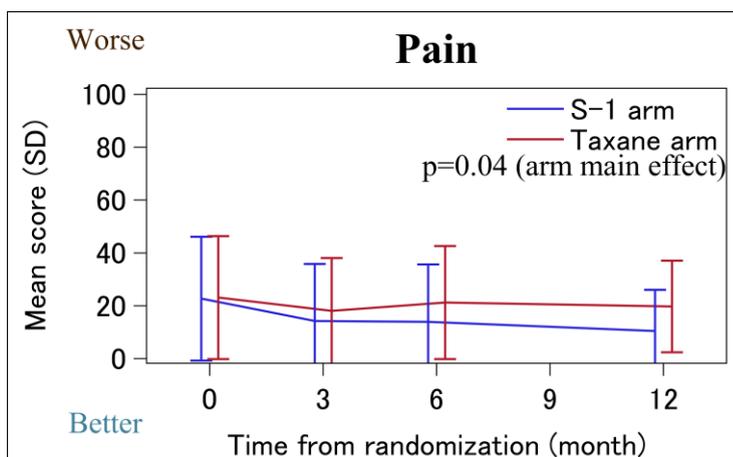
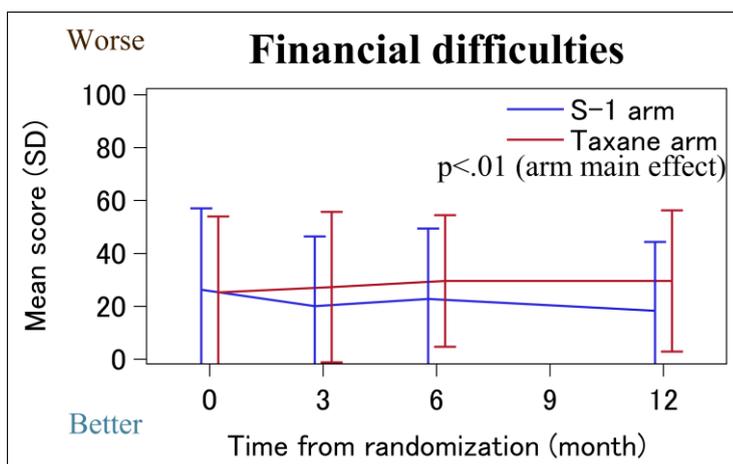


図 13 経済的困窮の 2 群比較 (on treatment)



3 感覚性末梢神経障害の評価

末梢神経障害はタキサン系薬剤で多く発現する。今回の QOL の解析では、しびれに代表される感覚性の末梢神経障害について詳細に検討した。しびれは蓄積されるものであり、薬の投与を中止すればすぐに消失する毒性とは異なり、患者の QOL に関わる重要な副作用の 1 つである。治療終了後も年単位でしびれが持続する患者さんを日常診療上経験する。1 次治療にタキサン系薬剤を使ってしまくと、一定の頻度でしびれなどの末梢神経障害が発現し、次の治療に入りにくいなど、後の治療に影響する場合がある。

今回の研究は PNQ で評価した CIPN は患者自身による評価である。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 群よりも多い。ITT を対象とした解析結果（表 9）、ならびに on treatment を対象とした解析結果（表 10）をそれぞれ示す。

表9. PNQ 頻度(%) (2群, ITT解析)

