

# (小河原 大樹) 論文内容の要旨

## 主 論 文

Phase I/II Study of Amrubicin and Nedaplatin in Patients with Untreated, Advanced,  
Non-Small Cell Lung Cancer

未治療進行非小細胞肺癌に対するアムルビシンとネダプラチン併用療法の  
第 1/2 相試験

小河原 大樹、中村 洋一、福田 実、中富 克己、山口 博之、元島 幸平、溝口  
孝輔、中野 浩文、竹本 真之輔、行徳 宏、長島 聖二、河野 茂

Chemotherapy 2014;60:180-184

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：泉川 公一教授)

## 緒 言

肺癌は世界でがん死の主要な原因となっている。非小細胞肺癌は全肺癌の 80%以上を占め、その多くは診断時に進行した病期で発見される。進行非小細胞肺癌における複数の第Ⅲ相試験では生存期間中央値が約 10 ヶ月と報告されており、依然、治療により十分な効果が得られているとは言い難い。近年、特定の遺伝子異常を有する肺癌患者に対して分子標的治療薬が高い効果を示しているが、これらの薬剤は遺伝子異常を認めない患者に対しては効果がないため、現在も進行非小細胞肺癌における初回治療の標準はプラチナ製剤を含む 2 剤併用療法である。このためより効果的で毒性の少ないプラチナ併用療法が必要である。

アムルビシンは化学的に全合成された第 3 世代のアントラサイクリン系化合物で、未治療の非小細胞肺癌に対する単剤治療の 2 つの臨床試験では、奏効率がそれぞれ 28%、18%、生存期間中央値が 9.8 ヶ月、8.2 ヶ月と報告されている。プラチナ製剤との併用療法では、未治療進展型小細胞肺癌に対してシスプラチンとの併用で奏効率 87.8%、生存期間中央値 13.6 ヶ月と良好な成績が報告されている。しかし、未治療非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤との併用療法の検討は行われていない。

ネダプラチンは第 2 世代のプラチナ製剤で、第 3 世代抗がん剤との併用で行われた複数の第Ⅱ相試験では奏効率 30-60%、生存期間中央値 9.0-16.1 ヶ月であった。進行非小細胞肺癌においてアムルビシンとネダプラチンの併用療法はより効果的であることが期待され、無治療進行非小細胞肺癌患者におけるアムルビシンとネダプラチンの併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験を行った。

## 対象と方法

対象は組織診または細胞診で非小細胞肺癌と診断された臨床病期ⅢB、Ⅳ期または術後再発症例で、適格基準として①年齢が20-75歳であること、②化学療法が未施行であること、③原発巣への放射線治療歴がないこと、④ECOGパフォーマンスステータスが0か1であること、⑤12週以上の生存が期待できること、⑥十分な骨髄、臓器機能を有することのすべてを満たすこととした。第Ⅰ相試験ではネダプラチンの用量を100mg/m<sup>2</sup>に固定し、アムルビシンを25mg/m<sup>2</sup>から開始し、5mg/m<sup>2</sup>ずつ増量する。用量制限毒性は4日間以上続くグレード4の白血球減少症または好中球減少症、発熱性好中球減少症、グレード4の血小板減少症、グレード3以上の嘔気、嘔吐を除く非血液毒性と定義し、3例中2例または3例中1例で追加登録された症例に用量制限毒性が出現した一つ前の用量レベルを第Ⅱ相試験の至適投与量に決定することとした。第Ⅱ相試験では至適投与量でアムルビシンとネダプラチンの併用化学療法を4週毎に繰り返す。目標奏効率は40%、必要登録数は35例と算出した。

## 結 果

第Ⅰ相試験では男性9例、女性4例が登録され、その年齢中央値は63歳であった。病期はⅢB期3例、Ⅳ期8例、術後再発2例であった。組織型は腺癌9例、扁平上皮癌3例であった。アムルビシン投与量レベル1（ネダプラチン100mg/m<sup>2</sup> Day1、アムルビシン25mg/m<sup>2</sup> Day1-3）では、3例中1例で用量制限毒性を認め、4例が追加登録された。追加症例では用量制限毒性は認めず、レベル2（ネダプラチン100mg/m<sup>2</sup>、アムルビシン30mg/m<sup>2</sup>）へ移行した。3例中1例で用量制限が出現し、3例が追加登録されたが、そのうちの1例で用量制限毒性が出現したため、至適投与量はレベル1（ネダプラチン100mg/m<sup>2</sup>、アムルビシン25mg/m<sup>2</sup>）となった。

第Ⅱ相試験では35例が登録され、のべ129コースが施行された。35例中17例で部分奏効を認め、全奏効率は48.6%であった。無増悪生存期間中央値は4.7ヶ月、生存期間中央値は20.0ヶ月、1年生存率は71%であった。最も多く出現した血液毒性は好中球減少症で、全患者の66%にグレード3以上の好中球減少症を認めた。その他にグレード3以上の血小板減少症が全患者の11%に出現し、発熱性好中球減少症が全治療サイクルの3.9%で認められたが、これらの有害事象については全て管理可能であり、治療関連死は認めなかった。

## 考 察

今回、我々は未治療進行非小細胞肺癌患者に対するアムルビシンとネダプラチン併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験を行い、ネダプラチン100mg/m<sup>2</sup> Day1、アムルビシン25mg/m<sup>2</sup> Day1-3の至適投与量を決定し、忍容可能で良好な成績を得た。アムルビシンの至適投与量は過去の臨床試験と比べ低く設定されたが、過去の試験の対象が小細胞肺癌であること、報告が少数であることが影響していると考え、一概に不当な値であるとは言えないと考察した。また、ネダプラチンは標準治療で用いられるシスプラチンよりも腎毒性が少なく、大量補液が不要で点滴時間も短く済み、今後さらに繁用される外来治療に適していると言え、実臨床で有用な薬剤と考えられた。

よって、未治療進行非小細胞肺癌に対するネダプラチンとアムルビシン併用療法の有用性が示唆された。