



進行肺腺癌を対象とした Gefitinib/S-1 併用療法 第 I 相臨床試験

清田 秀美 岡本 勇 田中 薫 林 秀敏 寺嶋 応 顕¹
藤阪 保仁 鶴谷 純司 宮崎 昌樹 倉田 宝保 中川 和彦

近畿大学医学部内科学教室 (腫瘍内科部門)

¹近畿大学医学部奈良病院 腫瘍内科

抄 録

我々はヒト非小細胞肺癌細胞株を用いた *in vitro* 及び動物実験モデルによる *in vivo* の系において, *EGFR* 遺伝子変異の有無に関わらず Gefitinib と S-1 併用によって腫瘍増殖抑制効果の相乗効果が認められる事を報告してきた. しかし本併用療法に関して至適投与量の検討はされていない. 本試験では進行肺腺癌に対する Gefitinib と S-1 併用療法の推奨投与量の決定を主目的とし, 併用による両薬剤の体内動態に及ぼす影響も併せて検討した. 対象は 1 レジメンまたは 2 レジメンの化学療法を受けている進行肺腺癌症例とした. 投与方法は最初の 14 日間は導入コースとして Gefitinib 単独 1 日 1 錠 (250 mg) 連日内服, Gefitinib 内服開始 15 日目から S-1 (Level 1 : 60 mg/m²/day, Level 2 : 80 mg/m²/day) 1 日 2 回内服を併用開始し, 以降 Gefitinib 連日内服, S-1 は 2 週間内服 1 週間休薬をもって 1 コース (21 日間隔) とした. 用量制限毒性は Level 1 の 3 例で認めず, Level 2 では 6 例中 2 例 (ALP 高値, AST・ALT 高値) に認められたが 2 例とも休薬により改善した為, 推奨投与量を Level 2 と決定した. 本試験に付随する血中薬物動態試験により Gefitinib と S-1 には薬物相互作用がないことが示唆された.

Key words: 肺腺癌, Gefitinib, S-1, 第 I 相臨床試験, 薬物動態測定

緒 言

肺癌は世界的に罹患率が高く死亡の主な原因となっており治療法の開発は重要な課題となっている. 非小細胞肺癌は全肺癌の約 80% を占めているが, その 40~50% は診断時, 既に根治的手術が不能な局所進行あるいは遠隔転移症例である. 進行した III B 期または IV 期の非小細胞肺癌患者の生存期間中央値は化学療法施行例で 7~8 ケ月程度, 1 年生存率は 35% 程度である¹. これらの数字は進行非小細胞肺癌において現時点における標準的な一次治療を施行しても極めて予後が不良である事を示している.

Gefitinib (商品名: イレッサ) は細胞内の上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor; *EGFR*) のチロシンキナーゼの ATP 結合部位に特異的に結合し, ATP と競合する事で *EGFR* の自己リン酸化を阻害し, その結果, 癌増殖のシグナル伝達を遮断して癌細胞増殖を抑制する経口抗癌剤である. Gefitinib の第 II 相国際共同治験 (IDEAL-1)² に

おいてプラチナ製剤を含む前化学療法無効ないし再発進行非小細胞肺癌に対して日本人では 27.5% の奏効率が認められ, 世界に先駆けて 2002 年 7 月に手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応症として厚生労働省から承認された. 同種の *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤として 2007 年 12 月に承認された Erlotinib (商品名: タルセバ) がある.

S-1 (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤, 商品名: TS-1) はバイオケミカルモジュレーションを利用した経口抗癌剤として創薬された. 効果及び毒性発現のメカニズムが生化学的に解明されている薬剤としてフルオロウラシル (5-fluorouracil; 5-FU) に着目し, 血中 5-FU 濃度を上げて抗腫瘍効果を高め, 付随して増大する消化器毒性を軽減するという目的を達成するために, 二つのモジュレーターを用いることが見いだされた. 一つめのギメラシル (一般名: Gimeracil; 化学名: 5-chloro-2,4-dihydropyridine; CDHP) は 5-FU の分解経路における律速酵素の可逆的な拮抗阻害剤であ

り、血中および腫瘍内 5-FU の濃度・持続時間を高めて抗腫瘍効果を増強させる。もう一つのアテラシルカリウム（一般名；Oteracil Potassium；化学名；Monopotassium 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate；Oxo）は消化管に高濃度に分布し、5-FU のリン酸化酵素を可逆的に拮抗阻害して消化器毒性を抑制する。S-1 は 5-FU のプロドラッグであるテガフル（一般名；Tegafur；化学名；5-Fluoro-1-[(2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl] uracil；FT）に、これら二つのモジュレーターをモル比で FT：CDHP：Oxo=1：0.4：1 にて配合した経口抗癌剤である^{3,4}。S-1 単剤での本邦における未治療非小細胞肺癌に対する有効性は後期臨床第 II 相試験⁵ にて奏効率 22.0%（13/59）を示し、非小細胞肺癌に対しては 2004 年 12 月に厚生労働省から承認された。

