

## Gefitinib の隔日投与が奏効した肺腺癌の 1 例

藤本勝洋<sup>1</sup>・赤木隆紀<sup>1</sup>・白石素公<sup>1</sup>・  
久良木隆繁<sup>1</sup>・渡辺憲太郎<sup>1</sup>

**要旨** **背景** . Gefitinib は化学療法による既治療が奏効しなかった肺腺癌患者に投与されるが、下痢などの有害事象はこれらの患者にとって深刻な問題となる。 **症例** . 71 歳女性 . 2002 年 2 月に肺腺癌 (臨床病期 III B) と診断した。プラチナ製剤を含む化学療法を行ったが無効であったので、gefitinib 250 mg/日の投与を行った。重篤な下痢が出現したために塩酸ロペラミドを投与し、7 日間休薬した後、隔日投与にて治療を再開した。その結果、下痢は止まり腫瘍の縮小率は 44% (RECIST) に達し PR と判定した。 **結論** . 現在までに、国内外ともに隔日投与により、重篤な副作用を回避し臨床効果をあげられた報告はなく、今後は隔日投与の体内動態を再検討し、他の内服方法と比較することで臨床効果のみならず、有益な経済効果をもたらす可能性があると考えられた。(肺癌 . 2005;45:833-837)

**索引用語** 肺腺癌, Gefitinib, 隔日投与, 薬物動態

## A Case of Adenocarcinoma of the Lung Successfully Treated With Alternate Day Administration of Gefitinib

Katsunada Fujimoto<sup>1</sup>; Takanori Akagi<sup>1</sup>; Motokimi Shiraishi<sup>1</sup>;  
Takashi Kuraki<sup>1</sup>; Kentaro Watanabe<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Background.** Gefitinib is administered to patients with adenocarcinoma of the lung with poor response to previous anticancer chemotherapies. However, adverse effects such as diarrhea, are serious problems for those patients. **Case.** A 71-year-old woman with adenocarcinoma of the lung was admitted to our hospital (clinical stage III B) in February 2002. She underwent anticancer chemotherapy, including platinum, repeatedly. Since the response was poor, she was treated with 250 mg gefitinib daily. As severe diarrhea developed, gefitinib was stopped for 7 days, and gefitinib with a reduced dose (250 mg/every second day) was given. Three months later, partial response was obtained with a 44% reduction rate in tumor size by RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). **Conclusion.** There are no reports on patients with adenocarcinoma of the lung in whom successful clinical effect without adverse effects were observed by alternate day administration of gefitinib. After considering for sensitivity to gefitinib, it is necessary to study the relationship between pharmacokinetics of gefitinib with alternate day administration and clinical effects as well as the standard administration. Such studies would contribute to advances in increased clinical efficacy of gefitinib with reduced economical problems (JLCC. 2005;45:833-837)

**KEY WORDS** Adenocarcinoma of the lung, Gefitinib, Alternate day administration, Pharmacokinetics

<sup>1</sup>福岡大学医学部第 4 内科 (呼吸器科) .

