

博士論文

非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルの血中濃度推移  
に及ぼすゲフィチニブ併用の影響解析

2016年

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 薬科学専攻

基礎生命科学部門 医療薬剤学研究室

2014年度入学 本永 正矩

指導教員 高野 幹久



## 目次

---

序論	1
本論	
第 I 章 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセル の血中濃度推移に及ぼすゲフィチニブ併用の影響	
－ノンコンパートメント解析－	5
第 1 節 患者背景	6
第 2 節 ドセタキセル血中濃度に及ぼすゲフィチニブ併用の影響	10
第 3 節 ドセタキセルの薬物動態パラメータに及ぼすゲフィチニブ併用の 影響	13
第 4 節 小括	16
第 II 章 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニ の血中濃度推移に及ぼすドセタキセル併用の影響	
－ノンコンパートメント解析－	17
第 1 節 ゲフィチニブの薬物動態パラメータに及ぼすドセタキセル併用の 影響	19
第 2 節 小括	21
第 III 章 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセル とゲフィチニブの併用療法における副作用及び効果	22
第 1 節 Dose limiting toxicity の発現状況と症例数	23
第 2 節 主な副作用	24
第 3 節 抗腫瘍効果	26
第 4 節 小括	27
第 IV 章 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセル とゲフィチニブの薬物間相互作用解析	29
第 1 節 薬物間相互作用の評価	29

第2節 小括 .....	31
結論 .....	32
謝辞 .....	35
実験の部 .....	36
論文目録 .....	40
参考文献 .....	41

## 略語一覽

---

AAG	: alpha-1 acid glycoprotein
ALP	: alkaline phosphatase
ALT	: alanine aminotransferase
AST	: aspartate aminotransferase
ATP	: adenosine triphosphate
AUC	: area under the blood concentration-time curve
$C_{max}$	: maximum drug concentration
CTCAE	: common terminology criteria for adverse events
CYP	: cytochrome p450
DLT	: dose limiting toxicity
ECOG	: eastern cooperative oncology group
EGFR	: epidermal growth factor receptor
GMR	: geometric mean ratio
IC50	: 50% inhibitory concentration
MAPK	: mitogen-activated protein kinase
P-gp	: P-glycoprotein
PS	: performance status
PK	: pharmacokinetics
HIV	: human immunodeficiency virus
HPLC	: high performance liquid chromatography

## 序論

---

---

日本において、がんは1981年より死因の第一位であり、生涯でがん罹患する割合は、国民の約2人に1人と推計されている。人口の高齢化に伴い、がんの罹患者数、死亡者数の増加が見込まれる中、がん医療の進歩は目覚ましく、年齢調整死亡率は1990年台後半から減少傾向にある。がんと診断された全ての患者の5年生存率が41.2%だが原発巣による予後の差は大きく、肝臓がん、胆嚢がん、肝外胆管がん、膵臓がんおよび肺がんの5年相対生存率は、4.9-11.9%である(1)。肺がんは、がん関連死の中で最も多く、半分以上の肺がん患者が進行性または転移性肺がんとして診断される進行の早いがんである。そのため、より効果的で個別的な新規治療法の開発が必要である。

非小細胞肺がんは、肺がんの約80%を占め化学療法の感受性の低いことが知られている。非小細胞肺がんに対する一次治療法は、白金製剤と第三世代抗がん剤の併用療法であり、奏効率は約30%、生存期間中央値は約12ヶ月である(2)。

2000年台前半の標準療法であったビンデシンとシスプラチンの併用療法に対して、ドセタキセルはシスプラチンと併用することによって優越性を示した唯一の抗がん剤であり、生存期間中央値は11.3か月であった(3)。また、ドセタキセル単剤も二次治療以降の標準療法として確立されており、生存期間中央値は7.0か月であった(4)。ドセタキセルの主な副作用には白血球減少、好中球減少、脱毛、悪心・嘔吐、全身倦怠感、浮腫、末梢神経障害が知られている。

一方、ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体(EGFR)に遺伝子変異のある非小細胞肺がん患者に対して副作用が少なく、腫瘍縮小効果の高い標準療法として確立された抗がん剤である。一次治療法の開発においてゲフィチニブ単剤の

奏効率、生存期間中央値は各々78.9%と 27.7 か月であった(5, 6)。EGFR 遺伝子変異陰性の患者は従来の化学療法に比べてゲフィチニブの有効性が少ないため(7)、EGFR 遺伝子変異陰性の患者に対してゲフィチニブは使用されていない。ゲフィチニブの主な副作用は皮疹、下痢、肝機能障害であり、ドセタキセルとは異なっている(8, 9)。

また、EGFR 遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌細胞において、ドセタキセルとゲフィチニブの併用による相乗的な抗腫瘍効果の増加が報告されている(10)。さらに、EGFR 遺伝子変異の有無に関わらず非小細胞肺癌細胞にドセタキセルを暴露した後にゲフィチニブを暴露させることでアポトーシスの誘導と MAPK のリン酸化が生じ、より高い抗腫瘍効果を示すことが報告されている(11)。

がん治療に使用されている薬物のうち主な P-糖タンパク (P-gp)基質を Table 1(12)に示しているが、ドセタキセルやゲフィチニブも P-gp 基質であり、ゲフィチニブは P-gp の阻害効果を有するという報告もある(13)。P-gp は、ATP の加水分解エネルギーを利用して疎水性抗がん剤を細胞外へ排出する機能を有する膜タンパク質であり、抗がん剤の細胞内蓄積を減少させることで多剤耐性に関わる薬剤排出ポンプとして知られている。そのため、ドセタキセルとゲフィチニブを併用することによって、ドセタキセルのがん細胞内への細胞内蓄積を増加させ、抗腫瘍効果の増大が期待されると考えられる。その一方で、P-gp は、多剤耐性がん細胞だけではなく、正常細胞である大腸及び小腸の上皮細胞、肝胆管、腎臓近位尿細管、副腎皮質や血液脳関門に存在し、生態防御機構を担っている(14)。従って、P-gp 阻害剤であるシクロスポリン経口剤を P-gp 基質であるパクリタキセル経口剤に併用することで、消化管上皮細胞の P-gp が阻害され、パクリタキセルの血中濃度－時間曲線下面積 (AUC)が約 8 倍上昇したという報

告もあり(15)、ドセタキセルとゲフィチニブの相互作用による副作用発現も懸念される。但し、P-gp 基質であるドセタキセルは注射剤であり、P-gp の阻害薬及び基質であるゲフィチニブは経口剤であり、両薬剤の投与経路が異なるため、吸収過程における P-gp を介する薬物相互作用の可能性は少ないと考える。

**Table 1. Compounds that interact with P-gp (substrates)**

Class	Compound
Anti-cancer drugs	Anthracyclines: doxorubicin, daunorubicin
	Camptothecins: topotecan
	Epipodophyllotoxins: etoposide, teniposide
	Taxanes: paclitaxel, docetaxel
	Vinca alkaloids: vinblastine, vincristine
Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib mesylate
	Gefitinib

70 歳以上の高齢な非小細胞肺癌患者を対象にした臨床研究において、第 II 相試験ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> とゲフィチニブ 250 mg/day の併用療法による忍容性と有効性が報告されている(16)。一方で、第 I 相 pilot 試験において 75 mg/m<sup>2</sup> ドセタキセルに 250 mg または 500 mg ゲフィチニブの併用によってドセタキセルの AUC が各々 87%、6% 上昇することも報告されている(17)。Pilot 試験を行った Manegold らは、ドセタキセルとゲフィチニブが CYP3A4 基質であることから(8, 9)、CYP3A4 の競合阻害が原因であると考察している。しかし、ゲフィチニブ 500 mg 併用投与群と比べて低用量である 250 mg の方がドセタキセルの AUC 上昇率が高いことから、原因が CYP3A4 の競合阻害である可能性は低い

と考えられる。

従って、ドセタキセルとゲフィチニブは各々単剤で20%以上の奏効率を有する非小細胞肺癌に対する有望な薬剤であること、両薬剤の主な毒性が重複していないこと、非臨床試験において両薬剤併用による相乗効果の報告があることなどから、ドセタキセルとゲフィチニブの併用療法は非小細胞肺癌に対する新規治療法として期待できると考えた。

一方、両薬剤はともにP-gpおよびCYP3A4の基質であり、ゲフィチニブはP-gp阻害効果を有している。また、前述の海外での臨床試験において、ゲフィチニブ併用によるドセタキセルの薬物動態の変化が報告されているが、日本では非小細胞肺癌に対するドセタキセルの推奨用量が60 mg/m<sup>2</sup> (18)と海外の用量と異なる。

以上のことから、薬物動態解析に基づく薬剤間相互作用を検討することは、ドセタキセルとゲフィチニブ併用療法の安全性を勘案するために重要と考えられる。そこで、本研究ではゲフィチニブとドセタキセルの第I相クロスオーバー試験でのフルサンプリングによるゲフィチニブ併用時のドセタキセルの血中濃度への影響に関して薬物動態学的に解析した。

## 本論

---

### 第I章 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルの血中濃度推移に及ぼすゲフィチニブ併用の影響 ーノンコンパートメント解析ー

ドセタキセルは、ヨーロッパイチイの針葉樹林から半合成された殺細胞性の抗がん剤である(19)。そのメカニズムは、微小管の重合促進と安定化によって細胞周期のM期を阻害することである(20)。ドセタキセルは、様々ながん種に対して効果を発揮する抗がん剤だが、好中球減少症や血小板減少、末梢神経障害、脱毛、アレルギー症状や無力症などの副作用が報告されている(21)。中でも好中球減少症はドセタキセルの用量規制因子であり(22)、好中球減少症の割合とドセタキセルのAUCには正の相関性があることが報告されている(23)。また、ドセタキセルの血漿中濃度は点滴終了後に漸減し、最高血漿中濃度及びAUCは投与量依存的に増加することが知られている(24)。

