

CASE REPORT

ゲフィチニブによる肝機能障害後のエルロチニブが安全かつ有効であった肺腺癌の3症例

角 俊行^{1,2}・多屋哲也^{1,2}・澤田 格^{1,3}・高橋弘毅²

Three Cases of Lung Cancer Treated Safely and Effectively with Erlotinib Following Gefitinib-induced Hepatotoxicity

Toshiyuki Sumi^{1,2}; Tetsuya Taya^{1,2}; Kaku Sawada^{1,3}; Hiroki Takahashi²

¹Department of Pulmonary Medicine, Muroran City General Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan; ³Keiwakai Nishioka Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Gefitinib and erlotinib, tyrosine kinase inhibitors (TKI) that target the epidermal growth factor receptor (EGFR), are anti-cancer agents for unresectable non-small cell lung cancer or recurrent lung cancer. There are a few articles that report successful treatment with erlotinib following gefitinib-induced severe hepatotoxicity. **Cases.** We herein present three patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. These patients were treated with gefitinib therapy and developed grade 3 or higher hepatotoxicity after several weeks. All of the patients were successfully switched to erlotinib, another EGFR-TKI, without hepatotoxicity. **Conclusion.** When gefitinib causes severe hepatotoxicity, switching to erlotinib is therefore a possible therapeutic option for lung cancer treatment.

(JLCC. 2013;53:793-798)

KEY WORDS — Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, Gefitinib, Erlotinib, Hepatotoxicity, Primary lung adenocarcinoma

Reprints: Toshiyuki Sumi, Department of Pulmonary Medicine, Hakodate Goryokaku Hospital, 38-3 Goryokaku-cho, Hakodate-shi, Hokkaido 040-8611, Japan (e-mail: tsh715@gmail.com).

Received August 19, 2013; accepted October 4, 2013.

要旨 — **背景.** ゲフィチニブとエルロチニブは、切除不能非小細胞肺癌および再発性肺癌に対して使用可能な上皮成長因子受容体チロシンキナーゼを阻害する分子標的治療薬 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) である。これまで、ゲフィチニブによる重篤な肝機能障害例にエルロチニブを安全に後投与できたとする数編の論文報告がある。**症例.** 3症例はいずれも EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌であり、ゲフィチニブ投与数週間後に Common Terminology

Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 で Grade 3 以上の肝機能障害を認めた。同障害改善後にエルロチニブに変更したところ、肝機能障害の再発なく抗腫瘍効果が得られた。**結論.** ゲフィチニブによる重篤な肝機能障害発現例において、エルロチニブへの変更は治療選択肢の1つになり得ると考えられる。

索引用語 — EGFR チロシンキナーゼ阻害薬, ゲフィチニブ, エルロチニブ, 肝機能障害, 肺腺癌

¹市立室蘭総合病院呼吸器内科; ²札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座; ³恵和会西岡病院。
別刷請求先: 角 俊行, 函館五稜郭病院呼吸器内科, 〒040-8611

函館市五稜郭町 38-3 (e-mail: tsh715@gmail.com).
受付日: 2013 年 8 月 19 日, 採択日: 2013 年 10 月 4 日.

はじめに

肺癌の分子標的治療薬である、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor：EGFR-TKI）は、化学療法の主要な第一選択薬のひとつとして位置づけられている。現在臨床使用の可能なEGFR-TKIはゲフィチニブとエルロチニブの2種類であり、有害事象としての肝機能障害をしばしば経験する。それにより治療を中止あるいは変更を余儀なくされる場合があるが、一方でゲフィチニブによる重篤な肝機能障害を呈した症例にエルロチニブを安全に投与できたとする報告が散見される。^{1,6} 当院で2004年10月～2011年9月の間にゲフィチニブを投与した39例の中で、Grade 3以上の肝機能障害を呈した後、肝機能障害を再発することなくエルロチニブを安全に投与し得た肺腺癌の3例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。なお、文中の腫瘍効果判定については Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 に準じている。

