

論文内容の要旨

氏名 清田秀美 (きよた ひでみ)

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 医第1089号

学位授与の日付 平成24年3月22日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

学位論文題目 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

論文審査委員 (主査) 教授 中川和彦

(副主査) 教授 工藤正俊

(副主査) 教授 西尾和人

【背景】

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。

【目的】

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】

1 レジメンまたは2 レジメンの化学療法を受けている20歳以上75歳未満の進行肺腺癌症例。

【方法】

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(250mg) 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。第1相試験を第1ステージ(推奨用量推測、薬物動態測定の対象症例)と第2ステージ(推奨用量忍容性確認)に分けて合計20例となるようにした。

【結果】

第1ステージ(計9例)が登録され年齢中央値は60歳、男性5例、女性4例であった。Level 1の3例では用量制限毒性(DLT)を認めなかった。Level2では6例中2例(ALP高値、AST・ALT高値)にDLTを認めたが、2例とも休薬により改善した。推奨投与量をLevel2と決定した。第1相試験第1ステージ計9症例の全治療期間中(投与コース中央値:2コース、範囲:1-19コース)にGrade 4以上の有害事象は認めなかった。Grade 3の有害事象もDLT発症症例を含め3例のみであった。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。薬物動態に関して8例から得られた血漿サンプルにて Gefitinib 単独投与時と 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。Level 1, Level 2 共に Gefitinib 単独投与時と S-1 併用時との間に Gefitinib の平均血中濃度、血中薬物動態パラメータに関して明らかな差は認めなかった。

【考察】

本試験において Gefitinib/S-1 併用療法併用療法の推奨投与量は各々の単独療法の通常治療量と同用量であったが治療忍容性は高かった。理由の一つに、薬物動態解析の結果より Gefitinib と S-1 には薬物相互作用が少ない事が予想された。

【結論】

進行肺腺癌に対する Gefitinib と S-1 併用療法の推奨投与量は Level 2 と決定した。

論文審査結果の要旨

【背景】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。

【目的】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】1 レジメンまたは 2 レジメンの化学療法を受けている 20 歳以上 75 歳未満の進行肺腺癌症例。

【方法】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。第 I 相試験を第 1 ステージ (推奨用量推測, 薬物動態測定の対象症例) と第 2 ステージ (推奨用量忍容性確認) に分けて合計 20 例となるようにした。

【結果】第 1 ステージ (計 9 例) が登録され年齢中央値は 60 歳、男性 5 例、女性 4 例であった。Level 1 の 3 例では用量制限毒性 (DLT) を認めなかった。Level 2 では 6 例中 2 例 (ALP 高値, AST・ALT 高値) に DLT を認めたが、2 例とも休薬により改善した。推奨投与量を Level 2 と決定した。第 I 相試験第 1 ステージ計 9 症例の全治療期間中 (投与コース中央値: 2 コース, 範囲: 1-19 コース) に Grade 4 以上の有害事象は認めなかった。Grade 3 の有害事象も DLT 発症症例を含め 3 例のみであった。現在、第 2 ステージ 11 例の登録が終了して

| | | |
|-----------|--------------------|--------------------------|
| 博士論文の印刷公表 | 公 表 年 月 日 | 出版物の種類及び名称 |
| | 平成 24 年 6 月 日 公表予定 | 出版物名 |
| | 公 表 内 容 | 近畿大学医学雑誌 第 37 巻 第 2 号 |
| | 全 文 | 平成 24 年 6 月 日 発行予定 |

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。薬物動態に関して 8 例から得られた血漿サンプルにて Gefitinib 単独投与時と 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。Level 1、Level 2 共に Gefitinib 単独投与時と S-1 併用時との間に Gefitinib の平均血中濃度、血中薬物動態パラメータに関して明らかな差は認めなかった。

【考察】本試験において Gefitinib/S-1 併用療法併用療法の推奨投与量は各々の単独療法の通常治療量と同用量であったが治療忍容性は高かった。理由の一つに、薬物動態解析の結果より Gefitinib と S-1 には薬物相互作用が少ない事が予想された。

【結論】進行肺腺癌に対する Gefitinib と S-1 併用療法の推奨投与量は Level 2 と決定した。

近年、分子細胞生物学の進歩に伴い、癌の増殖・浸潤・転移に関するメカニズムが徐々に明らかにされつつあるが、これに伴い癌細胞に特異的な細胞特性を規定する分子を標的とした分子標的治療薬の開発も進んでいる。上皮成長因子受容体 epidermal growth factor receptor (EGFR) はすべての上皮細胞に存在する受容体型チロシンキナーゼであり、多くの上皮系腫瘍で高発現していることが報告されている。肺癌領域においては、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(Gefitinib, Erlotinib)がある。EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は EGFR 遺伝子変異 (exon19 deletion, exon21 の point mutation) 症例において高い奏効率が報告されているが、同時に治療耐性

化や、野生型への奏効率の低さも問題となっている。本研究では再発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ている。Gefitinib と S-1 各々の単独療法と同等量での併用が推奨投与量となり忍容性も高い事が報告された。また血中薬物動態試験により Gefitinib と S-1 には明らかな薬物相互作用がないことが示唆された。これらの知見は治療選択肢の少ない再発進行肺腺癌に対する新たな治療レジメンとなりうる可能性があり、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤耐性化症例に対して耐性克服へのアプローチの一つとなる可能性があり、学位論文として適正であると考ええる。