ドセタキセルは、P-gp及びCYP3A4の基質であり、典型的なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールの併用によってドセタキセルのクリアランスが49%減少したとの報告がある。一方で、中等度のCYP3A4阻害剤であるアプレピタンとの併用ではドセタキセルの血中濃度に影響はないと報告されている(8, 25)。また、P-gp阻害剤であるTariquidarを併用した際にもドセタキセルの薬物動態に影響は見られなかったとの報告もある(26)。

日本における非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブとドセタキセルの併用療法の治療開発の報告は、現在見当たらない。本試験でドセタキセルに併用するゲフィチニブはCYP3A4の基質であり、P-gpの阻害作用を有する。そのためゲフィチニブのP-gpの阻害作用によるドセタキセルの副作用の増加が懸念さ

れる。実際に Manegold らの報告(17)ではゲフィチニブの併用によるドセタキセルの AUC 上昇が報告されている。

本章では、進行性または転移性非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相試験の結果を用いて、本剤の薬物動態のノンコンパートメント解析を行った。

## 第 1 節 患者背景

2004 年 9 月から 2007 年 2 月の期間に、12 例の患者がこの試験に登録された。患者の選択基準は以下の通りである。

- ・ EGFR 変異の有無にかかわらず組織学的もしくは細胞学的に進行性もしくは転移性非小細胞肺癌の患者
- ・ 年齢が 20-74 歳
- ・ 米国東海岸がん臨床試験グループ (ECOG) パフォーマンスステータス (PS) が 0-1
- ・ 予測される生命予後が 12 週間以上
- ・ ゲフィチニブもしくはドセタキセルの治療歴なし
- ・ 抗がん剤の前治療から 4 週以上経過していること
- ・ 十分な骨髄機能 (白血球が  $4000/\text{mm}^3$  以上、絶対好中球が  $1500/\text{mm}^3$  以上、ヘモグロビン  $9.0 \text{ g/dl}$  以上、血小板が  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上)
- ・ 十分な腎機能 (クレアチニン  $1.5 \text{ mg/dl}$  以上)
- ・ 十分な肝機能 (血清ビリルビン  $1.5 \text{ mg/dl}$  以下、AST  $100 \text{ IU/L}$  以下、ALT  $100 \text{ IU/L}$  以下)
- ・ 十分な肺機能 (動脈酸素分圧  $70 \text{ torr}$  以上)
- ・ 試験参加の同意を得られた患者

また、以下の条件の患者は除外した。

- ・ 現在もしくは過去に間質性肺炎の既往歴
- ・ CYP3A4 の代謝に強く影響を与える併用薬を使用している患者
- ・ 研究結果に影響を与えるコントロール不良な病気やこの試験的治療において保証されないリスクを持っている患者
- ・ ポリオキシエチレン・ヒマシ油を含有する調製品に過敏症歴を持つ患者
- ・ B 型肝炎、C 型肝炎もしくは HIV の既往歴を持つ患者
- ・ 本試験の対象として不相当と担当医師が判断した症例

上述の条件に適合した 12 例の患者情報を Table 2 にまとめた。年齢中央値は 60 歳（範囲 32-72 歳）、全ての患者で PS は 1 であった。12 例中 11 例は肺腺がんであり、試験登録前に EGFR の検査は行っていない。肝転移のある患者はおらず 12 例全ての患者の肝機能は良好であった。最初の患者 6 例を用量レベル 1（ドセタキセル: 45 mg/m<sup>2</sup>、ゲフィチニブ: 250 mg/day）に登録した。次の患者 6 例は用量レベル 2（ドセタキセル: 60 mg/m<sup>2</sup>、ゲフィチニブ: 250 mg/day）に登録した。また、試験開始前の臨床検査値を Table 3 に示した。

なお、本試験の実施に当たり、必要事項を患者本人によく説明した上で本試験の参加について患者本人の自由意思による同意を説明文と一体の同意書を得る。この試験は当院の施設内倫理審査委員による許可を得て実施している（承認番号: 2004-001）。

**Table 2. Patient Characteristics**

Dose level	Patient no.	Age	Gender	PS	Histology	Stage	Smoking status
1*	1	67	Male	1	Adeno	IV	Former
	2***	72	Male	1	Adeno	IIIB	Former
	3	56	Male	1	Adeno	recurrent	Former
	4***	68	Male	1	Adeno	recurrent	Former
	5	58	Male	1	Adeno	recurrent	Never
	6	32	Male	1	Adeno	IIIB	Never
2**	7	60	Female	1	Adeno	recurrent	Former
	8	64	Male	1	Adeno	IV	Former
	9	60	Male	1	Adeno	IV	Never
	10	61	Male	1	NSCC	IV	Former
	11	54	Male	1	Adeno	recurrent	Former
	12	61	Male	1	Adeno	IV	Former

Abbreviations: PS, ECOG Performance Status; Recurrent, postoperative recurrence; DLT, dose limiting toxicity

Adeno, Adenocarcinoma; NSCC, Non-Small Cell Carcinoma

\*docetaxel: 45 mg/m<sup>2</sup>, gefitinib: 250 mg/day

\*\*docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup>, gefitinib: 250 mg/day

\*\*\*withdrew from the second cycle of treatment due to DLT

**Table 3. Patient Characteristics**

Dose level	Patient no.	Laboratory parameters							
		WBC (mm <sup>-3</sup> )	ANC (mm <sup>-3</sup> )	T.bil (mg/dl)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	ALP (IU/l)	AAG (mg/dl)	ALB (mg/dl)
1*	1	6,200	4,400	0.8	12	11	286	111	4.3
	2***	6,600	3,600	0.4	20	14	192	80	3.7
	3	4,000	2,800	0.6	15	14	257	92	4.1
	4***	4,800	3,600	1.2	24	15	730	130	3.2
	5	5,500	3,800	0.8	24	38	282	88	3.2
	6	5,000	3,300	0.7	14	18	134	90	4.0
2**	7	5,900	3,500	0.3	23	24	184	105	4.0
	8	5,600	3,000	0.4	29	28	241	103	4.3
	9	7,100	3,900	0.5	15	9	328	148	4.1
	10	5,800	3,800	0.3	11	9	294	130	4.0
	11	6,500	4,800	0.6	16	13	180	92	3.7
	12	6,700	2,800	0.7	22	27	199	98	4.5

Abbreviations: WBC, white blood cell count; ANC, absolute neutrophil count;

T.bil, total bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase;

ALP, alkaline phosphatase; AAG, alpha-1 acid glycoprotein; ALB, albumin

\*docetaxel: 45 mg/m<sup>2</sup>, gefitinib: 250 mg/day

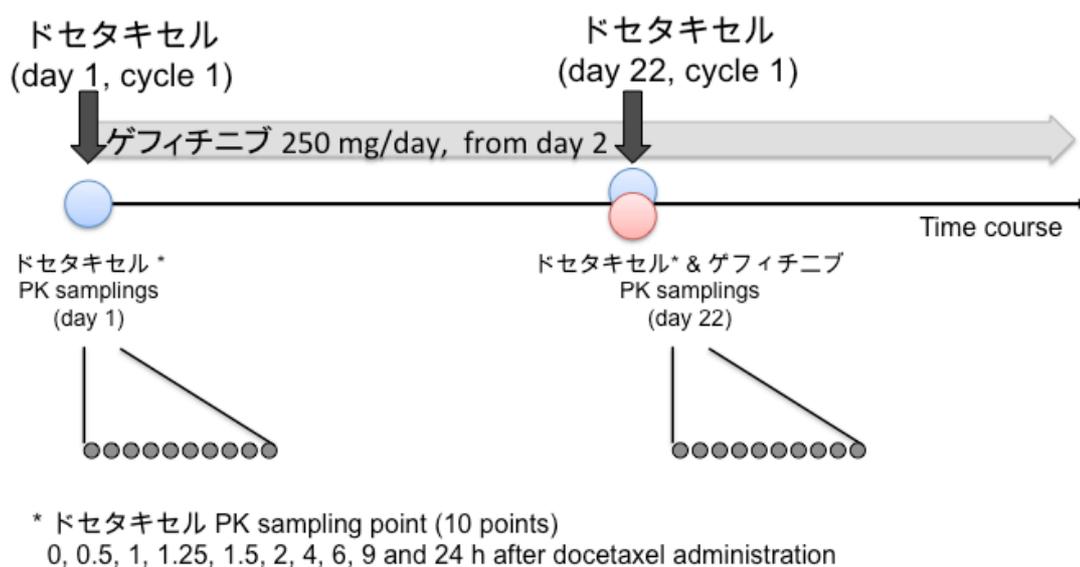
\*\*docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup>, gefitinib: 250 mg/day

\*\*\*withdrew from the second cycle of treatment due to dose-limiting toxicities

## 第2節 ドセタキセルの血中濃度に及ぼすゲフィチニブ併用の影響

ゲフィチニブ (250 mg/body)とドセタキセル (45-60 mg/m<sup>2</sup>)の第I相試験は2004年6月から2005年4月を予定期間とした。