症 例

症例1：47歳，女性。主訴：咳嗽。生活歴：喫煙歴なし。既往歴：特になし。

臨床経過：咳嗽のため近医を受診したところ、胸部異

常陰影を指摘されたため当科紹介受診。精査の結果、肺腺癌（cT4N3M1b, Stage IV, exon 19 deletion, 多発性脳転移）と診断した。治療はゲフィチニブ 250 mg/日と全脳照射（30 Gy/11 Fr）を施行。右上葉の腫瘍は縮小し治療効果は partial response (PR) であったが、ゲフィチニブ投与開始28日目にAST 609 IU/l (Grade 3), ALT 1102 IU/l (Grade 4) の重篤な肝機能障害が出現したため同薬剤を中止し、肝庇護薬を使用した。肝機能障害改善後、エルロチニブ 150 mg/日に変更したが、肝機能障害の出現はなく、腫瘍は縮小したまま約4ヵ月間の抗腫瘍効果が得られた (Figure 1)。

症例2：75歳，女性。主訴：特になし。生活歴：喫煙歴なし。既往歴：高血圧症，クモ膜下出血。

臨床経過：高血圧症で当院循環器内科に定期受診した際、胸部異常陰影を指摘され当科紹介受診。精査の結果、肺腺癌（cT2aN1M1b, Stage IV, exon 19 deletion, 胸椎転移）と診断した。胸椎に対する放射線治療（30 Gy/10 Fr）とゲフィチニブ 250 mg/日で治療。左上区の腫瘍は縮小して効果はPRであった。ゲフィチニブ投与開始49日目にAST 151 IU/l (Grade 3), ALT 401 IU/l (Grade 3) の肝機能障害が出現したため、同薬剤を中止。肝機能障害改善後にエルロチニブ 150 mg/日に変更した。その後は肝機能障害の出現はなく、腫瘍は縮小したまま約5ヵ月間の抗腫瘍効果が得られた (Figure 2)。

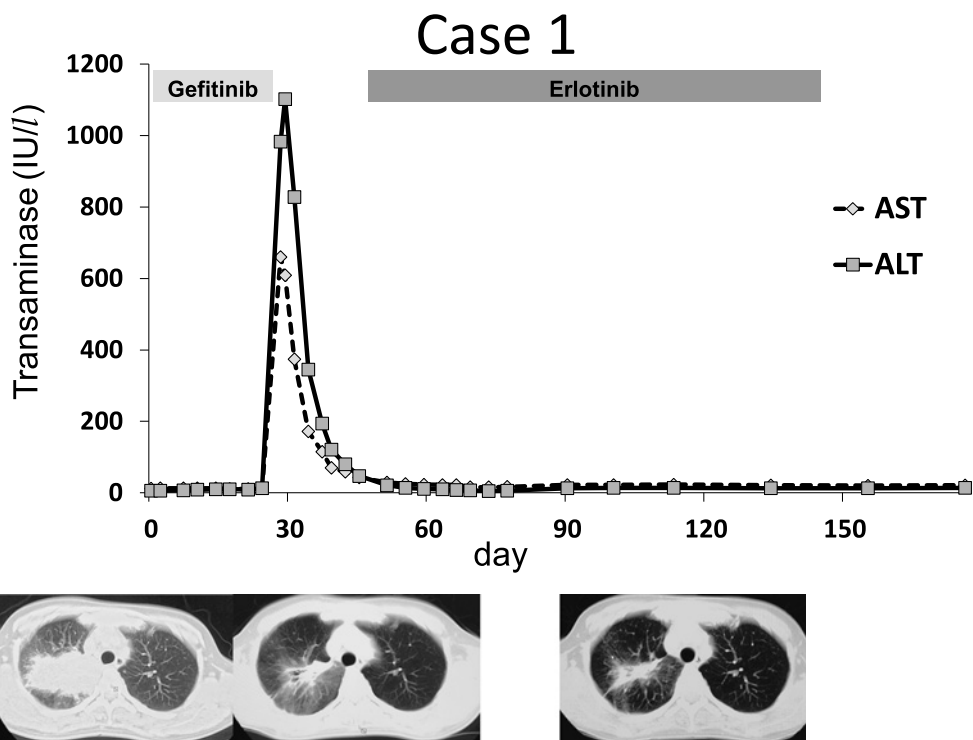


Figure 1. Clinical course in Case 1.

