

# やくほう紙

## 第81号 <1月発行>

### 2019年

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 石田 友規

## タグリッソ®錠

—抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤—

### 肺がんとは

肺がんは早期ではほぼ無症状であり、進行に伴い、咳や痰、発熱、胸痛などの呼吸器症状が現れます。しかし、それらの呼吸器症状は必ずしも肺がん特有なものではないため、診断時は既に進行・転移が認められる予後の悪いがんです<sup>1)</sup>。遠隔転移やリンパ節転移など転移・浸潤がある肺がん患者の5年後の生存率は4.9%となっています<sup>2)</sup>。

肺がんの発生率は40代後半から徐々に増加し、50歳を過ぎると急激に増加します。日本人が生涯のうちに肺癌になる割合は男性で7.4%、女性で3.1%となっています<sup>3)</sup>。がん統計における2018年の肺がんの予測がん死亡数は、男性では第1位の55,100人、女性で第2位の22,400人であり、男女合計77,500人と死亡者数が一番多い悪性腫瘍となることが予測されています<sup>4)</sup>。また、同様に同年の予測がん罹患数は、男性では第3位の84,500人、女性では第4位の40,600人であり、男女合計125,100人が罹患し罹患数第3位になると予測されています<sup>4)</sup>。

肺がん罹患する原因のうち最も影響が大きいものが喫煙習慣です。非喫煙者に比べて、喫煙者が肺がんになるリスクは男性で4.4倍、女性で2.8倍と喫煙により肺がん発生のリスクが上昇します<sup>5)</sup>。また、喫煙開始年齢が若いもしくは喫煙量が多いほど肺がんの発生リスクが高くなることが知られています。一方、喫煙者が禁煙すると、喫煙を継続した場合と比較し肺がんの発生リスクが低下し禁煙開始年齢が低いほどその効果が大きいことも知られています<sup>6)</sup>。

肺がんは組織診断によって小細胞肺がんと非小細胞肺がんに大別され、非小細胞肺がんは肺がん全体の80～85%を占めます。非小細胞がんはさらに腺がん、扁平上皮がん及び大細胞がんに分類されます<sup>7)</sup>。

### 【EGFRと肺がん】

これまでの研究の結果から、多くの遺伝子変異が肺がん発生に関与していることが知られています。その中でもEGFR (epidermal growth factor receptor: 上皮増殖因子受容体)、KRAS (EGFRの下流に位置し、EGFRからの細胞増殖のシグナルを受け取り核に伝達する)、ALK (anaplastic lymphoma kinase: 未分化リンパ腫キナーゼ)などのドライバー遺伝子の変異は非小細胞肺がんの中でも腺がんによく、EGFRの下流に位置する、PIK3CAやp53の変異は扁平上皮がんが多いなど遺伝子の異常には一定の傾向が認められます。近年では、このような遺伝子変異を標的とした治療薬が開発され、生命予後の改善に大きな役割を果たしています。

肺がんにおける遺伝子変異のうち、最も頻度が高い遺伝子変異はEGFR遺伝子の変異であり、肺腺がんではそのEGFR遺伝子の変異が高頻度に見られ、特に女性や非喫煙者で多い傾向にあります<sup>8)</sup>。

アジア人の非小細胞肺がん患者では30-40%程度の割合で、がん細胞表面上にあるEGFRの遺伝子変異が認められます<sup>9)</sup>。EGFR遺伝子変異陽性の細胞では細胞の分裂・分化に関わるチロシンキナーゼが異常に活性化しているため、細胞の異常増殖が起こります。EGFR遺伝子変異陽性肺がん患者の治療に用いられるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) はチロシンキナーゼの異常

