

CASE REPORT

Gefitinib 隔日投与 6 症例の検討

岩田輝男^{1,2}・栗田泰治¹・岩浪崇嗣¹・
浦本秀隆²・田中文啓²

Six Cases of Lung Adenocarcinoma Successfully Treated Using Alternate Day Administration of Gefitinib

Teruo Iwata^{1,2}; Taiji Kuwata¹; Takashi Iwanami¹; Hidetaka Uramoto²; Fumihiko Tanaka²

¹Department of Chest Surgery, Niigata Rousai Hospital, Japan; ²Second Department of Surgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Gefitinib is an important drug for treating non-small cell lung cancer with EGFR gene mutations. However, many patients need dose reduction because of its toxicities. Presently, evidence of the effectiveness of low-dose administration is still scarce. **Cases.** We analyzed cases of 6 patients in our department who were administered gefitinib alternate day. The histology in all cases was adenocarcinoma of the lung and sensitive EGFR mutation exon19 deletion mutation or L858R point mutation was observed in all cases. The standard dose of gefitinib (250 mg) was administered to all patients as first line chemotherapy. However, dose reduction was needed because the patients developed rash, anorexia, and hepatitis. Alternate day administration for 5 patients and every 3 day administration for 1 patient was then started. The progression-free survival was 6-22 months, with the median being 10.5 months. In addition, alternate day treatment was still provided to 5 of the 6 patients. The therapeutic effects were observed in all cases. The disease control rate was 100%. Out of the 6 patients, complete response, partial response, and stable disease were observed in 1, 3, and 2 patients, respectively. **Conclusion.** This study suggests that alternate day administration of gefitinib for patients with sensitive EGFR gene mutation is beneficial when they have experienced severe adverse events.

(JJLC. 2013;53:25-28)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, EGFR gene mutation, Gefitinib, Alternate day administration

Reprints: Teruo Iwata, Second Department of Surgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka 807-8555, Japan (e-mail: teruteru@med.uoeh-u.ac.jp).

Received September 12, 2012; accepted January 19, 2013.

要旨 — **背景.** Gefitinib は, EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の key drug であるが, 有害事象のために隔日投与を余儀なくされることも少なくない. しかし, 隔日投与の有効性についてのエビデンスは未だ乏しい. **症例.** 当科で経験した gefitinib 隔日投与 6 症例について解析を加えた. 組織型は全例肺腺癌であり, EGFR 遺伝子変異を全例に認めた. 全例に 1 次治療として gefitinib 250 mg/日の投与を開始したが, 何らかの有害事象により隔日投与に変更され, 隔日投与により全ての症例で有害事象が軽減された (1 例のみ Grade 3 の肝機能障害に

対し 5 週間の休薬期間の後に隔日投与を開始した). 治療効果は 6 例中, complete response 1 例, partial response 3 例, stable disease 2 例であり, disease control rate は 100% と良好であり, 隔日投与にも関わらず無増悪生存期間は 6 ヶ月から 22 ヶ月, 中間無増悪生存期間は 10.5 ヶ月と良好であった. **結論.** Gefitinib の隔日投与は, EGFR 遺伝子変異陽性症例において, 重篤な副作用を回避しつつ十分な臨床効果をあげる可能性が示唆された. **索引用語** — 肺腺癌, EGFR 遺伝子変異, Gefitinib, 隔日投与

¹新潟労災病院呼吸器外科; ²産業医科大学第 2 外科.
別刷請求先: 岩田輝男, 産業医科大学第 2 外科, 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 (e-mail: teruteru@med.uoeh-u.

ac.jp).
受付日: 2012 年 9 月 12 日, 採択日: 2013 年 1 月 19 日.

はじめに

Gefitinib は近年, epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性の進行/再発非小細胞肺癌に対し1次治療として投与される機会が増加してきたが,¹ 皮疹や肝機能障害などの有害事象のために休薬や減量を余儀なくされることも少なくない。しかし, 隔日投与の有効性についてのエビデンスは未だ乏しい。

今回当科で経験した gefitinib 隔日投与症例について解析と検討を加え, その有効性に関し文献的考察を加え報告する。

症 例

対象及び方法: 2010年4月から2012年3月までに当科で gefitinib の隔日投与を行った進行/再発非小細胞肺癌6症例に対し, 臨床背景, 減量理由, 減量方法, 減量期間, 治療効果に関し後方視的に検討した。