治療スケジュールは、1サイクルを21日としてday1にドセタキセルの投与およびday2以降1日1回ゲフィチニブを内服するスケジュールであった。ドセタキセル測定のための採血は、ドセタキセル単独投与の1サイクル目day1とゲフィチニブ併用時のday22に行った。採血タイミングは、ドセタキセル投与前および投与0.5、1、1.25、1.5、2、4、6、9、24時間後に行った (Fig. 1)。

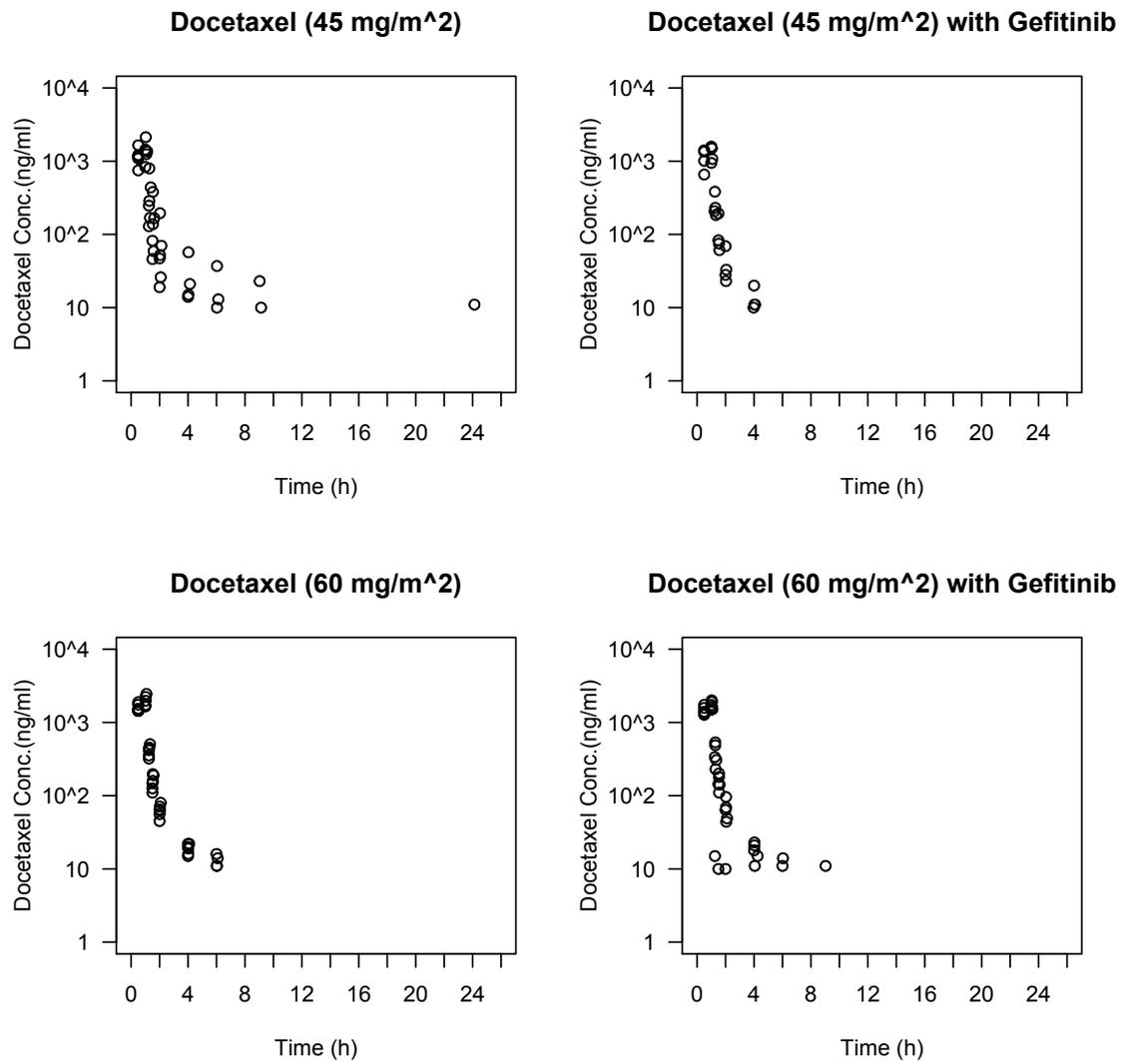


**Fig. 1. Treatment and docetaxel pharmacokinetic sampling schedule.**

次に、ドセタキセルの用量を設定した。Manegold らの報告(17)では  $75 \text{ mg/m}^2$  ドセタキセルの AUC は、ゲフィチニブ  $250 \text{ mg}$  の併用によって 87%の上昇が認められたことが報告されている。通常、日本での非小細胞肺癌患者に対するドセタキセルの投与量は  $60 \text{ mg/m}^2$  である。従って、ゲフィチニブの併用によって AUC が上昇することを仮定し、ドセタキセルの開始用量をレベル 1 ( $45 \text{ mg/m}^2$ )とし、増量パートのレベル 2 ( $60 \text{ mg/m}^2$ )とした。

各々4例、6例の患者より得られた  $45 \text{ mg/m}^2$ および  $60 \text{ mg/m}^2$ のドセタキセルの血中濃度を片対数プロットした (Fig. 2)。その結果、ドセタキセル投与後9時間後、24時間後のドセタキセルの血中濃度が定量限界のため測定値が得られなかったゲフィチニブ併用の有無に関わらず視覚的に同様のプロットであることが確認された。

従って、これらの投与量においてドセタキセルの血中濃度はゲフィチニブ併用によって影響を受けないことが明らかとなった。



**Fig. 2** Effect of gefitinib on the single logarithmic plot of docetaxel

### 第3節 ドセタキセルの薬物動態パラメータに及ぼすゲフィチニブ併用の影響

次に、各々の患者におけるゲフィチニブ非併用時と併用時のドセタキセルの血中濃度を比較するため、WinNonlin (version 6.3, Pharsight Corp)を用いてノンコンパートメントモデル解析を行い、ドセタキセルの薬物動態 (PK)パラメータを算出した。(Table 4)

Table 4 に示すように、用量レベル1におけるドセタキセルの $ACU_{0-24}$ の幾何平均値と標準偏差値は、ゲフィチニブ非併用群と併用群では各々 $1128 \pm 287$ と $1185 \pm 322 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ と算出された。用量レベル2では $1827 \pm 321$ と $1631 \pm 270 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ と算出された。本試験で得られたドセタキセル単独投与のPKパラメータはこれまで報告のある日本人での第I相試験結果と一貫性があった(27)。

Figure 3に、各々の患者におけるゲフィチニブ併用によるドセタキセルの $AUC_{0-24}$ 、 $C_{\max}$  の変化をプロットし、 $45 \text{ mg/m}^2$ のドセタキセル投与の患者を点線、 $60 \text{ mg/m}^2$ のドセタキセル投与の患者を実線で示した。ゲフィチニブ併用によってドセタキセルの $AUC_{0-24}$ 、 $C_{\max}$ が若干上昇している患者が4例存在したが、先行研究で報告された $AUC 87\%$ 、 $C_{\max} 100\%$ ほどの上昇は観察されなかった。

さらに、ドセタキセルのクリアランスに関してもゲフィチニブ併用による有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、ドセタキセルの薬物動態パラメータに及ぼすゲフィチニブ併用の影響はないことが示唆された。

**Table 4. PK parameters of docetaxel****Docetaxel 45 mg/m<sup>2</sup> (Level 1, n = 4)**

PK parameters	Alone (A)*	with Gefitinib (G)*
AUC <sub>0-24</sub> (ng · h /ml)	1,128 +/- 287	1,185 +/- 322
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1,203 +/- 274	1,120 +/- 434
CL (l/h)	68.7 +/- 23.9	65.4 +/- 17.6

**Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (Level 2, n = 6)**

PK parameters	Alone (A)*	with Gefitinib (G)*
AUC <sub>0-24</sub> (ng · h/ml)	1,827 +/- 321	1,631 +/- 270
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1,767 +/- 337	1,700 +/- 206
CL (l/h)	54.9 +/- 9.3	61.5 +/- 12.3

Abbreviations: PK, pharmacokinetic; AUC<sub>0-24</sub>, area under the blood concentration-time curve; CL, clearance; SD, standard deviation; GMR, geometric mean ratio; CI, confidence interval

\*Data represent mean +/- SD.