我々はヒト非小細胞肺癌細胞株を用いた *in vitro* 及び動物実験モデルによる *in vivo* の系において、EGFR 遺伝子変異の有無に関わらず Gefitinib と S-1 併用によって腫瘍増殖抑制効果の相乗効果が認められる事を報告してきた⁶。*in vitro* において、Gefitinib 投与によりフッ化ピリミジン系抗癌剤の標的酵素の一つであるチミジン酸シンターゼの蛋白および mRNA レベルの低下が時間依存性に認められ、このチミジン酸シンターゼの発現低下によりフッ化ピリミジン系抗癌剤の抗腫瘍効果が増強すると考えられた。Gefitinib と S-1 は共に経口抗癌剤であることから患者の Quality of Life (QOL) を維持しながら外来において治療を施行する事に適した治療レジメンとなりうる可能性がある。各抗癌剤による有害事象についてはその発現プロファイルが異なっており同時併用することは可能と考えられる。

これらの背景をもとに我々は Gefitinib と S-1 の併用療法を計画した。併用療法の投与量に関しては第 I 相試験が行われていない状況であった。Gefitinib と S-1 併用の至適投与量の決定と安全性の検討を行う必要があると考え本試験を計画した。

方 法

本研究は第 I 相臨床試験として UMIN Clinical Trials Registry に登録し、近畿大学医学部を始め協力施設（大阪市立総合医療センター）の倫理委員会の承認の下、2008 年 8 月から 2009 年 5 月に第 I 相試験の第 1 ステージ（推奨用量推測、薬物動態測定の対象症例）に対して計 9 例登録した。ヘルシンキ宣言に従い、登録した全ての患者に対して本試験開始前に内容の説明が行われ、患者本人から文書による同意を得た。

1. 試験の目的

進行肺腺癌に対する Gefitinib と S-1 併用療法の推奨投与量の決定ならびに安全性の検討を行った。また Gefitinib と S-1 併用による両薬剤の薬物動態も併せて検討した。

- 1) 主要評価項目 (Primary Endpoint)：推奨投与量の決定。
- 2) 副次的評価項目 (Secondary Endpoints)：安全性、Gefitinib/S-1 併用における薬物動態パラメータ、治療成功期間 (time-to-treatment-failure；TTF)、全生存期間、抗腫瘍効果 (RECIST guideline version 1.0 に準じて効果判定)。

2. 適応症例

以下のすべての条件を満たすものとした。

- 1) 組織診または細胞診にて肺腺癌の診断が得られた症例で、根治照射が不可能な臨床病期 III B 期または IV 期の症例（手術療法および放射線療法の治療歴は問わない）。原発巣以外への姑息的放射線治療（ガンマナイフ、骨転移巣への照射）症例は姑息的放射線治療終了 1 週間後から登録可能とした。
- 2) 化学療法既治療例で、かつ化学療法治療歴が 2 レジメン以内である症例（術後化学療法は 1 レジメンに数える。ただし UFT による術後化学療法は 1 レジメンに含めない）。
- 3) Gefitinib (商品名：イレッサ)、Erlotinib (商品名：タルセバ)、S-1 (商品名：TS-1) による治療歴のない症例。
- 4) 20 歳以上、75 歳未満の症例（同意取得時）。
- 5) PS (ECOG performance status) 0-1 の症例。
- 6) 経口摂取可能な症例。
- 7) 測定可能病変の有無は問わない。
- 8) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく治療開始時の臨床検査が以下の基準を満たす症例（登録日から 14 日以内のデータ）。白血球 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ 、好中球 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dl}$ 、総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ 、AST、ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$ 、血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dl}$ 、クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault 法または実測値) $\geq 60 \text{ ml/min}$ 、 $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ torr}$ または $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ (室内気)、心電図にて治療を要する異常所見を認めない症例。
- 9) 投与開始日より 12 週間以上の生存が期待できる症例。
- 10) 生殖能力を有する男性又は女性の場合、同意取得日から試験治療薬の最終投与後 3 ヶ月後まで、医学的に容認されている避妊法を使用できる症

例。

11) 本試験開始前に内容の説明が行われた後、患者本人から文書による同意を得た症例。

3. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外した。

- 1) 胸部 CT で明らかな間質性肺炎あるいは肺線維症を認める症例。
- 2) 登録前 4 週間以内に胸部放射線療法の既往がある症例。
- 3) フルシトシン（フッ化ピリミジン系抗真菌剤）を投与中の症例。
- 4) 上大静脈症候群を有する症例。
- 5) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する症例。
- 6) ドレナージ等の治療を必要とする胸水、腹水、および心嚢水を有する症例（ピシバニール、ミノマイシン等による胸膜癒着術が施行され胸水コントロールの出来ている症例は登録可能とした。ピシバニールは化学療法 1 レジメンに含めない）。
- 7) 重篤な心疾患、6 ヶ月以内の心筋梗塞、コントロール不良の高血圧、活動性の細菌感染症や真菌感染症、およびその他重篤な合併症（消化管出血など）を有する症例。
- 8) 下痢（水様便）を持続的に有する症例。
- 9) 腸管麻痺、腸閉塞を有する症例。
- 10) 症状を有する脳転移症例。症状コントロールのためステロイドなどの抗浮腫薬を必要とする症例（症状を有さない脳転移症例や、放射線治療や薬物治療により症状が安定している脳転移症例は登録可とした）。
- 11) 活動性の重複癌を有する症例（重複癌とは同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌であり、局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌には含めないこととした）。
- 12) コントロール不良の糖尿病を有する症例。
- 13) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断された症例。
- 14) 妊娠中または妊娠している可能性がある症例、避妊する意思のない症例および授乳中の症例。
- 15) その他、担当医師などが本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例。

