

第8号様式

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬科学）	氏名	本永 正矩
学位授与の要件	学位規則第4条第1 2項該当		
論文題目 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			
論文審査担当者			
主査	教授	松尾 裕彰	印
審査委員	教授	森川 則文	
審査委員	准教授	湯元 良子	
〔論文審査の要旨〕			
<p>肺癌は進行が早く死亡率の高い腫瘍であるため、新規治療法の早期開発が望まれている。肺癌の治療薬として現在単独で使用されているドセタキセルとゲフィチニブを併用する治療法の安全性や薬物動態について日本での報告はない。ドセタキセルは、肺癌の80%を占める非小細胞肺癌の二次治療以降に用いる抗がん剤として使用されており、薬物の曝露量が好中球数と相関する治療域の狭い殺細胞性の抗がん剤である。一方、ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異のある非小細胞肺癌患者に対して、副作用が少なく腫瘍縮小効果が高い抗がん剤である。これらの抗がん剤を併用した海外の先行研究ではゲフィチニブ併用によりドセタキセルのAUCが約2倍上昇したことが報告されているが、データの変動（CV%）が大きく、信頼性が低い。ゲフィチニブは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癌細胞における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基質であるドセタキセルの併用による抗腫瘍効果の向上が期待される。一方、両薬剤は共にCYP3A4で代謝されることから、ゲフィチニブ併用時においてドセタキセルの薬物動態への影響および副作用の増強が懸念される。</p> <p>そこで本研究では、日本人患者におけるドセタキセルとゲフィチニブ併用療法の認容性および相互作用について評価することを目的とし、十分な採血ポイントに基づく、正確な薬物動態解析を行った。</p>			

まず、患者の選択として、EGFR 遺伝子変異の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癌と診断された患者のうち、本試験同意取得済みで、試験薬の治療歴はなく、十分な骨髄機能、腎機能、肺機能、肝機能を有する患者を対象とした。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。投与スケジュールは、治療開始日 (day 1) と治療開始 22 日目 (day 22) にドセタキセルを静脈内投与、治療開始 2 日目以降ゲフィチニブを 1 日 1 回内服投与した。ドセタキセル測定用の採血は 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。ゲフィチニブ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。血中薬物濃度は HPLC を用いて定量し、薬物動態解析は、個体間変動を考慮せず患者個々でドセタキセル単独時とゲフィチニブ併用時のドセタキセル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で行った。

用量設定として、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) の 3 例から開始した結果、用量制限毒性 (DLT) を 1 例認めたため、3 例追加した。DLT が合計 6 例中 2 例であったため、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) の 6 例に進んだ。合計 46 サイクル (中央値: 4, 範囲: 1-5) 施行され、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 2 で DLT はなかったため、ドセタキセル: 60 mg/m<sup>2</sup> と、ゲフィチニブ: 250 mg/day の併用療法の認容性が認められた。

ドセタキセルの血漿中濃度-時間プロファイルは、ゲフィチニブ併用によって有意な変化が認められず、WinNonlin を用いて解析した血中濃度時間曲線下面積 (AUC<sub>0-24</sub>), C<sub>max</sub>, 半減期などの動態解析パラメータにも有意な変化が認められなかった。また、ドセタキセルの AUC<sub>0-24</sub> と C<sub>max</sub> の幾何平均割 (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ドセタキセルとゲフィチニブに動態学的薬物相互作用がないことが示唆された。

以上の結果から、本論文は進行性および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関して重要な基礎的知見を与えるものと考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (薬科学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。