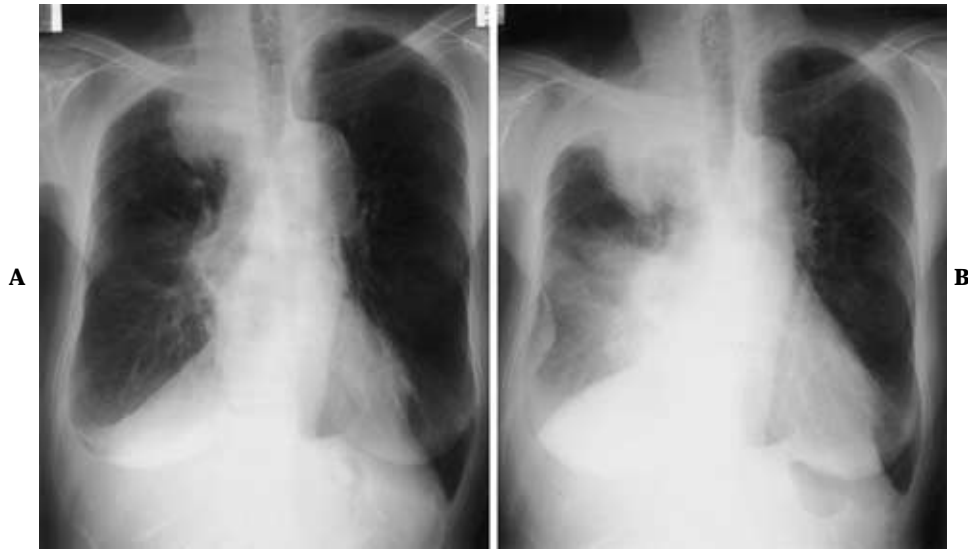
別刷請求先: 藤本勝洋, 福岡大学医学部第 4 内科 (呼吸器科),  
〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1 (e-mail: kokyuki@minf.med.  
fukuoka-u.ac.jp) .

<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Respiratory Medicine,  
Fukuoka University School of Medicine, Japan.

Reprints: Katsunada Fujimoto, Department of Medicine, Division  
of Respiratory Medicine, Fukuoka University School of Medicine, 7-  
45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180 Japan (e-mail:  
kokyuki@minf.med.fukuoka-u.ac.jp)

Received January 17, 2005; accepted August 22, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society



**Figure 1.** **A.** Chest radiograph at discharge showed a mass lesion measuring 50 mm in diameter in the right upper lung field with pleural effusion. **B.** One month later, the tumor enlarged to 60 mm in diameter, with increased pleural effusion.

## 症 例

患者：71歳，女性．

主訴：胸部圧迫感．

既往歴：30歳 結核性胸膜炎，55歳 高血圧症，64歳 帯状疱疹．

家族歴：母 膵癌，膀胱癌．

喫煙歴：なし．

現病歴：2002年2月嘔声，咳嗽，発熱を主訴に近医を受診し，胸部X線写真上右上肺野に異常陰影を発見され，精査・加療を目的に当科入院となった．

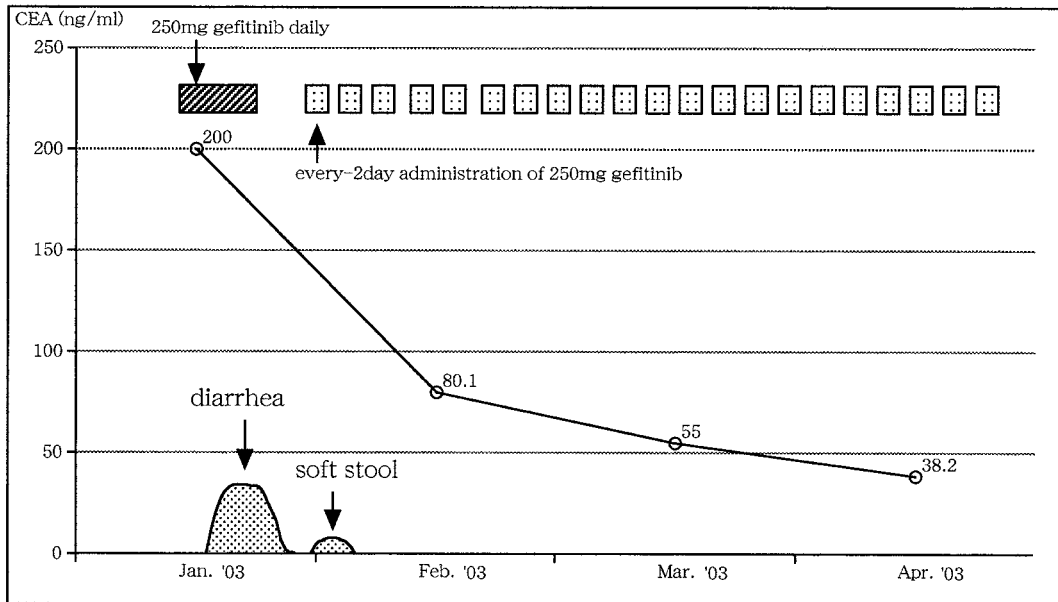
入院後経過：経気管支肺生検の結果はadenocarcinomaであった．胸部CT，腹部CT，頭部MRI，骨シンチ，Gaシンチを行い臨床病期はcT4N2M0，stage IIIBであった．化学療法を行うことになり初回治療としてcarboplatin(375 mg/body: AUC4)とirinotecan(60 mg/m<sup>2</sup>)の併用療法を2コース(3月15日から4月26日)行ったがSDであり，carboplatin(375 mg/body: AUC4)とdocetaxel(60 mg/m<sup>2</sup>)の併用療法に変更し2コース行ったがPDであった．その後，vinorelbine(20 mg/m<sup>2</sup>)単剤投与を1回行ったが肝機能障害のため中止となり，gemcitabine(800 mg/m<sup>2</sup>)単剤投与を1コース行ったが，腫瘍は増大し胸水が貯留しPDと判定した．その後，胸膜癒着療法，心膜癒着療法を行った後に外来で経過観察することになった．