結果: Gefitinib 投与開始時の年齢は55歳から81歳までで, 年齢中央値は71.5歳であった。男性1例, 女性5例で, 組織型は全例肺腺癌であった。Cycleave法により検索されたEGFR遺伝子変異は全例に認め, 変異部位は exon19 deletion mutation が4例, exon21 L858R point mutation が2例であった。進行肺癌症例が2例, 肺癌術後再発症例が4例であり, 全例に1次治療として gefitinib 250 mg/日の投与を開始したが, 何らかの有害事象により隔日投与へ変更し, 1例は3日に1回投与に変更した。Gefitinib 減量の理由は Grade 3の肝機能障害が2例, Grade 3の食欲不振及び Grade 2の皮疹が1例, Grade 3の皮疹が2例, Grade 3の皮疹のために隔日投与に変更し, その6ヶ月後に Grade 2の食欲不振のために, 本人の希望もあって3日に1回投与に変更したものが1

例であった (Table 1)。症例6のみ5週間の休薬期間を要し, 肝機能障害の改善を待ってからの隔日投与変更となった。なお, 皮疹に関しては当科もしくは皮膚科にて対症療法を行った上で減量せざるを得なかった症例であった。

無増悪生存期間は6ヶ月から22ヶ月で, 中間無増悪生存期間は10.5ヶ月と良好であった。しかも, 6例中5例は継続減量投与中であった (症例1, 2, 4, 5, 6)。6例とも stable disease (SD) 以上の治療効果が得られており, disease control rate (DCR) は100%であった。うち, complete response (CR) が1例, partial response (PR) が3例, stable disease (SD) が2例であった。PR症例のうち1例は隔日投与ではなく3日に1回投与を行った症例であった。

考 察

Gefitinib は, EGFR の細胞内ドメインであるチロシンキナーゼの活性化変異部位を特異的に阻害することにより効果を発揮する分子標的治療薬であり, 手術不能または再発非小細胞肺癌に対し適応がある。EGFR 変異の有無による無増悪生存期間の差は, 変異例は21.7ヶ月, 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ている。² Gefitinib の第I相試験における用量規制毒性は肝機能障害と下痢であった。³ また, 皮疹も高頻度出現する有害事象であり, これらの有害事象が重篤となれば, gefitinib の休薬もしくは減量投与が必要となる。Gefitinib 250 mg 錠は半分に分割することが推奨されず, 通常減量投与は隔日投与という方法で行われる。

隔日投与により皮膚症状が軽快した症例も報告されている⁴が, 隔日投与の有効性に関するエビデンスは未だ乏しい。藤本らは隔日投与で6ヶ月間PRを維持でき

Table 1. Patient Characteristics and the Efficacy of Low Dose Gefitinib

Case	Age	Sex	Histology	EGFR mutation	Cause of dose reduction	Administration	PFS	Response
1	69	F	Ad	19 deletion	Hepatitis (Grade 3)	Every second day	6 M	CR
2	77	F	Ad	21 L858R	Anorexia (Grade 3) Dermatitis (Grade 2)	Every second day	22 M	PR
3	73	M	Ad	19 deletion	Dermatitis (Grade 3)	Every second day	7 M	PR
4	70	F	Ad	19 deletion	Dermatitis (Grade 3) Anorexia (Grade 2)	Every third day	14 M	PR
5	81	F	Ad	19 deletion	Dermatitis (Grade 3)	Every second day	15 M	SD
6	55	F	Ad	21 L858R	Hepatitis (Grade 3)	Every second day	6 M	SD

PFS: progression-free survival, Ad: adenocarcinoma, M: month, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease.

た症例を報告しているが、この症例の EGFR 遺伝子変異の有無は不明である。⁵ Satoh らは EGFR 変異を有する進行非小細胞肺癌への gefitinib 投与の検討を行っている。53 例の low dose gefitinib 症例（一度でも減量投与を行った症例）と 61 例の standard dose gefitinib 症例を比較し、中間無増悪生存期間は 11.8 ヶ月と 9.9 ヶ月で low dose 群の方がむしろ長い傾向にあり、さらに全生存期間も 32.7 ヶ月と 25.3 ヶ月で有意に low dose 群が優れていたと報告している。⁶ また、厳密な low dose 群（25 例、標準量投与期間が 60 日以内の症例）の奏効率は 83%、中間無増悪生存期間は 7.1 ヶ月、1 年無増悪生存率は 27% と統計学的にも standard dose 群に劣っていないと報告している。我々の検討でも隔日投与 6 例の中間無増悪生存期間は 10.5 ヶ月と良好で、かつ 6 例中 5 例が現在も SD 以上を維持し投与継続中であることから、さらなる無増悪生存期間の延長が期待できる。しかも、症例 4 に関しては 3 日に 1 回投与でも PR を維持しており今後の経過が注目される。