	タキサン群				TS1群			
	登録時	3ヵ月目	6ヶ月目	12ヶ月目	登録時	3ヵ月目	6ヶ月目	12ヶ月目
1 手または足に「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」はない。	98(56.0%)	41(26.5%)	25(17.6%)	28(26.7%)	118(57.0%)	86(50.6%)	61(41.8%)	46(35.7%)
手または足に軽度の「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」があるが、日常の活動に支障はない。	55(31.4%)	77(49.7%)	61(43.0%)	39(37.1%)	54(26.1%)	54(31.8%)	50(34.2%)	50(38.8%)
手または足に中程度の「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」があるが、日常の活動に支障はない。	13(7.4%)	23(14.8%)	32(22.5%)	15(14.3%)	25(12.1%)	20(11.8%)	19(13.0%)	15(11.6%)
手または足に中程度、あるいは重度の「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」があり、日常の活動に支障がある。	8(4.6%)	13(8.4%)	20(14.1%)	19(18.1%)	6(2.9%)	9(5.3%)	13(8.9%)	18(14.0%)
手または足に重度の「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」があり、ほとんどの活動が完全に妨げられている。	1(0.6%)	1(0.6%)	4(2.8%)	4(3.8%)	4(1.9%)	1(0.6%)	3(2.1%)	0(0.0%)
未記入	4	13	20	23	5	20	28	33
2 腕や足に筋力低下はない。	94(53.4%)	34(21.9%)	37(26.2%)	28(26.4%)	91(43.8%)	57(33.5%)	48(32.9%)	42(32.3%)
腕や足に軽度の筋力低下があるが、日常の活動に支障はない。	63(35.8%)	87(56.1%)	66(46.8%)	43(40.6%)	76(36.5%)	83(48.8%)	68(46.6%)	56(43.1%)
腕や足に中程度の筋力低下があるが、日常の活動に支障はない。	14(8.0%)	24(15.5%)	25(17.7%)	12(11.3%)	27(13.0%)	20(11.8%)	17(11.6%)	23(17.7%)
腕や足に中程度から重度の筋力低下があり、日常の活動に支障がある。	5(2.8%)	9(5.8%)	12(8.5%)	20(18.9%)	10(4.8%)	6(3.5%)	13(8.9%)	9(6.9%)
腕や足に中程度から重度の筋力低下があり、ほとんどの活動が完全に妨げられている。	0(0.0%)	1(0.6%)	1(0.7%)	3(2.8%)	4(1.9%)	4(2.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)
未記入	3	13	21	22	4	20	28	32

表10. PNQ 頻度(%) (2群, on treatment)

	タキサン群				TS1群			
	登録時	3カ月目	6ヶ月目	12ヶ月目	登録時	3カ月目	6ヶ月目	12ヶ月目
1 手または足に「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」はない。	98(56.0%)	35(24.6%)	11(13.8%)	5(18.5%)	118(57.0%)	65(50.4%)	40(43.5%)	21(42.9%)
手または足に軽度の「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」があるが、 日常の活動に支障はない。	55(31.4%)	71(50.0%)	36(45.0%)	12(44.4%)	54(26.1%)	43(33.3%)	35(38.0%)	17(34.7%)
手または足に中程度の「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」があるが、 日常の活動に支障はない。	13(7.4%)	23(16.2%)	18(22.5%)	3(11.1%)	25(12.1%)	15(11.6%)	10(10.9%)	5(10.2%)
手または足に中程度、あるいは重度の「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」 があり、日常の活動に支障がある。	8(4.6%)	12(8.5%)	13(16.3%)	7(25.9%)	6(2.9%)	5(3.9%)	5(5.4%)	6(12.2%)
手または足に重度の「びりびり感、痛み、感覚の鈍さ」があり、 ほとんどの活動が完全に妨げられている。	1(0.6%)	1(0.7%)	2(2.5%)	0(0.0%)	4(1.9%)	1(0.8%)	2(2.2%)	0(0.0%)
未記入	4	26	82	101	5	61	82	113
2 腕や足に筋力低下はない。	94(53.4%)	32(22.7%)	19(24.1%)	6(22.2%)	91(43.8%)	42(32.6%)	30(32.6%)	21(41.2%)
腕や足に軽度の筋力低下があるが、日常の活動に支障はない。	63(35.8%)	81(57.4%)	40(50.6%)	12(44.4%)	76(36.5%)	66(51.2%)	46(50.0%)	20(39.2%)
腕や足に中程度の筋力低下があるが、日常の活動に支障はない。	14(8.0%)	20(14.2%)	14(17.7%)	2(7.4%)	27(13.0%)	16(12.4%)	11(12.0%)	8(15.7%)
腕や足に中程度から重度の筋力低下があり、日常の活動に支障がある。	5(2.8%)	7(5.0%)	5(6.3%)	7(25.9%)	10(4.8%)	4(3.1%)	5(5.4%)	2(3.9%)
腕や足に中程度から重度の筋力低下があり、ほとんどの活動が完全に妨 げられている。	0(0.0%)	1(0.7%)	1(1.3%)	0(0.0%)	4(1.9%)	1(0.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)
未記入	3	27	83	101	4	61	82	111