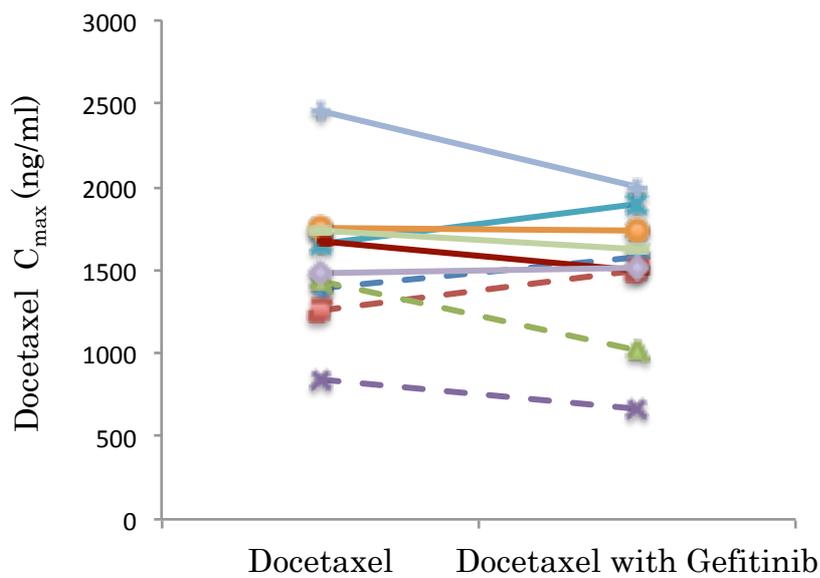
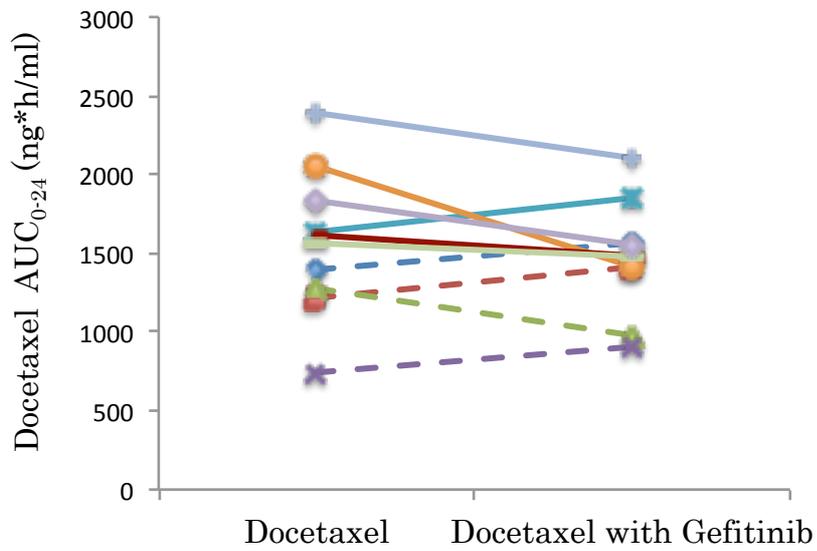


Fig. 3 Changes of (a) docetaxel AUC<sub>0-24</sub>, (b) docetaxel C<sub>max</sub> administered alone and in combination with gefitinib in individual patients.

Doted line: 45 mg/m<sup>2</sup> docetaxel

Straight lines: 60 mg/m<sup>2</sup> docetaxel

#### 第4節 小括

本章では、進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルの血中濃度推移に及ぼすゲフィチニブ併用の影響について解析した。

ドセタキセルには個体間変動があり、女性、肝機能障害、CYP3A4 阻害薬の併用、去勢歴、閉経はドセタキセルの薬物動態に影響をあたえる潜在的要因として報告されている(28)。本研究に登録された患者の中に肝転移や肝機能障害の患者は存在せず、CYP3A4 に影響を与える併用薬を服用している患者も除外されている。Manegold らは先行研究において、ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> にゲフィチニブ 250 mg を併用することでドセタキセルの AUC が 87% 上昇したと報告している(17)が、本研究における患者では、ドセタキセル 45 および 60 mg/m<sup>2</sup> の AUC<sub>0-24</sub> にはゲフィチニブ 250 mg 併用によって優位な変化は認められなかった。

さらに本研究において、ドセタキセルの血中濃度プロファイルもゲフィチニブの併用の有無によって変化しなかった。

ドセタキセルの AUC<sub>0-24</sub> と C<sub>max</sub> に及ぼすゲフィチニブ併用の影響を個々の患者でプロットした結果 (Fig. 3)、ゲフィチニブ併用による影響は認められなかった。また、ドセタキセルの用量ごとに対応のある 2 群の T 検定を行なった結果、ゲフィチニブ併用前後のドセタキセル AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> 各々に有意な差は認められなかった。ドセタキセルは P-gp 阻害剤との併用第 I 相試験において、P-gp 阻害剤と併用によるドセタキセル血中濃度に変化はなかったことが報告されており(29)、本件研究でも影響が見られなかったことからドセタキセルの薬物動態に対する P-gp 阻害剤の影響は少ない可能性が示唆された。

## 第II章 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの血中濃度推移に及ぼすドセタキセル併用の影響 —ノンコンパートメント解析—

ゲフィチニブは、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤である。EGFR 下流シグナル伝達経路を遮断して抗腫瘍効果を発揮する。また、前臨床試験において CYP3A4 で代謝されることが明らかにされている(30)。国内第 I 相臨床試験(31)が行われ、主たる毒性は皮疹、肝機能障害、下痢であった。700 mg/day の投与量レベルにおいて、dose limiting toxicity (DLT)である grade 3 の肝機能障害と下痢が認められたことから、最大耐量は 700 mg/day と決定された。進行性非小細胞肺癌既治療例を対象とした第 II 相試験(32)において 250 mg/day と 500 mg/day の二重盲検比較試験が実施され、奏効率が各々18.4%、19.0%とほぼ同等であり 500 mg/day 群で皮疹、下痢、肝機能障害が高頻度に発現した。これらの結果から、250 mg/day を推奨用量と決定された。ゲフィチニブは、安全性の高い内服の抗がん剤であり通常では化学療法を行わない PS の悪い非小細胞肺癌患者に対して、ゲフィチニブ単剤の臨床試験が行われ、その忍容性が確認されている(33)。

ゲフィチニブ治療患者に対して EGFR 遺伝子変異陽性患者と EGFR 遺伝子変異陰性患者の奏効率がそれぞれ 64.7%と 13.7%、全生存期間も EGFR 遺伝子変異の陽性患者が 30.5 か月と EGFR 陰性患者の 6.6 か月と比べて有意に長く、EGFR 遺伝子変異の有無がゲフィチニブ治療した非小細胞肺癌患者の予後予測因子であることが示唆された(34)。また、非小細胞肺癌患者を対象としたゲフィチニブと殺細胞性の化学療法の比較試験において、EGFR 遺伝子による解析を行った結果、PFS が EGFR 陰性患者では化学療法群と比べてゲフィチニブ群で優位に短かった(35)。そのため、現在では EGFR 遺伝子変異陽性の手術不

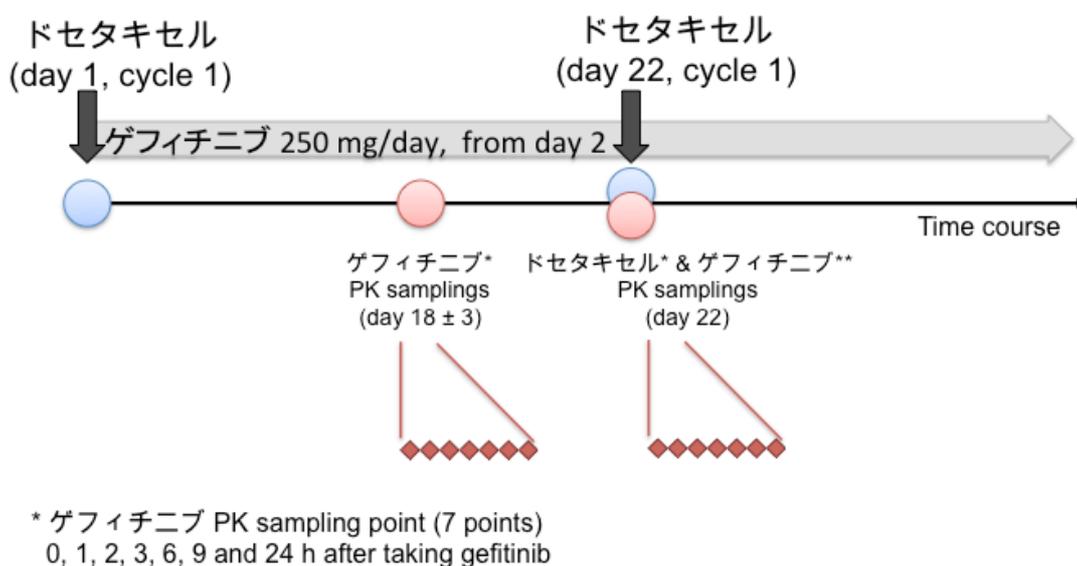
能又は再発性非小細胞肺癌患者にしかゲフィチニブの適応はない。

ゲフィチニブは、安全性の高い薬だが CYP3A4 の基質であり、CYP2D6 の弱い阻害剤である。そのため、CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールを併用することによってゲフィチニブの AUC が 78%増加し、CYP2D6 の基質であるメトプロロールに対しゲフィチニブを併用するとメトプロロールの AUC が 35%増加する(9)。ドセタキセルは P-gp の基質であり、CYP3A4 で代謝され、ゲフィチニブも同様の代謝経路を持つため、併用による薬物相互作用が懸念される。先行研究では、ゲフィチニブの AUC はドセタキセル併用による影響はなかったと報告されており(17)、またゲフィチニブの AUC とゲフィチニブの副作用である下痢や肝機能障害の発現には関連性があることも報告されている(36)。

そこで本章では、進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの血中濃度推移に及ぼすドセタキセル併用の影響を検討するためにゲフィチニブの薬物動態ノンコンパートメント解析を行った。

## 第1節 ゲフィチニブの薬物動態パラメータに及ぼすドセタキセル併用の影響

ゲフィチニブの採血は、ゲフィチニブ単独投与の1サイクル目 day18±3 とドセタキセル併用時の day22 に行った。採血は、ゲフィチニブ投与前および投与1、2、3、6、9、24 時間後に行った (Fig. 4)。



