

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | 渡邊 一孝   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（医学）  |
| 学位記番号      | 医工博乙 第61号   |
| 学位授与年月日    | 平成25年9月26日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第2項該当  |
| 専攻名        | 博士課程医学領域  |
| 学位論文題名     | Gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase I / II study of 28-day schedule<br>進行性非小細胞肺癌に対するゲムシタビンとカルボプラチンの28日スケジュールによる併用療法；臨床第I/II相試験 |
| 論文審査委員     | 委員長 教授 桐戸 敬太<br>委員 准教授 佐藤 公<br>委員 講師 篠崎 陽一  |

## 学位論文内容の要旨

### （研究の目的）

進行期の非小細胞肺癌（NSCLC）では、Performance status（ECOG）0～2の全身状態の良い患者の場合、プラチナ製剤を含む2剤併用療法が標準治療である。この治療は症状を緩和しQOLを改善し、生存を延長することが知られている。いくつかの併用療法のうちカルボプラチン（CBDCA）とゲムシタビン（GEM）の併用は代表的なレジメンの一つである。一般的な21日毎のサイクルではCBDCAは1日目に、GEMは1日目と8日目に投与されるが、しばしば血液毒性が著明である。その血液毒性を少なくするためにいくつかの他のスケジュールが提案されている。21日毎のサイクルの検討では、CBDCAを8日目に投与しても血液毒性は変わらない事が報告されている。他方、28日毎のサイクルではCBDCAの投与日を1日目より8日目に変更したスケジュールは有用であるように思えるが、今まであまり検討されていなかった。そこで私たちは多施設共同研究にてGEMを固定量で1日目と8日目に投与し、CBDCAを8日目に投与する28日毎のサイクルの臨床第I/II相試験を行った。

### （対象と方法）

対象は病理学的診断の得られた臨床病期III/IV期のNSCLC初回治療症例とした。28日毎のサイクルで、GEMを1日目と8日目に1,000mg/m<sup>2</sup>を30分で投与し、CBDCAを8日目に60分以上かけて投与した。CBDCAの投与量はカルバートの式（投与量=AUC x (GFR+25)）にて計算した。GFRはコッククロフトの式にて計算した。

第Ⅰ相試験では、CBDCAの投与量をAUC4（レベル1）、AUC5（レベル2）、AUC6（レベル3）に漸増した。各レベルに3人ずつ投与し1人もしくは2人に定義された用量制限毒性(DLT)が認められた場合、更に3人の患者を同じレベルで投与し、計6人の患者の中でDLTを示した患者が2人以内であれば、そのレベルは終了し次のレベルで試験を行った。もし3人以上にDLTがみられれば試験は中止しそのレベルを最大耐用量とし、その前の用量を推奨用量と定義した。

第Ⅱ相試験では、第Ⅰ相試験で決定された推奨用量を用いて有効性と安全性を検討した。このレジメンを2コース繰り返した後、効果判定を行った。一次エンドポイントは抗腫瘍効果と毒性とし、二次エンドポイントは生存期間とした。1コース目は全員入院で治療し、2コース目は外来治療を基本とした。

#### （結果）

第Ⅰ相試験においてレベル1でグレード4の血小板減少が起きたが、血小板輸血は行わず回復した。このレベルであと3人の参加者を追加する予定であったが、更なる2人の検討でDLTは出現しなかったため、このレベルはクリアされたと考えられた。レベル2では2人にグレード3の好中球減少と1人にグレード3の血小板減少がみられた。レベル3では2人のグレード2の好中球減少と1人のグレード2の血小板減少がみられた。これらの好中球減少にはG-CSF製剤を3日間ずつ使用した。非血液毒性は吐き気が8人に、食欲低下は5人に、肝酵素上昇は3人にみられた。すべての非血液毒性はグレード2以下であった。したがって最大耐用量まで達成しなかったため、CBDCAの推奨用量はAUC6と決定した。

引き続き行われた第Ⅱ相試験では27人が治療され、治療成績はCR0例、PR9例（33.3%）、SD16例（59.3%）PD2例（7.4%）であり、奏効率33.3%、病勢コントロール率は92.6%であった。 Kaplan-Meierによる生存期間中央値は54.0週であった。多くみられた血液毒性は、54コース中18コース（33.3%）にグレード3/4の好中球減少がみられ、12コース（22.2%）にグレード3の血小板減少がみられ、グレード4の血小板減少は見られなかった。また非血液毒性では6コース（11.1%）にグレード3/4の吐き気と食欲低下がみられた。