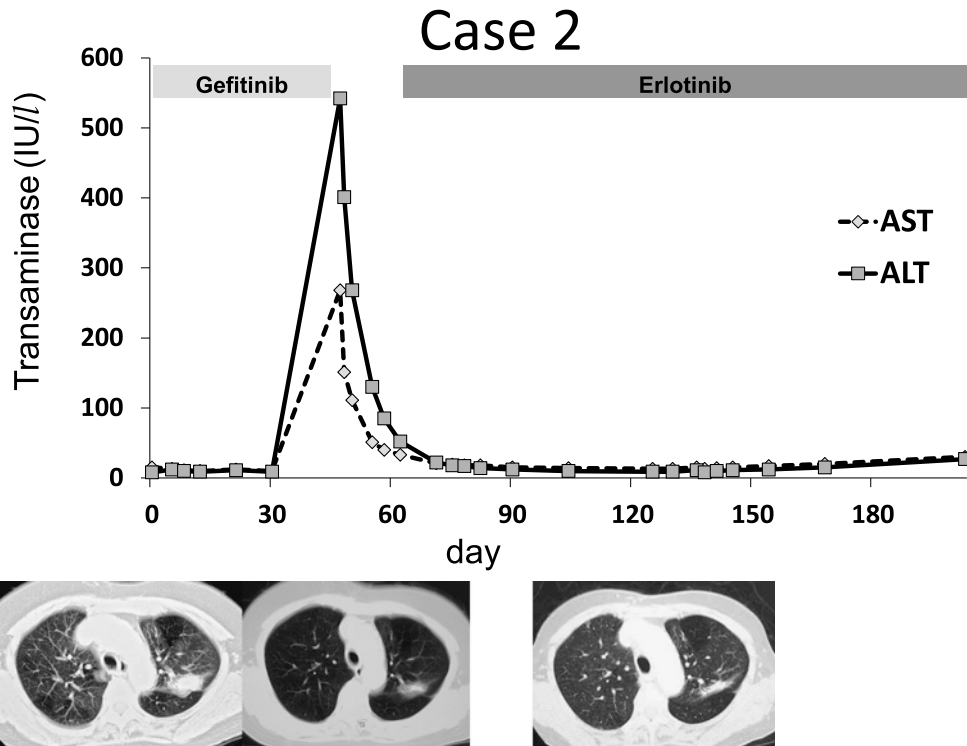


Figure 2. Clinical course in Case 2.

症例 3：74 歳，女性．主訴：特になし．生活歴：喫煙歴なし．既往歴：高血圧症．

臨床経過：検診で胸部異常陰影を指摘され，当科紹介受診．精査の結果，肺腺癌（cT2aN0M1a，Stage IV，肺転移）と診断した．診断前より降圧薬による骨髄低形成のため汎血球減少を認めていた．肺癌の診断時には EGFR 遺伝子変異を確認できなかったため，テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムによる内服治療を開始した．腫瘍は増大し治療効果は progressive disease (PD) であった．EGFR 遺伝子変異の検索目的に再度生検を行ったところ，exon 21 L858R 変異陽性であった．その結果を受けて，ゲフィチニブ 250 mg/日の内服治療を開始．右下葉の腫瘍は縮小し効果は PR であったが，投与開始 29 日目に AST 522 IU/l (Grade 3)，ALT 672 IU/l (Grade 3) の肝機能障害が出現したため，ゲフィチニブを中止し肝庇護薬を使用した．肝機能障害改善後にエルロチニブ 150 mg/日を開始．その後は肝機能障害の出現なく stable disease (SD) を維持している (Figure 3)．

自験 3 症例の臨床像のまとめを Table 1 に示す．いずれも EGFR 遺伝子変異・欠失陽性の肺腺癌 Stage IV であり，ゲフィチニブによる抗腫瘍効果は全て PR であった．しかし，Grade 3 以上のトランスアミナーゼの上昇が発現したため投薬を中止した．3 症例ともに胆道系酵素の上昇や肝予備能の低下は認めなかった．投与開始から

障害発現までの期間は 28～49 日であった．肝庇護薬による対症療法により，10～21 日で肝機能は改善した．また，肝機能改善からエルロチニブ投与開始までの期間は 10～30 日であり，投与後に肝機能障害は再発しなかった．3 症例ともに肝疾患の既往や，飲酒歴，薬物動態に影響を与える薬剤の併用はなかった．

考 察

EGFR 変異陽性の進行期非小細胞肺癌を対象にして我が国で行われた NEJ002 試験⁷や，WJTOG3405 試験⁸においてゲフィチニブは，全身化学療法に対して全生存期間は同等であった．しかし全身化学療法群で後治療として EGFR-TKI を投与されなかった症例では全生存期間が短い傾向にあり，キードラッグである EGFR-TKI による治療を逸することがないように，現在ゲフィチニブは，EGFR 変異陽性の進行期非小細胞肺癌の初回治療の第一選択薬に強く推奨されている．そのためゲフィチニブの使用頻度が増加してきており，同時に肝機能障害により治療中止を余儀なくされる症例も増加していると推定される．自験例では別の EGFR-TKI のエルロチニブへ変更することにより，肝機能障害の再発なく抗腫瘍効果を得ることができた．

