

## S2-3 進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者における gefitinib 薬物動態の抗腫瘍活性への影響

中村 洋一<sup>1</sup>・佐野 和美<sup>2</sup>・早田 宏<sup>1</sup>・福田 正明<sup>3</sup>  
高谷 洋<sup>4</sup>・長島 聖二<sup>5</sup>・木下 明敏<sup>6</sup>・福田 実<sup>7</sup>  
岡 三喜男<sup>7</sup>・河野 茂<sup>1</sup>

長崎大学医学部第二内科<sup>1</sup>；明治薬科大学<sup>2</sup>；日赤長崎原爆病院<sup>3</sup>；長崎市民病院<sup>4</sup>；佐世保総合病院<sup>5</sup>；長崎医療センター<sup>6</sup>；川崎医科大学呼吸器内科<sup>7</sup>

背景：我々は、NSCLC 患者の gefitinib 血中濃度を測定することで、その薬物動態と抗腫瘍活性の関連性の有無を検討した。

方法：Gefitinib で治療を受けた NSCLC 患者の血中トラフ値を投与後 3 日 (D3)、8 日 (D8) に HPLC 法で測定した。

対象：80 歳以下、PS 0-3、臨床病期 IIB~IV 期、文書による同意が得られた NSCLC 症例とした。

結果：50 例が登録され、44 例が評価可能だった。血中トラフ値の中央値は D3、D8 でそれぞれ 662ng/ml、1064ng/ml であった。D8/D3 値の中央値は 1.587 であった。無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 83 日、全生存期間 (OS) 中央値は 224 日であった。Cox's hazard model による単変量解析では、性別、年齢、病期、PS、体表面積、前治療歴、D3 値、D8 値には相関がなかったが、D8/D3 値および組織型に PFS との有為な相関が見出された ( $p=0.0178$ ,  $p=0.0339$ )。喫煙歴については  $p=0.0512$  であった。Kaplan-Meier method を用いて PFS を比較した結果、腺癌 ( $p=0.0178$ ) 喫煙者 ( $p=0.0178$ )、D8/D3 高値 ( $p=0.0178$ ) の各群において有為に良好な PFS を示していた。また、多変量解析において、非喫煙と D8/D3 高値が独立した PFS の予後因子であることが示された ( $p=0.016$ ,  $p=0.011$ )。非喫煙者で D8/D3 値が高値の群が PFS は最も良好であった。

結論：NSCLC 患者に対する gefitinib での治療に関して、非喫煙者の D8/D3 高値群は良好な PFS を示し、その薬物動態は抗腫瘍活性に関与していることが示唆された。

## S2-4 EGFR 遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの初回治療

井上 彰

東北大学病院 遺伝子呼吸器内科

ゲフィチニブ (イレッサ) の治療効果と非小細胞肺癌 (NSCLC) における EGFR 遺伝子変異との関連性を示した 2004 年の NEJM, Science の報告以来、同様の結果はその後の数多くのレトロスペクティブな検討でも裏付けられた。ゲフィチニブの効果が高米と比べ高い日本では、EGFR 遺伝子変異の頻度も高い傾向にあり、複数施設における小規模な前向き臨床試験において、初回治療でもゲフィチニブの高い有効性が再現された。さらに海外 (スペイン) でも、同じく EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) であるエルロチニブ (タルセバ) が、遺伝子変異例に対して極めて高い有効性を示したことから、今や EGFR-TKI 治療における遺伝子変異の重要性は世界共通の認識と考えられる。

当科では 2004 年 6 月から 2005 年 10 月までの期間に、16 例の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした、ゲフィチニブ初回治療の小規模な第 II 相試験を行った。遺伝子変異は、従来の報告と同様にその多くが、非喫煙者、女性、腺癌に認められた (それらの遺伝子解析は、手術検体のみならず腫瘍量が少ない気管支鏡生検組織や胸水中の肺癌細胞を用いても可能であった)。初回治療におけるゲフィチニブの効果は、奏効率 75% (95%CI: 54-96)、疾患制御率 88% (同 71-100) と極めて高く、無増悪生存期間も 9.7 ヶ月 (同 6.7-9.5) と従来の化学療法を上回るものであった。一方、本試験においては薬剤性肺障害などの重篤な有害事象は認められなかった。

以上の結果は、EGFR 遺伝子変異例に対するゲフィチニブ初回治療の有用性を強く示唆するものであるが、症例数が少ないことやあくまで単アームの試験であることが弱点である。今後の課題は、EGFR 遺伝子変異検索の標準化とともに、EGFR-TKI の NSCLC 治療における位置付けを明確にすることである。

