

非小細胞肺癌患者に対する gefitinib 再投与例の臨床的検討

草間由紀子¹・小泉知展¹・伊東理子¹・神田慎太郎¹・山本 洋¹・
久保恵嗣¹・野村 洋²・江田清一郎³・早坂宗治⁴・五味英一⁵

要旨 — **背景.** Gefitinib は肺癌に対する分子標的治療薬で、有用性が高い患者群が明らかになってきている。Gefitinib 有効例に対する再投与の臨床的有用性や意義は不明である。**目的・方法.** 今回、当科および長野県内の関連病院において gefitinib の再投与を試みた症例について retrospective にその臨床的解析を行った。**対象.** Gefitinib 初回投与が有効と判断され、その耐性獲得後に他の化学療法が施行され、その後 gefitinib 再投与が行われた症例を対象とした。**結果.** 症例は 49 歳から 77 歳までの女性 9 例で全例組織型は腺癌であった。病期は IIIA~IV 期、performance status (PS) は 0~1 であった。喫煙歴は 1 例 (Brinkmann index : B. I. 100) に認められた。Gefitinib の初回投与は 1st~4th line で施行され、3rd~6th line で gefitinib が再投与された。再投与時の partial response (PR) は 9 例中 3 例 (奏効率 33.3% ; 95% 信頼区間 7.5~70.1%) でいずれも初回投与時 PR が得られた症例で、再投与までの休業期間は、6.5~11 ヶ月であった。全生存期間は 13.5~50 ヶ月、生存期間中央値は 24.6 ヶ月で再投与後の生存期間中央値は 7.4 ヶ月であった。**結論.** Gefitinib 初回治療で特に PR が得られた症例においては、一定の期間後の gefitinib の再投与は治療選択肢のひとつになると考えられる。(肺癌. 2007;47:689-694)

索引用語 — Gefitinib, 耐性, 非小細胞肺癌, 再投与

Re-treatment with Gefitinib for Non-small Cell Lung Cancer

Yukiko Kusama¹; Tomonobu Koizumi¹; Michiko Itou¹; Shintaro Kanda¹; Hiroshi Yamamoto¹;
Keishi Kubo¹; Hiroshi Nomura²; Seiichiro Eda³; Muneharu Hayasaka⁴; Eiichi Gomi⁵

ABSTRACT — **Background.** Gefitinib is an epidermal growth factor receptor inhibitor and has been reported to be effective in non-small cell lung cancer. Dramatic responses to gefitinib were observed in some patients with clinical factors, such as adenocarcinoma-histology, female-gender, and non-smokers. However, the efficacy of re-treatment with gefitinib after acquisition of resistance for patients who showed a favorable response to initial therapy of gefitinib remains unknown. **Purpose and methods.** We retrospectively analyzed patients with regard to the following criteria: 1) cases of good response to initial therapy of gefitinib, 2) cases treated with chemotherapy after acquisition of resistance to the initial gefitinib therapy, and 3) cases attempted to re-treatment with gefitinib after the chemotherapy. **Results.** Nine cases enrolled in the present study were all adenocarcinoma and female. The patients were initially treated with gefitinib in the 1st-4th line setting, and were re-treated with gefitinib in the 3rd-6th line setting. Three cases achieved a partial response (PR) in re-treatment with gefitinib. The objective response rate was 33.3% (95% CI, 7.5-70.1%). They also achieved a PR in initial treatment with gefitinib and the interval from the cessation to re-treatment of gefit-

¹信州大学医学部内科学第一講座；²市立大町総合病院内科；³松本協立病院呼吸器内科；⁴独立行政法人国立病院機構中信松本病院呼吸器内科；⁵長野県肺癌治療研究会。

別刷請求先：小泉知展，信州大学医学部内科学第一講座，〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1 (e-mail: tomonobu@hsp.md.shinshu-u.ac.jp)。

¹First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Japan; ²Internal Medicine, Omachi Municipal General Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine,

Matsumoto Kyouritsu Hospital, Japan; ⁴Department of Respiratory Medicine, Chushin Matsumoto Hospital, Japan; ⁵Nagano Therapy Study Group of Lung Cancer, Japan.

