

## 研究課題の名称

進展型小細胞肺癌患者における複合免疫療法の治療効果・安全性に関する前向き観察研究

## 研究の目的及び意義

### 〈目的〉

進展型小細胞肺癌患者の免疫複合療法(化学療法+免疫療法)における治療効果や安全性を前向きに評価すること。

### 〈意義〉

本邦における肺癌の死亡者数は2015年度には74,000人を数え、全がん死亡の約5分の1を占めている。本邦も含めた多くの先進国において肺癌は現在も増加傾向にある。原発性肺癌は腺癌・扁平上皮癌大細胞癌、細胞癌の4種に組織学的に分類されている。非小細胞肺癌に対する薬物治療は長足の進歩を遂げたが、その中でも重要なトピックのひとつは、免疫チェックポイント阻害薬が臨床応用されたことである。免疫チェックポイントとは自己に対する有害な免疫現象を抑制するための生体防御機構である。その阻害活性を有する免疫チェックポイント阻害薬、抗PD-I阻害薬はPD-IとPD-L1の結合を阻害することで、がん抗原特異的T細胞の活性化と細胞障害活性の増強作用などを介して、腫瘍増殖抑制効果を生じることが知られている。

小細胞肺癌は、肺癌全体の15%を占め、また本邦のみならず世界的にも増加しており、診断・治療法の進歩が望まれている。小細胞肺癌の約50%の患者が、手術適応がない進行期の状態で発見される。これら手術適応のない患者の治療の主体は化学療法、放射線療法である。小細胞肺癌の化学療法に対する感受性は高く、奏効率が80%以上と比較的良好であるが、一方、治療中に再発を来す症例が多く、進展速度の早さと併せ、進展型の予後は2年生存率が5%と極めて不良であり、新規治療の開発が望まれている。前述のように、免疫チェックポイント阻害薬の登場より非小細胞肺癌の予後は著しく改善されたものの、小細胞肺癌では殺細胞性抗癌剤による治療後の再発症例に対する治療成績が報告されていた。2018年9月に免疫チェックポイント阻害薬とプラチナ併用療法の併用療法がこれまでの標準治療であったプラチナ併用療法と比して無増悪生存期間および生存期間を延長させることが報告(IMpower133試験)され、わが国でも2019年8月5日に進展型小細胞肺癌でもプラチナ併用療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用治療が承認された。

これまでに免疫チェックポイント阻害薬における治療効果の予測因子として、腫瘍組織内の遺伝子変異量を示す指標であるTumor Mutation Burden (TMB)が有望視されているが、小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測因子については十分に解明されていない現状である。これまでの報告ではサブ解析であるが、小細胞肺癌のプラチナ併用療法との併用療法において、血中TMBは治療効果予測と相関が示されなかった。それ故、小細胞肺癌の治療効果を予測する新規バイオマーカーの開発が求められている。

現在、非小細胞肺がんの腫瘍内 PD-LI の発現強度の測定には、28-8、22C3、SPI 42、SP263 の 4 つの抗 PD-LI 抗体の診断薬が使用されている。しかし、それぞれの抗体ごとに、腫瘍内 PD-LI の発現強度に差異が生じていることが報告され、評価方法の整合性については不明である。一方で、小細胞肺がんにおける抗体の種類による腫瘍内 PD-LI の発現に関しては明らかにされていない。また、1 次治療である殺細胞性抗癌剤の治療効果や予後との相関性についても明らかにされていない。

本研究では、京都府立医科大学附属病院呼吸器内科および共同研究施設にて、殺細胞性抗癌剤＋免疫チェックポイント阻害薬による免疫複合療法を投与予定である進展型小細胞肺がん患者を対象に、複数の抗体薬を用いて腫瘍内 PD-LI 発現などを探索的に調べる。加えて、臨床的背景と治療効果・安全性の関連について前向きに観察を行う予定である。

#### 研究対象者の選定方針

実施計画書 P. 7 の 5. 研究対象者の選定方針に従い登録基準を満たし、除外基準に該当しない患者を対象とし、P. 10 の 15 インフォームドコンセントを受ける手続き等に記載されていることを遵守し、被験者の自由意思で文書同意により参加の同意を得る。

研究予定期間承認日（2020 年 4 月 2 日）から西暦 2022 年 9 月 30 日