自験例と同様の理由によりゲフィチニブからエルロチニブへの変更が行われた既報告 15 例を加え，計 18 例の

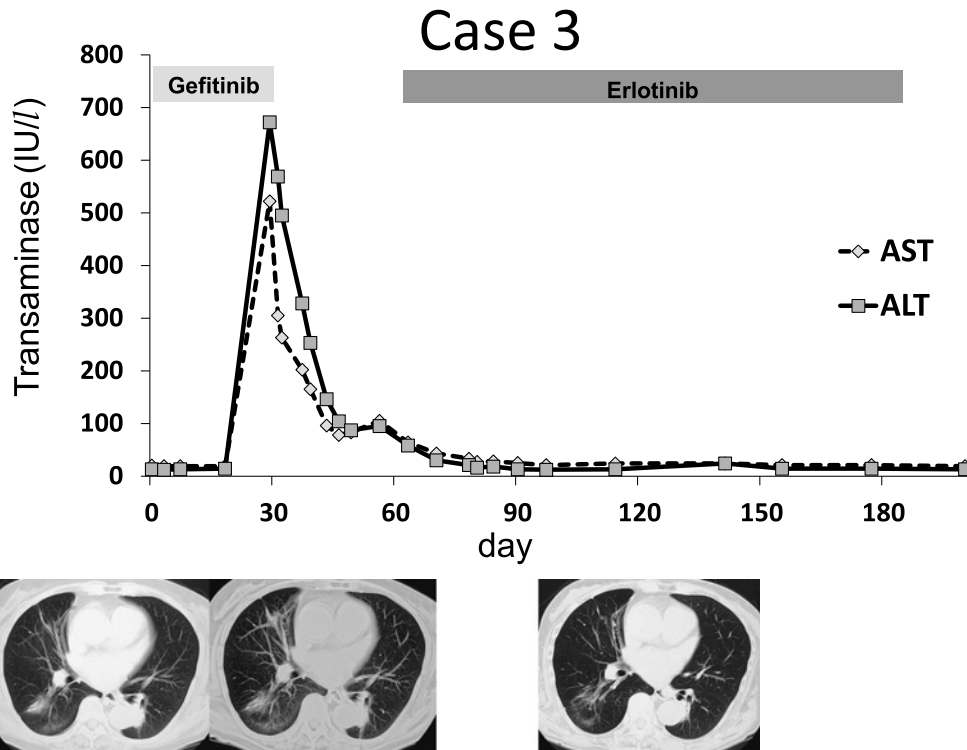


Figure 3. Clinical course in Case 3.

Table 1. Characteristics of Our Patients

	Case 1	Case 2	Case 3
Age, year	47	75	74
Sex	Female	Female	Female
Smoking	Never	Never	Never
Histological type	Poorly differentiated adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
EGFR gene	Exon 19 deletion	Exon 19 deletion	Exon 21 L858R mutation
Previous treatment	-	-	S-1
Site of metastasis	Brain	Bone	Lung
Duration of gefitinib therapy (days)	28	49	29
Liver dysfunctions (AST/ALT)	Grade 3/4	Grade 3/3	Grade 3/3
Recovery days after liver dysfunctions (days)	10	15	21
Effect of gefitinib	PR	PR	PR
Interruption of EGFR-TKI (days)	28	25	51
Duration between recovery and initiation of erlotinib (days)	18	10	30
Duration of erlotinib therapy (days)	114	150	>365

S-1: tegafur · gimeracil · oteracil potassium.

