

氏名・(本籍)	奥田 佑道 (愛知県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第 603 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Low Plasma Concentration of Gefitinib in Patients with EGFR Exon 21 L858R Point Mutations Shortens Progression-Free Survival (Exon21 L858R 遺伝子変異陽性の肺癌患者において、gefitinib の低血中濃度は PFS を短縮させる)
論文審査委員	(主査) 教授 南谷 佳弘 (副査) 教授 柴田 浩行 教授 後藤 明輝

学位論文内容要旨

研 究 成 績

Low Plasma Concentration of Gefitinib in Patients with EGFR Exon 21 L858R Point Mutations Shortens Progression-Free Survival
(Exon21 L858R 遺伝子変異陽性の肺癌患者において、gefitinib の低血中濃度は PFS を短縮させる)

申請者氏名 奥田 佑道

研 究 目 的

上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) である gefitinib は EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者において標準的な治療であり、これまでに良好な成績を残してきた。EGFR 遺伝子変異の種類は多く、600 種類程度報告されているが、そのほとんどが Exon. 19 欠失変異 (Del. 19) と Exon. 21 L858R 点変異 (L858R) に集中しており、EGFR-TKI の治療としてこの 2 つは区別せずに行われてきた。しかし次世代の EGFR-TKI である elrotinib や afatinib では、Del. 19 を有する症例が L858R を有する症例よりも PFS (Progression-Free Survival) が延長したという報告が多くでてきている。gefitinib においても Del. 19 の PFS が延長したという報告は散見されるが、その傾向は一定していない。また Gefinib の投与量は体格や代謝機能によらず 250mg/day と設定されている。血中濃度と有害事象の関連の報告はあるが、薬物動態と治療効果の関係については明らかにされていない。我々は非小細胞肺癌に対する gefitinib による治療において遺伝子変異型と治療効果の関係を明らかにし、その差異に血中濃度が与える影響について評価した。

研 究 方 法

2011 年から 2013 年に当院で診断した stage III B または IV の非小細胞・非扁平上皮癌患者の中で、EGFR 遺伝子変異陽性で前治療なしまたは以前に殺細胞性抗癌剤を 1 レジメンのみおこなった 40 人を対象とした。Gefitinib 250mg/day を連日内服してもらい、投与開始後 14 日目に血中濃度を測定した。血中濃度の測定方法は High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) 法を用いて、トラフ値を測定した。最初に Del. 19 群と L858R 群に分け PFS、奏効率を比較した。次に gefitinib 血中濃度平均値で各々の遺伝子変異群を高濃度群、低濃度群に振り分け、PFS と奏効率について評価した。

Minor mutation などを除いた 35 人の患者で解析を行った。そのうち 23 人が L858R を有し、残りの 12 人が Del. 19 で両群の患者背景に差は認めなかった。最初に全 Del. 19 群と全 L858R 群を比較したところ、奏効率に差はなく PFS においても統計学有意差は認めなかったが、Del. 19 群が L858R 群よりも優れている傾向にあった。(Median Survival : Del. 19 群 17.0 カ月 L858R 群 10.5 カ月、 $P=0.1768$)。Gefitinib の血中濃度の平均値は 349.5 ± 190.9 ng/ml ($77.9 \sim 887.6$ ng/ml) であり、この値により L858R 群は高濃度群 10 人低濃度群 11 人、Del. 19 は高濃度群 4 人低濃度群 8 人に割り振られた。次に各々の遺伝子変異型で血中濃度の高濃度群と低濃度群で比較したところ、奏効率に差はなかった。Del. 19 群においては高濃度群 (Del. 19-High) と低濃度群 (Del. 19-Low) では PFS にも有意差は認めなかった (Del. 19-High 12.0 カ月 Del. 19-Low 17.0 カ月、 $P=0.9548$)。しかし、L858R 群では低濃度群 (L858R-Low) が高濃度群 (L858R-High) よりも PFS が劣っていた (L858R-Low 8.0 カ月 L858R-High 16.0 カ月、 $P=0.0336$)。そして L858R の低濃度群 (L858R-Low) は Del. 19 群 (Del. 19-total) と比較しても PFS は劣っていた (L858R-Low 8.0 カ月 Del. 19-total 17.0 カ月、 $P=0.0192$)。有害事象の比較では高濃度群で皮疹、下痢、肝機能障害が多い傾向にあったが、有意な差は認められなかった。

結 論

非小細胞肺癌患者の gefitinib による治療効果において、Del. 19 では血中濃度の影響がなかったものの L858R では血中濃度が低い場合に PFS が短縮する傾向にあることが示唆された。

学位（博士－乙）論文審査結果の要旨

主 査： 南谷佳弘

申請者： 奥田佑道

論文題名： 英文：Low Plasma Concentration of Gefitinib in Patients with EGFR Exon 21 L858R Point Mutations Shortens Progression-Free Survival
(和訳) Exon21 L858R 遺伝子変異陽性の肺癌患者において、gefitinib の低血中濃度は PFS を短縮させる

要旨

著者の研究では、論文内容要旨に示すように、StageⅢB またはⅣの非小細胞・非扁平上皮癌のうち、Gefitinib 250mg/day を連日内服した患者の Gefitinib 血中濃度を High-Performance Liquid Chromatography 法を用いて測定した。そして Del. 19 群と L858R 群に分け Progression Free Survival と奏効率を比較した。次に Gefitinib 血中濃度平均値で各々の遺伝子変異群を高濃度群、低濃度群に分け、Progression Free Survival と奏効率検討した。その結果、非小細胞肺癌患者の Gefitinib による治療効果において、L858R では血中濃度が低い場合に Progression Free Survival が短縮することを明らかにした。

1) 斬新さ

現在まで Gefitinib の血中濃度を測定して臨床的な意義を見出したのは、著者等のグループが血中濃度と副作用の関係を明らかにした論文のみである。今回、さらに研究を進め、Gefitinib の血中濃度が L858R の患者で生存率に影響を及ぼすことを初めて明らかにした。他の研究者からは同様のデータは出されておらず、本研究は非常に斬新である。

2) 重要性

本研究の成果により、今まで一律に投与されていた Gefitinib の投与量の変更や類似薬への切り替えの検討が可能になる。また Gefitinib の血中濃度を測定することにより、治療効果を予測できる可能性が示唆され、臨床上非常に重要な研究成果である。

3) 研究方法の正確性

Gefitinib の血中濃度の測定は High-Performance Liquid Chromatography 法を用いて測定している。本法を用いた測定は著者等が開発した方法である。この方法を用いて様々な薬剤の血中濃度を測定しており、また論文として発表されてきた。研究方法の正確性は十分と言える。また論文中で用いられている統計手法も適切であり、本研究の正確性は学位論文に値するといえる。

4) 表現の明瞭さ

論文自体は研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載している。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。