

日本肺癌学会

「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会」

ゲフィチニブ使用に関するガイドライン

2005年2月19日作成

2005年3月2日第1回修正

2005年3月15日第2回修正

日本肺癌学会会長 藤澤武彦

「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会」

西條長宏（委員長）

加藤治文、工藤翔二、多田弘人、田村友秀、早川和重、福岡正博、

光富徹哉、山本信之、根来俊一

ゲフィチニブ（イレッサ®）は、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用により抗腫瘍活性を発揮するとされている抗悪性腫瘍剤である。我が国も参加した第Ⅱ相国際共同治験（略称 IDEAL-1、文献 1）で、プラチナ製剤を含む前化学療法無効ないし再発進行非小細胞肺癌に対して、日本人では 27.5%の奏効率が認められ、2002 年 7 月 5 日世界に先駆けて手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応症として厚生労働省（以下厚労省）から承認された。その後、2003 年 5 月 5 日に米国食品医薬品局（FDA）は、標準的化学療法に不応となった進行非小細胞肺癌に対しゲフィチニブを単独投与で使用することを承認した。現在まで 35 の国と地域で承認されている。

我が国では市販後本剤投与が原因と思われる重篤な間質性肺炎/急性肺障害が次々と報告され社会的問題となってきた。2004 年 12 月 28 日現在、厚労省、医薬品医療機器総合機構（以下機構）に報告されている「ゲフィチニブ使用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎等の副作用発現状況」によると、1473 例が報告され、うち 588 人が死亡したとのことである。アストラゼネカ社（以下ア社）が厚労省に報告した同時期のゲフィチニブ服用推定累積患者数は 86800 人とされている。2002 年 10 月 15 日に厚労省の指示により、本剤による間質性肺炎/急性肺障害についての「緊急安全性情報」が発出された。2002 年 12 月 25 日に厚労省は「第 1 回ゲフィチニブ安全性問題検討会」を開催し、翌 26 日に「検討結果に基づく対応通知」が発出された。同検討会は 2003 年 5 月 2 日にも開催された。ア社は「ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議」を組織し、本剤との関連が疑われる急性肺障害・間質性肺炎発症例を解析し、2003 年 3 月 26 日付で結果を報告した（文献 2）。

ア社は 2004 年 8 月に「イレッサ®錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察」を報告した（文献 3）。それによると、2003 年 6 月から同 12 月に登録された症例中、安全性評価対象 3322 例について検討が行われ、「市販後調査における急性肺障害・間質性肺炎判定委員会」による評価結果は、「急性肺障害・間質性肺炎の発現率は 5.81%（193 例/3322 例）」、「死亡例の割合は 2.3%（75 例/3322 例）」とされた。急性肺障害・間質性肺炎の発現因子に関する多変量解析結果は、PS>2、有喫煙歴、間質性肺炎合併例、有化学療法歴が有意な因子とされた。急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子（転帰死亡）に関する多変量解析結果は、男性、PS>2 が有意な因子とされた。これらの報告・分析などに基づき、本剤の添付文書は何度か改訂され、現在 2005 年 2 月改訂第 10 版が使用されている。

日本肺癌学会はゲフィチニブの適正使用に関する見解をまとめることを目的として「ゲフィチニブの適正使用検討委員会」を設け、主として安全性の面から臨床試験及び実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドラインをまとめ、『「ゲフィチニブ」に関する声明』を本学会雑誌「肺癌」（第 43 巻第 6 号、2003 年 10 月号）で公表した（文献 4）。

2004 年春米国から EGFR の遺伝子変異がゲフィチニブの感受性予測因子であること

を示唆する報告がなされ注目を集めた（文献5、6）。しかも、EGFR の遺伝子変異を有する症例の背景因子が、臨床的にすでに明らかにされてきていた奏効予測因子、すなわち非喫煙者、腺癌、女性、日本人（東洋人）とも相関する（文献7）ことが示され、本剤の感受性に深く関わりがあるのではないかと考えられている。

