

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：坂口 直

専攻分野：内科学（呼吸器内科）

指導教授：峯下 昌道

主論文の題目：

**The Efficacy and Safety of Ramucirumab plus
Docetaxel in Older Patients with Advanced Non-Small
Cell Lung Cancer**

（高齢者進行非小細胞肺癌患者におけるラムシルマブ＋ドセタキセル治療の安全性および有効性）

共著者：

Naoki Furuya, Kentaro Ito, Naoya Hida, Kei Morikawa,
Yuko Komase, Takeo Inoue, Osamu Hataji, Masamichi
Mineshita.

緒言

進行非小細胞肺癌患者に対して、ラムシルマブ＋ドセタキセル治療は、ドセタキセル単剤治療と比較し、全生存期間や無増悪生存期間の延長効果が期待されるが、高齢者に対する有効性および安全性は知られていない。本研究の目的は、75 歳以上の高齢者に対するラムシルマブ＋ドセタキセル治療の有効性および安全性を評価することである。

方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院、横浜市西部病院および松阪市民病院の 3 施設において、2016 年 6 月から 2018 年 12 月までの間に、ラムシルマブ＋ドセタキセル治療を受けた、進行非小細胞肺癌患者全例を対象に後

方視的に検討した。75 歳以上の患者群と、75 歳未満の患者群の有効性および安全性を比較検討した。臨床データとして、患者背景、組織診断、臨床病期分類 (UICC 8 版)、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)、前治療数、前治療におけるベバシズマブおよび免疫チェックポイント阻害剤の使用歴、PEG-G-CSF の予防投与歴、治療成果および有害事象を評価した。データカットオフは 2019 年 4 月末とした。有効性評価項目として無増悪生存期間、治療成功期間、全生存期間、および客観的奏効率を、安全性評価項目として Grade 3 以上の好中球減少および発熱性好中球減少症の頻度、治療中止を要した有害事象、治療関連死の頻度を評価した。

無増悪生存期間、治療成功期間、全生存期間の生存曲線はカプランマイヤー法を用いて、ログランク検定で解析した。予後因子同定のため単変量解析および多変量解析を実施した。連続変数およびカテゴリー変数の解析には、スチューデントの T 検定、カイ二乗検定およびフィッシャーの正確検定を用いた。なお本研究は、松阪市民病院臨床研究倫理委員会 (J-38-190405-3-3) の承認を得たものである。

結果

対象患者は 114 症例で、高齢者群 23 例、非高齢者群 91 例であった。高齢者群および非高齢者群において、無増悪生存期間中央値は 3.6 か月 (95% CI: 0.4-6.7 か月) vs 4.2 か月 (95% CI: 3.3-5.0 か月) (P=0.47)、治療成功期間中央値は、3.1 か月 (95% CI: 2.4-3.9 か月) vs 3.4 か月 (95% CI: 3.3-5.0 か月) (P=0.28)、全生存期間中央値は 11.2 か月 (95% CI: 5.6-16.8 か月) vs 12.2 か月 (95% CI: 9.1-15.4 か月) (P=0.99) であり、両群間で生存曲線は近似していた。客観的奏効率は高齢者群では 30.4% (95% CI: 13.2-52.9%) で、非高齢者群では 35.2% (95% CI: 25.4-45.9%) であった。高齢者群では 22 例 (95.7%)、非高齢者群では 73 例 (80.2%) が、PEG-G-CSF の一次予防投与を受けていた。PEG-G-CSF

の予防投与別に無増悪生存期間および全生存期間を評価すると、一次予防群、二次予防群、非予防投与群の順に、無増悪生存期間および全生存期間は良好な結果で、単変量解析および多変量解析でも PEG-G-CSF の予防投与は独立した予後良好因子であった。高齢者群では 4 例 (17.3%)、非高齢者群では 14 例 (15.3%) がラムシルマブ＋ドセタキセル治療による有害事象で治療を中止していた。高齢者群の Grade 3 以上の好中球減少や発熱性好中球減少症の頻度は、非高齢者群よりも多くなかった。両群で 1 例ずつの治療関連死を認めた。

考察

現在の日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインでは、75 歳以上の高齢者に対するラムシルマブ＋ドセタキセル治療の有効性および安全性のデータが不足しているため、75 歳以上の高齢者に対する投与は推奨されていない。本研究では、75 歳以上の高齢者非小細胞肺癌患者対して、ラムシルマブ＋ドセタキセル治療は非高齢者と同様に有効で、認容性も良い結果であった。ラムシルマブ＋ドセタキセル治療は国内第Ⅱ相試験の結果より、発熱性好中球減少症の高リスクレジメンとみなされているが、本研究では、高齢者群でほぼ全例に PEG-G-CSF の一次予防投与がなされていたことが特筆すべき点である。乳癌の術後化学療法において、PEG-G-CSF は発熱性好中球減少症の頻度を減らすだけでなく、治療量強度を維持して予後を改善する効果が報告されている。本研究においても PEG-G-CSF の予防投与、特に一次予防は、良好な有効性および安全性に寄与した可能性がある。75 歳以上の高齢者を少数含むラムシルマブ＋ドセタキセル治療に関する後方視的研究では、PEG-G-CSF の予防投与を受けた患者で発熱性好中球減少症を発症した症例は認めず、PEG-G-CSF 予防投与を受けなかった患者で発熱性好中球減少症を発症したと報告している。本研究の結果も踏まえると、ラムシルマブ＋ドセタキセル治療を受ける患者、特に高齢者において、PEG-G-CSF の一次予防投与は、

有効性および安全性の向上のために重要な選択肢であると考えられる。

結論

ラムシルマブ＋ドセタキセル治療は、PEG-G-CSF の一次予防投与を行った場合、高齢者においても有効で認容性もよいことが期待される。PEG-G-CSF の予防投与はラムシルマブ＋ドセタキセル治療に対する有効性および安全性の向上に寄与する可能性がある。