外来での経過：自覚症状は軽度の咳嗽，胸部圧迫感であり performance status(PS)は2であった．CEAは2002

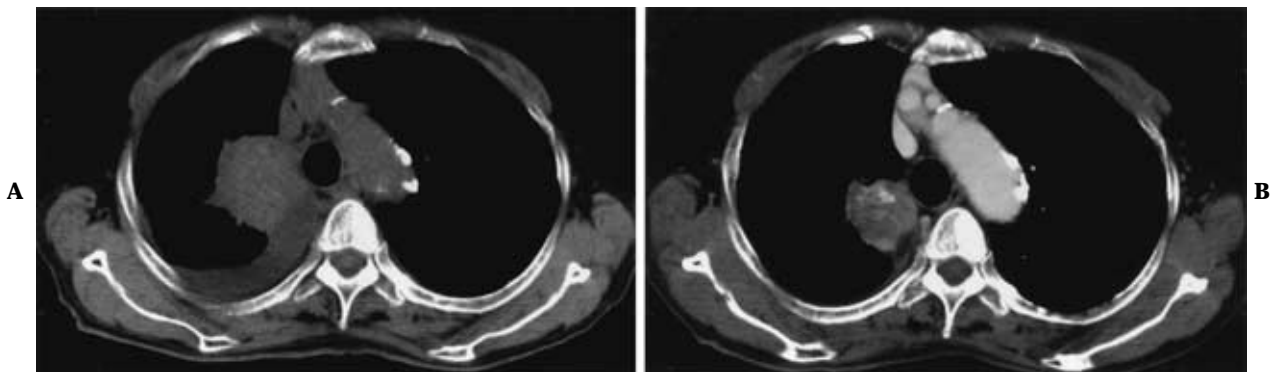
年12月3日の84.8 ng/mlから2003年1月10日に200 ng/mlに上昇しており胸部X線写真上右S<sup>2</sup>の腫瘍陰影は最大径6 cmとなり，胸水も再度貯留傾向を示した(Figure 1A, 1B)．2003年1月10日から外来で gefitinib(250 mg/日)の投与を開始した．投与開始日の夜から下痢が始まり，1日に4回前後の水様性の下痢となった．このため塩酸ロペラミド3 mg/日の内服を開始し，1月17日より gefitinib を中止した．1月21日には軟便となり，1月24日には普通便となったので1月24日から gefitinib を250 mgの隔日投与で再開した．一時的に軟便はみられたが，以後下痢を認めることはなかった．隔日投与開始後数日で咳嗽や胸部圧迫感は消失し，3ヶ月後の4月25日には，CEAは38.2 ng/mlに低下し(Figure 2)，胸部CT上，縮小率が44%(RECIST)となり(Figure 3A, 3B)．PRに入った．その後3ヶ月にわたりPRを維持したが，徐々に腫瘍は増大し2004年3月28日に死亡した．

