新薬紹介総説

アファチニブ(ジオトリフ®)錠 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg の薬理学的特徴および臨床試験成績

高橋 希¹⁾, 鈴木 忍²⁾, 酒井 兼司²⁾, 東 久弥¹⁾

要約: 近年, 上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する 1 次治療において, EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の有効性が示されている。アファチニブは, EGFR (ErbB1) のほか, HER2 (ErbB2) や ErbB4 のチロシンキナーゼ領域のアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位に共有結合することで, それらのリン酸化を阻害する不可逆的 ErbB 受容体ファミリー阻害薬である。非臨床研究においてアファチニブは, EGFR のほか, HER2 および ErbB4 のチロシンキナーゼ活性を選択的かつ持続的に阻害し, EGFR 受容体を発現する種々の腫瘍細胞に対する細胞増殖抑制効果およびマウス担がんモデルに対する腫瘍増殖抑制効果を示した。国内外で実施された EGFR-TKI を含む化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異を有する進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験では, アファチニブは標準化学療法に比べ, 無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を示したほか, 健康関連の生活の質 (QOL) の評価において, 肺癌関連症状の改善効果を示した。アファチニブによる有害事象としては, 主に下痢, 発疹/ざ瘡, 口内炎, 爪の異常などが認められたが, その多くは支持療法, 休薬/減量により管理可能であった。以上から, アファチニブの有効性, 安全性が確認されたことにより, 我が国では, 2014 年 1 月に「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対する治療薬として承認された。

1. はじめに

近年, 進行・再発非小細胞肺癌 (NSCLC) に対し

ては, 全身状態や年齢, 組織型に加え, driver mutation の状態によって治療が選択・決定されるようになり, バイオマーカーを用いた個別化による分子標的治療の実践が求められるようになった。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC では, これまでの臨床試験 (WJTOG3405 試験, NEJ002 試験, OPTIMAL 試験, EORTC 試験) において, プラチナ製剤併用療法に対する EGFR-TKI の有効性が示されていることから(1-4), 多くの場合 EGFR-TKI が 1 次治療で使用されている。また, 『肺癌診療ガイドライン』(日本肺癌学会編) では, IV 期 NSCLC の 1 次治療において, 組織学的サブタイプが非扁平上皮がんの EGFR 遺伝子変異陽性症例に対し, EGFR-TKI による治療が推奨されている(5)。

アファチニブは, 可逆的な EGFR-TKI であるゲフィチニブ, エルロチニブと異なり, EGFR のチロシンキナーゼ領域のアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位に共有結合することにより, EGFR のリン酸化を不可逆的に阻害する(6)。また, EGFR (ErbB1) と同様に ErbB 受容体ファミリーに属する HER2 (ErbB2) ならびに ErbB4 についても細胞内チロシンキナーゼ領域における ATP 結合部位に共有結合することにより, それらのリン酸化を選択的に阻害する ErbB 受容体ファミリー阻害薬である(6, 7) (図 1)。非臨床研究において, エクソン 19 の欠失変異 (Del 19) またはエクソン 21 の L858R 点突然変異 (L858R) の EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC 細胞モデルがアファチニブに対して特に高い感受性を示すことや, アファチニブが ErbB 経路に調節異常のある疾患動物モデルの ErbB 受容体

キーワード: アファチニブ, ジオトリフ®, 上皮成長因子受容体 (EGFR), チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI), 非小細胞肺癌 (NSCLC)

¹⁾ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 医薬開発本部 クリニカルディベロップメント&メディカルアフェアーズ オンコロジ領域 (〒141-6017 東京都品川区大崎 2-1-1 ThinkPark Tower)

²⁾ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 神戸医薬研究所 薬物動態安全性研究部 (〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 6-7-5)

E-mail: nozomu.takahashi@boehringer-ingenheim.com 原稿受領日: 2014 年 11 月 14 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical profile of afatinib (Giotrif®)

