

原 著

## ゲフィチニブによる一過性肝障害

良元 章浩 笠原 寿郎 木村 英晴  
北 俊之 藤村 政樹 中尾 眞二

**要旨：**ゲフィチニブは上皮成長因子受容体の自己リン酸化を阻害することによって、腫瘍細胞の増殖、血管の新生、腫瘍の浸潤・転移を抑制する。本剤の副作用として、肝障害が知られているが詳細は不明である。我々は、41例の進行肺癌患者にゲフィチニブ単剤投与を行い、5例(12.2%)に肝障害を認めた。肝障害出現までの日数は、28~56日であり、肝障害の程度はGrade 2が2例、Grade 3が3例であった。1例では、肝障害出現のため一時休業した後再投与した。5例全例において本剤の投与を継続したが、肝障害の持続は4例で一過性であった。また、全例とも自覚症状を認めなかった。ゲフィチニブ投与が必要な患者は、前療法を既に十分に受けており、他に代用できる治療法がないのが現状である。ゲフィチニブは高い頻度で肝障害が生じるが、しばしば一過性であるので、薬剤の必要性に鑑み、肝機能を十分注意深く経過観察して使用する必要がある。

**キーワード：**ゲフィチニブ、非小細胞肺癌、肝障害

Gefitinib, Non-small cell lung cancer, Liver injury

## 緒 言

上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR) は膜貫通型蛋白であり、非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer: NSCLC) 患者において高率に発現している<sup>1,2)</sup>。リガンドが EGFR に結合すると、チロシンキナーゼが活性化され、自己リン酸化が促進される。そして、細胞表面から核内へ増殖シグナルが伝達され、細胞増殖、浸潤、血管新生へつながる<sup>3)</sup>。

ゲフィチニブ (イレッサ<sup>®</sup>) は EGFR の自己リン酸化を阻害し、下流への細胞増殖シグナル伝達を阻害し、腫瘍細胞の増殖、血管の新生、腫瘍細胞の浸潤・転移などの抑制につながる。臨床第 I, II 相試験では、治療後再発または抵抗性の NSCLC 患者に対して、単剤ですぐれた抗腫瘍効果と臨床症状の緩和をもたらし、安全で、耐用性が十分と考えられた<sup>4)-9)</sup>。

この結果をうけ、ゲフィチニブは 2002 年 7 月 5 日世界に先駆けて日本で承認され、注目を集めている。本剤の副作用として間質性肺炎と肝障害が知られている。前者に関しては、その特徴や発症機序が精力的に研究されているが、後者に関しての詳細は明らかではない。当施設でも、ゲフィチニブ単剤投与と患者数の増加にともなって、肝障害を認める症例が散見されるようになった。そ

こで、今回ゲフィチニブによる肝障害の特徴について検討した。

## 対象と方法

金沢大学呼吸器内科でゲフィチニブ単剤投与を行い、肝障害を来した NSCLC 患者を対象とした。肝障害出現までの日数、肝障害の持続日数、肝障害の程度、治療継続の有無と臨床経過などについて検討した。肝障害の程度は GOT, GPT, ALP,  $\gamma$ -GTP, T-Bil について、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0 に従って Grade 分類した。

また、肝障害を呈した群と肝障害を呈さなかったコントロール群の間で、年齢、男女比、ゲフィチニブ投与時の Performance status (PS)、臨床病期、前治療の有無、血清アルブミン値について比較検討した。さらに、両群間でゲフィチニブ投与後の臨床効果および皮疹と下痢の副作用を比較検討した。

2 群間の連続変数の比較は Mann-Whitney's U-test を用いた。他の 2 群間の比較は分割表分析を用い、 $\chi^2$  検定または Fisher's exact probability test で検討した。危険率 5% 未満を統計学的に有意差ありと判定した。