臨床像をまとめて Table 2 に示す。男女の内訳は 8 : 10 であった。ゲフィチニブ投与期間が記載されていた 10 症例での投与期間は、4~36 週(中央値 6 週)であった。エルロチニブへ変更後の毒性の変化については 4 例(case 10, 11, 14, 18)で Grade 2 の皮疹が出現し、1 例(case 15)で Grade 2 の疲労感、悪心が出現した。Grade

4 の重篤な肝機能障害の再発が認められたのは 1 例(case 1)のみであった。また 1 例(case 13)で、エルロチニブ投与後にゲフィチニブを再投与した際に肝機能障害が再発した。18 例のエルロチニブ投与期間は case 1~8 の中央値は 21 週であり、1 年以上の投与期間を得られた 3 例(case 11, 14, 18)を除く 7 例(case 9, 10, 12,

Table 2. Previously Reported Cases Successfully Treated with Erlotinib Following Gefitinib-induced Severe Hepatotoxicity

Case	Nationality	Age/sex	Histology	Previous treatments	Site of metastasis	Duration of gefitinib therapy (weeks)	Liver dysfunctions (ALT)	Duration of erlotinib therapy (weeks)	Reference
1	Japan	66/M	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Lung	N.D.	Grade 3	N.D.	Ohashi Y ¹
2	Japan	60/M	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Lung	N.D.	Grade 3	N.D.	Ohashi Y ¹
3	Japan	55/M	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Brain	N.D.	Grade 3	N.D.	Ohashi Y ¹
4	Japan	68/M	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Pleura	N.D.	Grade 3	N.D.	Ohashi Y ¹
5	Japan	70/F	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Bone, meningis	N.D.	Grade 3	N.D.	Ohashi Y ¹
6	Japan	68/F	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Lung, bone	N.D.	Grade 3	N.D.	Ohashi Y ¹
7	Japan	61/F	Sq	Chemotherapy, gefitinib	Brain, bone	N.D.	Grade 3	N.D.	Ohashi Y ¹
8	Japan	68/M	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Adrenal gland, bone, dura mater	N.D.	Grade 3	N.D.	Ohashi Y ¹
9	Japan	66/F	Ad	Gefitinib	Lung	36	Grade 4	15	Takeda M ²
10	Japan	67/F	Ad	Gefitinib	Lung	4	Grade 3	32	Kijima T ³
11	Japan	83/F	Ad	Gefitinib	Lung	20	Grade 3	>2 years	Kijima T ³
12	China	52/M	Ad	Gefitinib	Lung, pleura	4	Grade 3	24	Ku GY ⁴
13	China	88/M	Ad	RFA, gefitinib	None	6	Grade 3	10	Ku GY ⁴
14	Japan	82/F	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Lung	24	Grade 3	>3 years	Kitade H ⁵
15	Japan	73/M	Ad	Chemotherapy, gefitinib	Bone, brain	6	Grade 3	7	Nagano T ⁶
16	Japan	47/F	Ad	Gefitinib	Brain	4	Grade 4	16	Present case 1
17	Japan	75/F	Ad	Gefitinib	Bone	7	Grade 3	21	Present case 2
18	Japan	74/F	Ad	S-1, gefitinib	Lung	4	Grade 3	>1 year	Present case 3

Previous treatments: treatments before erlotinib therapy, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, RFA: radiofrequency ablation, N.D.: not described.

13, 15, 16, 17)の中央値は16週であった。OPTIMAL試験⁹で報告された無増悪生存期間13.1ヵ月から比べると、短期間である傾向がみられた。肝機能障害を呈した患者で奏効期間が短くなるという既報告はないが、今後のさらなる症例蓄積による詳細な検討が望まれる。

人種差について検討したところ、自験例を含め日本人16例、中国人2例であり、全てアジア系の患者であった。国際共同試験 (IDEAL I)での人種別発現頻度をみると、Grade 1~3のトランスアミナーゼ上昇が日本人では21.3%に発現したのに対し、外国人では2.0%と低く、しかもその全てがGrade 1と軽症であった。また日本人においては、ゲフィチニブによるGrade 3以上の重篤な肝機能障害が11.1~26.3%と比較的高率であることを示す複数の国内報告がある。^{7,10}以上より、肝障害の出現頻度は日本人に多く、同薬剤の肝代謝が人種間で異なることを示していると考えられる。

一方、エルロチニブ使用中に肝機能障害を来し、ゲフィチニブに変更した症例報告も散見する。¹¹日本におけるエルロチニブの第II相試験では肝機能障害は全体で

24.2% (Grade 1~3)であり、肝機能障害発現頻度はほぼ同等と考えられる。¹²このように同じEGFR-TKIであるにもかかわらず肝機能障害の発現に違いが生じる理由について、以下の推論が提示されている。ゲフィチニブとエルロチニブは同じキナゾリン骨格をもつEGFR-TKIであるが、側鎖の分子構造の違いが肝機能障害発現の差に関与しているという報告がある。³また、両薬剤とも肝臓でのcytochrome P450 (CYP)3A4が主要な代謝酵素であるが、ゲフィチニブの代謝にはCYP2D6も関与している。ゲフィチニブがCYP2D6を直接障害することや、⁵CYP2D6の酵素の欠損や活性の低下が肝機能障害の原因と考えられている。⁶エルロチニブではCYP2D6の関与は報告されておらず、CYP1A2の関与が報告されている。¹³この代謝酵素の差が肝機能障害の発現頻度の差に関与している可能性がある。²