4. Gefitinib/S-1 併用化学療法

最初の 14 日間は導入コースとして Gefitinib 単独 1 日 1 錠 (250 mg) 連日内服、Gefitinib 内服開始 15 日目から S-1 (Level 1: 60 mg/m²/day, Level 2: 80 mg/m²/day) 1 日 2 回内服を併用開始し、以降 Gefitinib 連日内服、S-1 は 2 週間内服 1 週間休薬をもって 1 コース (21 日間隔) とした。腫瘍の増悪、

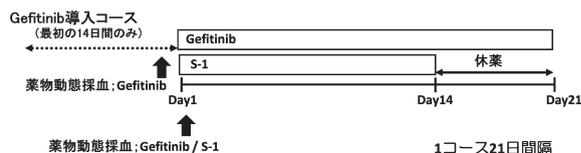


図 1 投与プロトコール

新病変の出現または投与継続が困難な有害事象の発現を認めるまで 1 コースを 21 日間隔として治療を継続する (図 1)。Gefitinib の重大な副作用として急性肺障害、間質性肺炎がある。この Gefitinib による副作用出現と S-1 内服併用が重なる事をできるだけ避ける目的で Gefitinib 投与開始から S-1 投与開始まで 14 日間の間隔をとることとした。

5. 薬物動態試験

本臨床試験では S-1 と Gefitinib の併用による薬物相互作用を検討する為、被験者にあたるべき患者本人の同意を得た上で Gefitinib/S-1 併用療法の推奨用量を推定する段階での症例 (9 例) を対象とし以下に記載する薬物の血中濃度の測定を行った。Gefitinib の薬物動態試験は Gefitinib 単独投与開始から第 14 日目と併用治療開始初日 (順調に治療スケジュール進行すれば Gefitinib 単独投与開始から第 15 日目に相当) の 2 日実施し、S-1 は併用治療開始初日に薬物動態試験を実施した。

Gefitinib 薬物動態試験の採血時間は① Gefitinib 投与前、②投与後 1 時間、③ 3 時間後、④ 5 時間後、⑤ 7 時間後、⑥ 8 時間後、⑦ 24 時間後の 7 ポイントとする。一方、S-1 薬物動態試験の採血時間は①投与前、②投与後 1 時間、③ 3 時間後、④ 5 時間後、⑤ 7 時間後、⑥ 8 時間後の 6 ポイントとした。血中濃度の測定薬剤は Gefitinib 未変化体および 5-FU, FT, Oxo, CDHP とする。Gefitinib は (株) 日本科学薬物代謝分析センター、S-1 関連薬剤は FALCO バイオシステム (株) により測定を行った。薬物動態パラメータは WinNonlin (version 4.0 Pharsight 社製) を用いて算出した。

6. 投与量レベルの移行方法・推奨投与量の決定方法

本試験における Gefitinib/S-1 併用治療における投与量レベルは 3 段階である。Gefitinib は 250 mg/日に固定し、S-1 の投与量は Level 0; 40 mg/m², Level 1; 60 mg/m² または Level 2; 80 mg/m² とした。各被験者には割り付けられた投与 Level の固定用量を投与し、同一被験者での増量は行わなかった。第 1 ステージでは抗癌剤の第 I 相試験で通常用いられている 3 例コホートの方法を用いた。推奨用量は用量制限毒性 (Dose-Limiting-Toxicity; DLT) の発現率が 33% 以下の投与量 Level とし、最

終的には第1ステージの全被検者の第1コースが終了した時点で試験責任医師と研究事務局が協議し発現した有害事象に基づき推奨用量を決定する事とした。また試験責任医師及び研究事務局は必要に応じて効果安全性評価委員会に諮問することができるようにした。第1ステージの投与量はLevel 1から開始した。DLTは1コースで評価し、DLT基準に抵触した例数により以下のように移行する事とした(本試験はゲフィチニブとS-1併用の安全性を検討するものであり、Gefitinib導入day 1-14の間にDLT基準に抵触した症例または、1コースday1開始予定日から1週間経過してもS-1開始基準に満たない症例は不適格症例として扱い、DLT症例としては取り扱わない事とした)。