2004年12月17日ア社（本社、英国）は、1692例を対象とした生存期間を主要評価項目とする臨床試験（略称ISEL、日本の施設はこの研究には参加していない）の初回解析結果を公表した。それによると、ゲフィチニブは「全症例を対象とした解析（ハザード比 0.89, $p=0.11$ 生存期間中央値 5.6 vs 5.1ヶ月）、腺癌症例を対象とした解析（ハザード比 0.83, $p=0.07$, 生存期間中央値 6.3 vs 5.4ヶ月）においてプラセボに比較し生存期間を有意に延長しなかった」ことが示された。ただし、342例の東洋人のサブセット解析では、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆された（生存期間中央値 9.5 vs 5.5ヶ月）。

また、374例の非喫煙者を対象としたサブセット解析でも、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆された（生存期間中央値 8.9 vs 6.1ヶ月）。しかし、東洋人の喫煙者（201例）に限るとプラセボ群と変わりなかった（生存期間中央値 5.7 vs 6.3ヶ月）。この結果に対して、FDA は市場からのイレッサ回収の可能性をも含めた妥当な規制措置を決める予定との声明を出した。一方、ア社は欧州医薬品審査庁（EMA）への承認申請を取り下げると発表した。本邦では、厚労省が2005年1月20日に「ゲフィチニブ検討会」を開催し、同会での検討結果を「ゲフィチニブISEL試験の初回解析結果に関する意見」として公表した。その要点は、1) ISEL試験結果の詳細な解析結果を待つ必要があること、2) 現時点で本剤の使用を制限する等の措置を講じる必要性に乏しいことの2点である。FDA は2005年3月4日に「Oncologic Drugs Advisory Committee」（略称ODAC）と称する公聴会においてISEL試験結果を討議した。

このような背景の中で、2005年2月に厚労省医薬食品局安全対策課から日本肺癌学会に対して、最近の知見を踏まえて実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドラインの改訂が依頼された。これを受けて日本肺癌学会会長は2005年2月17日「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会」（以下作成委員会と略す）を組織した。作成委員会は、2003年10月に本学会が公表した『「ゲフィチニブ」に関する声明』をもとにその後の知見を踏まえて、ゲフィチニブから利益を得られる可能性の高い集団を明らかにし、本剤の実地医療におけるベネフィット/リスク比を高める観点から「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を作成した。

なお、本ガイドラインは刻々変化するゲフィチニブに関する世界情勢の中で、上記経緯から短期間に急遽作成された暫定的なものであることに留意されたい。

実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン

●適応

1. 本剤添付文書の「効能・効果」に記載されている適応症である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を厳守すること。
2. 本剤添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載されているように、「1. 化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない、2. 術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」ため、これらの症例に対しては実地医療としては本剤を使用すべきではない。

<注釈>第1項に関しては、本邦で少なくとも3つの臨床第Ⅱ相試験が公表(文献8-10)されており、その奏効率は約30%で、生存期間中央値(MST)が明らかにされている。2試験では、14.5ヶ月と10.0ヶ月であった。一方、1試験では10%の急性肺障害による死亡が報告された。以上から、添付文書の「化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない」という記載を覆すにいたる医学的根拠には現時点では乏しいといえる。

3. ゲフィチニブ投与により利益(延命、症状改善、腫瘍縮小効果)が得られる可能性の高い患者群が明らかにされてきた。すなわち、腺癌、女性、非喫煙者、日本人(東洋人)、EGFRの遺伝子変異を示す症例である。今後本剤投与にあたっては、本剤から利益を得られやすいこれら患者群に投与することが推奨される。

<注釈1>本剤の本邦における第Ⅰ相試験(文献11)段階で、各種悪性腫瘍31例中PR5例は全例非小細胞肺癌で、組織型は全例腺癌で、4例が女性であったことが報告されていた。IDEAL-1の日本人サブセット解析(文献12)では、女性対男性のMSTは414日対309日、腺癌対非腺癌のMSTは406日対275日で統計学的有意差は明示されていないが、生存曲線はいずれも両群間で大きな開きがみられた。実地医療においても同様の結果(文献13-15)が示された。これらのことが根拠としてあげられる。