## 症例呈示

代表的な症例を呈示する。

症例 1: 57 歳 男性。扁平上皮癌。

現病歴: 2001 年 11 月上旬より湿性咳嗽が出現し、胸

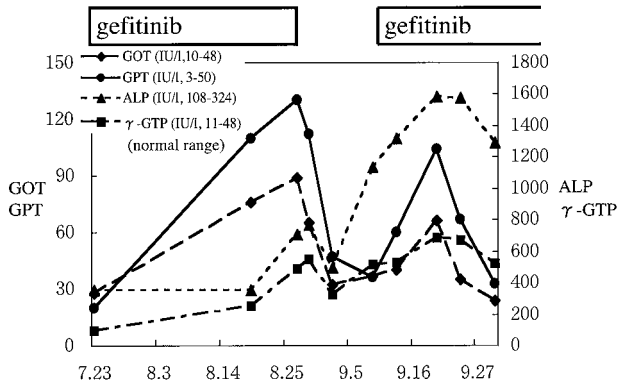


Fig. 1 Clinical course of case 1

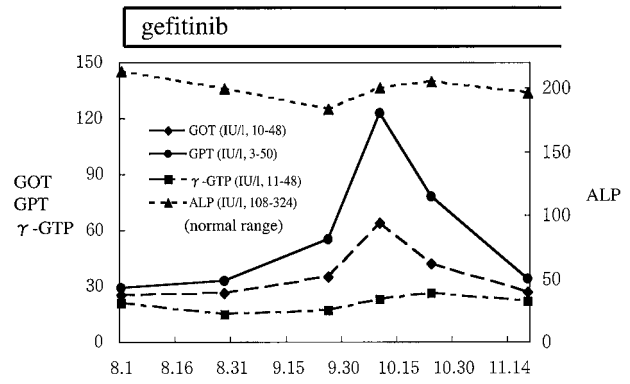


Fig. 2 Clinical course of case 2

部CTで右上葉の腫瘍、縦隔リンパ節腫脹を指摘された。精査後、肺扁平上皮癌、clinical stage IIIBと診断された。

治療経過：2001年12月28日よりシスプラチン+ビンoreルビン+マイトマイシンCによる化学療法を2サイクル実施した後、少量シスプラチンと胸部放射線療法を追加してPRとなった。その後再発し、2002年6月25日よりイリノテカン+ジェムシタピンによる化学療法を実施したがPDであった。7月23日よりゲフィチニブ単剤投与を開始し、効果はPRであった。

肝機能の推移 (Fig. 1): ゲフィチニブ投与4週後の8月19日には、GOT 76 IU/l, GPT 110 IU/l, ALP 350 IU/l, γ-GTP 250 IU/lと肝機能障害を認めた。8月27日には肝機能がさらに増悪したため、ゲフィチニブ投与を中止したところ、9月2日にはGOT, GPTは正常化した。この時、ALPとγ-GTPは低下したものの、それぞれ495 IU/l, 324 IU/lと高値が持続していた。腹部CTで右肝管は腫瘍により閉塞されていたので、これが原因と考えられた。9月9日にはGOT, GPTは正常であったが、ALPとγ-GTPはそれぞれ1,134 IU/lと515 IU/lまでさらに増悪した。腹部CTで転移病巣が悪化していたので、肝障害に対してのインフォームド・コンセントを得た後ゲフィチニブを再開した。GOT, GPTは一時的に悪化した。9月27日には正常化し、ALP, γ-GTPも低下傾向を示した。経過中T-Bilに有意な変動はなかった。

症例2: 49歳 女性、腺癌。

現病歴：2001年8月より頭痛が出現し、多発性脳腫瘍、右肺の腫瘍を指摘された。精査後、肺腺癌、clinical stage IVと診断された。

治療経過：2001年12月4日よりカルボプラチン+パクリタキセルによる化学療法を4サイクルとγナイフによる治療を施行された。その後再発し、2002年7月2日よりシスプラチン+ジェムシタピンによる化学療法を受けたがPDであった。8月1日よりゲフィチニブ単剤

による治療を開始し、効果はSDであった。

肝機能の推移 (Fig. 2): ゲフィチニブ投与8週後の9月30日に、GPTのみが55 IU/lと上昇した。10月10日にはGOT 64 IU/l, GPT 123 IU/lまで上昇したが投与を継続した。その後GOT, GPTは正常化した。また、経過中ALP, γ-GTP, T-Bilに有意な変動はなかった。