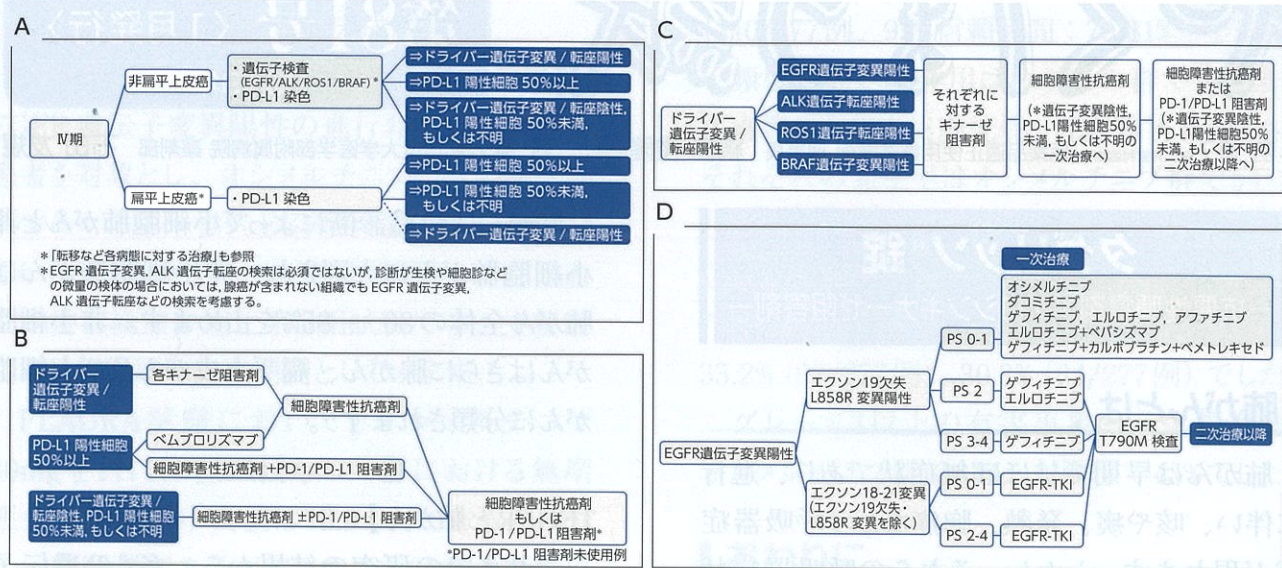


図1 非小細胞肺がんの治療方針決定

A:非小細胞肺がんの臨床病期IV期におけるサブグループの同定 B:非小細胞肺がんの臨床病期IV期におけるサブグループ別の治療方針 C:ドライバー遺伝子変異陽性例の治療方針 D:非小細胞肺がんの臨床病期IV期、EGFR陽性例の1次治療

\*EGFR、ALK、ROS1、BRAFはいずれも細胞増殖に関わる遺伝子

PD-L1 (Programmed cell Death 1- Ligand 1)は、PD-1 (Programmed cell Death 1)と結合し、PD-1を活性化させる動きを持つ、細胞表面に存在するタンパク質

PS (Performance Status): 米国の腫瘍学の団体 (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) が定めた全身状態の指標

PS 0: 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。PS 1: 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例: 軽い家事、事務作業 PS 2: 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。

PS 3: 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。PS 4: 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

10)より引用改変

な活性化を抑えることで70-80%の症例で著効します。しかし、多くの場合、治療開始から1~1年半ほどで薬剤耐性を生じ病勢が進行してしまいます。

### 【EGFR変異陽性肺がんの治療】

切除可能な早期肺がんの患者では、外科治療（手術）が最も有効であると考えられています。ある程度病勢が進行した患者に対しては抗がん剤、放射線療法、手術を組み合わせる集学的治療が行われます。一方、切除不能な進行再発患者では、完治が難しいことから生存期間の延長や病勢進行の遅延、自覚症状の改善に焦点が当てられます。

切除不能な進行再発非小細胞肺がん患者（臨床病期IV期）では、病理分類及び遺伝子変異の有無から分子標的薬や抗がん剤を選択し治療を行っていきます（図1）。非小細胞肺がんのうち、扁平上皮がんには分類されない肺が

ん患者の遺伝子変異陽性例ではその遺伝子変異を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）を使用することが薦められており、シスプラチンなどの殺細胞性抗がん剤よりも優先して用いることが推奨されています<sup>10)</sup>。EGFR遺伝子変異陽性の場合、その治療にはEGFR-TKIが用いられます。EGFR-TKIは開発された順に第一世代~第三世代に分類されており、第一世代はゲフィチニブおよびエルロチニブ、第二世代はアファチニブ、第三世代はオシメルチニブとなります。それぞれの世代に特徴があり、その特徴を考慮し使用されています。