Reprints: Tomonobu Koizumi, First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan (e-mail: tomonobu@hsp.md.shinshu-u.ac.jp)。

Received March 22, 2007; accepted July 3, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

inib ranged from 6.5 to 11 months. Overall survival time of all cases ranged from 13.5 to 50 months, with a median survival time of 24.6 months. The median survival time after re-treatment with gefitinib was 7.4 months. **Conclusion.** Re-treatment with gefitinib is an alternative therapy for the patients who showed a favorable response to initial gefitinib therapy. (*JJLC*. 2007;47:689-694)

KEY WORDS — Gefitinib, Chemoresistance, Non-small cell lung cancer, Re-treatment

はじめに

Gefitinibは、epidermal growth factor receptor (EGFR) のチロシンキナーゼの自己リン酸化部位に、ATP が結合することを競合的に阻害することによりその後のシグナル伝達を阻止する、肺癌における分子標的薬である。¹ 急性肺障害・間質性肺炎などの重篤な副作用を生じることから適正な使用が求められる薬剤である。一方で本邦では、女性・腺癌・非喫煙者でその臨床的有用性が高く、最近ではEGFRの遺伝子変異が治療効果予測因子であることも明らかになっている。^{1,3} Gefitinib有効例であっても、その後耐性獲得を生じる。その際の治療戦略の中で、経過によっては gefitinib の再投与を試みることがあるが、その臨床的意義は不明である。最近渋谷ら⁴ や Kurata ら⁵ が、再投与が有効であった症例を報告し実地診療上その有用性が示唆されている。そこで今回われわれは、当科および関連施設において、 gefitinib の再投与を試みた症例について retrospective に集計・解析し、その臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法

2002年に gefitinib が臨床応用されてから2006年10月までに、当科および長野県下における関連施設において、 gefitinib の再投与が試行された症例で、以下に示すような選択基準と除外基準を設けて、症例を集積した。選択基準は、1) gefitinib の初回投与時の no change (NC) 以上の効果が得られ、2)その後、再発が確認された後に他の化学療法が施行され、3)さらにその化学療法に耐性を示すかまたは再発を確認し、4) gefitinib を再投与した症例、とした。ただしその再投与前化学療法のレジメンおよび gefitinib 再投与に関しては、基準を設けず、あくまで主治医の判断や患者の希望によった。すべての患者より書面による同意を得た。また除外基準としては、 gefitinib の副作用などによる投与中止例で再投与を試みた場合とした。治療効果判定および奏効期間は WHO 基準、副作用の判定方法は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2 に基づいた。生存期間の算出には、Kaplan-Meier 法を用いた。

Table 1. Patient's Characteristics

case								previous chemotherapy	first gefitinib therapy		chemotherapy after first gefitinib therapy	second gefitinib therapy	
	age	sex	histology	stage	sites of metastasis	PS	cigarette	regimen	line	response		line	response
1	70	F	adeno	IV	brain	0	(-)	CDDP+DOC, CBDCA+PAC	3rd	NC	TS-1	5th	NC
2	49	F	adeno	III B	(-)	0	(-)	CDDP+DOC	2nd	PR	GEM+PAC	4th	NC
3	49	F	adeno	IV	lung	0	B.I. 100	CDDP+DOC	2nd	PR	CBDCA+PAC	4th	PR
4	65	F	adeno	III B	(-)	0	(-)	DOC+GEM	2nd	NC	CBDCA+PAC	4th	PD
5	77	F	adeno	III A	(-)	0	(-)	VNR	2nd	NC	DOC	4th	NC
6	61	F	adeno	IV	brain, liver, bone	1	(-)	(-)	1st	PR	CBDCA+PAC	3rd	PD
7	68	F	adeno	IV	bone	1	(-)	CBDCA+PAC, GEM+VNR	4th	PR	GEM+DOC	6th	NC
8	57	F	adeno	IV	brain, bone	0	(-)	CBDCA+PAC	2nd	PR	GEM+DOC	4th	PR
9	69	F	adeno	IV	bone	0	(-)	CBDCA+PAC	2nd	PR	GEM+DOC	4th	PR

PS: performance status, adeno: adenocarcinoma, B.I.: Brinkmann index, CDDP: cisplatin, DOC: docetaxel, CBDCA: carboplatin, PAC: paclitaxel, GEM: gemcitabine, VNR: vinorelbine, NC: no change, PR: partial response, PD: progressive disease.