4 EQ-5D の結果

QOL の包括的尺度の 1 つとされる EQ-5D は、医療経済評価に直結させることができる。医療経済評価では、単に薬剤の費用だけではなく、副作用発現時の対応にかかる費用、交通費、経済的な機会損失などが含まれる。経済的な機会損失とは、受診に要する時間は本来できたはずの仕事ができなかったと考えるもので、病院への受診そのものが医療経済的には不利に評価される。TS1 では基本的に月 1 回の受診であるが、タキサン系薬剤で毎週投与する場合は週 1 回の受診となり、交通費や経済的な機会損失は増加する。

評価した EQ-5D スコアは、タキサン群と比べて TS1 群で有意に高い結果であった。EQ-5D スコアの平均値の経時的変化を ITT を対象とした解析結果（表 11、12）、ならびに on treatment を対象とした解析結果（表 13、14）をそれぞれ示す。表 12、表 14 は、36 か月時点までと、12 か月時点までそれぞれを解析対象とし、交互作用項ありのモデルと交互作用項なしのモデルを使い、2 群間に違いがあるかどうかを検定したものである（「群」と書かれた列の数値が p 値を示す）。

表11.EQ-5D効用値平均値の経時変化(ITT解析)

	0カ月	3カ月	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月	30カ月	36カ月
タキサン群								
平均	0.77	0.77	0.75	0.74	0.77	0.75	0.77	0.76
標準偏差	0.16	0.16	0.17	0.21	0.16	0.23	0.16	0.23
最小値	0.33	0.18	0.18	-0.11	0.43	-0.11	0.54	-0.11
中央値	0.75	0.75	0.73	0.73	0.73	0.77	0.74	0.72
最大値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
TS-1群								
平均	0.77	0.81	0.79	0.81	0.81	0.79	0.77	0.80
標準偏差	0.17	0.17	0.17	0.16	0.21	0.19	0.17	0.18
最小値	0.11	0.16	0.37	0.47	0.05	0.05	0.05	0.28
中央値	0.77	0.77	0.77	0.77	0.79	0.77	0.77	0.77
最大値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

表12.EQ-5D効用値 経時データ解析(ITT解析)

・36カ月時点までを解析対象とした場合の前値を調整したrepeated measures ANOVA

交互作用項あり				交互作用項なし		
前値	群	時点	群*時点	前値	群	時点
<.0001	0.0510	0.0105	0.3139	<.0001	0.0331	0.0053

・12カ月時点までを解析対象とした場合の前値を調整したrepeated measures ANOVA

交互作用項あり				交互作用項なし		
前値	群	時点	群*時点	前値	群	時点
<.0001	0.0055	0.0857	0.1013	<.0001	0.0131	0.0823

表13.EQ-5D効用値平均値の経時変化(on treatment)

	0カ月	3カ月	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月	30カ月	36カ月
タキサン群								
平均	0.77	0.77	0.74	0.79	0.84	1.00		
標準偏差	0.16	0.16	0.15	0.18	0.19	0.00		
最小値	0.33	0.18	0.37	0.54	0.59	1.00		
中央値	0.75	0.75	0.72	0.73	1.00	1.00		
最大値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00		
TS-1群								
平均	0.77	0.81	0.81	0.84	0.88	0.87	0.81	0.56
標準偏差	0.17	0.16	0.16	0.16	0.15	0.15	0.19	0.04
最小値	0.11	0.43	0.41	0.48	0.54	0.60	0.54	0.54
中央値	0.77	0.77	0.77	0.79	1.00	1.00	0.77	0.56
最大値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.59

表14.EQ-5D効用値 経時データ解析(on treatment)

・36カ月時点までを解析対象とした場合の前値を調整したrepeated measures ANOVA

交互作用項あり				交互作用項なし		
前値	群	時点	群*時点	前値	群	時点
<.0001	0.0560	0.0044	0.1157	<.0001	0.0081	0.0001

・12カ月時点までを解析対象とした場合の前値を調整したrepeated measures ANOVA

交互作用項あり				交互作用項なし		
前値	群	時点	群*時点	前値	群	時点
<.0001	0.0011	0.0792	0.0340	<.0001	0.0081	0.0335

考察

転移再発乳がんの治療目的は全生存期間の延長と QOL の改善である。このため我々は本研究のエンドポイントを OS と HRQOL に設定した。本研究では転移再発乳がんの一次治療においてタキサン系薬剤と比較して TS1 の OS での非劣性が証明され、QOL はタキサン系よりも優れていた。以前から臨床現場では、経口フッ化ピリミジン系薬剤は静注の抗がん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。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 of 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があるので、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。

