

【30】

氏 名	池 田 直 哉
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第826号
学位授与の日付	令和4年10月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Carboplatin plus nab-paclitaxel for recurrent small cell lung cancer: A phase II study （再発小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ナブパクリタキセル併用療法第2相試験）
論文審査委員	（主査）教授 千 田 雅 之 （副査）教授 三 谷 絹 子 教授 藤 田 朋 子

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

小細胞肺癌は肺癌全体の15%を占めており、急速な進行と広範囲に転移することが特徴である。再発小細胞肺癌に対する2次治療はプラチナ製剤+エトポシド（Etoposide：ETP）の再投与、アムルビシン（Amrubicin：AMR）、トポテカン、イリノテカン（Irinotecan：CPT-11）等が用いられるが、有効性及び治療選択肢は限られており、さらなる有効な薬剤が必要である。

【目 的】

再発小細胞肺癌に対してパクリタキセル（Paclitaxel：PTX）単剤、またはカルボプラチンとの併用療法を行うことで25-29%の奏効割合が報告されている。ナブパクリタキセルはアルブミン結合PTXをナノ粒子化したもので、PTXと比較して腫瘍内への集積性が高く、点滴時間が短縮され、過敏反応のリスク低減が期待される。また末梢性神経障害や発熱性好中球減少を軽減出来る可能性がある。

本研究の目的は、再発小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ナブパクリタキセル併用療法の有効性と安全性を評価することとした。

【対象と方法】

病理学的に小細胞肺癌と診断され、プラチナ製剤、ETP、CPT-11、AMRを含む標準化学療法が無効な患者を対象とした。その他の適格基準は、年齢20歳以上76歳未満、ECOG performance status 0-2、測定可能病変があり、適切な臓器機能を有し、3ヶ月以上の生存が期待でき、本試験への参加に対して患者本人よりインフォームド・コンセントが取得されていることとした。間質性肺炎の合

併は許容された。研究計画書は獨協医科大学病院の倫理審査委員会で承認された（26063 at Dokkyo Medical University Hospital）。

対象患者にナブパクリタキセル100 mg/m²を週に1回（第1、8、15日目）、カルボプラチン 濃度時間曲線下面積（area under concentration curve : AUC）5 mg/ml/minを第1日目に点滴投与し、3週ごとに繰り返した。

腫瘍評価としてCTを6 ± 2週毎に行い、固形腫瘍効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors : RECIST）v1.1を用いて奏効を評価した。

主要評価項目は奏効割合とした。副次的評価項目は病勢コントロール割合、有害事象、無増悪生存期間、生存期間とした。無増悪生存期間は、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、早い方までの期間とした。生存期間は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とした。有害事象は、有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）version 4.0を用いて評価した。

【結 果】

2014年9月から2019年9月までの間に国内2施設から21人の患者が試験に登録された。全例が適格であった。年齢の中央値は70歳（範囲：54-85歳）、男性が18人（85.7 %）、進展型20人、前治療最終投与から増悪までの期間中央値は22日（範囲：7-84日）で、全例がrefractory relapseであった。

間質性肺炎の合併が12人（57.1 %）で、通常型間質性肺炎（Usual Interstitial Pneumonia : UIP）が4人、非通常型間質性肺炎（non-Usual Interstitial Pneumonia : non-UIP）が8人であった。前治療レジメン数が1の症例が9人あり、8人が間質性肺炎を合併していた。間質性肺炎を合併した残りの4人は前治療レジメン数2が3人、8が1人であった。

有効性の評価は、完全奏効0人（0%）、部分奏効4人（19.0%）、病状安定6人（28.6%）、進行10人（47.6%）、評価不能1人（4.8%）だった。奏効割合は19.1%（95%信頼区間：9.30-33.13）であった。95%信頼区間の下限値9.3%は閾値の10%を下回っており、主要評価項目は達成されなかった。病勢コントロール割合は47.6%（95%信頼区間：33.34-62.21）であった。前治療レジメン数が1の9人では奏効割合が22.2%、2の7人では奏効割合が28.6%、3以上の5人では奏効割合0%であった。

安全性の評価ではグレード3-4の血液毒性を18人（85.7%）に認め、グレード3-4の好中球減少を11人（52.4%）に認めた。グレード3-4の非血液毒性を7人（33.3%）に認めた。間質性肺炎を合併した12人のうちUIP 4人中1人、non-UIP 8人中1人の合計2人（17%）に間質性肺炎の増悪を認め、前者はグレード2、後者は死亡に至った。4人の患者が有害事象のため治療を中止した（間質性肺炎の増悪2人、しびれ1人、MDSの合併1人）。治療関連死を1人（4.8%）に認め、間質性肺炎の増悪が原因であった。

21人全員において無増悪生存期間、および生存期間のイベントを観察され、無増悪生存期間中央値は2.5ヶ月（95%信頼区間：1.465-3.429）、生存期間中央値は5.1ヶ月（95%信頼区間：2.096-8.089）であった。

【考 察】

この研究は再発小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ナブパクリタキセル併用療法の前向き臨床試験である。奏効割合は19.1%（95%信頼区間：9.30-33.13）であり、主要評価項目は達成されなかった。

本試験では、前治療レジメン数が2以上の患者が57.1%占めていたこと、全員が前治療終了から90日以内に増悪したrefractory relapseであったことから、奏効割合が低くなったと考えられる。