Author: Nozomu Takahashi, Shinobu Suzuki, Kenji Sakai, Hisaya Azuma

図1 アファチニブマレイン酸塩の化学構造式（文献7より引用）

シグナルを効果的に阻害し、腫瘍増殖阻害および腫瘍縮小の効果を示すことが確認されている。

EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC に対するアファチニブの抗腫瘍効果や転移・進行の抑制を期待し、国内外で臨床開発が進められてきた。アファチニブは、2014年1月までに米国、EUをはじめとする40以上の国と地域で*EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC（国・地域で承認内容は異なる）に対する治療薬として承認されている。我が国においても2014年1月に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対する治療薬として承認され、同年5月よりジオトリフ[®]錠 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg として発売が開始された。用法・用量は、「通常、成人にはアファチニブとして1日1回40 mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50 mgまで増量できる。」とされた。本稿では、アファチニブの薬理学的特徴、および*EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC に対する臨床試験成績を紹介する。

2. アファチニブの薬理作用

1) 各種キナーゼに対する阻害作用および選択性

がん細胞中に過剰発現していると推定される ErbB 受容体ファミリーは、EGFR, HER2, ErbB3 および ErbB4 からなり、細胞膜上でヘテロ二量体およびホモ二量体を形成し、がん細胞増殖、血管新生、アポトーシスの抑制、浸潤・転移に関与することが知られている。アファチニブは、ヒト組換えプロテインキナーゼドメインを用いた酵素アッセイにおいて、EGFRのほか、HER2 および ErbB4 のチロシンキナーゼ活性を阻害することが示された(6) (表1)。

2) 不可逆的結合による EGFR 阻害作用

ゲフィチニブ、エルロチニブは細胞内のチロシンキナーゼ領域にATPと競合的に結合するのに対して、アファチニブはATP結合部位の797位システイン残基

表1 分子キナーゼアッセイにおけるアファチニブの阻害作用および選択性

キナーゼ	アファチニブ IC ₅₀ [nM]
EGFR (HER1, ErbB1)	0.465, 0.230
HER2 (ErbB2)	13.8, 28.3
HER4 (ErbB4)	1.15 ± 0.24 (4)
BIRK	> 100000
c-src	> 4000
Lck	1720, 1990
Lyn	1527 ± 154 (4)
VEGFR-2	> 100000
HGFR	13000

個々値 (n=1 または 2), 平均値 ± S.E.M. (n=4), 括弧内は例数を示す。

[受容体チロシンキナーゼ] BIRK: ペータインスリン受容体キナーゼ, VEGFR-2: 血管内皮増殖因子受容体 2, HGFR: 肝細胞増殖因子受容体。

[非受容体型チロシンキナーゼ] c-src: ラウス肉腫ウイルスの形質転換遺伝子のがん原遺伝子, Lck: リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ, Lyn: LCK/YES 関連チロシンキナーゼ。(文献6より引用・改変)

に共有結合する（不可逆的結合）(6)。そのため、アファチニブは薬剤濃度が阻害濃度未満に低下した後も、持続的にチロシンキナーゼ領域のリン酸化を阻害すると考えられる。EGFRを過剰発現しているヒト外陰部扁平上皮がん細胞株（A431）を用いて、アファチニブを1時間曝露してから洗浄処理を行ったところ、洗浄後8時間経過してもアファチニブによるEGFRリン酸化阻害作用が持続することが確認された(6) (図2)。なお、本検討で比較に用いた canertinib は研究用試薬で、不可逆的な ErbB 受容体ファミリー阻害薬である。

3) 抗腫瘍効果

ErbB 受容体を発現する種々の腫瘍細胞において、アファチニブは ErbB 受容体の活性化を阻害し、細胞増殖抑制効果を示した(6)。また、マウス担がんモデルにおいても、アファチニブは腫瘍増殖抑制効果を示した(6)。L858R/T790M 変異を有する EGFR^{L858R/T790M}を発現した NSCLC 細胞株（NCI-H1975）のヌードマウス担がんモデルを用いた検討では、アファチニブ 15 mg/kg (45 mg/m²)、および 20 mg/kg (60 mg/m²) の20日間連日経口投与で腫瘍の退縮が認められ、薬物処置群（T）と溶媒処置群（C）の腫瘍体積比（T/C比）はそれぞれ18%と12%であった(8)。