**Fig. 4. Treatment and gefitinib pharmacokinetic sampling schedule**

各々の患者において、ゲフィチニブ単独時の血中濃度とドセタキセル併用時のゲフィチニブの血中濃度を比較するため、WinNonlin (version 6.3, Pharsight Corp)を用いてノンコンパートメントモデル解析を行った。

その結果、ゲフィチニブの血漿中濃度-時間プロファイルは、以前第 I 相試験で得られたもの(37)と同様であった。ゲフィチニブのクリアランスの幾何平均値および標準偏差値は、ドセタキセル非併用群および併用群では各々  $32.8 \pm 13.2$  と  $35.2 \pm 12.4$  ml/h と算出された。ゲフィチニブの  $ACU_{0-24}$  の幾何学的平均と標準偏差はドセタキセル非併用群と併用群で各々  $7611 \pm 3663$  と  $7107 \pm 2745$

ng · h/mL と算出された (Table 5)。また、ゲフィチニブ単剤の  $AUC_{0-24}$  と用量レベルの異なるドセタキセル併用時のゲフィチニブの  $AUC_{0-24}$  値に有意な差は認められなかった。

**Table 5. PK parameters of gefitinib**

**Gefitinib 250 mg/day (n = 10)**

PK parameters	Alone (A)*	with Docetaxel (D)*
$AUC_{0-24}$ (ng·h/ml)	7,611 +/- 3,663	7,107 +/- 2,745
$C_{max}$ (ng/ml)	418 +/- 188	411 +/- 141
CL (l/h)	32.8 +/- 13.2	35.2 +/- 12.4

**$AUC_{0-24}$ , of gefitinib in each docetaxel dose level**

Docetaxel dose level	Alone (A)	With Docetaxel (D)
Level 1: 45 mg/m <sup>2</sup> (N = 4)	7,357 +/- 1472	7,534 +/- 4699
Level 2: 60 mg/m <sup>2</sup> (N = 6)	7,786 +/- 2233	6,824 +/- 3231

Abbreviations: PK, pharmacokinetic;  $AUC_{0-24}$ , area under the blood concentration-time curve; CL, clearance; SD, standard deviation; GMR, geometric mean ratio; CI, confidence interval \*Data represent mean +/- SD.

## 第2節 小括

ゲフィチニブと薬物相互作用のある薬剤は、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害剤、CYP3A4阻害剤、CYP3A4誘導剤と報告されているがドセタキセルとの相互作用に関する報告はされていない(38)。本章では、ドセタキセル併用時および非併用時のゲフィチニブのノンコンパートメント解析を行った。その結果、ドセタキセルの用量レベルおよびドセタキセル併用の有無に関わらずゲフィチニブの薬物動態パラメータに変化は認められなかった。

以上の結果より、ゲフィチニブの薬物動態パラメータに対してドセタキセル併用の影響はない可能性が示唆された。

### 第III章 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルとゲフィチニブの併用療法における副作用及び効果

Manegold らはゲフィチニブ併用によりドセタキセルの AUC が増加したが、骨髄毒性に関してはゲフィチニブとドセタキセルの併用療法の忍容性が確認されたと報告している。その報告によると DLT はゲフィチニブ 250 mg/day 群では観察されず、ゲフィチニブ 500 mg/day 群では 1 例、皮膚障害と下痢の DLT が観察された。この試験では発熱性好中球減少症は DLT として規定していなかった。ゲフィチニブ 500 mg/day 群の最初の登録患者 6 例のうち 3 例に発熱性好中球減少症が観察された。さらに 6 例追加登録の患者のうち 1 例に発熱性好中球減少症が観察された。腫瘍縮小効果に関しては、ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> とゲフィチニブ 250 mg/day 併用群の 4 例中 2 例 (50%)、ゲフィチニブ 500 mg/day 併用群で 12 例中 4 例 (約 33%) と各々奏効率が確認された(17)。

再発もしくは転移性の扁平上皮頭頸部がん患者を対象にドセタキセルとゲフィチニブの併用もしくはプラゼボの第 III 相試験が行われている。その結果、重篤な下痢の発現がゲフィチニブを併用する事で 124 例中 13 例とドセタキセル単独の 129 例中 2 例と比べて多く、それ以外の毒性は同程度であることを報告している。また、65 歳以上の高齢者はゲフィチニブを併用する事で感染症の発現割合が高くなることが報告されている(39)。

このようにドセタキセルとゲフィチニブ併用療法の忍容性を確認した研究結果が報告されているが、日本においてゲフィチニブとドセタキセルの薬物相互作用に関する報告をしている論文は見当たらない。本章では、両抗がん剤の併用によって薬物相互作用が生じていないかを確認するため副作用とその治療効果について検証した。

## 第1節 Dose limiting toxicity の発現状況と症例数

ドセタキセルの投与量は  $45 \text{ mg/m}^2$  (レベル 1) から開始した。1 サイクル目に 3 例中 1 例に発熱性好中球減少症、Grade 3 の粘膜炎と Grade 3 の AST 及び ALT 上昇の DLT が認められたため、同じ用量レベルで 3 例が追加された。その後、追加された 3 例中 1 例に発熱性好中球減少症、Grade 3 の全身倦怠感の DLT が 1 サイクル目に認められた。DLT が認められた 2 例はゲフィチニブ併用時のドセタキセルとゲフィチニブの血中濃度を測定する前に、試験中止となった。

レベル 1 の結果、合計 6 例中 DLT の発現が 2 例であったことからプロトコールの規定通りドセタキセルをレベル 2 ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) に進み、6 例が登録された。2 サイクルの期間中 6 例中 2 例に各々 DLT にほぼ近い Grade 2 の AST、ALT の上昇と DLT 相当の Grade 3 の ALT 上昇が認められたが、その発現時期が 3 サイクル直前であったためゲフィチニブとドセタキセルの併用療法による副作用ではなくゲフィチニブ単独による副作用であったと判断し、レベル 2 では DLT は発現しなかった (Fig. 5)。

これらの結果、レベル 2 の忍容性が確認できた。

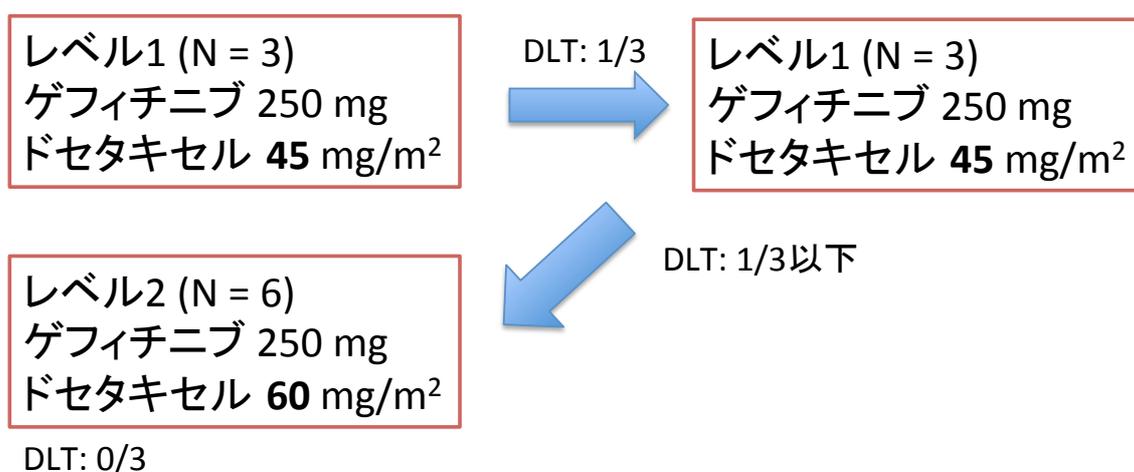


Fig. 5 Occurrence of DLT and number of patients enrolled at each level.

## 第2節 主な副作用

主な副作用は、骨髄抑制、悪心、脱毛、皮疹、下痢、肝機能障害であった。これらは、ドセタキセルやゲフィチニブで報告されている頻度の多い副作用であった (Table 6)。サイクル1では、初日にドセタキセルは単剤で投与され、ドセタキセルの投与翌日からゲフィチニブの内服を開始している。サイクル2では、ドセタキセルとゲフィチニブが同時に投与されている。

好中球減少症はレベル1のサイクル1で6例中5例、サイクル2で4例中2例発現した。また、レベル2ではサイクル1、2共に6例中全ての症例に発現した。発熱性好中球減少症は、レベル1のサイクル1で6例中2例発現し、それ以外のレベル及びサイクルで発現しなかった。

悪心は、レベル1のサイクル1で6例中5例、サイクル2で4例中1例発現した。レベル2のサイクル1、2共に6例中3例発現した。

脱毛は、レベル1のサイクル1で6例中5例、サイクル2で4例中全例発現した。レベル2のサイクル1で、6例中3例サイクル2で6例中5例発現した。

下痢は、レベル1のサイクル1で6例中2例、サイクル2での発現はなかった。レベル2ではサイクル1、2共に6例2例発現した。

重篤な副作用である Grade3/4 の副作用は、白血球減少症、好中球減少症、肝機能障害、倦怠感、悪心、食欲不振、粘膜炎、発熱性好中球減少症であった。本試験において、死亡した症例はいなかった。