## 結果

金沢大学呼吸器内科では、2002年7月以降2003年3月まで、41例の患者にゲフィチニブ単剤投与を行い、5例(12.2%)に薬剤性と考えられる肝障害が発症した。Table 1に肝障害をきたした5例の要約を示した。男性4例、女性1例であり、2例では肝転移がみられた。肝障害出現までの日数は、28~56日であり、肝障害の程度はGrade 2が2例、Grade 3が3例であった。γ-GTPが1例で683 IU/lまで上昇したが肝転移によるものと考えられた。Grade 3のGPT上昇が2例にみられ、それぞれ287 IU/l, 254 IU/lまで上昇したが、治療継続にもかかわらず正常化した。肝障害の持続日数は、4例で一過性であり、14~54日で正常化した。1例は180日を越えて肝障害が持続しているが、低下傾向であり治療を継続している。4例では、肝障害が出現してもゲフィチニブ投与を継続したが、1例は一時的に中止し、再投与時には肝機能が正常化していた。

肝障害出現時に発熱、発疹、皮膚掻痒、黄疸を認めた症例はなかった。また、末梢血液像に6%以上の好酸球増加、または白血球増加を認めた症例もなかった。

Table 2にゲフィチニブ投与前の患者背景因子を示した。肝障害を呈した群と肝障害を呈さなかったコントロール群の両群間の比較結果も示した。年齢中央値は62歳、女性が15例(36.6%)、腺癌30例(73.2%)、扁平上皮癌9例(22.0%)であり、31例(75.6%)が前治療を受けていた。年齢、男女比、PS、臨床病期、前治療

Table 1 Summary of cases of gefitinib-induced liver injury

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age, years	57	49	77	70	43
Sex	Male	Female	Male	Male	Male
Histology	Squamous	Adeno	Squamous	Large	Adeno
Effect of gefitinib	PR	SD	SD	PR	PR
Liver metastasis	Yes	No	No	Yes	No
Onset of liver injury, days	28	56	42	56	28
Duration of liver injury, days	14	54	35	180	42
Max GOT, IU/l ( Grade* ) ( normal range, 10 - 48 IU/l )	89 ( 1 )	64 ( 1 )	167 ( 2 )	99 ( 2 )	101 ( 2 )
Max GPT, IU/l ( Grade* ) ( normal range, 3 - 50 IU/l )	130 ( 2 )	123 ( 2 )	287 ( 3 )	186 ( 2 )	254 ( 3 )
Max ALP, IU/l ( Grade* ) ( normal range, 108 - 324 IU/l )	1,581 ( 2 )	205 ( 0 )	255 ( 0 )	230 ( 0 )	307 ( 0 )
Max $\gamma$ -GTP, IU/l ( Grade* ) ( normal range, 11 - 48 IU/l )	683 ( 3 )	26 ( 0 )	54 ( 1 )	115 ( 1 )	60 ( 1 )
Max T-Bil, mg/dl ( Grade* ) ( normal range, 0.2 - 1.3 mg/dl )	0.4 ( 0 )	0.6 ( 0 )	0.7 ( 0 )	0.8 ( 0 )	0.6 ( 0 )
Continuation of gefitinib	No	Yes	Yes	Yes	Yes

\* National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0

Squamous = Squamous cell carcinoma. Adeno = Adenocarcinoma. Large = Large cell carcinoma

Table 2 Characteristics of patients in the two groups

	DLI ( n = 5 )	Non-DLI ( n = 36 )	All ( n = 41 )
Age, years			
Median	57	62.5	62
Range	43 - 77	31 - 78	31 - 78
Sex, male/female	4/1	22/14	26/15
Performance status			
0	1 ( 20% )	11 ( 30.6% )	12 ( 29.3% )
1	4 ( 80% )	12 ( 33.3% )	16 ( 39.0% )
2	0	8 ( 22.2% )	8 ( 19.5% )
3 or 4	0	5 ( 13.9% )	5 ( 12.2% )
Disease stage at start of gefitinib treatment			
III A	0	2 ( 5.6% )	2 ( 4.8% )
III B	1 ( 20% )	7 ( 19.4% )	8 ( 19.5% )
IV	4 ( 80% )	27 ( 75% )	31 ( 75.6% )
Histology			
Adenocarcinoma	1 ( 20% )	29 ( 80.6% )	30 ( 73.2% )
Squamous	3 ( 60% )	6 ( 16.7% )	9 ( 22.0% )
Large	1 ( 20% )	1 ( 2.8% )	2 ( 4.8% )
Previous cancer treatment			
Yes/No	5/0	26/10	31/10
Chemotherapy	5 ( 100% )	26 ( 72.2% )	31 ( 75.6% )
1 regimen	1 ( 20% )	7 ( 19.4% )	8 ( 19.5% )
2 regimens	4 ( 80% )	19 ( 52.8% )	23 ( 56.1% )
Radiotherapy	1 ( 20% )	5 ( 13.9% )	6 ( 14.6% )
Surgery	1 ( 20% )	5 ( 13.9% )	6 ( 14.6% )
Serum albumin level Mean $\pm$ SD, mg/dl	4.12 $\pm$ 0.55	3.76 $\pm$ 0.66	3.81 $\pm$ 0.65