3. 臨床試験成績

以上の薬理学的特徴を踏まえて、*EGFR* 遺伝子変異を有する EGFR-TKI 未治療の進行・再発 NSCLC 患者（以下、EGFR-TKI 未治療例）や、細胞傷害性化学療法および可逆的 EGFR-TKI による治療後に不応となった

図2 薬剤洗浄後の細胞における EGFR リン酸化阻害作用の持続

EGF (100 ng/mL) に誘発された EGFR リン酸化を示す。80 nM の canertinib (CI-1033), ゲフィチニブ (ZD-1839) およびアファチニブ (BIBW 2992) を 1 時間前処理し, その後 2, 4, 8, および 24 時間に洗浄処理を行った。薬剤の前処理終了後 0, 8, 24 および 48 時間に EGFR リン酸化を測定し, 対照に対する%として表した。平均値±S.D. (N=5~6)。 (文献6より引用・改変)

進行・再発 NSCLC 患者 (以下, EGFR-TKI 既治療例) に対する検討が行われた。

1) 最大耐量

海外での悪性固形がん患者 53 例を対象にアファチニブ 10, 20, 30, 40, 50 mg/日を 1 日 1 回連日経口投与した多施設共同非盲検非対照用量漸増試験である第 I 相臨床試験において, 第 1 サイクル (day1~28) に用量制限毒性 (DLT) が 3 例発現した。その内訳は 30 mg/日投与群の呼吸障害 1 例, 40 mg/日投与群の発疹 1 例, 50 mg/日投与群の湿疹様皮膚炎 1 例であったことから, アファチニブの最大耐量 (MTD) を 50 mg/日と決定し, 第 II 相試験以降の推奨用量・用法とされた(9)。また, 日本人 NSCLC 患者においても, 次項に示す国内第 I / II 相臨床試験 (LUX-Lung 4) の第 I 相パートにて, 第 1 サイクル (day1~28) での DLT 発現が 50 mg/日投与群 6 例のうち, 粘膜炎 1 例のみであったことから, アファチニブの MTD は 50 mg/日と決定され, 第 II 相試験以降の推奨用量・用法とされた(10)。

2) 臨床薬物動態

化学療法 (プラチナ製剤および/またはゲフェチニブ/エルロチニブなど) の治療歴のある日本人進行 NSCLC 患者 12 例に, アファチニブ 20 mg/日 (3 例), 40 mg/日 (3 例), 50 mg/日 (6 例) を 1 日 1 回空腹時

反復投与した国内第 I / II 相臨床試験 (LUX-Lung 4) の第 I 相パートの用量漸増非盲検試験において, アファチニブの最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) および定常状態の最高血漿中濃度到達時間 ($t_{max,ss}$) の中央値は 3~4 時間であり, 定常状態における終末相半減期の幾何平均値は 33.5~40.4 時間であった(10)。みかけの全身クリアランスおよびみかけの分布容積は高く, 累積係数は最高血中濃度 (C_{max}) で 1.96~3.97 ($R_{A,Cmax}$), 血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) で 1.63~4.41 ($R_{A,AUC}$) で, 投与開始から 7 日後の day8 には定常状態に達したと考えられ, トラフ血漿中濃度は観察期間を通して安定していた。血漿中濃度の個体間変動は大きかった。また, 日本人での曝露 ($C_{max,ss}$ および $AUC_{0-24(\tau,ss)}$) を海外での複数の第 I 相臨床試験および第 II 相臨床試験 (LUX-Lung 2) のメタアナリシスの結果と比較したところ, 日本人がん患者の薬物動態特性は白人がん患者と同様であると考えられた(9, 10)。

進行固形がん患者 13 例にアファチニブ 40 mg/日を空腹時および高脂肪/高カロリー食摂取後に単回経口投与した海外での第 I 相臨床試験において, 食事はアファチニブの曝露量に有意に影響した。高脂肪/高カロリー食摂取後におけるアファチニブの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は, 空腹時投与と比較してそれぞれ 50%, 39%低下し, 食後投与ではアファチニブの