**Table 6. Major adverse events**

Dose level	1						2													
Cycle	1 (n = 6)			2 (n = 4)*			1 (n = 6)			2 (n = 6)										
CTCAE Grade	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4					
Leukopenia	0	1	4	0	1	2	0	0	2	0	0	2	3	1	0	0	4	1	1	0
Neutropenia	1	0	1	2	2	2	0	1	1	0	0	0	1	3	2	0	1	1	2	2
Anemia	1	4	1	0	0	1	3	0	0	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0	0
Thrombocytopenia	6	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
AST increased	5	0	0	1**	0	4	0	0	0	0	5	1	0	0	0	3	0	3	0	0
ALT increased	4	1	0	1**	0	3	1	0	0	0	5	1	0	0	0	3	0	1	2***	0
Alopecia	1	5	0	0	0	0	4	0	0	0	3	3	0	0	0	1	4	1	0	0
Rash	4	2	0	0	0	0	3	1	0	0	1	4	1	0	0	0	5	1	0	0
Anorexia	4	0	1	1	0	4	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0
Nausea	1	3	1	1	0	3	1	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
Vomiting	5	1	0	0	0	4	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
Constipation	6	0	0	0	0	4	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
Diarrhea	4	1	1	0	0	4	0	0	0	0	4	1	1	0	0	4	1	1	0	0
Stomatitis	4	0	1	1**	0	4	0	0	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0
Fatigue	4	0	1	1	0	4	0	0	0	0	5	1	0	0	0	5	1	0	0	0
Febrile neutropenia	4	0	0	2	0	4	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0

\*Two patients withdrew from the second cycle of treatment due to dose-limiting toxicities; \*\*Same patient; \*\*\*not determined as DLTs

Dose level 1: Docetaxel: 45 mg/m<sup>2</sup>, Gefitinib: 250 mg/day

Dose level 2: Docetaxel: 60 mg/m<sup>2</sup>, Gefitinib: 250 mg/day

### 第3節 抗腫瘍効果

12例中5例（41.7%）に抗腫瘍効果が認められた。

EGFR遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌患者に対してEGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、通常の化学療法と比べて優越性が認められなかったため(40)、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤は現在、EGFR遺伝子変異陽性患者に使用される。本研究はゲフィチニブの添付文書における適応症改定前の試験でありEGFR遺伝子変異の確認をしていないため、ドセタキセルとゲフィチニブの併用療法の効果については今後の検証が必要であると考えられる。

#### 第4節 小括

ドセタキセルとゲフィチニブ併用療法において、ドセタキセル単剤で投与されているサイクル 1 と比べてゲフィチニブと併用してドセタキセルが投与されているサイクル 2 で副作用の増加傾向は認められなかった。また、重篤な副作用も、ドセタキセル増量パートに伴うレベル 1 とレベル 2 で増加傾向が認められなかった。そのため本章において、ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> とゲフィチニブ 250 mg/day の忍容性が確認された。

サイクル 1 の 45 mg/m<sup>2</sup> のドセタキセル投与患者 6 例中 2 例に DLT (Grade 3 の発熱性好中球減少症、粘膜炎、AST および ALT の上昇 ; Grade 3 の発熱性好中球減少症、倦怠感) が観察され、レベル 2 で DLT は観察されなかった。

サイクル 1 は day2 からゲフィチニブ投与開始のため、この DLT 発現症例はドセタキセルに起因する個体間誤差による可能性が考えられる。DLT が発現した 2 例のドセタキセルの AUC<sub>0-24</sub> は各々 1559 ng · h/ml と 2114 ng · h/ml とドセタキセル単独投与患者の幾何平均 1128 ng · h/ml と比べて高値であった

ドセタキセルのクリアランスの個体間変動の 34% は  $\alpha$  1-酸性糖タンパク (AAG)、肝機能、年齢、体表面積で説明できると報告されている(41-43)。また、高齢者は、白血球減少のリスクファクターであるという報告もある(44)。DLT の発現した 2 例の年齢は 72 歳と 68 歳と年齢中央値 60 歳と比べて高齢であった。68 歳の患者は、総ビリルビン値が 1.2 mg/dl、アルカリフォスファターゼ (ALP) が 730 IU/l と他の患者と比べて高値であった。ドセタキセルの AUC<sub>0-24</sub> が高値だったのは、年齢や肝機能が影響を与えた可能性が示唆された。

抗腫瘍効果が 41.7% と示されたが、本試験での対象とした集団は、EGFR 遺伝子変異の有無を確認していない。EGFR 遺伝子変異の有無は、ゲフィチニブの抗腫瘍効果に大きく影響する(35)。そのため、今後ドセタキセルとゲフィチニ

ブの併用療法の開発するためには、EGFR 遺伝子変異各々を対象とした試験で抗腫瘍効果の判定を行う必要があると考える。

## 第IV章 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルとゲフィチニブの薬物間相互作用解析

後発医薬品と先発医薬品の生物学的同等性を検討する試験において  $AUC_{0-24}$  と  $C_{max}$  における幾何平均値の割合 (GMR) の 90%信頼区間が 0.8 から 1.25 の範囲内であれば、同等性ありと判断されている(45, 46)。そこで、治療域の狭いドセタキセルの単独投与時とゲフィチニブ併用時のドセタキセルの  $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  の GMR から、生物学的同等試験で行われている手法を用いて薬物相互作用の有無を検証した。

### 第1節 薬物間相互作用の評価

ゲフィチニブ併用時のドセタキセルの  $AUC_{0-24}$  をドセタキセル単独の  $AUC_{0-24}$  で除したドセタキセル  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の割合と 90%信頼区間は、用量レベル1と2で各々 1.05 (90 % CI 0.86–1.24) と 0.89 (90 % CI 0.78–1.00) であった。また、 $C_{max}$  の幾何平均割合と 90%信頼区間は 0.93 (90 % CI 0.70–1.16) と 0.96 (90 % CI 0.87–1.05) であった。すべての用量をまとめたドセタキセルの  $AUC_{0-24}$  と  $C_{max}$  の幾何平均割合と 90%信頼区間は、各々 0.95 (90 % CI 0.85–1.06) と 0.95 (90 % CI 0.85–1.05) であった (Fig. 6)。

さらに、ゲフィチニブの  $AUC_{0-24}$  と  $C_{max}$  の幾何平均割合と 90%信頼区間は、ドセタキセルと非併用群および併用群、各々 0.93 (90 % CI 0.84–1.03) と 0.98 (90 % CI 0.88–1.09) であった。

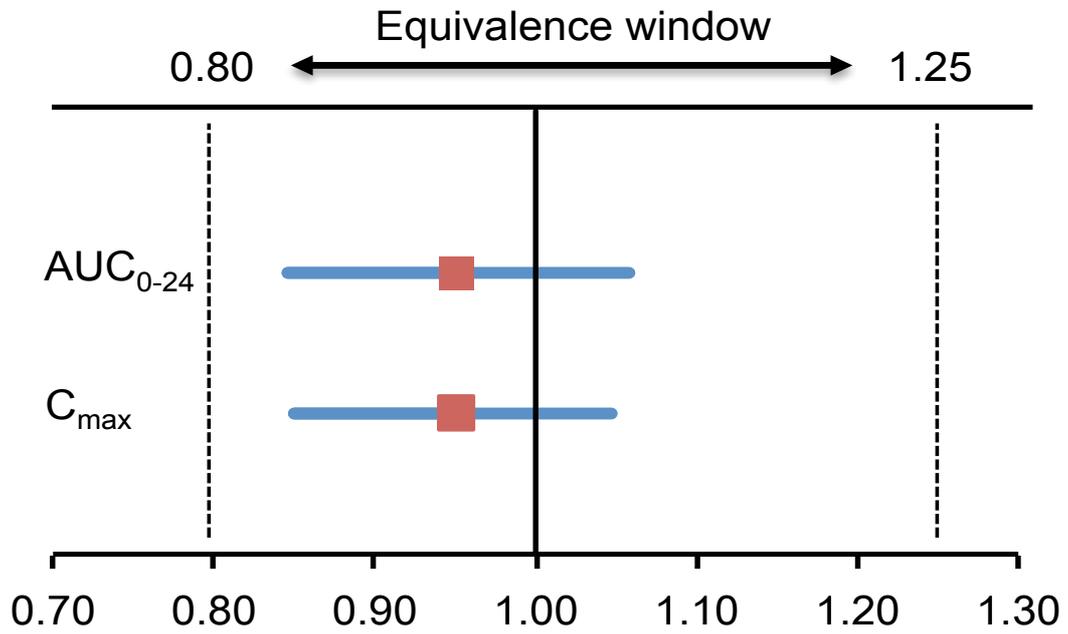


Fig. 6 Geometric mean ratio (GMR) of docetaxel  $AUC_{0-24}$  and  $C_{max}$   
 GMR was calculated as the ratio of  $AUC_{0-24}$  and  $C_{max}$  on day 22 to that on day 1. Data represent GMR with 90 % confidence interval

## 第2節 小括

ドセタキセルの  $AUC_{0-24}$  の GMR90%信頼区間は 0.8 から 1.25 の範囲内であり、ドセタキセルの  $C_{max}$  の GMR90%信頼区間も 0.8 から 1.25 の範囲内であった。さらに、ゲフィチニブに関しても同様の結果であった。これらの結果から、ドセタキセルとゲフィチニブの併用において薬物相互作用がないことが示唆された。CYP3A4 には約 5 から 10 倍の個体間変動があることが報告されている(47, 48)。ゲフィチニブ併用によってドセタキセルの血中濃度に対して影響があったという報告は、CYP3A4 の個体間変動によるものだと考えられる。また、本試験では、肝機能障害や肝臓転移のある患者は登録されなかったが、この集団における薬物相互作用の検討は、非常に興味深い。

