

審査の結果の要旨

氏名 向井博文

本研究は、HER2 陰性転移・再発乳がんのうち転移・再発の診断以降は化学療法を受けておらず、ECOG PS が 0 または 1 の non-life threatening な状態の患者を対象として実施したランダム化比較第三相試験である。対象患者をタキサン系薬剤を投与する群（タキサン群）または TS1 を投与する群（TS1 群）にランダムに割り付け、タキサン群では、ドセタキセル 60-75mg/m² を 3 または 4 週毎に投与、パクリタキセル 175mg/m² を 3 または 4 週毎に投与、パクリタキセル 80-100mg/m² を 3 週連続毎週投与・1 週休薬のいずれかを、医師の裁量により選択し、増悪（PD）または 6 サイクルまで繰り返した。TS1 群では、患者の体表面積に合わせて 1 回 40-60mg/m² を 1 日 2 回、28 日間投与し、14 日間休薬するスケジュールで、PD または 4 サイクルまで繰り返した。研究の目的は、転移・再発乳がんに対する 1 次化学療法として、タキサン系薬剤に対して TS1 が全生存期間（OS）で劣っていないこと（非劣性）を検証することである。副次的評価項目は健康関連 QOL（HRQOL）、治療成功期間（TTF）、無増悪生存期間（PFS）、有害事象においた。

その結果、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）であり、TS1 のタキサン系薬剤に対する非劣性が証明された。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（ $p = 0.022$ ）。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（ $p = 0.15$ ）。

有害事象は、全体として TS1 はタキサン系薬剤よりも軽度であった。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。

HRQOL の評価は、EORTC QLQ C-30 と EQ-5D（EuroQol 5 Dimension）を用いて行った。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（ $p = 0.04$ ）。

機能尺度の評価では、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（ $p < 0.01$ ））。

症状尺度の評価では、TS1 群はタキサン群と比べて、経済的困窮（ $p < 0.01$ ）と疼痛（ $p = 0.04$ ）で有意に改善していた。その他の症状尺度では、両群間に有意差はなかった。

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。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 よりも多かった。

QOL の包括的尺度の 1 つである EQ-5D 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（ $p = 0.04$ ）。

当研究の結果から、日本人の HER2 陰性の転移・再発乳癌の 1 次化学療法として、TS1 が新たな治療選択肢になり、今後の診療に重要な影響を与えるものと考えられ、学位の授与に値するものと判断する。