吸収遅延が認められ、 $t_{\max}$ 中央値は、空腹時投与の 3.0 時間に比べ 6.9 時間と顕著に延長することが確認された(11)。

3) 有効性

(1) *EGFR* 遺伝子変異を有する *EGFR*-TKI 未治療例を対象にした臨床試験

①海外第Ⅱ相臨床試験 LUX-Lung 2

LUX-Lung 2 は、1 次治療または化学療法後の 2 次治療でのアファチニブの有効性および安全性を検討するために、台湾および米国にて非対照非ランダム化探索的試験として実施された。本試験は、腫瘍細胞の *EGFR* 遺伝子の exon18~21 に活性化変異を有し、かつ 1 種類の細胞傷害性化学療法レジメンに治療不応となった、あるいは 1 次治療の細胞傷害性化学療法の前治療歴がない病期Ⅲb またはⅣ期の肺腺がん患者 129 例を対象とした。アファチニブの開始用量として、99 例(1 次治療 38 例、2 次治療 61 例)に 50 mg/日、30 例(1 次治療 23 例、2 次治療 7 例)に 40 mg/日が 1 日 1 回、病勢進行 (PD) まで連日経口投与された。有害事象発生時には、開始用量が 50 mg/日の場合は 40 mg/日または 30 mg/日に、開始用量が 40 mg/日の場合は 30 mg/日または 20 mg/日に減量可能とされた。

その結果、独立判定委員会の評価において、主要評価項目の奏効率 (ORR) は 61.2% (完全奏効 (CR) : 2 例, 部分奏効 (PR) : 77 例, 79/129 例) であった(12)。副次評価項目の病勢コントロール率 (DCR=CR, PR or 不変 (SD)) は 82.2% (CR : 2 例, PR : 77 例, SD : 27 例, 106/129 例), PFS 中央値は 10.1 カ月, 全生存期間 (OS) 中央値は 24.8 カ月であった(12)。また、1 次治療群 61 例, 2 次治療群 68 例の ORR と PFS 中央値は、それぞれ 65.6% と 12.0 カ月, 57.4% と 8.0 カ月で

あった(12)。また、アファチニブ 50 mg/日および 40 mg/日それぞれの開始用量での有効性は同程度であった(12)。

②国際共同第Ⅲ相臨床試験 LUX-Lung 3

国際共同実薬対照非盲検ランダム化第Ⅲ相臨床試験 LUX-Lung 3 は、LUX-Lung 2 の中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異を有する NSCLC へのアファチニブの有効性の Proof of Concept が得られたことを受けて実施された。本試験では、*EGFR*-TKI を含む化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性 (Del 19, L858R など) の病期Ⅲb またはⅣ期の NSCLC 患者 345 例を 2 : 1 の比率で、アファチニブ 40 mg/日 (第 1 サイクル中の忍容性が高い患者は次サイクルから 50 mg/日に増量が認められた)、1 日 1 回空腹時連日経口投与群 230 例と、標準化学療法として非扁平上皮がんへの効果が認められているペメトレキセド (PEM) 500 mg/m² 点滴静注 + シスプラチン (CDDP) 75 mg/m² 点滴静注、3 週サイクル投与群 115 例にランダムに割付け、1 次治療としてのアファチニブの有効性と安全性が検討された。また、対象患者 345 例中 83 例が日本人であり、その内訳は、アファチニブ群が 54 例, PEM + CDDP 群が 29 例であった。

その結果、独立判定委員会の評価において、主要評価項目の PFS の中央値はアファチニブ群で 11.1 カ月と、PEM + CDDP 群の 6.9 カ月に比べ 4.2 カ月の有意な延長が認められた (ハザード比 : 0.58, 95% 信頼区間 : 0.43~0.78, $P < 0.001$) (13, 14) (図 3)。このうち Del 19 あるいは L858R を有する 308 例での PFS の中央値はアファチニブ群で 13.6 カ月と、PEM + CDDP 群の 6.9 カ月に比べ 6.7 カ月の延長が認められた (ハザード比 : 0.47, 95% 信頼区間 : 0.34~0.65, $P <$

図 3 LUX-Lung 3 における無増悪生存期間 (文献 14 より引用・改変)

表2 LUX-Lung 3におけるEGFR遺伝子変異の種類別による無増悪生存期間(中央値)

