

【36】

氏 名	曾 田 紗 世
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第801号
学位授与の日付	令和2年10月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Phase I trial of pemetrexed in combination with carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (進行非小細胞肺癌の高齢患者におけるCBDCA+PEM併用療法及びPEM維持療法の第I相臨床試験)
論文審査委員	(主査) 教授 千 田 雅 之 (副査) 教授 藤 田 朋 恵 教授 三 谷 絹 子

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

肺癌治療において、本邦では2009年にペメトレキセドが承認されて以来、進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者への標準治療として、プラチナ製剤とペメトレキセドによる併用療法が確立された。しかしながら、この併用療法は75歳未満の患者では推奨されているものの、高齢者への治療選択としての安全性は証明されていない。

【目 的】

進行非扁平上皮非小細胞肺癌の高齢患者において、カルボプラチンとペメトレキセドの併用療法の安全性について有害事象の発現を指標として検討し、最大耐容量と推奨投与量を決定する。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院治験審査委員会（C-229-01）において承認され、全ての患者よりインフォームドコンセントを取得している。

70歳以上の根治治療不能の病期分類ⅢB、Ⅳ期の進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした。非小細胞肺癌かつ非扁平上皮癌であることが病理学的に証明され、測定可能病変を有し、一般状態（performance status：PS）が0～1で前治療歴のない、主要臓器の機能が十分に保持され、12週以上の生存が期待できるものを対象とした。

ペメトレキセドの投与量は500mg/m²に固定し、カルボプラチンの投与量をレベル0では濃度時間

曲線下面積（area under concentration curve：AUC）4mg/ml/minと設定し、レベル1をAUC5mg/ml/min、レベル2をAUC6mg/ml/minとし、カルバートの式より計算した。レベル1から開始し、用量増減試験を行った。最初にレベル1に3例登録し、最初の治療サイクルで3例とも用量制限毒性が認められなければ、次のレベル2に移行しカルボプラチンの投与量は増量される。3例中1例で用量制限毒性が認められた場合、同じレベルにもう3例追加する。用量制限毒性の発現を3例中2例以上もしくは、3例追加後の6例中2例以上で認めた場合はレベル0に移行する。用量制限毒性が6例中1例以下の場合にはレベル1から2へ移行する。レベル2では6例を登録し、2例以上用量制限毒性を認めた場合には、レベル2の投与量を最大耐容量とし、6例中1例以下の場合にはレベル2の投与量を推奨投与量とする。レベル0へ移行した場合は、そこで6例が登録され、用量制限毒性が2例以上みられた場合は、試験は中止とする。もし用量制限毒性が1例以下であった場合にはレベル0を推奨投与量とする。

用量制限毒性は、グレード4の好中球減少、発熱性好中球減少、血小板輸血を要するグレード4の血小板減少、悪心・嘔吐・食思不振・倦怠感・脱毛を除くグレード3以上の非血液毒性、次コースの開始が29日以上延期した場合、と定義した。

カルボプラチン、ペメトレキセド併用療法は4サイクル行われ、4サイクル後病勢の進行がない場合には次いでペメトレキセド単剤での維持療法を行い、病勢進行もしくは許容できない副作用が出現するまで継続した。各症例においてPS、身体的評価、臨床所見、画像評価を行った。腫瘍縮小効果の評価は固形腫瘍のガイドラインに基づいて、奏効率を算出した。無増悪生存期間は試験登録から病勢進行もしくは患者死亡のどちらか早い日までの期間、全生存期間は登録からあらゆる原因による死亡日までの期間とした。

無増悪生存期間、全生存期間については、Kaplan-Meier法を使用し評価した。

【結 果】

2007年7月から2011年9月までの期間で13例が登録された。

レベル1には3例が登録され、用量制限毒性の発現は認められなかった。次いでレベル2に登録された3例のうち2例でグレード4の血小板減少が認められ、用量制限毒性となった。その結果、レベル2が最大耐容量となった。推奨投与量はペメトレキセド500mg/m²とカルボプラチンAUC5（レベル1）と決定した。その後さらに推奨投与量で7例登録されたが、用量制限毒性は認められなかった。

13例中9例が併用療法の4サイクルを終え、5例がペメトレキセド維持療法へ移行している。腫瘍縮小効果については6例で部分奏功、6例が病勢安定、1例は評価不能であった。奏効率46.2%、病勢制御割合は92.3%であった。無増悪生存期間の中央値は134日（95%信頼区間；95-231日）、全生存期間の中央値は346日（95%信頼区間；151-549日）であった。