DLI = Drug induced liver injury

の有無，血清アルブミン値では両群間に有意差はなかった。

我々の症例では41例中6例(14.6%)に奏効例がみ

られ，SDは17例(41.5%)，PDは16例(39.0%)であった(Table 3)。

Table 4にゲフィチニブによる下痢，皮疹の副作用と

Table 3 Best overall objective response of the two groups

	DLI (n = 5)	Non-DLI (n = 36)	All (n = 41)
Complete response	0	0	0
Partial response	3 (60%)	3 (8.3%)	6 (14.6%)
Stable disease	2 (40%)	15 (41.7%)	17 (41.5%)
Progressive disease	0	16 (44.4%)	16 (39.0%)
Unknown	0	2 (5.6%)	2 (4.9%)
Response rate *	60%	8.3%	14.6%
Disease control rate **	100%	50.0%	56.1%

DLI = Drug induced liver injury

\*: P = 0.017 . \*\*: P = 0.056 .

Table 4 Drug-related adverse events seen as skin disorders and diarrhea in both groups

	DLI (n = 5)	Non-DLI (n = 36)	All (n = 41)
Acne-like rash (CTC grade *)			
1	4 (80%)	15 (41.7%)	19 (46.3%)
2	1 (20%)	3 (8.3%)	4 (9.8%)
3 or 4	0	0	0
Diarrhea (CTC grade *)			
1	2 (40%)	9 (25.0%)	11 (26.8%)
2	0	2 (5.6%)	2 (4.9%)
3 or 4	0	0	0

DLI = Drug induced liver injury

\* National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0

肝障害の関連を示した。41例中23例(56.1%)に皮疹の副作用が出現し、13例(31.7%)に下痢の副作用が出現したが、いずれもGrade 1, 2で多くは一過性であった。また、皮疹、下痢の副作用出現率と肝障害出現の間には有意差はなかった。

## 考 察

従来の抗癌剤は、細胞のDNAやRNA、およびそれらの合成や修復に関与する酵素や細胞分裂に関与する分子に直接作用することにより、殺細胞的作用をめざしていた。一方、分子標的治療薬の特性は、細胞毒性を有する抗癌剤と比較して、癌特異性にすぐれている点と考えられる。ゲフィチニブは分子標的治療薬の1つで、4つの臨床第I相試験<sup>4)-7)</sup>と2つの臨床第II相試験<sup>8)9)</sup>が実施された。国際共同臨床第II相試験では、ゲフィチニブ250mg/日単剤投与で18.4%の奏効率、54.4%の病勢コントロール率を示し、日本人のみでは27.5%の奏効率、70.6%の病勢コントロール率を示した<sup>8)</sup>。米国臨床第II相試験では、ゲフィチニブ250mg/日単剤投与で11.8%の奏効率、42.2%の病勢コントロール率を示した<sup>9)</sup>。

しかし、未治療NSCLC患者を対象としたプラチナ製剤を含む化学療法とゲフィチニブの同時併用に関する臨床第III相試験では、ゲフィチニブ追加による生存期間

中央値、進行までの期間、奏効率の有意な改善は認められなかった<sup>10)11)</sup>。また、日本では、承認後ゲフィチニブによる間質性肺炎が問題になっている<sup>12)</sup>。しかし、ゲフィチニブは再発例に対してすぐれた治療成績を示しているため、今後も投与患者数は増えると予想される。

ゲフィチニブの臨床第I相試験での用量制限毒性は下痢、肝障害であり、皮疹は最も多くの症例にみられた。臨床第II相試験での主な毒性は下痢、皮疹、肝障害であり、ゲフィチニブ500mg/日投与群に多く認められた。ゲフィチニブ250mg/日投与による主な副作用は下痢、皮疹であるが、多くは一過性で軽微であり、継続投与に問題はないと考えられている。国際共同臨床第II相試験では、ゲフィチニブ250mg/日投与によって日本人ではGOT, GPT, ALP,  $\gamma$ -GTP, T-Bilの上昇がそれぞれ21.6%, 21.6%, 3.9%, 2.0%, 2.0%に生じた。しかし、外国人ではGrade 1のGPT上昇が3.8%に生じただけであった。米国臨床第II相試験では、ゲフィチニブ250mg/日投与でGrade 1のGOT, GPTの上昇がそれぞれ1.0%にしか出現しなかった。肝障害の出現頻度は日本人の方が多かった。