- 1) 第1ステージの投与量はLevel 1から開始し3例を登録する。Level 1で最初の3例にDLTが発現しなかった場合はLevel 2に移行する。最初の3例中1~2例にDLTが発現した場合はもう3例追加し、計6例中1~2例にDLTが発現した場合はLevel 2に移行する。6例中3例以上にDLTが発現した場合はLevel 0に移行する。
- 2) Level 0に移行した場合、まず3例を登録する。最初の3例にDLTが発現しなかった場合は規定に従い推奨用量をLevel 0に決定し、第2ステージに移行する。最初の3例中1例にDLTが発現した場合はもう3例を追加する。計6例中1~2例にDLTが発現した場合は規定に従って推奨用量をLevel 0に決定し、第2ステージに移行する。6例中3例以上にDLTが出現した場合は本試験全体を中止する。最初の3例中2例以上にDLTが出現した場合も本試験全体を中止する。
- 3) Level 2に移行した場合、まず3例を登録する。最初の3例にDLTが発現しなかった場合は規定に従って推奨用量をLevel 2に決定し、第2ステージに移行する。最初の3例中1~2例にDLTが発現した場合はもう3例を追加する。計6例中1~2例にDLTが発現した場合は規定に従って推奨用量をLevel 1に決定し、第2ステージに移行する。6例中3例以上にDLTが出現した場合は規定に従って推奨用量をLevel 1に決定し、第2ステージに移行する。最初の3例中3例以上にDLTが出現した場合は、規定に従って推奨用量をLevel 1に決定し、第2ステージに移行する。
- 4) 第2ステージでは第1ステージに登録された症例を含め合計20例の症例を登録し推奨用量での忍容性を確認する。

7. 用量制限毒性 (DLT)

DLTは1コースで評価する。DLTは以下のとお

りとした。なお、安全性の評価についてはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 版に従って行った。

〈用量制限毒性の定義〉

- 1) Grade 4の好中球数減少が7日以上持続した場合。
- 2) 38°C以上の発熱を伴うGrade 3以上の好中球数減少が認められた場合。
- 3) Grade 4の血小板数減少が認められた場合。
- 4) 2コース開始予定日の2週間以上経過しても2コースの開始基準を満たさず、S-1投与が開始できない場合。
- 5) Grade 3以上の非血液毒性が認められた場合 (Grade 3の悪心、嘔吐、食欲不振、低Na血症は除く)。
- 6) Grade 2以上の肺臓炎・肺浸潤または肺線維症が認められた場合。

結 果

1. 患者背景

2008年8月から2009年2月に第1ステージ (Dose escalating part; 推奨用量推測, 薬物動態測定の対象) に計9例の進行再発肺腺癌患者が登録された(表

表1 患者背景

患者背景	患者数 (n=9)
年齢中央値 (範囲)	60歳 (55-69)
性別	
男	5
女	4
Performance status (ECOG)	
0	5
1	4
前抗癌剤治療歴 (レジメン数)	
1	6
2	3
放射線治療歴	
あり	4
なし	5
手術治療歴	
あり	2
なし	7
EGFR 遺伝子変異	
野性型	5
変異型 (exon21 L858R)	1
不明 (検査未)	3
喫煙歴 (pack-years)	
0	3
1-19	2
≥20	4

1).

2. 推奨用量の決定

Level 1 (Gefitinib 250 mg/day, S-1 60 mg/m²) に 3 例登録し DLT は認められなかったため、Level 2 (Gefitinib 250 mg/day, S-1 80 mg/m²) へ進んだ。Level 2 では 6 例中 2 例 (ALP 高値 Grade 3, AST・ALT 高値 Grade 3) に DLT を認めた (表 2) がいずれも休薬によりすみやかに改善した。DLT 発症症例の内、ALP Grade 3 高値症例は骨転移を伴い試験治療前から ALP 高値 Grade 2 を認めていた。試験治療開始後の併用療法 1 コース第 11 日目に ALP 高値 Grade 3 と上昇。ALP 高値の原因としては明らかな肝転移や胆石を疑う所見も無く γ -GTP も正常であり、多発骨転移が治療開始時から存在していた事も考慮し、骨転移由来の ALP 上昇との判断にて試験治療が継続され、骨転移増悪に対してゾレドロン酸 (商品名:ゾメタ) 投与にて対応がなされた。その後、画像検査にて肺癌多発骨転移増悪と診断。2 コース第 30 日目に試験治療終了となった。試験治療終了後、ALP 高値は改善し Grade 2 まで低下を認めた。これらの経過を鑑み、本症例におけ

る ALP 高値上昇と試験治療との因果関係に関しては「関連なしとはいえない」となり、DLT 症例と判断された。もう一例の DLT 症例である AST・ALT Grade 3 高値症例は試験治療 1 コース第 14 日目に AST: 252 IU/L, ALT: 323 IU/L と Grade 3 高値を認め、規定に従い Gefitinib, S-1 の両薬剤を休薬とした。1 コース第 29 日目に AST: 108 IU/L, ALT: 132 IU/L と Grade 2 に改善し、他の投与再開基準もすべて満たしていた為、同日に試験治療を再開した。AST・ALT 高値上昇と試験治療との因果関係は「関連あり」との最終判断となった。第 1 ステージの全被検者の第 1 コースが終了した時点でプロトコル規定に従い試験責任医師と研究事務局と効果安全性評価委員会によって治療に伴う毒性に関して協議した結果、推奨投与量を Level 2 と決定した。