【考 察】

これまで進行非小細胞肺癌の高齢者患者に対する比較試験がいくつか行われてきた。単剤治療よりも併用療法が有意に生存期間を延長した結果がでていますが、併用療法における治療関連死が、単剤治療と比較して多く、その潜在的な致死毒性が問題となっていた。日本人は欧州や北米の患者と同一

の投与量を使用すると高い副作用発現率を認めることが多く、日本人の高齢患者において、1次治療で使用する併用療法の忍容性を明らかにすることが必要であった。

今回の第I相臨床試験ではサンプルサイズは小さいものであったが、奏効率46.2%、無増悪生存期間中央値4.5ヶ月と良好な抗腫瘍効果を認めている。直接比較ではないものの、本邦で行われた高齢者非小細胞肺癌を対象とした他の臨床試験と比較して、ペメトレキセドとカルボプラチンによる併用療法の結果は劣らないものといえる。

毒性に関して、ペメトレキセドは他の抗がん剤と比較して副作用が少なく、高齢者において高い忍容性を示したことから治療選択肢のひとつと考え得る。

しかし高齢患者への治療計画には議論の余地があり、各個人にあった評価が必要とされる。単に年齢やPSだけで治療を選択することは難しく、総合的な判断が必要とされる。

実臨床においては、この併用療法のさらなる評価が必要であり、その可能性の強化につなげたいと考える。

【結 論】

進行非扁平上皮非小細胞肺癌の高齢患者におけるペメトレキセド500mg/m²とカルボプラチンAUC5の併用療法及びペメトレキセドによる維持療法は重篤な副作用の発現を認めず、認容可能であり、その抗腫瘍効果も期待できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

肺癌治療において、進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対する標準治療として、プラチナ製剤とペメトレキセドによる併用療法が確立されているが、この併用療法は75歳未満の患者では推奨されているものの、高齢者への治療選択としての安全性は証明されていない。

申請論文では、70歳以上の高齢患者において、カルボプラチンとペメトレキセドの併用療法の安全性について有害事象の発現を指標として検討し、最大耐容量と推奨投与量を検討した。ペメトレキセドの投与量を500mg/m²に固定し、カルボプラチンの投与量をレベル0では濃度時間曲線下面積(area under concentration curve : AUC) 4mg/ml/minと設定し、レベル1をAUC5mg/ml/min、レベル2をAUC6mg/ml/minとし、カルバートの式より計算した。試験はレベル1から開始し、最初の1コース目において用量制限毒性を評価し、用量増減試験を行った。13例が登録され、推奨投与量はペメトレキセド500mg/m²、カルボプラチンAUC5（レベル1）と決定された。腫瘍縮小効果は、奏効割合46.2%、病勢制御割合92.3%であった。有害事象として、グレード3-4の好中球減少を50%に認めしたが、発熱はなく、dose intensityは80%程であり、高齢者において高い忍容性を示した。しかし高齢患者への治療計画を単に年齢やPSだけで選択することは難しく、総合的な判断が必要であると指摘している。今回の試験において、高齢者へのカルボプラチンとペメトレキセドの併用療法の推奨投与量の決定に至ったことは、今後の高齢者肺癌治療の選択肢の一つになり得るとして有用な試験であったと結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、最大耐容量、推奨投与量を決定するために、標準的に用いられる用量増減法を用いて決定している。また個々の症例において、その後の治療経過、有害事象の有無、治療効果の観察も行っており、適切な対象群の設定と客観的な解析を行っており、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】

プラチナ製剤とペメトレキセドによる併用療法は75歳未満の患者では推奨されているものの、高齢者への治療選択としての安全性は証明されていない。申請論文では高齢者を対象とした場合の推奨投与量の決定がなされており、その抗腫瘍効果、有害事象も併せて評価され、高い忍容性があることを示している。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定と、結果解析を行い、高齢患者に対するカルボプラチンとペメトレキセドの併用療法の推奨投与量を決定している。実地臨床においてはこれ以外にも治療選択の際には包括的な評価が必要であることも指摘しているが、今回決定された推奨投与量が治療選択の一つになるという結論は、忍容性の面から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、これまで安全性が評価されていなかった、カルボプラチンとペメトレキセド併用療法の高齢患者への推奨投与量を決定し、これからの高齢肺癌患者への治療選択の一つとなりうることを明らかにしている。この結果が実地臨床で反映されるようになれば、近年増えている高齢肺癌患者への治療選択の幅が増えることになり、大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、肺癌患者への抗がん剤治療の背景、特に高齢患者への治療変遷を理解し、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）

Dokkyo Journal of Medical Sciences

(46 : 113-123, 2019)