<注釈2>EGFRの遺伝子変異がゲフィチニブの感受性予測因子であることを示唆する米国からの初期の報告(文献5、6、16)から、ゲフィチニブ投与条件としてEGFRの遺伝子変異例に限定するという考え方を主張する学者もいる。しかし、①EGFRの遺伝子変異をみる標準的な測定・評価方法が確立されておらず、方法・手技により検出率が異なる可能性があること、また切除不能肺癌においては正常細胞の混入の少ない検体を得ることが困難なことがしばしばあること、②測定に数週間要する場合があること、③解析可能な研究施設が限定されておりルーチン化は現時点では困難なこと、④EGFR-TKドメインをコードするエクソン以外に、遺伝子変異が存在する可能性もあること、⑤またゲフィチニブの感受性を高めるEGFR遺伝子変異の他に抵抗性をもたらす遺伝子変異も発見されたこと(文献17、18)、⑥EGFR遺伝子以外にも感受性

に關与している遺伝子の存在の可能性があること、⑦確かに EGFR の遺伝子変異と本剤の臨床的効果との相関性は高く、EGFR の遺伝子変異が重要なゲフィチニブの感受性予測因子であることは間違いない。しかし、遺伝子変異と感受性とが完全には一致しないことが本邦の研究（文献 19-23）で示されている。このことから、本剤投与例全例に予め EGFR 遺伝子変異の有無を測定し、本剤投与の適応を決定するほどの確実性・現実性は現時点ではないと判断するのが妥当である。

4. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線治療との同時併用における有効性と安全性は証明されていないので、実地医療としては本剤を単剤で投与すること。

〈注釈〉未治療進行非小細胞肺癌を対象とした標準的化学療法にゲフィチニブを追加することの意義を問う 2 つの第Ⅲ相試験（INTACT、文献 24、25、日本の施設はこの研究に参加していない）で本剤の追加効果が示されなかった。ビノレルピンとの併用で重篤な骨髄抑制が出現したことが報告された（文献 26、27）。

5. ゲフィチニブ投与症例の選択基準として、本邦も参加した本剤の国際共同第Ⅱ相試験（文献 1）の症例選択・除外基準（付 1）を参考とすること。その他本邦で安全に実施された医師主導の臨床試験の症例選択・除外基準も参考とすること。これら以外の症例への投与は安全性の検討が行われていないことから、現時点では臨床試験以外では原則的に投与すべきではない。

6. 本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクファクターとされている PS2 以上の全身状態不良例、喫煙歴を有する者、間質性肺炎（特発性肺線維症、放射線肺炎、薬剤性肺炎など）合併症例、男性、低酸素血症を有する者、塵肺、扁平上皮癌などに対する本剤投与は、当該患者が本剤から得られる利益が本剤投与による危険性を上回ると判断される場合に限定すること。

〈注釈〉急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクファクターおよび発症後の予後不良因子については、文献 2、3、13 に詳しく記載されており参照すること。

7. 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置ができる医療機関で行うこと。なお、間質性肺炎の専門医の助言を適宜得られる環境下での使用が望ましい。

8. 患者に本剤投与の目的、投与方法、予想される効果（ISEL 試験結果も含む）と副作用（重篤な間質性肺炎/急性肺障害の発生と死亡例がみられていること含む）、代替治療の有無と有りの場合における当該治療法の利害得失などを十分に説明した後に、患者の自由意思による同意を文書で得ておくこと。

9. 以上の条件を全て満たした場合に、本剤の投与を行うべきである。

●投与中の注意点

1. 急性肺障害・間質性肺炎の症状は、発熱、乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難等であり、これら症状の全てに注意すること。間質性肺炎の診断には注意深い聴診が

重要である。また、酸素飽和度 (SpO₂) の測定、胸部X線写真の撮影を適宜行うこと。

〈注釈〉文献 2 に詳しく記載してある。

2. 患者に予め上記自覚症状の意味を説明し、もしそれらを自覚した場合は、直ちに担当医師 (医療機関) を受診するよう指導しておくこと。

〈注釈〉これら自覚症状に最も早く気づくのはいうまでもなく患者本人であるから、急性肺障害・間質性肺炎の早期発見のためには、患者と医師をはじめ医療関係者との共同作業が重要であることを再確認する必要がある。