3. 有害事象

全治療期間中 (投与コース中央値: 2 コース, 範囲: 1-19 コース) に認められた第 I 相試験第 1 ステージ計 9 症例の Gefitinib/S-1 併用療法に関連するすべての有害事象を表に示す (表 3)。Grade 4 以上

表 2 投与量 Level の移行と用量制限毒性

		患者数		用量制限毒性 (DLT; Dose Limiting Toxicity)
		計	DLT 症例数	
Level 1	Gefitinib: 250 mg/day, S-1: 60 mg/m ² /day	3	0	
Level 2	Gefitinib: 250 mg/day, S-1: 80 mg/m ² /day	6	2	ALP 高値 Grade 3, AST・ALT 高値 Grade 3

表 3 有害事象

	Level 1 (n=3)				Level 2 (n=6)			
	Grade 1	G2	G3	G4	Grade 1	G2	G3	G4
血液毒性								
貧血	0	1	0	0	2	1	0	0
血小板減少	0	1	0	0	0	0	0	0
白血球減少	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少	0	0	1	0	0	0	0	0
非血液毒性								
皮疹	3	0	0	0	5	0	0	0
食欲不振	1	0	0	0	1	3	0	0
色素沈着	1	0	—	—	3	1	—	—
下痢	0	2	0	0	1	1	0	0
口内炎	2	0	0	0	1	1	0	0
倦怠感	2	0	0	0	2	3	0	0
AST・ALT 高値	1	1	0	0	1	0	1	0
低 Ca 血症	2	0	0	0	3	1	0	0
ビリルビン高値	2	0	0	0	1	0	0	0
低アルブミン血症	1	0	0	0	3	0	0	0
悪心	2	0	0	0	1	1	0	0
ALP 高値	1	0	0	0	0	0	1	0
嘔吐	1	0	0	0	1	1	0	0

の有害事象は認めなかった。Grade 3の有害事象もDLT発症例を含め3例のみであった（ALP高値Grade 3, AST・ALT高値Grade 3, 好中球減少Grade 3が各々1例）。その他の有害事象はいずれもGrade 2以下であった。

4. 薬物動態

第1ステージの全9例で血中薬物動態解析用の採血を得たが、1例は薬物動態採血時に内服薬を嘔吐してしまい適正な評価が不可であった。その為、残りの8例から得られた血漿サンプルにてGefitinib単独投与時とGefitinib/S-1併用時における各薬剤の血中濃度の推移、血中薬物動態を解析した。解析対象数がLevel 1で3例、Level 2で5例と少数であり標準偏差（standard deviation; SD）も大きい為、正確な比較・評価は困難であったが、Level 1, Level 2共にGefitinib単独投与時とGefitinib/S-1併用時の間にGefitinibの平均血中濃度の明らかな差は認めなかった（図2）。Gefitinibの血中薬物動態パラメータについてもGefitinib単独投与時とGefitinib/S-1併用時との間でPaired t-testを施行したがすべてのパラメータ間でp値が0.05超であり明らかな差を認めなかった（表4）。Level 2におけるGefitinibの半減期（ $t_{1/2}$ ）の平均値に関して単剤投与では21.5時間、併用投与では29.4時間であるがPaired t-testでのp値は0.307であり有意な差ではなかった。併用投与群6例における $t_{1/2}$ の個別の値は26.0時間、24.3時間、24.9時間、25.8時間、46.0時間であった。 $t_{1/2}$ が46.0時間と長時間であった症例は胆嚢摘出術の既往があった。

また、Level 2（Gefitinib；250 mg/day, S-1；80 mg/m²/day）の併用治療時におけるS-1の血中薬物動態パラメータ（表5）についても、解析対象数が5例と少数の為、正確な評価は困難であったが過去に施行されたS-1単剤（80 mg/m²/day）での血中薬物動態試験⁷の結果と比較して明らかな差を認めなかった。

5. 腫瘍縮小効果

第1ステージの全9例でRECISTに基づいた治

療効果判定が可能であった。腫瘍縮小効果はLevel 1では3例中1例でcomplete response (CR)、1例がstable disease (SD)、1例がprogressive disease (PD)で奏効率は33.3%、Level 2では6例中2例でpartial response (PR)、1例がSD、3例がPDで、奏効率は33.3%であった（表6）。EGFR遺伝子変異

