



Title	プラチナ不耐・抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌におけるS-1/セツキシマブ併用療法の有効性と安全性を検討する多施設前向き臨床研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	田口, 純
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14076号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78025
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2541
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Jun_Taguchi_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 田口 純

審査担当者 主査 准教授 志 賀 哲
副査 教 授 山 下 啓 子
副査 教 授 真 部 淳
副査 教 授 近 藤 亨

学 位 論 文 題 名

プラチナ不耐・抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌における S-1/セツキシマブ併用療法の有効性と安全性を検討する多施設前向き臨床研究

(A multicenter prospective clinical study on the safety and efficacy of combination treatment with S-1/cetuximab in patients with platinum-intolerant/refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck)

申請者は、プラチナ不適の再発・転移頭頸部扁平上皮癌における新規レジメンである S-1/セツキシマブ併用療法の有効性・安全性を検討する多施設前向き第Ⅱ相試験を行った。登録症例数が予定症例数に到達せず、主要評価項目に対する有効性は確認出来なかったものの、奏効率は 43%、無増悪生存期間中央値は 5.7 ヶ月、全生存期間中央値は 13.7 ヶ月と報告した。この結果はプラチナ製剤を使用した過去の報告と比較しても良好な結果を示していること、また有害事象について重篤なものはなく、安全に施行できることも示唆された。

審査会では学位論文内容の発表後、以下の質疑応答があった。

副査の山下啓子教授より、分子標的薬であるセツキシマブの効果予測バイオマーカーに関する質問があり、頭頸部癌においては効果予測バイオマーカーとなるような遺伝子変異等は認められてはいないが、セツキシマブによる皮疹の発現頻度が高い方が治療効果が高いとの報告があると回答した。また、セツキシマブの細胞内シグナルについての質問があり、頭頸部癌では、大腸癌における RAS 遺伝子変異の様な報告はないことを説明した。また、本研究が目標症例数に到達しなかった理由について質問があり、同時期に頭頸部癌に対する治験が多く行われ、症例集積に影響を与えたこと等を回答した。

副査の真部淳教授からは、プラチナ不適の内訳でプラチナ製剤が使用困難な症例とプラチナ抵抗性が含まれており、全体での評価で各々の集団の差が確認できないとの指摘があった。申請者は、本研究の途中からプロトコル改訂を行いプラチナ抵抗性を追加した

経緯やプラチナ抵抗性集団のみでの有効性の評価を行っている事を回答した。さらに、対象とした集団を明確にするために、学位論文表題の「プラチナ不適」部分を「プラチナ不耐・抵抗性」と修正した。また、本研究結果における主要評価項目の統計学的な解釈につき質問があり、申請者は、目標症例数に到達していないため、統計学的な解析は出来なかったことを回答した。

副査の近藤亨教授からは、S-1の作用機序や副作用の詳細、さらにはセツキシマブとの併用による抗腫瘍効果の増強の理由について基礎的な観点からの質問があり、申請者は、S-1はテガフル、ギメラシル、オテラシルを配合した薬剤で、テガフルの代謝経路はThymidylate Synthase (TS) 活性の阻害によるDNA合成障害であると回答した。また、ギメラシルが5FUの分解酵素を阻害することで有効性を高めること、オテラシルが5FUの消化管組織での活性化を阻害し消化器毒性を軽減することがS-1の特徴であると回答した。さらに申請者は、S-1とセツキシマブの併用において抗腫瘍効果が増強することが基礎実験で確認された理由の一つとして、セツキシマブはTSの発現低下を誘導することも報告されており、TSの活性を阻害するS-1との併用により抗腫瘍効果が増強されると回答した。

主査の志賀哲准教授より、本研究の対象と方法についての詳細な確認の質問があり、それに対し申請者は、プロトコール治療中止基準に該当しない限りは継続して治療を行うことや、画像評価の時期などについて具体的に回答した。また、S-1単剤と比較した本研究での併用療法での上乗せ効果や有害事象について質問があり、頭頸部癌に対するS-1単剤の有効性や安全性を検証した臨床試験のデータに基づいて本研究の結果の優れている点を回答した。最後に、本研究を今後どのように実臨床に適用していくかとの質問があり、申請者は、安全性については確認できたため、今後S-1/セツキシマブ併用療法の実臨床でのデータを蓄積していくための適切な方法について検討中であると回答した。

本研究はプラチナ不耐・抵抗性の再発・転移頭頸部扁平上皮癌におけるS-1/セツキシマブ併用療法の有効性と安全性を検討した最初の前向き研究であり、今後の頭頸部癌治療において有用なデータとなることが期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。