本研究結果においてドセタキセルの血中濃度に対するゲフィチニブの影響が認められないことが明らかとなった。現在 EGFR 遺伝子変異陽性の患者に対しては新規 EGFR チロシンキナーゼの開発が進んでいる(49)。そこで、これらの治療法と比較するために EGFR 遺伝子変異陽性の患者に対するドセタキセルとゲフィチニブの併用療法の効果を検討する必要がある。

## 結論

---

本研究では、非小細胞肺癌患者に対するドセタキセルの薬物動態の血中濃度推移に与えるゲフィチニブの影響について検討を行った。本研究から以下の知見が得られた。

- [I] 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルの血中濃度推移に及ぼすゲフィチニブ併用の影響  
ーノンコンパートメント解析ー

進行性または転移性の非小細胞肺癌患者に対し、ゲフィチニブの併用時、非併用時のドセタキセルのノンコンパートメント解析を行った。レベル1(ドセタキセル 45 mg/m<sup>2</sup>、ゲフィチニブ 250 mg/day)に4例、レベル2(ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup>、ゲフィチニブ 250 mg/day)に6例の計10例が解析可能であった。

レベル1でのゲフィチニブの併用時、非併用時のドセタキセルのAUC<sub>0-24</sub>の幾何平均値と標準偏差値は、各々1185±322、1128±287 ng・h/mlであった。レベル2では各々1827±321、1631±260 ng・h/mlであった。これらの値に有意な差は認められなかった。また、ドセタキセルのC<sub>max</sub>も同様にゲフィチニブの併用時、非併用時に有意な差は認められなかった。

これらの結果よりゲフィチニブを併用してもドセタキセルのAUC<sub>0-24</sub>とC<sub>max</sub>に影響がないことが示唆された。

[II] 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの血中濃度推移に及ぼすドセタキセル併用の影響

—ノンコンパートメント解析—

本試験に登録された 12 例中 10 例で、ゲフィチニブのノンコンパートメント解析を行うことができた。ドセタキセルの用量レベル 1 とレベル 2 は各々 4 例と 6 例だった。

ドセタキセルの併用時、非併用時のゲフィチニブの  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値と標準偏差値は、各々  $7107 \pm 3663$ 、 $7611 \pm 3663$  ng · h/ml であり、有意な差は認められなかった。また、ゲフィチニブの  $C_{max}$  も同様にドセタキセルの併用時、非併用時に有意な差は認められなかった。

これらの結果よりドセタキセルを併用してもゲフィチニブの  $AUC_{0-24}$  と  $C_{max}$  に影響がないことが示唆された。

[III] 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルとゲフィチニブの併用療法における副作用及び効果

DLT が観察されたのは、ドセタキセルとゲフィチニブ併用時の採血を行うことができなかったレベル 1 に登録された 2 例のみであった。本試験に登録された患者で副作用により死亡した症例はいなかった。奏効率は、12 例中 5 例 (41.7%) であった。

[IV] 進行性または転移性非小細胞肺癌患者におけるドセタキセルとゲフィチニブの薬物間相互作用解析

同一症例でゲフィチニブ非併用時と併用時のドセタキセルの薬物動態パラメータを算出することができているため、個体間変動の誤差を考慮せずゲフィチニブのドセタキセルに対する影響を検討することができた。10 症例個々の  $AUC_{0-24}$  と  $C_{max}$  の GMR から 90%信頼区間を算出した。その結果、0.95 (90 % CI 0.85–1.06) と 0.95 (90 % CI 0.85–1.05) と、生物学的同等性試験で規定されている 0.8 から 1.25 の範囲内に GMR の信頼区間が入った。そのため、ドセタキセルとゲフィチニブとの間に相互作用はないことが示唆された。

これらの結果より、本研究において初めて日本人の進行性または転移性非小細胞肺癌患者においてドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> とゲフィチニブ 250 mg/day 併用療法の忍容性とドセタキセル血中濃度推移に及ぼすゲフィチニブ併用の影響がないことが示唆された。

本研究において EGFR 遺伝子変異の有無が不明の患者を対象としているためドセタキセルとゲフィチニブの併用療法の有効性について評価ができないが、ドセタキセルとゲフィチニブに薬物相互作用が認められず、併用療法の忍容性が明らかとなった。現在、ドセタキセルの非小細胞肺癌に対する承認用量が海外承認用量と同じ 75 mg/m<sup>2</sup> まで認められている。そのため、ドセタキセルの増量パートを 75 mg/m<sup>2</sup> までとした EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象としたゲフィチニブとドセタキセル併用療法の第 II 相試験が期待される。

## 謝辞

---

本研究に終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました恩師 高野 幹久 教授をはじめ、湯元 良子 准教授、川見 昌史 助教に深甚たる謝意を表します。

さらに、この論文を作成するにあたり数々のご助言、ご指導を頂きました広島大学大学院医歯薬保健学研究 太田 茂 教授、横大路 智治 准教授、松尾 裕彰 教授、森川 則文 教授に深く感謝致します。

そして、本研究に多大なるお力添えを頂きました国立がん研究センター中央病院 山本 昇 先端医療科長に心から深く感謝申し上げます。

さらに、本研究においてご協力、ご支援をいただきました国立がん研究センター中央病院薬剤部の皆様に深く感謝いたします。

最後に、研究を行うにあたって暖かく支えてくれた家族に心からお礼申し上げます。

## 実験の部

---

### 1. 試験薬剤

ドセタキセルとゲフィチニブは、病院内の採用薬であったタキソテール（製造販売：サノフィ株式会社）およびイレッサ（製造販売：アストラゼネカ株式会社）を使用する。

### 2. 採血量および採血方法

ドセタキセルは1ポイントあたり全血で3 ml とする。ドセタキセルの採血は、ドセタキセル投与を行う腕とは反対側の前腕に血管内留置針を留置し、採血経路とする。採血は十分に血液を逆流させた後に行い、ヘパリン加採血管に注入する。採血後は留置針をヘパリン加生理食塩液にてロックする。ゲフィチニブは1ポイントあたり4 ml とする。ゲフィチニブの採血は、血管確保の行いやすい左右どちらかの前腕部に血管内留置針を留置し、採血経路とした。採血は十分に血液を逆流させた後に行い、ヘパリンリチウム入りの採血管に注入する。採血後は留置針をヘパリン加生理食塩液でロックする。

### 3. 測定方法及び定量下限

ドセタキセルの検体は3000回転、10分の遠心分離によって血漿1.5 ml を分離し、 $-80^{\circ}\text{C}$ 以下で高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の測定まで凍結保存をする。血漿中ドセタキセル濃度をHPLCにて測定をする。ドセタキセルの定量下限は10 ng/ml である(50)。ゲフィチニブの検体は3000回転、10分の遠心分離によって血漿2.0 ml を分離し、 $-80^{\circ}\text{C}$ 以下でHPLCの測定まで凍結保存をする。血漿中ゲフィチニブ濃度を新日本科学株式会社がHPLCによって測定をする。ゲフィチニブの定量下限は、20 ng/ml である(51)。

#### 4. 症例予定数および増量規定

- ・ドセタキセルの投与量は  $45 \text{ mg/m}^2$  (レベル 1) から開始し予定症例数を 3 例とする。3 例中 1 例も用量制限毒性 (DLT) を認めない場合、 $60 \text{ mg/m}^2$  (レベル 2) に増量する。DLT を 1 例認めた場合は、同一用量レベルでさらに 3 例追加する。
- ・レベル 1 の DLT 発現症例が 6 例中 2 例以下の場合は、レベル 2 に増量する。
- ・レベル 1 のドセタキセル投与量において DLT が 3 例中 2 例以上や 6 例中 3 例以上の場合は、これ以上の症例追加や増量は行わない。
- ・レベル 2 での予定症例数は 6 例とする。
- ・同一症例での増量は行わない。

#### 5. ドセタキセルの前投与薬

ドセタキセルの悪心・嘔吐、過敏反応予防の目的でカイトリル® 3 mg、クロールトリメトン® 10 mg、デカドロン® 8 mg を静脈内投与する。

#### 6. ドセタキセルの投与方法

前投与役の投与終了後、指定された投与量を添付文書に従って調製されたドセタキセルを 60 分かけて静脈内投与する。ドセタキセル投与終了後は点滴ルート内に残存するドセタキセルを全量投与するため、生理食塩液または 5%ブドウ糖液 50ml をドセタキセル投与時と同一速度を保って静脈内投与する。1 コースを 21 日としコースの初日に投与する。

#### 7. ゲフィチニブの投与方法

ドセタキセルの用量レベルにかかわらず実臨床で使用される 250 mg とする。1 コース目の 2 日目行以降 1 日 1 回朝食後とする。

## 8. 前投与および副作用評価

この試験期間、副作用のモニタリングをした。また白血球数や絶対好中球数、ヘモグロビンや血小板を含んだ血液データおよび血清総タンパク、アルブミン、ビリルビン、クレアチニン、AST、ALT、ALP、AAG の採血を行った。この試験を通して AAG 以外は、週に 1 回採血を行い有害事象共通用語規準 (CTCAE) の version 2.0 を用いて評価する。