国際共同臨床第II相試験では、ゲフィチニブによる肝障害の多くはGrade 1, 2のトランスアミラーゼの上昇であった<sup>8)</sup>。同試験ではGrade 3, 4のトランスアミ

ラーゼの上昇は、250 mg/日投与群ではGOT 上昇は Grade 3 が 1.9% で Grade 4 はなく、GPT 上昇もなかった。500 mg/日投与群ではGOT の上昇は Grade 3 が 4.7%、Grade 4 が 0.9% であり、GPT の上昇は、Grade 3 が 1.9%、Grade 4 が 0.9% であった<sup>8)</sup>。500 mg/日投与群で 250 mg/日投与群より肝障害の出現頻度が高かった<sup>8)</sup>。

我々は 2002 年 7 月以降 2003 年 3 月までに 41 例の患者にゲフィチニブ単剤投与を行ったが、5 例(12.2%)に肝障害を認めた。Grade 3 の肝障害は、GPT 上昇が 2 例(4.9%)、 $\gamma$ -GTP 上昇が 1 例(2.4%)にみられた。今回の検討では、肝障害出現までの日数は 28~56 日で、比較的晩期の合併症と考えられた。28 日以降に肝障害が出現しているので、PD 例にはみられなかった。また、ゲフィチニブを継続投与しても肝障害は軽快した。

薬剤性肝障害は、中毒性肝障害と薬剤アレルギー性肝障害とに分けられるが、ほとんどは薬剤アレルギー性肝障害である。薬剤性肝障害の診断基準案<sup>13)</sup>では、(1)薬物の服用開始後に肝障害の出現、(2)初発症状として発熱、発疹、皮膚掻痒、黄疸など(2項目以上を陽性)、(3)末梢血液像に好酸球増加(6%以上)、または白血球増加、(4)薬物感受性試験が陽性、(5)偶然の再投与により肝障害の発現、の5項目中、(1)、(4)または(1)、(5)を満たせば確診、(1)、(2)または(1)、(3)を満たせば疑診とされている。今回の検討では、確診が得られたのは1例のみであり、薬物感受性試験は実施しなかったため、疑診例もなかった。

薬物性肝障害の多くは、中間代謝物が直接あるいは肝細胞内構成蛋白と結合して肝細胞障害を起こすか、またはハプテンとして抗原性を獲得して免疫アレルギー性肝障害を起こすと考えられる。急性薬剤性肝障害は肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類される<sup>14)</sup>。今回の検討から、ゲフィチニブによる肝障害は肝細胞障害型と考えられる。薬剤性肝障害出現時には、原因薬剤の中止が原則であり、投与を継続すると劇症肝炎等の重篤な状態に進展する可能性がある。

しかし、ゲフィチニブによる肝障害の出現は、今までの薬剤とは別の作用機序の可能性もある。一般的には薬物性肝障害では、原因薬物の中止により肝機能が改善する。比較的最近の診断基準でも、服用を中止しないにもかかわらず GPT が低下ないし正常化した場合、診断は“non-conclusive”である<sup>15)</sup>。実際には、服用を継続してもトランスアミラーゼが正常化する肝障害は存在するが、稀なタイプと考えられている<sup>16)</sup>。一部の抗結核薬<sup>17)</sup>や抗癌薬<sup>18)</sup>などは高率に肝障害を起こすが、多くは一過性である。これら薬剤でのトランスアミラーゼの上昇は、その多くは肝細胞からの逸脱酵素による一過性の上

昇であり、継続投与しても正常値に復することが多い、といわれている。今回の検討でも、肝障害出現5例中4例でゲフィチニブを継続してもトランスアミラーゼは正常化し、肝細胞からの逸脱酵素による一過性の上昇の可能性もある。

