

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	太田 毅
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第767号
学位授与の日付	平成29年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	ゲフィチニブで病勢抑制後進行した非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ継続ドセタキセル併用療法の第I相試験.
論文審査委員	主査 教授 土田 正則 副査 教授 若井 俊文 副査 教授 菊地 利明

博士論文の要旨

〔目的〕

ゲフィチニブで病勢抑制後進行した非小細胞肺癌に対する、ゲフィチニブ継続下でのドセタキセル併用療法の最大耐用量 (MTD) および推奨用量 (RD) を決定すること。

〔方法〕

ゲフィチニブで治療効果を認めた後に病勢が進行した PS 0-1、20歳以上の非小細胞肺癌症例に対して、ゲフィチニブ (250mg/day) は連日投与で継続し、ドセタキセル (level 1: 50 mg/m²、同 2: 60 mg/m²、同 3: 70 mg/m²) を day1 に投与し3週間で1コースとした。用量制限毒性 (DLT) は4日以上続く grade 4 の好中球減少、grade 4 の血小板減少、2週間を超える投与の延期、grade 3 以上の非血液毒性とし、1コース目で評価した。

〔結果〕

Level 1 に4例、level 2 に5例、level 3 に5例の計14例が登録された。ドセタキセルの投与コース数中央値は4コースであった。DLTはlevel 2 に1例 (4日間以上の grade 4 の好中球減少)、level 3 に1例 (4日間以上の grade 4 の好中球減少と発熱性好中球減少症の併発) 認められた。評価可能症例における奏効割合は43%、病勢制御率は100%であった。Level 3 (ドセタキセル 70 mg/m²) における DLT は5例中1例であったが、全例で grade 4 の好中球減少が出現し G-CSF の投与を必要としたことなどから、レベル3を MTD とした。RD と決定された level 2 の奏効割合は40%であった。

〔考察〕

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) への耐性を獲得した非小細胞肺癌を対象とした、ゲフィチニブ継続ドセタキセル併用療法試験は過去行われていない。本試験ではゲフィチニブ 250mg/日にドセタキセルを併用し、70 mg/m² まで増量したが忍容性は良好であった。一方で、70 mg/m² で治療された全患者にグレード4の好中球減少が出現し、G-CSF の投与を必要とした。本邦では非小細胞肺癌に対するドセタキセルの標準投与量は 60 mg/m² であり、本プロトコールにおけるドセタキセルの RD を 60 mg/m² と決定した。ドセタキセルの主な有害事象は好中球減少に代表される骨髄抑制である。本邦における第 III

相臨床試験での血液毒性と比較して本研究で認められた骨髄抑制は同程度であり、ゲフィチニブの追加はドセタキセルの骨髄抑制を増強しないと思われた。

過去行われた非小細胞肺癌を対象としたEGFR-TKIと殺細胞性抗癌剤併用療法の第III相臨床試験では、殺細胞性抗癌剤へのゲフィチニブ、エルロチニブの追加は臨床効果を示さなかった。この理由として、EGFR-TKIは細胞周期をG1期で止めてしまうため、細胞周期に効果が依存する殺細胞性抗癌剤の効果を減ずる可能性が考察された。そこで、EGFR-TKIと抗癌剤の投与時期をずらして陰性の相互作用を回避するEGFR-TKIと抗癌剤併用の前向き臨床試験が計画された。全体での併用療法の臨床効果は認められなかったが、EGFR遺伝子変異を有する症例においては併用療法で良好な生存が得られた。近年、SugawaraらはEGFR遺伝子変異陽性症例に対するゲフィチニブと抗癌剤同時併用療法の良好な治療成績を報告している。EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対してゲフィチニブは非常に優れた治療効果を示すが、無増悪生存期間中央値は9～11ヵ月程度であり、いずれ耐性を獲得して原病は進行する。EGFR遺伝子変異陽性症例のゲフィチニブへの耐性機序として、新たな遺伝子変異の関与が報告されている。T790M変異は最初に発見された獲得耐性因子であり、ゲフィチニブへの獲得耐性症例の50～60%に認められる。T790M変異を獲得したEGFRではATPへの親和性が著しく上昇し、EGFR-TKIの結合性が相対的に低下する。T790M変異によるゲフィチニブへの耐性の克服は重要な研究課題であり、様々な薬剤の開発が進められてきた。OsimertinibはT790M変異を有するEGFRに強い結合性をもつ第3世代のEGFR-TKIであり、T790M陽性肺癌に対して61%の奏効割合を示した。本邦では2016年3月に承認され、EGFR遺伝子変異陽性肺癌症例の更なる予後の改善が期待されている。一方でT790M以外の獲得耐性克服に対する研究は進んでおらず、標準的治療は存在していない。過去、本試験と同様にゲフィチニブへの獲得耐性症例を対象とし、ゲフィチニブ継続下にシスプラチン、ペメトレキセドを上乗せする第III相臨床試験が報告された。同試験においてはゲフィチニブ継続投与の効果は証明されなかったが、後の解析でT790M陰性例ではゲフィチニブを継続した群で生存期間が延長する傾向が認められた。申請者らはゲフィチニブへの獲得耐性症例ではゲフィチニブに感受性を有する腫瘍細胞株と耐性を有する腫瘍細胞株が混在していることに着目し、病勢が進行後もゲフィチニブを継続投与し、ドセタキセルを上乗せするプロトコルを提案した。安全性、忍容性は良好であり、レベル3までのドセタキセルの増量が可能であった。RDと推定されたドセタキセル60mg/m²を含め、14例中12例で腫瘍縮小効果が得られており、本療法は有望な治療法と考えられた。今後はEGFR-TKI耐性T790M陰性例に対して、更なる検討を進めるべきと思われる。

[結論]

本治療法の忍容性は良好であり、抗腫瘍効果が示唆された。

審査結果の要旨

本研究は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブが一旦は奏効し、その後耐性を獲得した症例を対象とした。ゲフィチニブは継続とし、ドセタキセルを上乗せして安全性を評価する第一相臨床試験である。試験の主要評価項目はイレッサとドセタキセル併用療法の用量制限毒性を明らかとし、最大耐用量、推奨用量を決定することとされた。ゲフィチニブは250mg/日で固定、ドセタキセルは50mg/m²、60mg/m²、70mg/m²の間で増量した。

本試験には計14例が登録された。ドセタキセルの投与コース数中央値は4コースであった。用量制限毒性はレベル2に1例(4日間以上のgrade4の好中球減少)、レベル3に1例(4日間以上のgrade4の

好中球減少と発熱性好中球減少症の併発)認められた。評価可能症例における奏効割合は43%、病勢制御率は100%であった。レベル3(ドセタキセル70 mg/m²)における用量制限毒性は5例中1例であったが、全例でgrade4の好中球減少が出現しG-CSFの投与を必要としたことから、レベル3を最大耐用量とした。推奨用量と決定されたレベル2の奏効割合は40%であった。

本論文はゲフィチニブに奏効を示した症例に対するドセタキセルの上乗せ併用療法を評価した初めての臨床試験である。ゲフィチニブ併用ドセタキセル化学療法の推奨用量を推定し、また治療効果を認めた初めての報告であり、博士論文としての価値を認める。