

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	吉 岡 弘 鎮
論文題目	Efficacy and safety analysis according to histology for S-1 in combination with carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: updated results of the West Japan Oncology Group LETS study (未治療進行非小細胞肺癌患者に対する S-1 とカルボプラチンの併用療法の有効性と安全性の組織型別解析: 西日本がん研究機構 LETS 試験の最新結果)		
(論文内容の要旨)			
背景：未治療進行非小細胞肺癌を対象とした多施設共同無作為化第Ⅲ相試験 LETS (Lung Cancer Evaluation of TS-1) 試験の中間解析の結果、カルボプラチン+S-1 併用療法(CBDCA/S-1)がカルボプラチン+パクリタキセル併用療法(CBDCA/PTX)に対して全生存期間において非劣性であることが証明された。本論文では、LETS 試験で当初から計画されていた 2 年間の追跡期間を終了し十分なイベント数が生じた段階での最新の生存データを用いて有効性の検討を行った。さらに近年、進行非小細胞肺癌の化学療法レジメンの選択において重要な因子の一つとされる組織型（扁平上皮癌(SCC)と非扁平上皮癌(non-SCC)) 別の有効性と安全性のサブグループ解析を行った。 対象と方法：対象は、臨床病期がステージⅢB もしくはⅣ期の組織学的に確認された非小細胞肺癌の患者で、年齢が 20-74 歳、PS が 0-1、臓器機能が保持された化学療法歴がない症例とした。患者は 1：1 の割合で CBDCA/S-1 群と CBDCA/PTX 群に無作為に割り付けられた。CBDCA/S-1 群では、CBDCA を AUC=5 で 1 日目に点滴し、S-1 は 80mg/m²/day を 1 日目から 14 日間連続で朝夕 2 回に分けて経口投与した。これらの治療を 3 週間毎に最大 6 コースまで繰り返した。また CBDCA/PTX 群では、CBDCA は AUC=6、PTX は 200mg/m²でそれぞれ 1 日目に点滴し、3 週間毎に最大 6 コースまで治療を繰り返した。主要評価項目は全生存期間、副次的評価項目は腫瘍縮小効果、安全性、QOL、及び無増悪生存期間であった。 結果：合計 564 例の患者が登録され、CBDCA/S-1 群と CBDCA/PTX 群にそれぞれ 282 例が割り付けられた。今回の解析時点での追跡期間中央値は 33.4 ヶ月であり、合計 446 例にイベント(死亡)が生じていた。生存期間中央値は CBDCA/S-1 群で 15.2 ヶ月、CBDCA/PTX 群で 13.1 ヶ月（ハザード比 0.956、95%信頼区間 0.973-1.151）であり、中間解析と同様に生存における CBDCA/S-1 群の CBDCA/PTX 群に対する非劣性が確認された。564 例のうち、114 例が SCC(CBDCA/S-1 55 例、CBDCA/PTX 59 例)、450 例が non-SCC(CBDCA/S-1 227 例、CBDCA/PTX 223 例)であり、患者背景は各組織型の治療群間でよくバランスがとれていた。組織型別の生存期間中央値は、SCC では CBDCA/S-1 群が 14.0 ヶ月、CBDCA/PTX 群が 10.6 ヶ月（ハザード比 0.713、95%信頼区間 0.476-1.068）であり、CBDCA/S-1 群において CBDCA/PTX 群と比較して生存期間が延長する傾向が見られた。一方、non-SCC では CBDCA/S-1 群が 15.5 ヶ月、CBDCA/PTX 群が 13.9 ヶ月（ハザード比 1.060、95%信頼区間 0.859-1.308）であった。安全性の解析では、Grade 3/4 の有害事象において、組織型によらず CBDCA/S-1 群は CBDCA/PTX 群と比べて血小板減少の頻度が高かったが、白血球減少、好中球減少、および発熱性好中球減少症の頻度は低かった。 結論：本結果により進行非小細胞肺癌患者における CBDCA/S-1 の組織型を問わない有効性と安全性が確立された。特に SCC 患者における有望な生存延長効果から考えると、CBDCA/S-1 は組織型が SCC の進行非小細胞肺癌患者の初回治療の選択肢の一つとすべきであろう。			

(論文内容の要旨)			
進行非小細胞肺癌患者を対象としたカルボプラチン+S-1 併用療法(Cb/S-1)とカルボプラチン+パクリタキセル併用療法(Cb/PTX)の第Ⅲ相比較試験である LETS 試験について、組織型別(扁平上皮癌(SCC)と非扁平上皮癌(non-SCC))に探索的解析を行った。			
対象は 20-74 歳、PS0-1、臓器機能が保たれたⅢB/Ⅳ期の未治療非小細胞肺癌患者で両群に無作為に各々 282 例が割り付けられた。生存期間中央値(MST)は Cb/S-1 で 15.2 ヶ月、Cb/PTX で 13.1 ヶ月（ハザード比(HR)0.956）で、全生存期間(OS)における Cb/S-1 の Cb/PTX に対する非劣性が証明された。組織型別の解析（SCC 114 例、Non-SCC 450 例）では、MST は、SCC では Cb/S-1 が 14.0 ヶ月、Cb/PTX が 10.6 ヶ月（HR 0.713、95%信頼区間 0.476-1.068）で、Cb/S-1 は Cb/PTX と比べて OS が延長する傾向が見られた。一方、non-SCC では Cb/S-1 が 15.5 ヶ月、Cb/PTX が 13.9 ヶ月（HR 1.060）と同等であった。			
Cb/S-1 の有効性と安全性が確認された。また、Cb/S-1 は Cb/PTX に比し扁平上皮癌において OS が良好な傾向を認めた。			
以上の研究は組織型による個別化治療の開発に貢献し、進行非小細胞肺癌における化学療法の発展に寄与するところが多い。			
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 12 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			