## S2-5 ゲフィチニブのコホート内ケースコントロールスタディ-ILD の相対リスクおよび危険因子の検討-

一瀬 幸人<sup>1</sup>・坪井 正博<sup>2</sup>・横田 総一郎<sup>3</sup>・中川 和彦<sup>4</sup>

Haiyi Jiang<sup>5</sup>・Fredrik Nyberg<sup>6</sup>・西脇 裕<sup>6</sup>・中田 紘一郎<sup>7</sup>・加藤 治文<sup>2</sup>・福岡 正博<sup>4</sup>・工藤 翔二<sup>8</sup>

国立病院九州がんセンター<sup>1</sup>；東京医科大学病院<sup>2</sup>；刀根山病院<sup>3</sup>；近畿大学医学部附属病院<sup>4</sup>；アストラゼネカ<sup>5</sup>；国立がんセンター東病院<sup>6</sup>；東邦大学医学部附属病院<sup>7</sup>；日本医科大学病院<sup>8</sup>

【背景と目的】急性肺障害/間質性肺炎 (Interstitial lung disease: ILD) は、非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者に一般に認められる合併症として知られ、種々の抗腫瘍治療により発症のリスクが増加する。NSCLC 患者を対象としたゲフィチニブの市販後調査の結果、ILD 発現率は 5.8% で死亡率は 2.3% であった。今回、ゲフィチニブによる ILD 発症の相対リスクおよび危険因子を、コホート内ケースコントロールスタディにより検討した。【対象と方法】化学療法歴を有する全ての NSCLC 患者がコホートに登録され、ゲフィチニブまたは化学療法剤による治療を受けた。治療中に ILD と診断された患者を暫定ケースとしてケースコントロールスタディに登録し、同時に 4 例のコントロールをコホート全体から無作為に抽出した。暫定ケースは独立判定委員会でレビューした。ILD の危険因子は疫学調査で用いられる標準的なモデル探索の方法を用いて解析した。ILD 発症について、ゲフィチニブ投与例の非投与例に対するオッズ比およびその 95% 信頼区間をロジスティックモデルを用いて求めた。また、ILD 発症の絶対リスクを推定した。【結果】2003 年 11 月～2005 年 11 月の間に全国 51 施設から 4471 件がコホートに登録され、現在データを集計中である。本試験結果について報告する。

## S2-6 Gefitinib 投与に伴う間質性肺炎発症予測をめざした血漿 proteome 解析

平野 隆<sup>1</sup>・荻原 淳<sup>2,3</sup>・前田 純一<sup>1</sup>・大平 達夫<sup>1</sup>

坪井 正博<sup>1</sup>・秋元 信吾<sup>3</sup>・羽田 修二<sup>4</sup>・西村 俊秀<sup>2,3</sup>

加藤 治文<sup>1</sup>

東京医科大学 医学部 第 1 外科<sup>1</sup>；東京医科大学臨床プロテオームセンター<sup>2</sup>；メディカルプロテオームコープ<sup>3</sup>；アストラゼネカ<sup>4</sup>

Gefitinib (EGFR チロシンキナーゼ阻害剤) 投与が原因と見られる重篤な急性肺障害・間質性肺炎はアストラゼネカ社の市販後調査によると 5.81% に発現し、2.3% が死亡したとされ、注目される社会問題にまで発展した。発現因子に関する疫学的な解析では PS2 以上、有喫煙歴、間質性肺炎合併例、有化学療法歴が有意な因子とされ報告されているが、投与前の発症予測に有効なバイオマーカーの確立が待たれている。MPS 社による寄附講座である東京医科大学臨床プロテオームセンターとアストラゼネカ社は共同で血漿プロテオーム解析によるバイオマーカー確立に向けた検討を開始した。Gefitinib 投与開始時の血漿を用い、投与後間質性肺炎発症例 10 検体と間質性肺炎非発症例 12 検体を Liquid chromatography-Mass spectrometry による比較解析を行い、発症例・非発症例間で有意に強度が異なるペプチドシグナル 31 個を抽出、これに基づく判定モデルを作成した。テストセット 26 検体 (間質性肺炎発症例 7 例を含む) を用いた第 1 回の blind validation test の結果は sensitivity 57.1%, specificity 68.4%, positive predictive value 40.0%, negative predictive value 81.3% であった。第 1 回の検証結果は必ずしも充分満足するものではなかったが、症例の蓄積とともに個々の症例の臨床的背景の検討により、より精度を向上させることが可能であると考えている。プロテオーム解析による中間解析結果について報告する。