第 II 相国際共同臨床試験（Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer-1）⁷ において、gefitinib 250 mg/日投与群における奏効率は 18.4% であり、DCR は 54.1% で、performance status (PS) 0 から PS 2 までの症例に対し比較的 safely に使用できることが示されている。Gefitinib の 225 mg/日反復投与群の血中半減期は 47 時間と長く、血漿最高濃度の平均は 307 ng/ml であった。⁸ また、225 mg 単回投与群での血漿最高濃度は 150 ng/ml と比較的低い値であった。³ 反復投与、単回投与いずれも推奨用量の 250 mg/日を用いた場合、さらに濃度は上昇するものと考えられる。一方、隔日投与では、血漿最高血中濃度、トラフ濃度ともに低値となると推測される。しかしながら、EGFR チロシンキナーゼの 50% 抑制濃度は 8.9~35.7 ng/ml の範囲であり、⁸ *in vitro* の実験では、71.5 ng/ml で EGFR 自己リン酸化を完全に抑制した。⁹ このように比較的 low 濃度で効果が発現することが示されており、gefitinib 高感受性群にとっては低濃度であっても、ある程度以上の血漿濃度やトラフ濃度が確保できれば臨床上十分な抗腫瘍効果を発揮する可能性があると考えられた。

EGFR チロシンキナーゼ拮抗薬などの分子標的薬の至適投与量・投与方法の決定方法は確立していない。Gefitinib の第 I 相試験における最大耐用量は 700 mg であったが、無作為比較第 II 相試験において 250 mg と 500 mg を比較し、有害事象の観点から 250 mg が推奨量として臨床適応された。^{3,7} しかしながら、それ以下の投与量の有効性については臨床的に検討されていない。したがって、EGFR 遺伝子変異陽性症例においては、より低用量の投与が至適量である可能性がある。一方、もう 1 つの

EGFR チロシンキナーゼ拮抗薬である erlotinib は最大耐用量をもとに推奨用量が決められており、¹⁰ EGFR 遺伝子変異陰性例や扁平上皮癌にも有効である可能性が示唆されている。¹¹

今回の検討により、gefitinib の減量投与は、EGFR 遺伝子変異陽性症例において、重篤な副作用を回避しつつ十分な臨床効果を維持できる可能性が示唆され、高齢者やリスクの高い症例への投与時にも考慮すべき有益な選択肢と考えられた。また、隔日投与のみならず 3 日に 1 回投与も選択肢の 1 つとして考慮可能かもしれない。今回の臨床経過は驚くほど良好であり、有害事象のために標準投与の難しい症例のみならず、初回投与量としても有効である可能性すら示唆される。重篤な有害事象が起きた際に、すぐに投与中止を決めるのではなく、減量投与方法を用いて腫瘍の増大の抑制をはかり、長期投与を目指すことが、長期間の無増悪生存や全生存期間延長に寄与するものと考えられる。

結 語

EGFR 遺伝子変異陽性の進行/再発非小細胞肺癌に対しての gefitinib 隔日投与方法は、標準的な連日投与方法で重篤な副作用が生じた際に試みられるべき有効な投与方法と考えられた。今後、連日投与で開始し有害事象が生じた際に隔日投与に変更するという前向きな第 II 相試験を施行する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
2. Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, 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.
3. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, 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.
4. 古林郁乃, 勝見祥子, 浅田秀夫, 宮川幸子, 福岡和也, 木村 弘. 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.
5. 藤本勝洋, 赤木隆紀, 白石素公, 久良木隆繁, 渡辺憲太郎. Gefitinib の隔日投与が奏効した肺腺癌の 1 例. *肺癌*. 2005;45:833-837.
6. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S,

- Isobe H, et al. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1413-1417.
7. 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.
 8. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullo A, Murray PI, 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.
 9. Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, Ashton AE, Curry BJ, Barker AJ, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res.* 2002;62:5749-5754.
 10. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol.* 2001;19:3267-3279.
 11. Shephard FA, Rodrigues Pereria J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-132.