第一世代であるゲフィチニブおよびエルロチニブはEGFRに対して可逆的な阻害作用を示します。それに対し、第二世代であるアファチニブはEGFRを不可逆的に阻害します。アファチニブはゲフィチニブと比較して病勢が進行せず安定した状態である期間が長くなりますが、皮疹・下痢といった毒性が強くとされています。

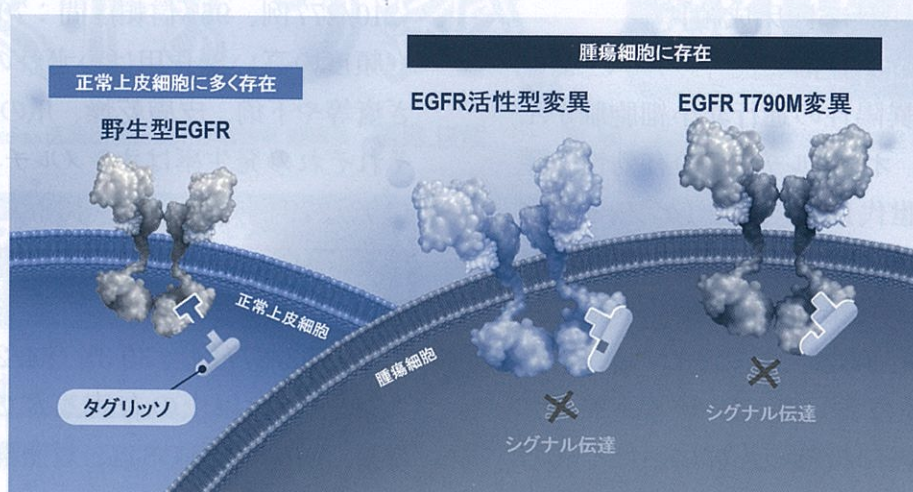


図2 オシメルチニブの作用機序

オシメルチニブは、EGFR活性型変異およびEGFR T790M変異に対する選択的な不可逆的阻害作用を示すことにより、EGFR遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、野生型への阻害作用は低いことが分かっています。

14)より引用

す<sup>11)</sup>。そのためアファチニブは全身状態が良好で、75歳未満の患者に対して使用することが推奨されています<sup>11)</sup>。

第一世代、第二世代のEGFR-TKIによる一次治療では、約9-10カ月で病勢が進行してしまいます<sup>11)</sup>。また、TKI投与による副作用は薬剤によって異なりますが、しばし重篤となり休薬・減量を必要とします<sup>12)</sup>

第三世代であるオシメルチニブは変異があるEGFRに対し不可逆的な阻害作用を示し、変異のない野生型EGFRに対しては阻害作用が弱いことが特徴です。1次治療のEGFR-TKIが無効となった患者の約60%においてEGFR遺伝子のT790Mという部分に変異が認められます。2018年8月20日まではそれらの患者に対してのみオシメルチニブは使用されていました。

## ■ タグリッソについて

タグリッソ® (一般名：オシメルチニブ) は本邦において、「EGFR-TKIに抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不応または再発非小細胞肺癌」を適応としアストラゼネカ株式会社より発売された第三世代のEGFR-TKIです。

その後、大規模臨床試験 (FLAURA 試験) の結果より2018年8月21日には「EGFR遺伝

子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を適応症とする適応拡大が認められました<sup>13)</sup>。現在の肺癌診療ガイドライン (2018年度改訂) において、オシメルチニブはEGFR遺伝子変異陽性でPerformance Status 0～1の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者に対し、1次治療で使用することが推奨されています<sup>10)</sup>。

### 【作用機序】<sup>13)</sup>

オシメルチニブはEGFR T790M変異およびチロシンキナーゼが異常に活性するEGFR変異に対して選択的かつ強力な不可逆的阻害作用を示すことにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられています。また、野生型EGFRには阻害作用が弱いことが示されています (図2)<sup>14)</sup>。