3. 医療機関側は、上記自覚症状を訴えた患者が常時受診可能な体制を整備しておくこと。
4. 本剤添付文書「警告」欄の第 2 項に「・・・また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後 4 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと」とされており、投与にあたってはこの「警告」を遵守すること。

〈注釈〉文献 3 を参照。なお、本剤投与開始 1～2 週間以内の急性肺障害・間質性肺炎の発症は死亡率が高いとの報告 (文献 13) もあることから、特に投与開始後 2 週間は入院による厳重な観察を行うことを強く推奨する。

5. 上記自覚症状を認めた場合、直ちに胸部単純X線写真撮影、胸部 CT (可及的に HRCT)、動脈血ガス分析 (特に AaDO₂ 開大に注意)、DL_{co} 測定等を行い、急性肺障害・間質性肺炎発症の有無を鑑別すること。鑑別には投与前との比較が重要であり、投与前にもこれら検査を行っておくことが望ましい。
6. 本剤の治療効果は投与後早期に認められることが多い (文献 28) ので、開始後 1 ヶ月以上経過しても肺癌に伴う自覚症状の改善がみられないか、画像上の腫瘍縮小効果が全く認められない場合、本剤の投与継続については、再度当該患者の全身状態、患者希望、急性肺障害・間質性肺炎のリスクファクターの有無等を総合的に判断して慎重に決定すること。

●急性肺障害・間質性肺炎出現時の対応

1. 急性肺障害・間質性肺炎出現時は、直ちに本剤の投与を中止する。
2. ステロイドホルモンの投与が、一部の急性肺障害・間質性肺炎に効果があるとの報告が散見される。ステロイドホルモンの投与が禁忌でなければ、メチルプレドニゾロン 500~1000mg を 3 日間投与するパルス療法を考慮すること。なお、ステロイド剤の継続投与で効果がみられた症例では、その漸減は慎重に行うこと。
3. 免疫抑制剤の効果は不明確である。

付)ゲフィチニブの効果因子やILDの発症因子などの新知見により本ガイドラインはその都度改訂される。

付1 (参考)

「1~2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む）を有する進行非小細胞肺癌を対象とした ZD1839(IRESSATM) 250mg/日及び 500mg/日の有効性を検討する無作為化二重盲検並行群間第Ⅱ相多施設共同臨床試験」における症例選択基準及び除外基準

選択基準

1. 局所進行（もしくは転移性）で手術または放射線療法で治癒可能でないⅢ期、または、Ⅳ期の NSCLC 患者。組織学的又は細胞学的に NSCLC と確認されている患者。
2. 1~2 レジメンによる化学療法（少なくとも 1 レジメンは白金製剤を含む）を受け再発もしくは抵抗性を示した患者。
3. 病巣周辺が明瞭な二方向測定可能病変が 1 つ以上ある患者。あるいは、病巣周辺が明瞭でないが、X線で評価可能な病変が 1 つ以上ある患者。
4. WHO Performance Status (PS)が 0~2 の患者。
5. 12 週以上の生存が予測される患者。
6. 18 歳以上の患者。
7. 治験に参加することについて文書で同意が得られている患者。

除外基準

1. 過去に 3 レジメン以上の化学療法を受けた患者。
2. 治療 1 日目の前 21 日以内に抗癌剤の全身投与の最終投与を受けた患者。
3. 以前に抗癌療法を受けてから CTC グレード 2 を超える慢性毒性が消失していない患者（脱毛症を除く）。
4. 治療 1 日目の前 14 日以内に放射線療法が施行された患者。
5. 以前の腫瘍手術又はその他の大手術からの回復が不十分である患者。
6. 上大静脈症候群を合併する患者。
7. 新たに脳内転移が診断された患者。なお、以前に脳内転移と診断され、治療された患者については、治療 1 日目の 2 ヶ月前以上、臨床的及び放射線学的に状態が安定している場合は、組み入れ可とする。
8. 脊髄圧迫を伴う神経学的症状の徴候を有する患者。
9. 治験責任医師等の判断により、重度又はコントロールされていない全身疾患があり、その結果 PS が 2 を超えている患者。
10. 当該治験に参加することが望ましくないと考えられる著しい臨床症状又は臨床検査値の異常を有する患者。
11. 好中球が 1500/mm³ 未満又は血小板が 7 万 5 千/mm³ 未満の患者。