ESMO (European Society of Medical Oncology) (29) や ASCO (American Society of Clinical Oncology) (30) のガイドラインでは、転移再発乳がんに対する化学療法を選択においては患者の意向を含めた多様な因子 (がんの生物学的特性、患者側因子、患者の置かれた社会的環境) を考慮して判断する必要がある、と述べ

られている。当研究結果により TS1 の科学的エビデンスを構築できたことに加え、患者の意向に沿えるような治療を提示できることになった。

これまで転移再発乳がんの一次治療において、カペシタビンと他剤を比較した第三相試験がいくつか報告されている。CMF に対するカペシタビンの PFS の優越性の検証を目的とした ANZBCTG0001 では、PFS の優越性を示すことはできなかった (HR, 0.86 95% CI, 0.67-1.10) (31)。また、カペシタビンに対する PEG 化ドキシソルビシンリポソーム製剤 (PLD) の TTP における非劣性の検証を目的とした PELICAN 試験では、TTP は同等 (HR, 1.21 95% CI, 0.84-1.75) であった(32)。いずれもこれらの試験は、OS をプライマリーエンドポイントにしたものではなく、比較対照も現在の標準治療でない。このようにタキサンに対して経口 5-FU 剤が OS で劣っていないという報告はこれまでなかった。近年、本研究と同様の対象で行われた試験 (TURANDOT) では、アバスチン併用下ではあるが、パクリタキセルとカペシタビンの OS における非劣性の検証が計画されたが、中間解析時点で非劣性が証明されず、QOL でも両者に差がなかった(33)。

本研究では転移再発乳がんのもうひとつの治療ゴールである HRQOL を調査した。TS1 は EORTC QLQ-C30 の 5 つの機能ドメイン全てにおいて有意に良好であり、EQ-5D でもタキサンに対して有意であった。ただし、HRQOL は実施可能な施設でのみで行ったため、2 群の間で背景に差が生じた可能性は否定できない。今後背景の詳細を調べて再度検討する。また、EQ-5D は医療経済評価に

直結させることができるため、今後両薬剤間での医療経済における比較検討を行う予定である。

有害事象では、脱毛、末梢神経障害、浮腫、といった患者にとって好ましくない副作用が TS1 において稀であった。日本の国立がん研究センター中央病院において外来通院治療を受けた患者 638 名に、化学療法を受けた際に苦痛と感ずる副作用についてアンケートが実施された。そのうち乳がん患者 174 名の最も苦痛と感ずる副作用は脱毛であったことが報告されている(34)。特に脱毛や末梢神経障害は治療終了後も影響が残りために重要であると考えている。

本研究では非劣性マージンの上限を試験の実行委員会にて 1.333 と設定した。これは過去、日本で実施された術後クラシカル CMF と経口 5-FU 剤との非劣性を証明するため実施された比較試験 NSAS-BC01 で用いられたマージンと同様である(35)。NSAS-BC01 試験では、経口 5-FU 剤と静注療法の CMF との同等性を比較する際の非劣性マージンの許容上限を研究者へアンケート調査を行い決定した。また、本試験と同様の対象で実施した TURANDOT においても 1.33 の非劣性マージンにて OS の検証がなされている。以上より、1.33 の非劣性マージンの設定は妥当であると考えている。

本研究はプラグマティックに実施しており、タキサン群では様々な投与方法と投与量を事前に取り決めた範囲で許容した。タキサンの投与方法、投与量によって効果に差はなかった。

本研究では同意を取得したにも拘わらず、プロトコル治療開始時点での同意撤回が16名に認められた。割付けられた治療を辞退した患者は、タキサン群で15例であったがTS1群では1例だった。治療を辞退したタキサン群15例のうち、14例はTS1による治療を希望した。このことは、転移再発乳がん患者において脱毛を避けたいという潜在的ニーズを示したものかもしれない。なお、割り付けられた患者で解析した結果（ITT解析）はFASでの解析結果と変わりなかった。転移再発乳がんの治療目的を鑑みて本試験ではプライマリーエンドポイントをOSとしたため、画像評価は厳格には規定していなかった。そのため、セカンダリーエンドポイントであるTTFやPFSの解釈には注意が必要である。本研究の結果から転移再発乳がん治療における真のゴールを達成する結果を得た。これまで十分なエビデンスのないまま専門家のコンセンサスベースで臨床において使用されていた経口5-FU剤の患者さんにもたらす利益がエビデンスとして証明されたことの意義は大きい。