Table 2. Intervals Between First and Second Therapy with Gefitinib and Time to Progression Time of Each Therapy of Gefitinib

case	first gefitinib therapy		washout period of gefitinib (M)	second gefitinib therapy		survival	
	PFS (M)	interval of therapy (M)		PFS (M)	interval of therapy (M)	death or alive	OS (M)
1	13.5	22	1.5	1.5	2	death	31
2	5	5	8	5	7.5	death	23
3	13.5	13.5	7.5	7	8	death	46
4	16	17	2.5	1	1.5	death	44
5	8	8	4	1	continued	alive	16
6	5	5	5	1	1	death	15
7	13	13	3	5	6	death	13.5
8	14.5	18	6.5	NE	continued	alive	33
9	16	19	11	4.5	4.5	alive	50

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, NE: not evaluated.

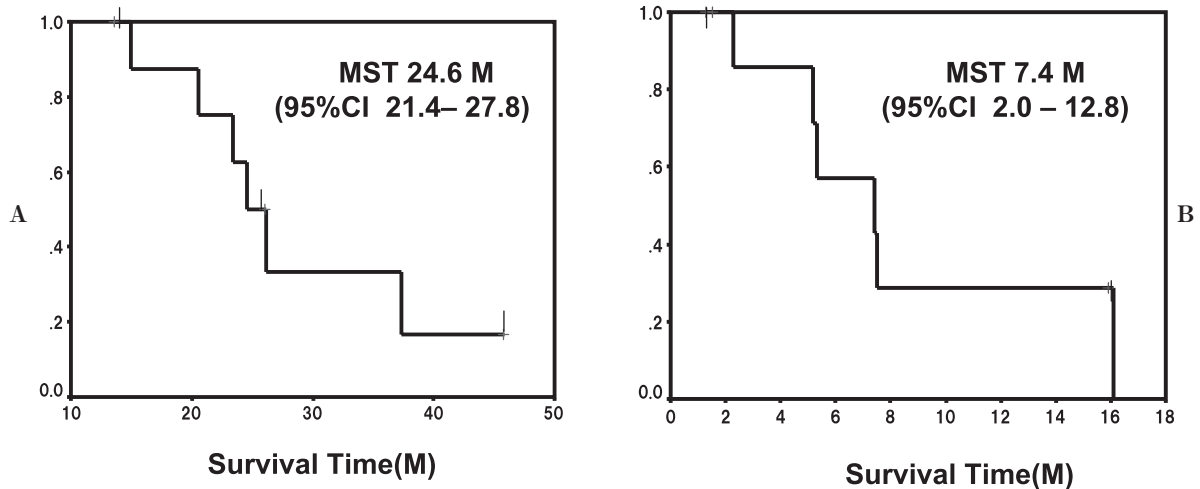


Figure 1. A: Overall survival curve of all 9 cases analyzed by Kaplan-Meier method. B: Survival curve from the beginning of second gefitinib therapy analyzed by Kaplan-Meier method. MST: median survival time.

結果

対象症例の患者背景を Table 1 に示す。年齢は 49～77 歳 (平均年齢 62.8 歳) の女性 9 例で、組織型は全例腺癌であった。Gefitinib 初回投与時の病期は IIIA 期 1 例, IIIB 期 2 例, IV 期 6 例, performance status (PS) は 0 が 7 例, 1 が 2 例であった。喫煙歴は 1 例 (症例 3) のみで Brinkmann index (B.I.) は 100 (10 本/日×10 年間) であった。また前治療としての化学療法は 8 例に施行され, 1 例は 1st line で gefitinib が初回投与されていた。Gefitinib 前および後での化学療法の内容は Table 1 に示すような種々のレジメンが施行されていた。初回 gefitinib で partial response (PR) は 9 例中 6 例に認められた。また再投与時の有効例は 3 例認められ, その奏効率は 33.3% (95% 信頼区間 7.5～70.1%) であった。再投与時

の PR 症例は, 前治療でも PR が得られた症例であった。初回有効例での再発までの期間は, 平均 11.6 ヶ月 (Table 2) で, 投与期間は平均 13.4 ヶ月であった。Gefitinib 再投与までの平均休薬期間は 5.4 ヶ月で, 再投与時の有効例 (症例 3, 8, 9) では, 7.5, 6.5, 11 ヶ月と他の症例に比し休薬期間が長い傾向が認められた。今回の対象症例の全生存期間における生存期間中央値は 24.6 ヶ月 (Figure 1A) であった。さらに対象症例の再投与後の生存期間における生存期間中央値は 7.4 ヶ月 (Figure 1B) であった。なお, 初回および再投与時の毒性は, 症例 4 において grade 3 の皮疹を認めた以外に特記すべき毒性は認めなかった。