EGFR 遺伝子変異	本剤群	PEM+CDDP 群	ハザード比	95%信頼区間
Del 19	13.7 ヶ月 (n=113)	5.6 ヶ月 (n=57)	0.28	0.18~0.44
L858R	10.8 ヶ月 (n=91)	8.1 ヶ月 (n=47)	0.73	0.46~1.17
その他	2.8 ヶ月 (n=26)	9.9 ヶ月 (n=11)	1.89	0.84~4.28

(文献14より引用)

0.001)(13). さらに, EGFR 遺伝子変異の種類別によるサブグループ解析の結果, アファチニブによる PFS 延長効果は Del 19 あるいは L858R を有する患者で高いことが示された(14) (表2). ORR および DCR は, アファチニブ群で 56.1% および 90.0%, PEM+CDDP 群で 22.6% および 80.9% であった (ORR: オッズ比 4.660, $P<0.0001$, DCR: オッズ比 2.140, $P=0.0189$) (15). OS に関しては, 2013 年 12 月データカットオフ時点で, アファチニブ群が 28.2 ヶ月, PEM+CDDP 群が 28.2 ヶ月と差は認められなかった(16).

また, アファチニブの有効性は, 日本人のサブグループ解析結果においても同様に認められた. 独立判定委員会の評価において, PFS の中央値はアファチニブ群で 13.77 ヶ月と, PEM+CDDP 群の 6.93 ヶ月に比べ延長が認められた (ハザード比: 0.377, 95% 信頼区間: 0.203~0.699, $P=0.0014$) (17). さらに Del 19 あるいは L858R を有する患者に限定してみると, アファチニブ群で 13.77 ヶ月と, PEM+CDDP 群の 6.93 ヶ月に比べ延長が認められた (ハザード比: 0.276, 95% 信頼区間: 0.148~0.517, $P<0.0001$) (18).

さらに, 試験開始後, 21 日ごとに EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 質問票を用いて肺がん関連症状と健康に関する QOL を評価したところ, アファチニブ群は PEM+CDDP 群に比べ, 呼吸困難の改善 (64% vs. 50%, $P=0.010$) と, 咳嗽 ($P=0.244$) と疼痛 ($P=0.051$) の改善傾向が認められた(19). 咳嗽, 呼吸困難に関して, アファチニブ群は PEM+CDDP 群に比べ, 症状が増悪するまでの期間も延長した(19).

③国際共同第Ⅲ相臨床試験 LUX-Lung 6

LUX-Lung 3 で示されたアファチニブの有効性は, 中国, 韓国, タイにおいて実施された実薬対照非盲検ランダム化第Ⅲ相臨床試験 LUX-Lung 6 においても確認されている. LUX-Lung 6 では, EGFR-TKI を含む化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異を有する進行 NSCLC 患者 364 例を対象に, アファチニブ 40 mg/日, 1 日 1 回空腹時連日経口投与群とゲムシタビン (GEM) 1000 mg/m² 点滴静注+CDDP 75 mg/m² 点滴静注群の有効性と安全性が検討された. その結果, 独立判定委員会の評価において, 主要評価項目である PFS は,

アファチニブ群で 11.0 ヶ月と, GEM+CDDP 群の 5.6 ヶ月に比べ有意な延長が認められた (ハザード比: 0.28, 95% 信頼区間: 0.20~0.39, $P<0.0001$) (20). アファチニブ群, GEM+CDDP 群それぞれにおける ORR は 66.9% と 23.0% ($P<0.0001$), DCR は 92.6% と 76.2% ($P<0.0001$) であった(20).

また, 試験開始後, 21 日ごとに EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 質問票を用いて肺がん関連症状と健康に関する QOL を評価したところ, アファチニブ群は GEM+CDDP 群に比べ, 咳嗽 ($P<0.0001$), 呼吸困難 ($P<0.0001$), 疼痛 ($P=0.003$) いずれも改善がみられた(20). さらに, アファチニブ群は GEM+CDDP 群に比べて, 咳嗽, 呼吸困難, 疼痛いずれにおいても増悪までの期間が長く, 症状スコアも低下がみられた(20).

以上, LUX-Lung 3 および LUX-Lung 6 の結果から, アファチニブは, EGFR 遺伝子変異を有する進行 NSCLC 患者への 1 次治療において, 標準的化学療法に対する優越性が示された.