12. 血清ビリルビンが基準値上限の 1.25 倍を超える患者。
13. 肝転移が認められない場合、ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍を超える患者。あるいは、肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者。
14. 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者。
15. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 又は B 型肝炎を、血液や他の体液から感染させる危険性があると治験責任医師等が判断した患者。
16. 妊娠中又は授乳中の患者。

文献

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. ゲフィチニブ（イレッサ R 錠 250）の急性肺障害・間質性肺炎（ILD）に関する専門家会議最終報告、アストラゼネカ、2003
3. イレッサ R 錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察、アストラゼネカ、2004
4. 日本肺癌学ゲフィチニブの適正使用検討委員会. 「ゲフィチニブ」に関する声明. *肺癌* 2003 ; 43 : 780-784
5. 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
6. 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
7. Pao W, Zakowski M, Cordon-Cardo C, et al. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients sensitive to gefitinib. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 623s (abstract)
8. Niho S, Kubota K, Goto K, et al. First-line single agent of gefitinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 631s (abstract)
9. 笠原寿郎、柴田和彦、曾根崇、他. 化学療法未施行進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤の臨床第Ⅱ相試験. *肺癌* 2004; 44: 353 (抄録)
10. 今泉和良、鈴木隆二郎、長谷川好規、他. 未治療Ⅳ期非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤治療の Phase II study. *肺癌* 2004; 44: 354 (抄録)
11. Negoro S, Nakagawa K, Fukuoka M, et al. Final results of a phase I intermittent dose-escalation trial of ZD1839 ('Iressa') in Japanese patients with various solid tumors. *Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 324a (abstract)
12. 西脇裕、矢野聖二、田村友秀、他. 非小細胞肺癌患者に対する gefitinib IDEAL 1 試験の日本人サブセット解析. *癌と化学療法* 2004; 31: 567-573
13. Seto T, Yamamoto N. Interstitial lung disease induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group epidemiological survey. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 629 (abstract)
14. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small

- cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004; 45: 93-104
15. Kaneda H, Tamura k, Kurata T, et al. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 247-254
 16. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGFR receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *PNAS* 2004; 101: 13306-13311
 17. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-792
 18. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Medicine* 2005;2: 0001-0011
 19. 小山信之、神靖人、吉澤正文、他. 非小細胞肺癌症例における gefitinib の EGFR 変異の検討. *肺癌* 2004; 44: 355 (抄録)
 20. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919-8923
 21. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in the patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. Published online ahead of print on 28 February 2005 as 10. 1200 / JCO. 2005. 00. 992
 22. 高部和彦、梅本由起子、石川昌英、他. PCR-SSCP 法による epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異のスクリーニングの検討. *肺癌* 2004; 44: 356 (抄録)
 23. Tokumo MJ, Toyooka S, Kiura K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 11167-1173
 24. Giaccone G, Herbst R, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-784
 25. Herbst R, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-794
 26. Scagliotti GV, Novello S, Rossi A, et al. Gefitinib ('Iressa') combined with gemcitabine or vinorelbine as first-line therapy in elderly patients with

- advanced non-small-cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 633
(abstract)
27. Yosimura M, Imamura F, Ueno K, et al: Severe myelotoxicity in a combination of gefitinib and vinorelbine. Lung Cancer 2004; 45: 121-123
28. 長谷川喜一、瀧藤伸英、片山博文、他. ゲフィチニブ市販後投与例の検討. 肺癌 2003; 43: 584 (抄録)