以下, 再投与時も PR が得られた 3 症例の治療経過を提示する。

症例 3 : 49 歳女性, 喫煙歴 B.I. 100 の患者で, 右下葉原

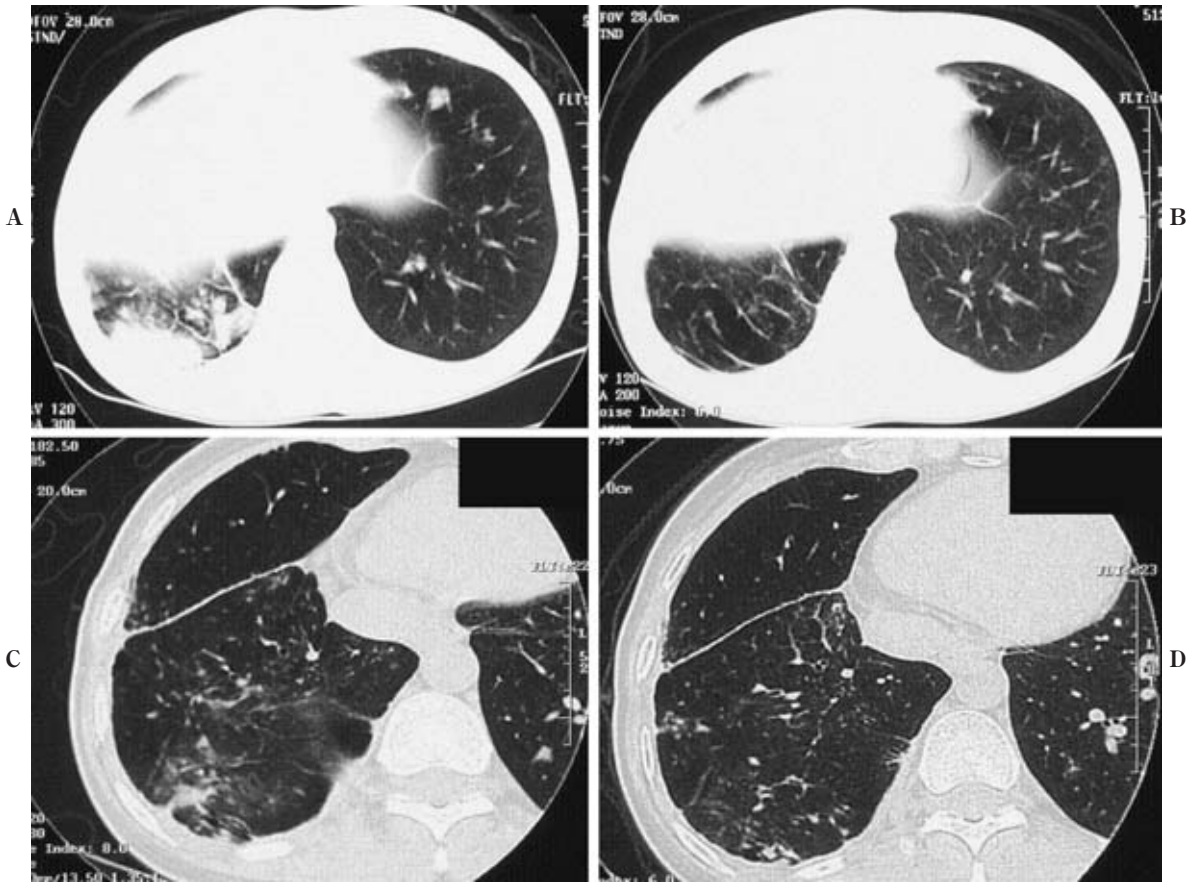


Figure 2. Serial findings of chest CT in case 3. Multiple nodules on both lung fields were observed before first gefitinib therapy (A), and disappeared after gefitinib therapy (B). A nodule in right lower lung field was observed again before second gefitinib therapy (C), and the lesion decreased after the second gefitinib therapy (D).