間質性肺炎を合併した12人のうち、2人が急性増悪をきたし、1人は治療関連死に至った。残りの10人では、間質性肺炎の増悪はなく安全に使用することが出来た。UIP合併4人中1人とnon-UIP合併8人中1人に間質性肺炎の増悪を認めた。UIPとnon-UIPでは増悪の頻度に有意な差は認めなかったものの、サンプルサイズが小さく正確な評価は困難であった。

本研究ではグレード3-4の好中球減少は11人(52.4%)と多く認めたが、発熱性好中球減少に至った患者はいなかった。ナブパクリタキセルは第1、8、15日目に分割投与するため、経過中に骨髄抑制を認めた場合には第8日目または第15日目のナブパクリタキセル投与を中止する選択が可能であり、患者の状況に合わせて投与調整が可能であるため、比較的安全に使用可能な薬剤と考えられた。

【結 論】

本研究は主要評価項目を達成出来なかったが、カルボプラチン+ナブパクリタキセル併用療法は間質性肺炎合併患者において安全に使用出来ると考えられる。間質性肺炎を合併する再発小細胞肺癌に対するレジメンのさらなる検討が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

再発小細胞肺癌に対する2次治療はプラチナ製剤+エトポシド(Etoposide:ETP)の再投与、アムルビシン(Amrubicin:AMR)、トポテカン、イリノテカン(Irinotecan:CPT-11)等が用いられるが、有効性及び治療選択肢は限られており、さらなる有効な薬剤が必要である。再発小細胞肺癌に対してパクリタキセル(Paclitaxel:PTX)単剤、またはカルボプラチンとの併用療法を行うことで25-29%の奏効割合が報告されている。ナブパクリタキセルはアルブミン結合PTXをナノ粒子化したもので、PTXと比較して腫瘍内への集積性が高く、点滴時間が短縮され、過敏反応のリスク低減が期待される。また末梢神経障害や発熱性好中球減少を軽減出来る可能性がある。

申請論文では、再発小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ナブパクリタキセル併用療法の有効性と安全性を評価した。プラチナ製剤、ETP、CPT-11、AMRを含む標準化学療法が無効で、20歳以上76歳未満の対象患者にナブパクリタキセル100 mg/m²を週に1回(第1、8、15日目)、カルボプラチン濃度時間曲線下面積(area under concentration curve:AUC)5 mg/ml/minを第1日目に点滴投与し、3週ごとに繰り返した。21人の患者が試験に登録された。主要評価項目の奏効割合は19.1%(95%信頼区間:9.30-33.13)であった。95%信頼区間の下限値9.3%は閾値の10%を下回っており、主要評価項目は達成されなかった。前治療レジメン数が2以上の患者が57.1%占めていたこと、全員が前治療終了から90日以内に増悪したrefractory relapseであったことから、奏効割合が低くなったと考察している。安全性の評価ではグレード3-4の血液毒性を18人(85.7%)に認め、グレード3-4の好中球減少を11人(52.4%)に認めたが発熱性好中球減少に至った患者はいなかった。ナブパクリタキセルは第1、8、15日目に分割投与するため、経過中に骨髄抑制を認めた場合には第8日目または第15日目のナブ

パクリタキセル投与を中止する選択や、患者の状況に合わせて投与調整が可能である点において忍容性があることを示した。間質性肺炎を合併した12人のうち2人（17%）に間質性肺炎の増悪を認め、1人（4.8%）は死亡に至った。残りの10人では増悪を認めず、間質性肺炎合併例において高い忍容性を示した。今回の試験において、主要評価項目の奏効割合は達成されなかったものの、骨髄抑制合併時や、間質性肺炎合併症例においても比較的安全に投与することが可能であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、再発小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ナブパクリタキセル併用療法の有効性と安全性を評価するために、適切な対象群の設定の下、客観的な解析が行われている。本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

間質性肺炎の合併症例では化学療法に伴う肺臓炎のリスクが高いため、間質性肺炎合併再発小細胞肺癌では治療選択肢が限られている。今回の研究では間質性肺炎合併の小細胞肺癌において比較的安全に使用することが出来た。また骨髄抑制を多く認めたものの、第15日目投与を必要に応じて中止したことで発熱性好中球減少を認めなかった。治療選択肢が制限される間質性肺炎合併小細胞肺癌や骨髄抑制の合併に対しても高い忍容性がある治療方法だと考えられ、本研究は新奇性、独創性に優れた研究と評価出来る。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、確立された統計解析を用いて、有効性と安全性を評価した。導かれた結論は、論理的に矛盾するものではなく、再発小細胞肺癌に対する治療や間質性肺炎合併症例に対する治療の知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、これまで評価されていなかった、再発小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ナブパクリタキセル併用療法の有効性と安全性を評価した。主要評価項目の奏効割合は達成しなかったが、間質性肺炎合併再発小細胞肺癌における治療として実地臨床で使用されるようになれば、治療選択肢の幅が増えることになり、大変意義深い研究と評価出来る。

【申請者の研究能力】

申請者は、再発小細胞肺癌患者への抗癌剤治療の背景を理解し、この計画を立案した後に、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。得られた結果についても実地臨床で応用するための考察を加えており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Thoracic Cancer
(13 : 1342-1348, 2022)