

ゲフィチニブ隔日投与症例の検討

藤田琢也¹・寺本晃治¹・尾崎良智¹・手塚則明¹・
澤井 聡¹・藤田美奈子¹・藤野昇三¹

要旨 — **目的.** 当科では、ゲフィチニブ有効例の中等度副作用の軽減目的と維持療法目的として隔日投与法を試みており、その効果についてレトロスペクティブに検討し報告する。**対象.** 2002年7月から2004年5月までにゲフィチニブを50例に投与した。全例連日投与にて開始し、長期投薬となる過程で中等度副作用が出現し12例が隔日投与法へ移行した。今回その12例についての検討を行った。**結果.** 全例副作用が軽減し長期投与が可能となった。全例の治療成功期間の平均は18.4ヶ月で、隔日投与期間は平均10.9ヶ月であった。特に女性例4例において600日以上にわたる効果維持・投薬継続が可能となった。**結論.** 隔日投与法は副作用の軽減と維持療法として有用な可能性があり、今後他の内服療法とのプロスペクティブな比較検討が必要と考えられた。(肺癌. 2007;47:9-12)

索引用語 — 肺癌, ゲフィチニブ, 隔日投与

Retrospective Study of Alternate-day Administration of Gefitinib

Takuya Fujita¹; Koji Teramoto¹; Yoshitomo Ozaki¹; Noriaki Tezuka¹;
Satoru Sawai¹; Minako Fujita¹; Shozo Fujino¹

ABSTRACT — **Objective.** To perform a retrospective investigation of alternate-day administration of gefitinib for reduction of side effects and to determine the efficacy of this approach for maintenance therapy. **Methods.** We gave gefitinib to 50 patients from July 2002 to May 2004. All patients were initially treated with 250 mg gefitinib daily, and with long-term administration 12 patients developed mild side effects. Administration of gefitinib was reduced to alternate days in these patients, and here we report the effects of this dosage in the 12 patients. **Results.** All patients showed a reduction of adverse events and long-term gefitinib administration became possible again. The average time to treatment failure (TTF) was 18.4 months for daily administration and 10.9 months for alternate-day administration. However, efficacy of the drug has been maintained for over 600 days in 4 women. **Conclusion.** Alternate-day administration of gefitinib is useful for reduction of adverse reactions and can serve as an effective maintenance therapy; however, a further prospective study is needed for comparison with other administration schedules. (JLCC. 2007;47:9-12)

KEY WORDS — Lung cancer, Gefitinib, Alternate-day administration

はじめに

分子標的治療薬であるゲフィチニブは、2002年7月の承認以来、多くの患者に投与され、その効果・有用性が認められてきている。一方で市販後2年経過してきており、長期投薬での副作用（皮疹など）発症例の増加や、

初期治療有効例に対する維持療法・長期投与法として一般化されたものがなく、漠然と連日投与を行わざるを得ない現状が問題と考えられる。当科では、初期治療有効例の中等度（Grade 1/2）副作用の軽減目的と維持療法目的として隔日投与法を試みており、その効果についてレトロスペクティブに検討し報告する。

¹滋賀医科大学呼吸器外科。

別刷請求先：藤田琢也，滋賀医科大学呼吸器外科，〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 (e-mail: fjtaku@belle.shiga-med.ac.jp)。

¹Department of Thoracic Surgery, Shiga University of Medical Science, Japan.

Reprints: Takuya Fujita, Department of Thoracic Surgery, Shiga University of Medical Science, Seta-tsukinowa, Otsu-shi, Shiga 520-2192, Japan (e-mail: fjtaku@belle.shiga-med.ac.jp).