臨床第 I, II 相試験では、ゲフィチニブの投与量が増加すれば、血中濃度も増加し、肝障害の出現率も上昇している。さらに、肝障害出現頻度は、日本人が日本人以外と比較して高く、体重の差による用量依存性を疑わせる。また、血中濃度が肝障害の一因子である薬物であれば、血清アルブミン濃度が低い例ほど、アルブミンと結合しない free の薬物の血中濃度が高まるはずである。しかし、今回の検討では肝障害群とコントロール群の間に、血清アルブミン値に有意差はなかった。症例数が少なく有意差はなかったが、血清アルブミン値は肝障害の予測に役立つ可能性もある。

ゲフィチニブ投与が必要な患者は、NCSLC に対して前療法を既に十分に受けており、他に代用できる治療法がないのが現状である。現在までゲフィチニブによる重篤な肝障害あるいは劇症肝炎は報告されていない。今回の検討では、ゲフィチニブ継続投与が必要な有効症例に肝障害が出現している。ゲフィチニブは高い頻度で肝障害が生じるが、しばしば一過性であるので、薬剤の必要性に鑑み、肝機能を十分注意深く経過観察して使用する必要がある。

## 文 献

- 1) Hsieh ETK, Shepherd FA, Tsao MS: Co-expression of epidermal growth factor and transforming growth factor- $\alpha$  is independent of *ras* mutation in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2000; 29: 151-157.
- 2) Richardson CM, Sharma RA, Cox G, et al: Epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of non-small cell lung cancer: potential targets for chemoprevention and systemic therapy. *Lung Cancer* 2003; 39: 1-13.
- 3) Heldin CH: Dimerization of cell surface receptors in signal transduction. *Cell* 1995; 80: 213-223.
- 4) Ranson M, Hammond LA, Ferry D, 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.
- 5) Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al: Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung can-

- cer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3815-3825.
- 6) Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al: Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292-4302.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al: A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small-cell lung cancer (NCSLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 292.
- 10) Giaccone G, Johnson DH, Manegold C, et al: A phase III clinical trial of ZD1839 ('Iressa') in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT 1). *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl): 2-3.
- 11) Johnson DH, Herbst R, Giaccone G, et al: ZD1839 ('Iressa') in combination with paclitaxel & carboplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase III clinical trial (INTACT 2). *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl): 127-128.
- 12) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al: Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361: 137-139.
- 13) 薬剤性肝障害の判定基準. 薬物と肝, 第3回薬物と肝研究会記録. 社陵印刷, 東京, 1978; 96-98.
- 14) Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, et al: Drug-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1986; 104: 826-839.
- 15) Danan G: Causality assessment of drug-induced liver injury. Hepatology working group. *J Hepatol* 1988; 7: 132-136.
- 16) Zimmerman HJ: Hepatotoxicity, 2nd ed, Drug-induced liver injury. Lippincott, 449.
- 17) Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, et al: Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 335-340.
- 18) Coulter DL, Wu H, Allen RJ: Valproic acid therapy in childhood epilepsy. *JAMA* 1980; 244: 785-788.

## Abstract

### Transient liver injury caused by gefitinib

Akihiro Yoshimoto, Kazuo Kasahara, Hideharu Kimura,  
Toshiyuki Kita, Masaki Fujimura and Shinji Nakao

Hematology-Oncology and Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology,  
Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Japan  
Takara-machi 13-1, Kanazawa City, Ishikawa, 920-8641, Japan

Gefitinib blocks epidermal growth factor receptor autophosphorylation and subsequently the signal transduction pathways implicated in proliferation, metastasis, invasion, and angiogenesis. Reported adverse reactions to gefitinib include liver injury that is not fully understood. Liver injury was observed in 5 (12.2%) of 41 patients with non-small cell lung cancer who received gefitinib monotherapy. Onset of liver injury was seen between 28 and 56 days after initiation of administration. Two patients had Grade 2 liver injury and 3 patients, Grade 3. In 4 patients, liver injury was temporary, lasting during a period of continuous gefitinib administration. In another patient, gefitinib was discontinued because of the onset of liver injury, which improved when gefitinib administration was restarted. Gefitinib is necessary in most patients whose lung cancer is refractory to cytotoxic chemotherapy, because no other treatment regimens are available at present. The rate of liver injury in cases treated with gefitinib is high, and so it is necessary to observe liver function carefully, but the liver injury due to this drug is often transient. However, the use of gefitinib in many cases appears to be a necessity.