(2) 可逆的 EGFR-TKI 既治療例を対象にした臨床試験

①海外第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験 LUX-Lung 1

LUX-Lung 1 は, 可逆的 EGFR-TKI 既治療例を対象にアファチニブ+最善の支持療法 (BSC) 群とプラセボ+BSC 群の有効性と安全性を比較検討した二重盲検ランダム化プラセボ対照試験である. 本試験では, 1 種類または 2 種類の細胞傷害性化学療法 (1 種類はプラチナ製剤ベース) および可逆的 EGFR-TKI である Gefitinib または Erlotinib による 12 週間以上の治療を受け, 可逆的 EGFR-TKI により病勢コントロールが得られたものの最終的に疾患が進行した病期Ⅲb 期またはⅣ期の進行 NSCLC 患者 585 例を 2:1 の比率で, アファチニブ 50 mg/日, 1 日 1 回空腹時連日経口投与+BSC 群 390 例と, プラセボ+BSC 群 195 例にランダムに割付けて実施された.

その結果, 独立判定委員会の評価において, 主要評価項目である OS の主解析時点での中央値は, アファチニブ+BSC 群で 10.8 ヶ月, プラセボ+BSC 群で 12.0 ヶ月と両群間に有意差は認められなかった(21). PFS については, アファチニブ+BSC 群が 3.3 ヶ月と, プラセボ+BSC 群の 1.1 ヶ月に比べ延長が認められた

(ハザード比：0.38, 95%信頼区間：0.31~0.48, $P < 0.0001$) (21).

②国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 LUX-Lung 4 の第Ⅱ相パート

LUX-Lung 4 の第Ⅱ相パートは、1種類または2種類の細胞傷害性化学療法 (1種類はプラチナ製剤ベース) による治療を受け、可逆的 EGFR-TKI であるゲフィチニブあるいはエルロチニブを12週間以上投与したにもかかわらず、画像的に増悪が確認された治療不応の NSCLC 患者 (病期Ⅲb またはⅣ期) を対象に実施された非盲検非対照の用量反応探索的試験で、LUX-Lung 1 のブリッジング試験として実施された。

アファチニブ 50 mg/日を1日1回連日経口投与し、有効性および安全性が検討された結果、独立判定委員会の評価において、主要評価項目の ORR は 8.2%, DCR は 65.6% であった。また、副次評価項目の PFS 中央値は 4.4 ヶ月、OS 中央値は 19.0 ヶ月であった (22)。

4) 安全性

アファチニブの投与に伴い発現する主な有害事象として、下痢、発疹／ざ瘡、口内炎、爪の異常が多く認められている。日本人患者に対し化学療法と比較したアファチニブの臨床的有效性および安全性は、LUX-Lung 3 で確認されている。LUX-Lung 3 のアファチニブ投与群では、アファチニブとの因果関係が否定できない有害事象として、下痢 (95.2%), 発疹／ざ瘡 (89.1%), 口内炎 (72.1%), 爪の異常 (61.1%) が認められ、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) グレード 3 以上の発現率は、下痢 (14.4%), 発疹／ざ瘡 (16.2%), 口内炎 (8.7%), 爪の異常 (11.8%) であった (23)。

LUX-Lung 3 では、症状が持続的または忍容できない有害事象が認められた場合にアファチニブを休薬し、症状が回復した後に 10 mg ずつ減量する減量規定が設定された。本試験において、アファチニブの減量に至った有害事象で高頻度に認められたものは、下痢 (19.7%), 発疹／ざ瘡 (19.2%), 爪の異常 (13.5%), 口内炎 (10.0%) であり、アファチニブ投与群のうち、52.4% の患者が 40 mg から 30 mg に減量し、17.5% の患者が 20 mg に減量した。一方、アファチニブ投与群の 70.7% の患者は 6 ヶ月間投与を継続することができ、44.1% の患者は 12 ヶ月以上投与を継続することができた。アファチニブとの因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象の発現率は 7.9% であった (24)。

以上から、アファチニブ投与による有害事象は、減量基準に基づく休薬／減量、および適切で積極的な支持療法により管理が可能であると考えられた。実地臨床においては、アファチニブの薬物動態が個体間変動