Received June 30, 2006; accepted November 21, 2006.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Patients Characteristics and Response Rate (n=50)

		No. of patients	No. of responsive patients	Response rate (%)	p value
Gender	male	32	8	25.0	0.1327
	female	18	10	55.6	
Performance status	0/1	26	13	50.0	0.0787
	2/3/4	24	5	20.8	
Histology	adenocarcinoma	34	15	44.1	0.1726
	others	16	3	18.8	

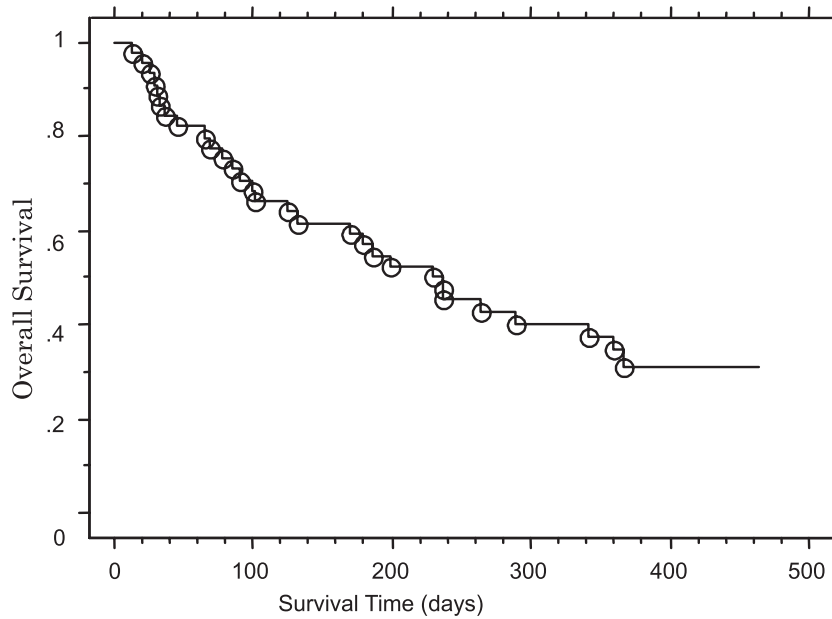


Figure 1. Kaplan-Meier estimate of overall survival.

対 象

2002年7月から2004年5月までにゲフィチニブを投与した50例中、18例(36%)が奏効を示した。その後中等度副作用が発生した症例に対し隔日投与を行った。隔日投与となった12例を今回の検討対象とした。

結 果

全症例結果

1. 患者背景

50例中、性別は男性32例、女性18例で、年齢43～90歳(中央値66歳)。

performance status (PS)は0/1が26例、2および3以上が24例。

組織型は、腺癌34例、非腺癌16例。

前化学療法ありが38例、なしが12例であった。

2. 腫瘍縮小効果

全症例50例中の腫瘍縮小効果はcomplete response (CR)0例、partial response (PR)18例、no change (NC)16例、progressive disease (PD)16例であり、奏効率は36%であった。

患者背景因子別の奏効率をそれぞれ、性別、PS、組織型について検討すると、女性、PS良好例、腺癌症例にて奏効率が、55.6%、50%、44.1%と良好であった(Table 1)。