## 考 察

Gefitinibはチロシンキナーゼを阻害することにより効果を発揮する分子標的治療薬として，手術不能または再発非小細胞肺癌に対し適応がある．日本を含む第II相国際共同臨床試験 Iressa Dose Evaluation in advanced Lung cancer-1)において，プラチナ製剤を含む既治療例に対し，250 mg/日投与群における奏効率は18.4%であり，病勢コントロール率は54.1%で，PS0からPS2までの症例に対し比較的安全に使用できることが示されている．本症例は高齢で治療前のPSは2であり，既にプラチ



**Figure 2.** Clinical course. After the start of the administration of 250 mg/day gefitinib, the patient suffered from diarrhea, which gradually improved with alternate day administration of 250 mg gefitinib. Serum CEA levels remained low after the reduced dose of gefitinib.



**Figure 3.** A. Chest CT before administration of gefitinib. The tumor in the right S<sup>2</sup> was 52 mm in diameter with pleural effusion. B. Chest CT after three months from the start of gefitinib, which was effective enough to cut down the tumor size with 44% reduction in diameter. In addition, right pleural effusion disappeared.

ナ製剤を含む 4 種類の化学療法を施行された肺腺癌患者であったため gefitinib を投与した。

Gefitinib の使用に際し特徴的な副作用の発現に注意をしなければならない。重篤で临床上重要なものとして間質性肺炎が知られているが<sup>2</sup>、第 I 相試験における用量規制毒性は下痢と肝機能障害であり<sup>3</sup>、薬剤の継続使用のためにも下痢は早期から注意しなければならない薬剤関連有害事象である。第 II 相国際共同臨床試験における下痢の発現頻度は、推奨用量とされた 250 mg/日にて 32% であり、薬剤関連有害事象の中で最も多いもので

あったが grade 3 以上は認められなかった！また米国第 II 相臨床試験 (Iressa Dose Evaluation in advanced Lung cancer-2) においては、用量の増加とともに有意に下痢の頻度は増加しており<sup>4</sup>、用量依存性の副作用であることが示唆されている。その体内薬物動態は特徴的で、血中半減期は長く、米国、英国を対象とした第 I 相試験における 225 mg/日反復投与群の消失半減期の平均は 47 時間であり、血漿最高濃度の平均は、307 ng/ml であった<sup>5</sup>。日本人を対象とした第 I 相試験では、225 mg/日反復投与群の消失半減期の平均は 40 時間であり、血漿最高

濃度の平均は 341 ng/ml であった。<sup>3</sup> また 225 mg の単回投与群では、血漿最高濃度の平均は 150 ng/ml であり、消失半減期の平均は 30 時間であった。48 時間後の濃度は明らかではないが、250 mg の推奨用量を用いた場合さらに濃度は上昇するものと考えられる。単回投与と反復投与を比較した場合、反復投与では血漿最高濃度、トラフ濃度ともに高値である。現状で隔日投与による定常薬物濃度の維持の可否は明らかではなく、血漿最高濃度も異なると考えられるが、隔日でも反復して投与することでトラフ濃度は上昇する可能性がある。口腔の扁平上皮由来の KB 細胞を用いた実験では、その 90% 抑制濃度は 100 ng/ml 程度であり<sup>6,7</sup> また EGFR に関するチロシンキナーゼの 50% 抑制濃度はおよそ 8.9 ng/ml から 35.7 ng/ml の範囲であり<sup>5</sup> 非小細胞肺癌由来の A549 細胞を用いた実験では、およそ 71.5 ng/ml で EGFR 自己リン酸化を完全に抑制した<sup>8</sup>。このように極めて低濃度で効果が発現することが示されており、本症例は臨床効果をあげていることから、gefitinib 高感受性群にとっては低濃度であっても、ある程度以上の AUC やトラフ濃度が確保できれば EGFR チロシンキナーゼに影響をすることがあると考えられた。以上の第 I 相臨床試験や基礎実験の結果から隔日投与でも有効な血漿中濃度を得られ、副作用を回避できる可能性があると考えられた。Gefitinib の効果と EGFR の変異との相関が報告されているが<sup>9</sup> 最近、EGFR に変異はないが、チロシンキナーゼ阻害剤に対して中等度の感受性を示す細胞系が存在することがわかった<sup>10</sup>。