当研究の結果から、日本人のHER2陰性の転移・再発乳がんの1次化学療法として、TS1が新たな治療選択肢になった。2015年の乳がん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・再発乳がん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、消化器毒性が強く出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。

結論

本研究では、転移・再発後に化学療法未実施の乳癌患者のうち化学療法の適応と判断される 618 名を、タキサン群または TS1 群に 1:1 に割り付けるランダム化比較試験を実施した。その結果、TS1 群がタキサン群に OS で劣らないことが証明された。また、多くの有害事象でも TS1 群ではタキサン群と比して有意に少ないことが判明した。さらに、HRQOL で TS1 群が総じて優れること、QOL の包括的尺度である 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。当研究の結果から、日本人の HER2 陰性の転移・再発乳がんの 1 次化学療法として、TS1 が新たな治療選択肢となった。

謝辞

本研究は、研究計画立案、プロトコール作成は本論文提出者が行った。症例登録は全国 258 施設から行われたが、症例登録が特に多かったのは以下の先生方である。相良病院 乳腺外科 相良吉昭先生、大阪市立大学医学部附属病院 乳

腺・内分泌外科 高島勉先生、四国がんセンター 乳腺科・化学療法科 原文
堅先生、仙台医療センター 外科 渡辺隆紀先生、自治医科大学附属病院 乳
腺・総合外科 穂積康夫先生。結果の統計解析は大橋靖雄教授のご指導の下で
大橋教室の統計家である上村夕香理先生、川原拓也先生に実施頂いた。HRQOL
の研究立案並びに解釈については立命館大学の下妻晃二郎先生にご指導いただ
いた。厚く御礼申し上げたい。最後に指導教員である瀬戸泰之教授、審査委員
会主査の宮川清教授、ならびに本研究に御参加下さった 618 名の患者さんに感
謝申し上げたい。

引用文献

1. 財団法人がん研究振興財団. がんの統計 2001.
http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2001/index_j.html
2. Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM. Textbook of breast cancer, a clinical guide to therapy. London: Martin Dunitz; 1997
3. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, Fukuda H, Takue Y, Narabayashi M, Adachi I, Takashima S. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 16(7):2401-8, 1998
4. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. N Engl J Med. 339(14):974-84.1998
5. 日本乳がん学会. 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン 1 薬物療法 (2004年版). 金原出版; 2004
6. Skipper HE. Thoughts on cancer chemotherapy and combination modality therapy (1974). JAMA. 230(7):1033-5, 1974
7. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, Duarte R, Gil M, Bordrogi I, Murray E, Yelle L, von Minckwitz G, Korec S, Simmonds P, Buzzi F, González Mancha R, Richardson G, Walpole E, Ronzoni M, Murawsky M, Alakl M, Riva A, Crown J; 303 Study Group. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol

17(8):2341-54,1999

8. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21(4):588-92, 2003
9. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, Smith J, Tattersall MH, Olver IN, Ackland S, Kennedy I, Goldstein D, Gurney H, Walpole E, Levi J, Stephenson J, Canetta R. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17(8):2355-64, 1999
10. 日本乳がん学会. 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン 1 薬物療法 (2004年版). 金原出版 p. 75-6,2004.
11. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature*. 277(5698):665-7, 1979
12. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. p. 749-97, 2000.
13. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, Pienkowski T, Pinter T, Kizakowski M, Vorobiof D, Leonard R, Kennedy I, Azli N, Murawsky M, Riva A, Pouillart P; TAX 306 Study Group. Docetaxel and doxorubicin compared

- with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol*. 21(6):968-75,2003 Erratum in: *J Clin Oncol* 21(10):2048, 2003
14. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22(7):1209-14, 2004
 15. Taguchi T, Morimoto K, Horikoshi N, Takashima S, Toge T, Kimura M, Sano M, Aoyama H, Ota j, Noguchi S. An early phase II clinical study of TS1 in patients with breast cancer. TS1 Cooperative Study Group (Breast Cancer Working Group). *Gan To Kagaku Ryoho*. 25(7):1035-43, 1998
 16. Saeki T, Takashima S, Sano M, Horikoshi N, Miura S, Shimizu S, Morimoto M, Kimura M, Taniguchi T. A late phase II clinical study of TS1 in patients with progressed, refractory breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 31(4):539-47, 2004
 17. ASCO 2005 年発表(JCOG9802); Proc ASCO #abst 521, 2005
 18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5(6):649-55, 1982
 19. 日本乳がん学会. 臨床・病理 乳がん取り扱い規約 (第 14 版). 金原出版; 2000