3. 生存率

全症例での生存曲線を示すと(Figure 1)、生存期間中央値は238日、1年生存率は32%であった。

4. 副作用

全50例での副作用は、急性肺障害が5例(10%)に認

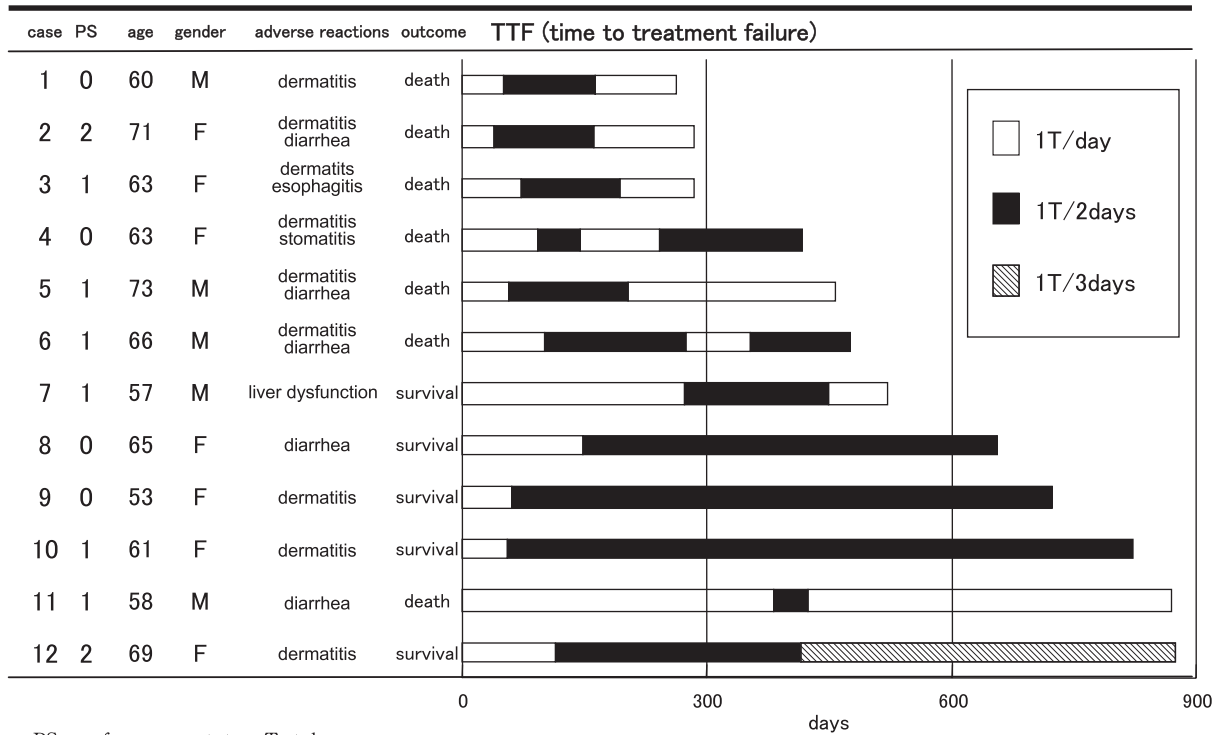


Figure 2. TTF and characteristics of 12 patients received alternate-day administration of gefitinib.

められ、休薬したが1例は死亡した。その他の副作用では、下痢14例(28%)・皮疹16例(32%)・口内炎5例(10%)・肝障害3例(6%)であった。急性肺障害以外では1例のみがGrade3の重症で休薬を余儀なくされたが、その他は全例Grade1/2の軽症ないし中等症であった。

中等症ならびに軽症の副作用は特に長期投与例で多く認められ、100日以上長期投薬となった症例は18例であったが、その内副作用が全く出現しなかったのは3例のみで15例(83.3%)が何らかの副作用を有した。特に皮疹は10例(55.6%)に認められた。

このように投与期間が延びるとともに増加する副作用に対し、当科では副作用の軽減目的と維持療法目的で隔日投与法を施行した。

隔日投与法について

1. 患者背景

男性5例、女性7例。53~73歳で中央値が63歳。PSは0が4例、1が6例、2が2例で、3/4はなかった。全例が腺癌であり、初期治療効果はPRが11例で長期NCが1例、前化学療法歴は9例にあり、3例になしであった。初期治療連日投与期間は38~382日で平均120.5日であった。

2. 結果

現在平均観察期間21ヶ月、3例が隔日投与継続中、1例はさらに1tab/3日に減量し継続投与中、1例は投薬中断後生存中、7例は肺癌死となっている。

副作用は隔日投与に変更すると全例直ちに軽減し長期投与が可能となった。

全12例の患者背景と治療成功期間(TTF: time to treatment failure)を示すと(Figure 2)、全12例の治療成功期間の平均は18.4ヶ月で、その内1tab/3日投与も含む隔日投与期間の平均は328日(10.9ヶ月)であった。また奏効例の平均奏効期間は13.0ヶ月であった。

