

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	竹 内 円 雅
主 論 文 題 名				
Meta-Enrichment Analyses to Identify Advanced Gastric Cancer Patients Who Achieve a Higher Response to S-1/Cisplatin (メタエンリッチメント解析によるS-1/Cisplatin に有効性のある進行胃癌患者層の差別化)				
(内 容 の 要 旨)				
FLAGS (First-Line Advanced Gastric Cancer Study) 試験 とDIGEST (Diffuse Gastric and Esophagogastric Junction Cancer S-1 trial) 試験 は、進 行 胃 癌 患 者 を 対 象 に Cisplatin+TS-1 (CS) 療法とCisplatin+5-FU (CF) 療法を比較したグローバル第三相試験であり、主要評価項目の全生存期間において統計的有意差は認められなかった。しかし5-FU投与群では、薬剤による副作用の発現確率が、TS-1群より高いことが確認されている。エンリッチメント解析法は米国食品・医薬品局がガイドラインを発表している解析法で、より反応性のよい患者を選ぶことによりエフェクトサイズを大きくし、治療の効果が期待できる患者層同定により少ない患者数で試験ができるようにする統計解析手法である。 本研究は、エンリッチメント解析法をFLAGS・DIGEST試験に適用しCS療法が有効な患者層を特定することを目的とした。解析対象はFLAGS (n=1019) とDIGEST (n=346) 試験を統合し欠損値のデータを除いた1365人である。解析において採択した因子は、ECOG performance status (PS)、腫瘍分類、肝転移、肺転移、未分化型、年齢、性別、アルブミン、原発腫瘍、好中球・リンパ比 (NLR) で、サブグループ解析の多重比較を回避するためにCox Two Lassoモデルで解析し、患者毎にスコアを計算し、高スコア群をCS療法有効の患者として特定した。約50%の患者のスコアがエンリッチメント群 に当てはまり計683人がCS有効群と示された。そこで、683人の背景因子をマッピングし、集団の特異性を差別化したところ、PS=1、転移二箇所以上、低NLRの患者層においてCS療法が有効であることが明らかになった。 エンリッチメント群の平均生存期間は、CS 241日、CF 210日で、ハザード比は0.776 (95% CI 0.658, 0.915) であった。以上により、CS療法に良く反応するエンリッチメント群が同定された。一方、非エンリッチメント群は、平均生存期間がCS療法265日、CF療法252日で、ハザード比は1.087 (95% CI 0.920,1.284) で生存曲線にはCS療法群とCF療法群で大きな差異はないものの、有害事象はCS療法群が少なく、CS療法が有利である可能性があった。本研究の結果は、臨床試験における適切な対象集団選定の必要性を示すものと考えられる。				