発の癌性胸膜炎を併発していた。前治療として cisplatin (CDDP)/docetaxel (DOC) による化学療法が行われ、2nd line で gefitinib の初回投与が行われた (Figure 2A, 2B)。治療効果は PR であったが奏効期間 13.5 ヶ月で progressive disease (PD) が確認された。中止後は carboplatin (CBDCA)/paclitaxel (PAC) による化学療法が施行され 4th line として gefitinib が再投与された (Figure 2C, 2D)。再投与の際の治療効果も PR であったが、奏効期間 7 ヶ月で PD となり治療開始から 46 ヶ月後に死亡された。

症例 8：57 歳女性。前治療として CBDCA/PAC による化学療法が行われ、2nd line で gefitinib の初回投与が行われた。治療効果は PR であったが奏効期間 14.5 ヶ月で PD が確認され投与中止となった。中止後は gemcitabine (GEM)/DOC による化学療法が施行され 4th line として gefitinib が再投与された。治療効果は PR で治療開始から 33 ヶ月経過した現時点で生存中である。

症例 9：69 歳女性。前治療として CBDCA/PAC によ

る化学療法が行われ、2nd line で gefitinib の初回投与が行われた。治療効果は PR であったが奏効期間 16 ヶ月で PD が確認され投与中止となった。中止後は GEM/DOC による化学療法が施行され 4th line として gefitinib の再投与が行われた。治療効果は PR で治療開始から 50 ヶ月経過した現時点で生存中である。

考 察

今回、gefitinib 初回投与が奏功し、耐性が確認された後に化学療法が施行され、さらに gefitinib 再投与が試みられた症例を retrospective に解析した。その結果、33.3% の患者に再び効果が確認され、gefitinib 感受性の再獲得の可能性が示唆された。

いままでに施行された国際共同臨床試験の解析により、本邦では、女性、非喫煙者、腺癌患者においては、gefitinib の有意に高い奏効率が示されている。^{1,2} 今回集計された患者もこれらの患者背景を有していた。今回、初回治療でその有用性が確認された患者を選択基準とし

ていること、また主治医の判断や患者の希望を優先し再投与の判断がされ、さらに retrospective な結果であることから、これらの臨床的背景因子を有する対象患者が集積された当然の結果と推察される。

いままでにも gefitinib 再投与例が有効であった報告が散見される。^{4,7} 化学療法を含み7ヶ月、⁴ 11ヶ月⁵の休薬期間後の再投与で再度有効または長期間 stable disease (SD) を維持可能であった症例が報告されている。また、休薬期間中に化学療法は未施行であるが、8~12ヶ月後の再投与で、同様な有効例が報告されている。⁶ 一方、星らは、3.5ヶ月後の gefitinib 再投与で無効例を報告している。⁷ 今回われわれの検討でも、再投与で PR が得られている症例は 6.5, 7.5, 11ヶ月と比較的長期の休薬期間を有していた。

Gefitinib 耐性株を用いた *in vitro* 実験で、6ヶ月以上の休薬で耐性が低下するといった報告がある。⁸ こうした実験的検討が臨床効果にどのような反映されるかはまだ不明であるが、いままでの報告例および今回のわれわれの結果から、再効果獲得にはある程度の休薬期間が必要であることが示唆される。今後休薬期間に注目した prospective な検討をしていく必要があろう。

今回、下痢や皮疹などの副作用または PD 判定が不十分で gefitinib 投薬一時中止になっている症例を除外するために、gefitinib 中止後、他の化学療法が行われている患者を対象とした。この化学療法施行が gefitinib 感受性再獲得にどのような影響を与えているかは不明である。Yano らは、長期休薬のみでの再投与によって再度有効または長期間 SD を維持可能であった症例を示し、再効果獲得に、化学療法施行の影響は低いと報告している。⁶ 一方で、gefitinib 耐性株では、非耐性株に比し、vinorelbine (VNR), PAC, 5-fluorouracil などの抗腫瘍剤に対して感受性が亢進している結果が示され、⁸ 実際 gefitinib 耐性後に抗腫瘍剤治療が有用であった経験例も報告されている。^{9,10} 仮に、gefitinib 再投与前の化学療法が有用であれば、gefitinib 再投与までの休薬期間は当然延長することが予想される。このように、gefitinib 再投与の臨床的有用性は、その休薬期間と化学療法の奏功の有無の相互に影響されることが考えられる。少なくとも今回、再投与前の化学療法に PR が得られた症例は 1 例も認めないものの、SD が得られ化学療法が比較的長く施行された結果 gefitinib 長期休薬となることは、再投与時のより良い臨床的效果に寄与する可能性がある。