20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 85(5):365-76, 1993
21. Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, Gotoh I, Sakai H, Yoneda S, Noguchi Y, Ogasawara H, Yoshida K. A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer* 34(6):810-5, 1998
22. Shimozuma K, Katsumata N, Ohashi Y, Makino H, Takashima S, Sonoo H, Watanabe T. Impact of surgical adjuvant chemotherapy on quality of life (QOL) of patients with breast cancer (BC) for the first year of treatment – A phase III randomized trial comparing UFT (Uracil/Tegafur) with CMF in high-risk node negative patients. *ASCO Proc* 19:644a, 2000
23. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Ohsumi S, Sunada Y, Kuroi K, Makino H, Watanabe T, Hausheer FH: Validation of the Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Proc. of the 27th San*

Antonio Breast Cancer Symposium Dec. 8-11, 2004 San Antonio, U.S.A.

24. Brooks R with the EuroQol Group, EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 37:58-72, 1996
25. 日本語版 EuroQol 開発委員会. 日本語版 Euro Qol の開発. *医療と社会*;8(1):109-123, 1998.
26. Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, Hamashima C, Hisashige A, Tamura M. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ*. 11(4):341-53, 2002
27. Hara F, Matsubara N, Saito T, Takano T, Park Y, Toyama T, Hozumi Y, Tsurutani J, Imoto S, Takashima T, Watanabe T, Sagara Y, Nishimura R, Ohashi Y, Mukai H. Randomized phase III study of Taxane versus TTS1 as first-line treatment for metastatic breast cancer (SELECT BC). ASCO abst.1012, 2014
28. Watanabe T, Shimozuma K, Imi K, Doihara H, Akabane H, Ueo H, Ohno H, Kashiwaba M, Fukuuchi A, Watanabe K, Tsuneizumi M, Isaka H, Uemura Y, Ohashi Y, Mukai H. Randomized phase III trial of taxanes versus TS1 as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC). SABCS abst. P3-10-01, 2014
29. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer:

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23(Suppl 7):vii11–vii19, 2012

30. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Leo AD, Gralow J, Hortobagyi GN, Moy B, Yee D, Brundage SB, Danso MA, Wilcox M, and Smith I. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2–negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 32:3307–29, 2014
31. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, Hazel GV, Wilcken NRC, Grimison PS, Nowak AK, Gainford MC, Fong A, Paksec L, Sourjina T, Zannino D, Gebiski V, Simes RJ, Forbes JF, and Coates AS. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 29:4498–4504, 2011
32. Jäger E, Al-Batran S, Saupe S, Schmidt M, Kreienberg R, Müller L, Otremba BJ, Warm M, Waldenmaier D, Harbeck N. A randomized phase III study evaluating pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus capecitabine (CAP) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): Results of the PELICAN study. *J Clin Oncol* 28(15 suppl):abstr 1022, 2010
33. Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, Kahan Z, Greil R, Beslija S, Stemmer SM, Kaufman

- B, Zvirbule Z, Steger GG, Melichar B, Pienkowski T, Sirbu D, Messinger D, Zielinski C; Central European Cooperative Oncology Group. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol* 14(2):125–33, 2013
34. Nozawa K, Shimizu C, Kakimoto M, Mizota Y, Yamamoto S, Takahashi Y, Ito A, Izumi H, Fujiwara Y. Quantitative assessment of appearance changes and related distress in cancer patients. *Psychooncology* 22:2140–7, 2013
35. Watanabe T, Sano M, Takashima S, Kitaya T, Tokuda Y, Yoshimoto M, Kohno N, Nakagami K, Iwata H, Shimozuma K, Sonoo H, Tsuda H, Sakamoto G, Ohashi Y. Oral uracil and tegafur compared with classic cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil as postoperative chemotherapy in patients with node-negative, high-risk breast cancer: National Surgical Adjuvant Study for Breast Cancer 01 Trial. *J Clin Oncol* 27:1368–74, 2009