

論文内容要旨

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

主指導教員：高野 幹久教授

(基礎生命科学部門 医療薬剤学)

副指導教員：太田 茂教授

(応用生命科学部門 生体機能分子動態学)

副指導教員：横大路 智治准教授

(応用生命科学部門 漢方診療学)

本永 正矩

(医歯薬保健学研究科 薬科学専攻)

【序論】

ドセタキセル (DTX)は、肺がんの 80%を占める非小細胞肺がんの二次治療以降に用いる抗がん剤として確立されている。また、DTX は薬物の暴露量が好中球数と関連する治療域の狭い殺細胞性の抗がん剤である。一方、ゲフィチニブ (GEF)は、上皮成長因子受容体 (EGFR)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が高い抗がん剤である。GEF は P-糖タンパク質 (P-gp)の機能を阻害することで、多剤耐性を獲得した肺がん細胞における P-gp 基質の細胞内蓄積を増加させることが報告されているため、P-gp 基質である DTX の併用による抗腫瘍効果の向上が期待される。しかし、両薬剤は共に P-gp 基質であり、また CYP3A4 で代謝されることから、GEF 併用時において DTX の pharmacokinetics (PK)への影響及び副作用の増強が懸念される。先行試験では、GEF 併用によって DTX の血中濃度が上昇したという報告がある一方で、新薬として開発中の P-gp 阻害剤併用による DTX 血中濃度の変化は認められなかったという報告もある。

そこで本研究では、フル PK サンプルングによる GEF と DTX の薬物相互作用および忍容性の解明を目的として、進行性および転移性非小細胞肺がん患者に対する用量探索的および PK の第 I 相試験を行った。

【方法】

患者選択 : EGFR 遺伝子変異有無にかかわらず組織学的また細胞学的に進行性もしくは転移性非小細胞肺がんと診断され、本試験同意取得済みおよび以下の条件を満たす患者を対象とした。

年齢 : 20-74 歳、**ECOG パフォーマンス** : 0-1、**予測生命予後** : 12 週間以上、**試験薬の治療歴なし**、**前化学療法からの経過日数** : 4 週以上、**骨髄機能** : 白血球 4000/mm³以上、絶対好中球 1500/mm³以上、**ヘモグロビン** 9.0 g/dL 以上、**血小板** 10 万/mm³以上、**腎機能** : クレアチニン 1.5 mg/dL 以下、**肝機能** : 血清ビリルビン 1.5 mg/dL 以下、AST 100 IU/L 以下、ALT 100 IU/L 以下、**肺機能** : 動脈酸素分圧 70 torr 以上

なお、本試験は国立がん研究センター中央病院の施設内倫理審査委員会の承認を得て行った。

用量設定 : レベル 1 (DTX: 45 mg/m²、GEF: 250 mg/day)から開始し、忍容性が認められた場合、レベル 2 (DTX: 60 mg/m²、GEF: 250 mg/day)に進む。レベル 1 の予定症例数は 3 例から開始し、用量制限毒性 (DLT)を 1 例も認めない場合、レベル 2 に進む。DLT を 1 例認めた場合、3 例追加する。DLT が合計 6 例中 2 例以下の場合は、レベル 2 に進む。レベル 2 の予定症例数は 6 例とする。規定以上に DLT が多く発現した場合は、試験終了とする。

投与および採血スケジュール : 治療開始日 (day 1)と治療開始 22 日目 (day 22)に DTX を静脈内投与、治療開始 2 日目以降 GEF を 1 日 1 回内服投与した。DTX 測定用の採血は day1、day 22 の投与前、投与 0.5、1、1.25、1.5、2、4、6、9、24 時間後とした。GEF 測定用の採血は定常状態の day18±3 と day22 の投与前、投与 1、2、3、6、9、24 時間後とした。

薬物血漿中濃度測定 : 検体は遠心分離 (3000 rpm、10 分)により血漿を分離し、-80°Cで凍結保管後、HPLC によって各々の薬物血漿中濃度を測定した。

薬物動態解析：個体間変動を考慮せず患者個々で DTX 単独時と GEF 併用時の DTX の血中濃度を比較できる WinNonlin を用いてノンコンパートメントモデル解析を行った。AUC と C_{max} 両方の幾何平均割合 (GMR) の 90%信頼区間 (CI) が 0.8-1.25 範囲内であれば、DTX と GEF の薬物相互作用はないと判断した。

【結果・考察】

患者背景：2004 年 9 月から 2007 年 2 月の期間にレベル 1、レベル 2 とともに 6 人ずつ合計 12 人の患者を登録した。中央年齢値は 60 歳、12 人中 11 人が腺がんであった。

治療と忍容性：合計 46 サイクル (中央値：4、範囲：1-5) 施行された。主な毒性は、好中球減少症、白血球減少症および肝機能障害であった。レベル 1 で 6 人中 DLT の発現が 2 人 (day22 以降の試験治療を中止) であったため、レベル 2 に進んだ。レベル 2 では 6 人中 2 人に DLT 相当の肝機能障害が発現したが、3 サイクル目開始前の発現であったため GEF 単独による副作用の可能性が考えられた。従って、併用療法による DLT の発現はレベル 2 で認められなかった。

DTX・GEF の薬物動態解析：DTX の血漿中濃度-時間プロファイルは 2 相性で α 相、 β 相の半減期は 1.01 分、0.58 時間であり、これまで報告のある日本人の第 I 相試験と近い値であった。DTX の ACU_{0-24} は、レベル 1 の GEF 非併用群と併用群では各々 1128 ± 287 と 1185 ± 322 ng・h/ml であり、レベル 2 では 1827 ± 321 と 1631 ± 270 ng・h/ml であった。また、GEF の ACU_{0-24} は DTX 非併用群と併用群では各々 7611 ± 3663 と 7107 ± 2745 ng・h/ml であり、いずれも非併用群と併用群間に有意差は認められなかった。

DTX の血中濃度推移に及ぼす GEF の影響：GEF 併用によって DTX の各 PK パラメータに有意な違いは認められなかった。レベル 1 と 2 において、DTX の AUC_{0-24} の GMR は各々 1.05 (90 % CI 0.86-1.24) と 0.89 (90 % CI 0.78-1.00) であり、 C_{max} の GMR は 0.93 (90 % CI 0.70-1.16) と 0.96 (90 % CI 0.87-1.05) であった。さらに、すべての用量において DTX の AUC_{0-24} と C_{max} の GMR は、各々 0.95 (90 % CI 0.85-1.06) と 0.95 (90 % CI 0.85-1.05) であった。従って、いずれの GMR 90%CI も 0.8-1.25 範囲内であったことから DTX と GEF に薬物相互作用がないことが示唆された。

【結論】

進行性および転移性非小細胞肺癌患者において、DTX と GEF に薬物相互作用は認められず、60 mg/m² DTX と 250 mg GEF の併用療法の忍容性が示唆された。