加えて、血液脳関門を通過すると考えられ、脳に転移したEGFR活性型変異腫瘍に対して腫瘍増殖抑制作用があると考えられています。

### 【用法用量】

通常、成人には80mgを1日1回経口投与します。患者の状態や副作用の発現状況を考慮し、適宜減量が必要です。減量する場合には、40mgを1日1回投与します。食事による影響は認められていません<sup>14)</sup>。

### 【添付文書改訂に関わる臨床成績】<sup>15)</sup>

FLAURA試験は前治療を行っていないEGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とし、オシメルチニブの有効性を評価するため第一世代EGFR-TKI（ゲフィチニブもしくはエルロチニブ）を対照群として行われた二重盲検無作為化第Ⅲ相試験です。主要評価項目は無増悪生存期間としています。

FLAURA試験において、オシメルチニブ80mgを1日1回経口投与した群における無増悪生存期間の中央値は18.9カ月であるのに対し、対照群であるゲフィチニブ250mgを1日1回もしくはエルロチニブ150mgを1日1回経口投与した群の中央値は10.2カ月であり、オシメルチニブは病勢が進行するまでの期間を有意に延長させました（ハザード比0.46）。また奏効率はオシメルチニブ群で80%（223/279例、95%信頼区間：75-85%）、対照群で76%

（210/277例、95%信頼区間：70-81%）でした。

頻度の高い副作用はいずれの群でも発疹・ご瘡等や下痢、皮膚乾燥、爪の障害等でした。それぞれの発生率はオシメルチニブ群で54.5%（152/279例）、49.5%（138/279例）、33.3%（93/279例）、32.6%（91/279例）、対照群で74%（205/277例）、51.3%（142/277例）、33.2%（92/277例）、30.3%（84/277例）でした。

グレード3以上の有害事象の発生頻度は、オシメルチニブ群で34%、対照群で45%でした。

### おわりに

オシメルチニブはEGFR T790M変異の有無にかかわらず、1次治療薬として選択できるようになりました。今後、オシメルチニブが非小細胞肺癌の薬物治療に重要な薬剤になると考えられます。

【詳細は添付文書参照】

【参考文献】(1)Herbst RS, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 359 : 1367-80 (2)国立研究開発法人 国立がんセンターがん対策情報センター；全国がん罹患モニタリング集計 2006-2008年生存率報告 (3)加茂憲一ら：厚生省の指標, 2005 : 52[6] : 21-26 (4)国立研究開発法人 国立がんセンターがん対策情報センター；2018年のがん統計予測(2018年9月閲覧) [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/short\\_pred.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html) (5)Wakai et al. : J Clin Oncol. 2006 ; 36[5] : 309-324 (6)Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, IARC Monographs, 2004 ; Volume 83 (7)ハリソン内科学第2版 2003 ; Volume 1 : 527 (8)Rosell R et al. : N Engl J Med. 2009 ; 361 : 958-967 (9)Szumera-Cieciakiewicz A, et al. : Int J Clin Exp Pathol. 2013 ; 6 : 2800-2812 (10)肺癌診療ガイドライン(2018年版)Ⅳ期非小細胞肺癌薬物療法 (11)Park K, et al. : Lancet Oncol. 2016 ; 17 [5] : 577-89 (12)Takeda M, et al. : Lung Cancer 2015 ; 88 : 74-79 (13)アストラゼネカ株式会社：タグリッソ錠 インタビューフォーム(第4版) 2018 (14)アストラゼネカ株式会社：タグリッソ錠 総合製品情報概要 2018 (15)Soria JC, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 : 113-125

速乾性手指消毒剤

# Kenz

## ラビングケア<sup>®</sup>プラス

Rubbingcare plus

ゲル状速乾性手指消毒剤

# Kenz

## ジェルケア<sup>®</sup>プラス

gelcare plus

指定医薬部外品

手に  
すり込むだけの  
簡単消毒

ノンエンベロープウイルスなどの  
アルコール抵抗性ウイルスにも  
効果的な手指消毒剤です！



発売元  
**株式会社 スズケン**

製造販売元  
**健栄製薬株式会社**

ケンズ事業部  
〒461-8701 名古屋市東区東片端町8番地  
TEL.052(950)6325 FAX.052(962)7440

〒541-0044 大阪市中央区伏見町2丁目5番8号  
TEL.06(6231)5626 FAX.06(6204)0750

火気厳禁