Gefitinib 耐性化の機序として EGFR のチロシンキナーゼ領域に新たな mutation の存在も指摘されている。^{11,12} 井上ら⁸ は、非小細胞肺癌の細胞株で gefitinib 耐性株を作成し、EGFR mRNA およびその蛋白質発現の減少を確認している。このように、多因子により規定さ

れている可能性がある。一方、EGFR の遺伝子変異の有無が gefitinib 効果予想因子として重要であり、³ 一般臨床的にも普及されてきた。このような EGFR 遺伝子変異の有無または耐性遺伝子の出現によって、その再投与への影響も今後の課題と考えられる。

今回、gefitinib の再投与時奏効率は 33.3% であり、いずれも初回投与時 PR が得られた症例であった。その生存期間は、中央値で 24.6ヶ月と、一般的な進行非小細胞肺癌患者の生存期間中央値 10~12ヶ月に対して、長期生存が得られていた。当然 gefitinib の初回治療により奏功が得られ、さらにその中でも選択された患者対象の結果であるため、その生存期間の評価は慎重に考慮すべきである。今後、初回投与時に良好な結果が得られていた症例に対しての gefitinib 再投与の臨床的有用性を明らかにしていく必要がある。

Gefitinib は、非小細胞肺癌に対する従来の抗腫瘍剤治療の根本的な概念に変換をもたらし、治療法の新たな選択肢のひとつとなっている。今回解析した結果から、本剤の耐性化およびその再投与のタイミングとその効果が、今後の臨床的検討課題と考えられた。

結 語

Gefitinib 治療で特に PR が得られた症例においては、gefitinib の再投与は臨床的に試みるべき治療のひとつになると考えられた。また今後の課題として、prospective に再投与症例の蓄積が必要であると思われ、gefitinib 耐性獲得と他の治療後の感受性獲得の機序解明も今後の検討課題である。

謝辞：今回の症例の蓄積にご協力いただいた各関連施設の先生方に感謝いたします。

本論文の要旨は、第 47 回日本肺癌学会総会（京都）において発表した。

REFERENCES

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, 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. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, 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.
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying re-

- sponsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129-2139.
4. 渋谷英樹, 工富知子, 佐藤陽子, 田代尚樹, 原 啓, 久田哲哉. ゲフィチニブ再投与が有効であった肺腺癌の1例. *肺癌*. 2006;46:357-362.
 5. Kurata T, Tamura K, Kaneda H, Nogami T, Uejima H, Asai Go G, et al. Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann Oncol*. 2004;15:173-174.
 6. Yano S, Nakataki E, Ohtsuka S, Inayama M, Tomimoto H, Edakuni N, et al. Retreatment of lung adenocarcinoma patients with gefitinib who had experienced favorable results from their initial treatment with this selective epidermal growth factor receptor inhibitor: a report of three cases. *Oncol Res*. 2005;15:107-111.
 7. 星 作男, 山口哲生, 河野千代子, 天野祐子, 山田嘉仁. Gefitinib (Iressa) が奏効後再発した非小細胞肺癌の3例. *癌と化学療法*. 2004;31:1209-1213.
 8. 井上史子, 山岡利光, 大森 亮. チロシンリン酸化酵素阻害剤の臨床効果と耐性機構. *Medical Science Digest*. 2003;29:64-67.
 9. Fujiwara K, Kiura K, Gemba K, Ogata Y, Hotta K, Kishino D, et al. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) may restore chemosensitivity in NSCLC patients? *Anticancer Res*. 2005;25:547-549.
 10. Dziadziuszko R, Siemiatkowska A, Limon J, Rzyman W, Jassem J, Bunn PA Jr, et al. Unusual chemosensitivity of advanced bronchioalveolar carcinoma after gefitinib response and progression: a case report. *J Thorac Oncol*. 2007;2:91-92.
 11. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, Harris PL, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:8081-8092.
 12. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352:786-792.