#### （考察）

GEMとCBDCAの併用療法の開発の初期段階では28日毎のサイクルでCBDCAは1日目あるいは2日目に、GEMは1日目、8日目、15日目に投与されていた。しかし著しい血小板減少がみられ15日目のGEM投与は中止されることが多かった。著しい血液毒性を減らすために他のスケジュールが検討されていた。21日毎のサイクルでGEMを1日目と8日目に、CBDCAを1日目あるいは8日目に投与するスケジュールが試みられたが、血液毒性の改善は不十分であった。他方28日毎のサイクルでGEMを1日目と8日目に、CBDCAを8日目に投与するスケジュールがIaffaioliらによって試みられ、骨髄抑制の軽減が報告されたが、このスケジュールはその後十分な検討がなされて来なかった。

今回我々はIaffaioliらのスケジュールを日本の医療事情に合わせて修正したものを用いて臨床第 I / II 相試験を行い既存のスケジュールと同等の有効性とこれまで以上の安全性を確認した。最近bevacizumabなど分子標的薬が殺細胞性薬剤と併用されるようになり、血液毒性が増強することが知られている。今回検討されたスケジュールも通常の投与スケジュールと比較し血液学的毒性が少ないため、そういった分子標的薬剤との併用治療下での使用の候補となると思われる。

#### (結論)

このGEMとCBDCA併用療法の28日毎のスケジュールは忍容性が高く、以前に報告されているGEMとCBDCA併用療法の21日毎のスケジュールと比較しても遜色ない奏効率や生存期間が示された。また外来治療も十分に可能であり、PS良好な進行非小細胞肺癌において有用な治療法と考えられた。

## 論文審査結果の要旨

### 1. 学位論文研究テーマの学術的意義：

本研究では、進行期の非小細胞肺癌（NSCLC）に対する標準的な抗がん剤化学療法の一つである、カルボプラチンとゲムシタビンの併用量について、その血液毒性の軽減を目指して、新たな薬剤投与スケジュールについての検討が行われている。研究は二段階よりなり、まず第1相試験としてゲムシタビンと併用するカルボプラチンについての用量設定についての解析が行われた。次いで、この情報をもとに第2相試験が行われ、合計で27症例がエントリーされ、プロトコルに乗っ取った治療が行われている。この第2相試験の治療奏効率や平均生存期間はカルボプラチンとゲムシタビンを併用した従来のレジメンと比較してもほぼ同等の結果であった。また、この投与スケジュールでは、血液毒性が少なく、認容性が高いと判断される結果であった。

進行期肺癌の化学療法はプラチナ製剤と第3世代の抗がん剤を組み合わせた、いわゆるプラチナダブルット療法が標準とされている。現在までの報告では、これらの治療レジメン間での優劣は確率されていないのが現状である。このため、どの治療レジメンを選択するかについては、安全性や認容性が重要な意味を持つ。

本研究では、カルボプラチンとゲムシタビンの併用療法において、投与スケジュールを改変することにより、治療効果（奏効率および生存期間）を減弱させることなく、血液毒性を軽減し、認容性を高めることができることを明らかにしており、学術的な意義は大きいと判断される。

### 2. 学位論文及び研究の争点、問題点、疑問点、新しい視点等：

発表者は、本臨床研究のプロトコールについて過去の報告と比較し、その治療成績が劣らない事および血球減少の有害事象が軽減されることを強調している。データ解析などの手法には問題が無いが、症例のバックグラウンド（年齢、病期、PS等）を統一した比較試験ではない点について、結果の解釈について慎重にあるべき点について審査委員より指摘があった。また、将来的にこの研究成果を、分子標的薬との併用レジメンを新たに構築する上でどのように活用するかについてコメントがあった。また、長期間にわたる多施設共同試験であるため、発表者の

contribution に関する質問もなされている。これについては、発表者が最も多い症例を登録していること、実験データの収集と解析についても、発表者がグループの中で中心的な役割を果たしてきたことより、**first author** として問題ないと判断された。

3. 実験及びデータの信頼性：

臨床試験としても、そのデザインには問題ないと判断された。個々の症例の臨床情報についても、過不足無く収集されていると判断される。

4. 学位論文の改善点、等々：

学位論文中に一部用語の誤使用がみられたため、変更が必要であることが示された。（4ページの NICC-6 は UICC-6 が正しい）

また、臨床研究であるにも関わらず、研究の方法において、倫理的な事象についての記述が欠如していたため、倫理委員会の承認を得て行われた試験であることについて、論文中に明確に記載することが求められた。