EGFR-TKIで効果を認める症例での副作用の出現時の対応としては、対症療法や、減量ないし休薬を行い、可能な限り同一薬剤の継続治療が推奨される。先述の18例から肝機能障害時の対応について考察する。18例はい

ずれも肝機能障害時に Grade 3 以上で休薬ないし減量投与しており、目安としては Grade 2 を超える障害で休薬すべきと考えられる。休薬期間はいずれの症例も肝機能障害が Grade 1 以下になるまで休薬していた。既報告の 6 例 (case 1, 10, 11, 13, 14, 15) で休薬後にゲフィチニブを隔日で再投与していたが、いずれの症例も肝機能障害が再増悪していた。ゲフィチニブによる肝機能障害時には、一時休薬や用量変更なしでも肝機能障害が生じないこともある。Grade 2 以下の肝機能障害では用量変更なしにゲフィチニブを継続し、場合によっては肝庇護薬を併用しながら、できる限りゲフィチニブを継続することが望ましい。また Grade 3 以上の肝機能障害時には、休薬後に隔日投与などの変則投与方法も考慮して再投与を行い、肝機能障害が再増悪する際にはエルロチニブへの変更を検討すべきである。稀ではあるが、EGFR-TKI 投与による肝機能障害には肝不全に至るような重篤な症例の報告もある。エルロチニブに変更後も肝機能障害の再発が起きた例 (case 1) もあるため、肝不全発症後の EGFR-TKI 再投与は勧められない。

2013 年 6 月より EGFR 陽性例でのエルロチニブの 1st line 治療への適応拡大が認められたため、今後エルロチニブの使用も増えることが予想される。したがって、有効例において肝機能障害を発現した際には、EGFR-TKI 間での薬剤変更を治療選択肢に加えてよいと考えられる。

結 語

ゲフィチニブによる重篤な肝機能障害後、エルロチニブに変更し、肝機能障害の再発なく抗腫瘍効果を認めた 3 症例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 大橋養賢, 鈴木賢一, 櫻井美満, 石川 寛, 大西智久, 中垣 繁, 他. Gefitinib 治療時に重篤な肝機能障害を呈した後に Erlotinib 投与を開始した際の安全性の検討. 癌と化学療法. 2010;37:1307-1311.
2. Takeda M, Okamoto I, Fukuoka M, Nakagawa K. Successful treatment with erlotinib after gefitinib-related severe hepatotoxicity. *J Clin Oncol*. 2010;28:e273-e274.
3. Kijima T, Shimizu T, Nonen S, Furukawa M, Otani Y, Minami T, et al. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism. *J Clin Oncol*. 2011;29:e588-e590.
4. Ku GY, Chopra A, Lopes Gde L Jr. Successful treatment of two lung cancer patients with erlotinib following gefitinib-induced hepatotoxicity. *Lung Cancer*. 2010;70:223-225.
5. Kitade H, Yamada T, Igarashi S, Hokkoku K, Mori M, Shintaku K, et al. Efficacy of low-dose erlotinib against gefitinib-induced hepatotoxicity in a patient with lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013;40:79-81.
6. Nagano T, Kotani Y, Kobayashi K, Katsurada M, Hatakeyama Y, Hori S, et al. Successful erlotinib treatment for a patient with gefitinib-related hepatotoxicity and lung adenocarcinoma refractory to intermittently administered gefitinib. *Case Rep Pulmonol*. 2011;2011:812972.
7. 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.
8. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
9. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12:735-742.
10. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4244-4252.
11. Kunimasa K, Yoshioka H, Iwasaku M, Nishiyama A, Korogi Y, Masuda G, et al. Successful treatment of non-small cell lung cancer with gefitinib after severe erlotinib-related hepatotoxicity. *Intern Med*. 2012;51:431-434.
12. Takahashi T, Yamamoto N, Nukiwa T, Mori K, Tsuboi M, Horai T, et al. Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anti-cancer Res*. 2010;30:557-563.
13. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3731-3737.