特に女性例での長期維持成功例が4例認められており、600日以上効果を維持し、さらに現在投薬中である。

考察

2002年7月にゲフィチニブが認可されて以来、多くの患者に投与され、その有効性・副作用などが明らかになってきている。効果に関しては、多くの報告で認められるように、当科においても女性・腺癌・PS良好例で高い効果が認められた。^{1,2}ゲフィチニブの奏効例とepidermal growth factor receptor (EGFR)の突然変異との高い相関性が報告されており、^{3,4}今後ゲフィチニブを投与す

る際の大きな指針となると思われる。

副作用として重大な問題である間質性肺炎⁵⁻⁷は当院でも5例の発症と1例の死亡を経験し、今後も投薬開始後は細心の注意を要するであろう。

中軽度の副作用として皮疹・下痢が高率で認められており、^{1,2,8,9}一時休業にて再開可能との評価であった。しかし皮疹発症例は長期投薬例に多く認められ、休業により軽減するが後再開とともに副作用の再燃を認める。当院でも初期に同様の経験をしたため、対策として隔日投与方法を用いることとなった。

ゲフィチニブの第I相試験¹⁰では700 mg/日で dose limiting toxicity (DLT) に達した。その結果により、2つの国際共同臨床第II相試験¹¹ (IRESSA Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer Trial : IDEAL1 & 2) で250 mg/day と500 mg/day の比較検討が行われたが、効果は両者変わらず、副作用で500 mg/日の方が多く認められ、250 mg/日が推奨用量として設定された。つまり、ゲフィチニブの抗腫瘍効果は従来のDLT限界の用量設定であった抗癌剤と異なり、ある用量以上では抗腫瘍効果が一定であるプラトーを有する薬であり、副作用に関しては用量に伴い増加する用量依存性の面を持つと推測される。そういった薬理学的特性を考えると、250 mg/2日に減量した際に副作用は確実に軽快し、症例によってはプラトー以上の血中濃度を保ち効果を維持する例もあるのではないかと考えられる。

実際当院での隔日投与と症例の検討では、副作用は全例で軽快し、女性例で4例隔日投与での長期維持可能例を経験した。いずれも600日以上での長期維持であり、症例は選ぶが、隔日投与で十分な用量である症例も存在することが示唆される。

また、理想的には125 mg/日投与が望ましいが、半減期が単回投与で30.1時間、反復投与で41.3時間とやや長いこと、¹⁰などにより今回の結果と合わせて隔日投与でも維持療法としての有用性がある可能性が考えられる。

現在投薬中の患者も多く今後さらなる検討を行っていききたい。

まとめ

当科にてゲフィチニブ隔日投与方法を行った12例について、レトロスペクティブに検討した。隔日投与法は副作用の軽減が可能で、維持効果としても症例によっては連日投与法と比べて遜色ないものと考えられ、今後他の内服法と比較したプロスペクティブな検討が必要と考えられた。

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 (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246.
2. Nishiwaki Y, Yano S, Tamura T, et al. Subset analysis of data in the Japanese patients with NSCLC from IDEAL 1 study on gefitinib *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004;31:567-573.
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129-2139.
4. 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.
5. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003;361:137-139.
6. Ohyanagi F, Ando Y, Nagashima F, et al. Acute gefitinib-induced pneumonitis. *Int J Clin Oncol*. 2004;9:406-409.
7. 吉村明修, 弦間昭彦, 工藤翔二. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎—専門家会議最終報告. 肺癌. 2003;43:927-932.
8. 細谷なぎさ, 石川雅士, 米田修一, 他. ゲフィチニブ(イレッサ®)による皮膚症状. 皮膚科の臨床. 2004;46:1871-1873.
9. 狩野葉子. 皮膚科学 分子標的薬と薬疹. 医学のあゆみ. 2004;211:894-895.
10. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol*. 2003;14:922-930.
11. 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.