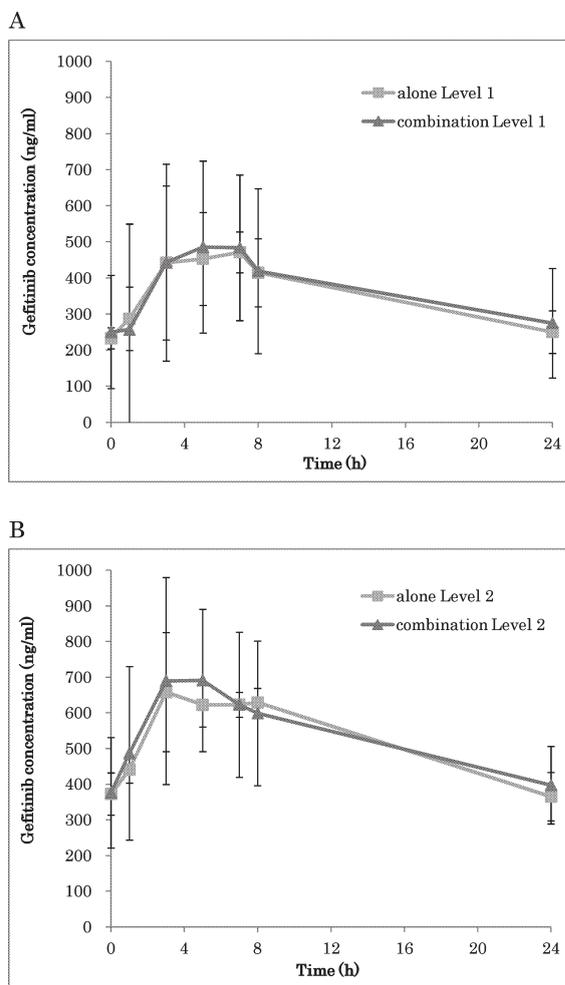


図2 A Gefitinib 単独投与時と Gefitinib/S-1 併用時の Gefitinib の平均血中濃度の比較 (Level 1)

図2 B Gefitinib 単独投与時と Gefitinib/S-1 併用時の Gefitinib の平均血中濃度の比較 (Level 2)

表4 薬物動態パラメータ (Gefitinib)

	Level 1 (n=3)		Level 2 (n=5)	
	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与
Cmax (ng/mL) ±SD	516.0±100.5	524.1±96.1	684.8± 246.9	741.0±208.3
Tmax (h) ±SD	4.8±2.5	5.0±2.0	4.8±2.5	3.8±1.1
$t_{1/2}$ (h) ±SD	20.2±2.4	21.3±6.5	21.5±3.8	29.4±9.3
AUC 0-24h (ng·h/mL) ±SD	8567.2±2131	8849.3±822.8	12612.7±4908.2	12880.9±4108.6

Cmax (最高血中濃度), maximum observed concentration; Tmax (最高血中濃度到達時間), time to Cmax; $t_{1/2}$ (半減期), half-life period; AUC (血中濃度-時間曲線下面積), area under the concentration-time curve; SD (標準偏差), standard deviation.

表 5 薬物動態パラメータ (S-1)

	Level 1 (n=3)			
	FT	5-FU	CDHP	Oxo
Cmax (ng/mL) ±SD	1445±228	101.9±42.9	130.7±72.3	54.5±49.8
Tmax (h) ±SD	2.0±1.0	4.0±1.0	3.0±0	3.0±0
t1/2 (h) ±SD	6.13±0.96	1.73±0.30	2.64±0.54	2.95±0.97
AUC0-8h (ng・h/mL) ±SD	7446±1546	454.0±193.4	532.1±242.2	208.9±145.9
	Level 2 (n=5)			
	FT	5-FU	CDHP	Oxo
Cmax (ng/mL) ±SD	1798±138 (1971.0±269.0)	182.1±63.8 (128.5±41.5)	251.8±56.5 (284.6±116.6)	44.2±21.5 (78.0±58.2)
Tmax (h) ±SD	2.0±1.0 (2.4±1.2)	3.0±0 (3.5±1.7)	3.0±1.0 (2.1±1.2)	3.0±0 (2.3±1.1)
t1/2 (h) ±SD	6.55±1.37 (13.1±3.1)	1.56±0.34 (1.9±0.4)	2.41±0.40 (3.0±0.5)	2.57±0.96 (3.0±1.4)
AUC 0-8h (ng・h/mL) ±SD	9752±956	794.6±280.1	1000.6±246.9	190.7±85.0

括弧内の併記下段パラメータは文献 9 より引用

表 6 腫瘍縮小効果

	Level 1 (n=3)	Level 2 (n=6)
	n (%)	n (%)
CR	1 (33.3)	0 (0)
PR	0 (0)	2 (33.3)
SD	1 (33.3)	1 (16.7)
PD	1 (33.3)	3 (50.0)
Response rate	1/3 (33.3)	2/6 (33.3)
Disease control rate	2/3 (66.6)	3/6 (50.0)

有無別での腫瘍縮小効果は *EGFR* 遺伝子変異陽性の 1 例中 1 例で CR, *EGFR* 遺伝子変異陰性 (野生型) の 5 例中 2 例で SD, 3 例が PD, *EGFR* 遺伝子変異不明の 3 例中 2 例で PR, 1 例で SD であった (表 7)。

考 察

本研究において、進行肺腺癌に対する Gefitinib と S-1 併用療法の推奨投与量は Gefitinib 1 日 1 錠 (250 mg/day) 連日内服, S-1 (80 mg/m²/day) 1 日 2 回内服を 2 週間内服 1 週間休薬の 1 コース 21 日間隔となった。これは Gefitinib, S-1 各々の単独療法の通常治療量と同用量である。本併用療法における毒性は軽微であった。過去に報告された第 II 相国際共同臨床試験 (IDEAL-1 試験²) や国内第 III 相臨床試験 (V-15-32 試験⁷) による Gefitinib 単独治療群の有害事象報告, 本邦における非小細胞肺癌を対象とした S-1 単独療法の有害事象報告と比較しても, Gefitinib/S-1 併用による有害事象の増悪は認めなかった。不可逆的な有害事象も認めず, 併用療法における治療忍容性は高かった。