## 9. DLT の基準

- ・ G-CSF 製剤の投与にも関わらず 5 日以上持続する Grade4 の好中球減少症もしくは Grade 4 の白血球減少症
- ・ 発熱性好中球減少症
- ・ 20000/mm<sup>3</sup> 以下の血小板減少、Grade4 のヘモグロビン減少または赤血球輸血を必要とする貧血、肺臓炎、AST/ALT 上昇を除く Grade 3 以上の非血液毒性 (ただし、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、低ナトリウム血症および便秘の場合は Grade 4 を DLT とする)
- ・ Grade 2 以上の肺臓炎
- ・ AST>200 IU/L、ALT>200 IU/L
- ・ 毒性などの理由により 1 コース目の治療期間中にゲフィチニブ内服日数が 50%未満となった場合
- ・ 1 コース目の治療開始 5 週間を過ぎても 2 コース目の治療が開始できなかった場合も DLT とする。

## 10. 抗腫瘍効果の評価

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(52)を用いて、2サイクル終了後に評価する。

## 11. 薬物相互作用の評価

- ・ ドセタキセル単独時の採血ポイント Day1 とゲフィチニブ併用時の採血ポイントの day22 の両方で採血が可能であった 10 例の患者から算出されたドセタキセルの  $AUC_{0-24}$  と  $C_{max}$  の幾何平均値を算出する。
- ・ day22 と day1 の  $AUC_{0-24}$  と  $C_{max}$  を各々除して GMR を算出する。
- ・ 得られた GMR 値 10 例から 90%信頼区間を算出する。
- ・ 生物学的同等性試験において AUC と  $C_{max}$  における GMR の 90%信頼区間が 0.8 から 1.25 の範囲内であれば、同等性が言えると判断されているため、算出された GMR が 0.8 から 1.25 の範囲内であればドセタキセルとゲフィチニブ併用による薬物相互作用はないと判断する。

## 論文目録

---

本論の基礎となる原著を以下に示す。

Motonaga M, Yamamoto N, Makino Y, Ando-Makihara R, Ohe Y, Takano M, Hayashi Y **Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of docetaxel and gefitinib in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: evaluation of drug-drug interaction.** Cancer Chemotherapy Pharmacology. 2015;76(4):713-721.

The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)

## 参考文献

---

1. Yamaguchi K. Overview of cancer control programs in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32 Suppl:S22-31.
2. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007;18(2):317-23.
3. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):254-61.
4. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2095-103.
5. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-9.
6. Miyauchi E, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, et al. Efficacy of chemotherapy after first-line gefitinib therapy in EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer-data from a randomized Phase III study comparing gefitinib with carboplatin plus paclitaxel (NEJ002). *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(7):670-6.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
8. Engels FK, Ten Tije AJ, Baker SD, Lee CK, Loos WJ, Vulto AG, et al. Effect of cytochrome P450 3A4 inhibition on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(5):448-54.
9. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1067-81.
10. Tsai CM, Chiu CH, Chang KT, Chen JT, Lai CL, Chen YM, et al. Gefitinib

- enhances cytotoxicities of antimicrotubule agents in non-small-cell lung cancer cells exhibiting no sensitizing epidermal growth factor receptor mutation. *J Thorac Oncol*. 2012;7(8):1218-27.
11. Jiang Y, Yuan Q, Fang Q. Schedule-dependent synergistic interaction between docetaxel and gefitinib in NSCLC cell lines regardless of the mutation status of EGFR and KRAS and its molecular mechanisms. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(7):1087-95.
  12. Sharom FJ. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem*. 2011;50(1):161-78.
  13. Kitazaki T, Oka M, Nakamura Y, Tsurutani J, Doi S, Yasunaga M, et al. Gefitinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, directly inhibits the function of P-glycoprotein in multidrug resistant cancer cells. *Lung Cancer*. 2005;49(3):337-43.
  14. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(21):7735-8.
  15. Meerum Terwogt JM, Malingre MM, Beijnen JH, ten Bokkel Huinink WW, Rosing H, Koopman FJ, et al. Coadministration of oral cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 1999;5(11):3379-84.
  16. Simon GR, Extermann M, Chiappori A, Williams CC, Begum M, Kapoor R, et al. Phase 2 trial of docetaxel and gefitinib in the first-line treatment of patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) who are 70 years of age or older. *Cancer*. 2008;112(9):2021-9.
  17. Manegold C, Gatzemeier U, Buchholz E, Smith RP, Fandi A. A pilot trial of gefitinib in combination with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2005;6(6):343-9.
  18. Kunitoh H, Watanabe K, Onoshi T, Furuse K, Niitani H, Taguchi T. Phase II trial of docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer: a Japanese cooperative study. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1649-55.
  19. Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(4):288-91.
  20. Manfredi JJ, Horwitz SB. Taxol: an antimitotic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol Ther*. 1984;25(1):83-125.
  21. Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol*. 1995;13(10):2643-55.
  22. Extra JM, Rousseau F, Bruno R, Clavel M, Le Bail N, Marty M. Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion. *Cancer Res*. 1993;53(5):1037-42.

23. Baker SD, Li J, ten Tije AJ, Figg WD, Graveland W, Verweij J, et al. Relationship of systemic exposure to unbound docetaxel and neutropenia. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(1):43-53.
24. Taguchi T, Furue H, Niitani H, Ishitani K, Kanamaru R, Hasegawa K, et al. [Phase I clinical trial of RP 56976 (docetaxel) a new anticancer drug]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1994;21(12):1997-2005.
25. Kaneta T, Fujita K, Akiyama Y, Kawara K, Sunakawa Y, Kawachi A, et al. No pharmacokinetic alteration of docetaxel following coadministration of aprepitant 3 h before docetaxel infusion. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(3):539-47.
26. Kelly RJ, Draper D, Chen CC, Robey RW, Figg WD, Piekarcz RL, et al. A pharmacodynamic study of docetaxel in combination with the P-glycoprotein antagonist tariquidar (XR9576) in patients with lung, ovarian, and cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(3):569-80.
27. Kurata T, Shimada Y, Tamura T, Yamamoto N, Hyodo I, Saeki T, et al. Phase I and pharmacokinetic study of a new taxoid, RPR 109881A, given as a 1-hour intravenous infusion in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3164-71.
28. Nieuweboer AJ, de Morree ES, de Graan AJ, Sparreboom A, de Wit R, Mathijssen RH. Inter-patient variability in docetaxel pharmacokinetics: A review. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(7):605-13.
29. van Zuylen L, Sparreboom A, van der Gaast A, van der Burg ME, van Beurden V, Bol CJ, et al. The orally administered P-glycoprotein inhibitor R101933 does not alter the plasma pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2000;6(4):1365-71.
30. Baselga J, Averbuch SD. ZD1839 ('Iressa') as an anticancer agent. *Drugs.* 2000;60 Suppl 1:33-40; discussion 1-2.
31. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol.* 2003;14(6):922-30.
32. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2237-46.
33. Spigel DR, Hainsworth JD, Burkett ER, Burris HA, Yardley DA, Thomas M, et al. Single-agent gefitinib in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial. *Clin Lung Cancer.* 2005;7(2):127-32.

34. Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(11):2493-501.
35. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2866-74.
36. Kobayashi H, Sato K, Niioka T, Miura H, Ito H, Miura M. Relationship Among Gefitinib Exposure, Polymorphisms of Its Metabolizing Enzymes and Transporters, and Side Effects in Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2015;16(4):274-81.
37. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullo A, Murray PI, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2240-50.
38. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(8):917-26.
39. Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee JW, Sachidanandam K, Kolesar JM, et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1405-14.
40. Xu C, Zhou Q, Wu YL. Meta-analysis of the chemotherapy versus EGFR-TKI in different selections of patients. *J Clin Oncol.* 2011;29(15\_suppl):7600.
41. Yamamoto N, Tamura T, Kamiya Y, Sekine I, Kunitoh H, Saijo N. Correlation between docetaxel clearance and estimated cytochrome P450 activity by urinary metabolite of exogenous cortisol. *J Clin Oncol.* 2000;18(11):2301-8.
42. Yamamoto N, Tamura T, Murakami H, Shimoyama T, Nokihara H, Ueda Y, et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic study of docetaxel: dosing based on body-surface area compared with individualized dosing based on cytochrome P450 activity estimated using a urinary metabolite of exogenous cortisol. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1061-9.
43. Bruno R, Vivier N, Vergniol JC, De Phillips SL, Montay G, Sheiner LB. A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere): model building and validation. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1996;24(2):153-72.
44. Massacesi C, Marcucci F, Rocchi MB, Mazzanti P, Pilone A, Bonsignori M. Factors

- predicting docetaxel-related toxicity: experience at a single institution. *J Chemother.* 2004;16(1):86-93.
45. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Bioequivalence: switchability and scaling. *Eur J Pharm Sci.* 1998;6(2):87-91.
46. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Bioequivalence: issues and options. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1997;25(6):743-52.
47. Guengerich FP. Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1989;29:241-64.
48. Guengerich FP, Turvy CG. Comparison of levels of several human microsomal cytochrome P-450 enzymes and epoxide hydrolase in normal and disease states using immunochemical analysis of surgical liver samples. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;256(3):1189-94.
49. Wang X, Goldstein D, Crowe PJ, Yang JL. Next-generation EGFR/HER tyrosine kinase inhibitors for the treatment of patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: a review of the evidence. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5461-73.
50. Andersen A, Warren DJ, Brunsvig PF, Aamdal S, Kristensen GB, Olsen H. High sensitivity assays for docetaxel and paclitaxel in plasma using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with UV detection. *BMC Clin Pharmacol.* 2006;6:2.
51. Faivre L, Gomo C, Mir O, Taieb F, Schoemann-Thomas A, Ropert S, et al. A simple HPLC-UV method for the simultaneous quantification of gefitinib and erlotinib in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011;879(23):2345-50.
52. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.