以上のように、臨床の上さまざまな感受性を示す症例が混在していると考えられる。高感受性群では隔日投与など用量を減じても奏効する可能性があるが、感受性が低くなればその効果も低下すると予想される。また、EGFR 変異の有無による TTP の差が示され、変異例は 21.7 ヶ月であり非変異例は 1.8 ヶ月であり、変異例での良好な奏効期間が報告された<sup>11</sup>。本症例の Time to Progression (TTP) は 3 ヶ月であるが、7 ヶ月 PS は 2 の状態を保ち得たことは臨床上有益であったと考えられた。

以上から、現在のところ gefitinib の使用はあくまで推奨用量 250 mg にて連日投与を基本にすべきである。しかし、本症例のように、gefitinib の使用を残し、現行で考えられ得る治療を既にし終えた患者の場合において、標準的な連日投与で重篤な副作用が生じたときに隔日投与は試みられるべき方法であると考えられた。また、現在までに隔日投与により、皮膚症状が軽快した報告があり<sup>12</sup> 今回の症例では、重篤な下痢を回避し得た。現在のところ隔日投与は粘膜、皮膚に関しては副作用を軽減・回避できる可能性を有していると考えられた。

国内外ともに隔日投与により、重篤な副作用を回避し、

かつ臨床効果をあげられた報告はない。高感受性群では隔日投与でも臨床効果を得られる可能性があり、今後は感受性の程度もふまえた上で隔日投与の体内動態を再検討し、他の内服方法と比較することで臨床効果のみならず、患者にとって有益な経済効果をもたらす可能性があると考えられた。なお、本薬剤は間質性肺炎をはじめとして、本症例のように下痢などの重篤な副作用を発現する可能性があり、原則的にガイドラインに示されているように、投与開始後 4 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で投与されるべきで、特に最初の 2 週間は注意を要する。また、外来経過観察時は副作用発現時の症状を説明した上で、身体の異常に気づいた際は直ちに受診していただくよう指導するとともに、医療従事者からも積極的に状況を把握するよう、患者側と連絡を取り合うよう努めるべきである。

謝辞：本症例の経過観察、加療に関しまして多大な協力をくださいました笠外科胃腸科医院の笠健児朗先生に深謝いたします。

## REFERENCES

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246
2. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003;361:137-139
3. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib (Tressa, ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann of Oncol*. 2003;14:922-930
4. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2149-2158.
5. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, 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;20:2240-2250.
6. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 1999;82:241-250.
7. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3815-3825.
8. Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer*

- Res.* 2002;62:5749-5754.
- 9 . Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-1500.
  - 10 . Amann J, Kalyankrishna S, Massion PP, et al. Aberrant epidermal growth factor receptor signaling and enhanced sensitivity to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Res.* 2005;65:226-235.
  - 11 . Han SW, Kim TY, Hwang PG, 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;23:2493-2501
  - 12 . 古林郁乃, 勝見祥子, 浅田秀夫, 他 . ゲフィチニブ(イレッサ)による皮膚症状 . 日皮会誌 . 2004;114:1107-1113 .