Gefitinib 単独療法の有害事象に関して, 第 II 相国際共同臨床試験 (IDEAL-1 試験²) の日本人 250 mg/day 投与群における有害事象発現率は 98.0% (50/51 例), 主な有害事象は発疹 32 例 (62.7%), 下痢 25 例 (49.0%), そう痒症 25 例 (49.0%), 皮膚乾燥 17 例 (33.3%) 等で重篤な有害事象は認めず, 骨髄毒性も極めて軽微であった。本邦における発売当初の一般臨床での使用では急性肺障害・間質性肺炎の報告が多く, 社会問題にまでなった。WJTOG (West Japan Thoracic Oncology Group) では Gefitinib を投与された 1976 例をレトロスペクティブに調査が行われ, 急性肺障害・間質性肺炎の発現率は 3.5-4.1%, 致死率は 1.6-2.1% と推定され, 特に Gefitinib 内服から 14 日以内に発現した間質性肺炎が重篤化しやすい事, 急性肺障害・間質性肺炎の発現危険因子は男性, 低酸素血症, 喫煙, 間質性肺疾患の合併, PS 不良などである事が判明した⁸。またアストラゼネカ社による特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」における有害事象発現率は 56.2% (1867/3322 例), 主な有害事象は発疹 568 例 (17.1%), 肝機能異常 369 例 (11.1%), 下痢 367 例 (11.1%), 急性肺障害・間質性肺炎は 193 例 (5.8%) 等であった。急性肺障害・間質性肺炎 193 例のうち, 75 例が死亡し安全性評価対象症例数 3322 例中の死亡率は 2.3%, 急性肺障害・間質性肺炎発現症例数 193 例中の死亡率は 38.9% であった (2004 年 8 月報告時)。本試験では Gefitinib による急性肺障害・間質性肺炎発症と S-1 内服治療併用が重なる事をできるだけ避ける目的で初回併用治療開始前の 14 日間は導入療法として Gefitinib 単剤のみ先行投与した。本試験では Gefitinib/S-1 併用療法による急性肺障害・間質性肺

表7 腫瘍縮小効果 (EGFR 遺伝子変異の有無別)

	EGFRm(+) n=1 n (%)	EGFR wild type n=5 n (%)	status unknown n=3 n (%)
CR	1 (100)	0	0
PR	0	0	2 (66.7)
SD	0	2 (40.0)	0
PD	0	3 (60.0)	1 (33.3)
Response rate	1/1 (100)	0/5 (0)	2/3 (66.7)
Disease control rate	1/1 (100)	2/5 (40.0)	2/3 (66.7)

炎の発症は認めなかった。

本試験における薬物動態解析の目的は、GefitinibとS-1併用時の薬物相互作用の有無の評価であった。過去に施行されたGefitinib単独療法の第I相試験と同様、解析対象数が少数であり標準偏差(standard deviation; SD)も大きい為、血中濃度、血中薬物動態パラメータの正確な比較・評価は困難であったがGefitinibの血中濃度、血中薬物動態パラメータに関してGefitinib単独投与時とGefitinib/S-1併用時との間に明らかな差を認めなかった事や、Level 2 (Gefitinib; 250 mg/day, S-1; 80 mg/m²/day)の併用時におけるTS-1の血中薬物動態パラメータに関しても、過去に施行されたS-1単剤(80 mg/m²/day)での血中薬物動態試験⁹の結果と比較して明らかな差を認めなかった事から、GefitinibとS-1には薬物相互作用がないことが示唆された。

FTの酸化は主にCYP2A6によって行われており¹⁰、また5-FUはヒト肝マイクロゾームではCYP異化反応に阻害効果は示さなかった¹¹。更に尿中排泄は主にギメラシルの主要経路であり、また非CYP酵素、例えばキサンチンオキシダーゼはオテラシルポタシウムの分解に関与している。このような5-FUといった代謝産物を含むS-1の成分の生物学的特性によりS-1はGefitinibのようにCYP3A4を介して代謝され主に解毒される抗悪性腫瘍薬の薬物動態に影響を受けにくいと考えられる。実際、CYP3A4を介して主に解毒されるDocetaxelとS-1との併用では相互作用は報告されていない。一方、Gefitinibの解毒は主にCYP3A4と、一部CYP2D6を介している^{12,13}。これらの臨床結果よりGefitinibはCYP2A6を介してFTから5-FUへの変換やDPDを介して行われる5-FUの分解やギメラシルならびにオテラシルポタシウムの生物学的特性に影響を及ぼさない事が示唆された。本試験においてGefitinib/S-1併用療法の毒性が各々の薬剤の単独療法と比較してもそれ程強くない理由の一つに、GefitinibとS-1には薬物相互作用が少ない事が予

想された。

Gefitinib/S-1併用療法における腫瘍縮小効果に関しては、本試験だけでは評価が困難であった。その理由として本試験は第I相試験であり症例数が少ない事、且つ、GefitinibはEGFR遺伝子変異の有無により腫瘍縮小効果が大きく異なる事が挙げられる。過去の報告ではEGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者に対するGefitinib単独療法の奏効率は76.4%、無増悪生存期間9.7ヶ月、全生存期間24.3ヶ月と良好な治療成績を示している¹⁴。また、国内第III相臨床試験(V-15-32試験⁷)における探索的解析ではEGFR遺伝子変異陰性の進行非小細胞肺癌患者に対するGefitinib単剤療法の奏効率は0%と不良であった。本試験では9例中6例で腫瘍サンプルが入手でき、内1例がEGFR遺伝子変異陽性、5例がEGFR遺伝子変異陰性であった。EGFR遺伝子変異陽性の1例中1例でCRを得たが、EGFR遺伝子変異陰性の5例中2例でSD、3例がPDとなりEGFR遺伝子変異陰性症例では奏効率0%であった。症例数は少ないが、Gefitinib/S-1併用療法における治療効果は過去におけるGefitinib単剤療法の報告と同様の傾向を示した。

現在、第2ステージ11例の登録が終了しており、今後は合計20例のGefitinib/S-1併用療法の忍容性、無増悪生存期間・全生存期間を含めた治療効果を追跡評価中である。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご指導ならびにご校閲を賜りました近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門の先生方に深謝申し上げます。また本研究に御協力頂いた大阪市立総合医療センターの武田晃司先生、駄賀晴子先生はじめ臨床腫瘍科・呼吸器内科・呼吸器外科の皆様深く感謝申し上げます。

本論文の一部は2010年11月、第51回日本肺癌学会総会で発表された。

また本研究は財団法人大阪難病研究財団より平成22年度研究助成金を受けた。

文 献

1. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group (2008)

Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 26 : 4617-4625

2. Fukuoka M, Yano S, Giuseppe G, Tamura T, Nakagawa K, Jean YD, Nishiwaki Y, Johan V, Kudoh S, Danny R, Richard E, Horai T, Noda K, Takata I, Egbert S, Steven A, Angela M, Andrea F, Rui P D, Jose B (2003) Multi-institutional randomized phase II trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21 : 2237-2246
3. Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, Satake H, Uchida J, Fujioka A, Saito H, Okabe H, Oyama K, Takeda S, Unemi N, Fukushima M (1996) Antitumor activity of 1M tegafur-0.4M 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine-1M potassium oxonate (S-1) against human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. *Cancer Res* 56 : 2602-2606
4. Fukushima M, Satake H, Uchida J, Shimamoto Y, Kato T, Takechi T, Okabe H, Fujioka A, Nakano K, Ohshimo H, Takeda S, Shirasaka T (1998) Preclinical antitumor efficacy of S-1 : a new oral formulation of 5-fluorouracil on human xenografts. *Int J Oncol* 13 : 693-698
5. Kawahara M, Furuse K, Segawa Y, Yoshimori K, Matsui K, Kudoh S, Hasegawa K, Niitani H, S-1 cooperative study group (lung cancer working group) (2001) Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 85 : 939-943
6. Okabe T, Okamoto I, Tsukioka S, Uchida J, Iwasa T, Yoshida T, Hatashita H, Yamada Y, Satoh T, Tamura K, Fukuoka M, Nakagawa K (2008) Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor Gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines : role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase. *Mol Cancer Ther* 7 : 599-606
7. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, Shinkai T, Negoro S, Imamura F, Eguchi K, Takeda K, Inoue K, Tomii K, Harada M, Masuda N, Haiyi J, Itoh Y, Ichinose Y, Saijo N, Fukuoka M (2008) Phase III study, V-15-32, of Gefitinib versus Docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26 : 4244-4252
8. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, Ariyoshi Y, Fukuoka M (2006) Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 24 : 2549-2556
9. Hirata K, Horikoshi H, Aiba K, Okazaki M, Denno R, Sasaki K, Nakano Y, Ishizuka H, Yamada Y, Uno S, Taguchi T, Shirasaka T (1999) Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral Fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res* 5 : 2000-2005
10. Ikeda K, Yoshisue K, Matsushima E, Nagayama S, Kobayashi K, Charles AT, Chiba K, Kawaguchi Y (2000) Bioactivation of Tegafur to 5-Fluorouracil is catalyzed by cytochrome P-450 2A6 in human liver microsomes in vitro. *Clin Cancer Res* 6 : 4409-4415
11. Park JY, Kim KA (2003) Inhibitory effect of 5-fluorouracil on human cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 59 : 407-409
12. Mckillop D, McCormick AD, Miles GS, Phillips PJ, Pickup KJ, Bushby N, Hutchison M (2004) In vitro metabolism of Gefitinib in human liver microsomes. *Xenobiotica* 34 : 983-1000
13. Mckillop D, McCormick AD, Miles GS, Phillips PJ, Bushby N, Hutchison M (2005) Cytochrome P450-dependent metabolism of gefitinib. *Xenobiotica* 35 : 39-50
14. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara H, Sunaga H, Yanagitani O, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T (2009) Combined survival analysis of prospective clinical trials of Gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 15 : 4493-4498