の大きいことを考慮し、投与開始初期には有害事象の頻度や重症度を観察するなど注意深い管理を行い、有害事象の発現に応じて至適用量まで用量を調整するために休薬／減量を行う必要があるほか、特に下痢、発疹／ざ瘡、口内炎、爪の異常の発現に注意し、支持療法の早期開始などの積極的な管理を行うことが重要である。

4. 今後の展望

LUX-Lung 3 および LUX-Lung 6 の結果から、EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC に対する 1 次治療において、アファチニブの有効性が示された。現在、アファチニブと可逆的 EGFR-TKI であるゲフィチニブ、エルロチニブとの有効性・安全性に関する比較試験が進められている。第Ⅱb 相試験 LUX-Lung 7 では、1 次治療におけるアファチニブとゲフィチニブの効果について比較検討されている (25)。また、第Ⅲ相試験 LUX-Lung 8 では、プラチナ製剤ベースの化学療法が不応となった肺扁平上皮がんに対して、2 次治療としてのアファチニブとエルロチニブの効果が比較検討されている (26)。

EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する EGFR-TKI では、耐性の獲得・発現が指摘され、その克服に向けた治療戦略を確立することが今後の課題となっている。そのひとつの方法として、増悪後の継続投与が考えられている。国際多施設共同オープンラベルランダム化臨床試験 LUX-Lung 5 では、エルロチニブ／ゲフィチニブおよび化学療法による治療が無効になり、アファチニブ単剤治療を行うも進行した病期Ⅲb またはⅣ期の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に、アファチニブ＋パクリタキセル (週 1 回投与法) と化学療法の効果が比較検討されている (27)。

また、肺がん以外では、プラチナ製剤による化学療法後に進行した再発・転移頭頸部扁平上皮がんを対象にした二つの第Ⅲ相試験 (LUX-Head&Neck 1, LUX-Head&Neck 3) が異なる地域で実施されているほか、頭頸部扁平上皮がんにおける化学放射線療法後の補助療法としての有効性を検討する二つの第Ⅲ相試験 (LUX-Head&Neck 2, LUX-Head&Neck 4) が実施されている (28-31)。

著者の利益相反：高橋 希, 鈴木 忍, 酒井兼司, 東 久弥 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)。

文 献

- 1) Mitsudomi T, et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:121-128.
- 2) Maemondo M, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-2388.
- 3) Zhou C, et al. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-742.
- 4) Rosell R, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246.
- 5) 肺癌診療ガイドライン IV期非小細胞肺癌の1次治療. 日本肺癌学会 編. <http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline>
- 6) ジオトリフ錠 医薬品インタビューフォーム. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 29-36.
- 7) ジオトリフ錠 医薬品インタビューフォーム. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 3-4.
- 8) Li D, et al. *Oncogene.* 2008;27:4702-4711.
- 9) Yap TA, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28:3965-3972.
- 10) Murakami H, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69:891-899.
- 11) ジオトリフ錠 医薬品インタビューフォーム. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 37-50.
- 12) Yang JC, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:539-548.
- 13) Sequist LV, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-3334.
- 14) ジオトリフ錠 医薬品インタビューフォーム. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 10-28.
- 15) アファチニブマレイン酸塩 CTD 2.7.3 臨床の有効性. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 119-123. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300171/index.html>
- 16) Yang JC, et al. *J Clin Oncol.* 2014;32 Suppl 5:8004.
- 17) アファチニブマレイン酸塩 CTD 2.7.3 臨床の有効性. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 105-112. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300171/index.html>
- 18) アファチニブマレイン酸塩 CTD 2.7.3 臨床の有効性. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 175-179. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300171/index.html>
- 19) Yang JC. *J Clin Oncol.* 2013;31:3342-3350.
- 20) Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-222.
- 21) Miller VA, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:528-538.
- 22) Katakami N, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:3335-3341.
- 23) アファチニブマレイン酸塩 CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 312-314. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300171/index.html>
- 24) アファチニブマレイン酸塩 CTD 2.7.4 臨床的安全性. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社. p. 3-9. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300171/index.html>
- 25) LUX-Lung 7. *ClinicalTrials.gov.* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01466660>
- 26) LUX-Lung 8. *ClinicalTrials.gov.* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01523587>
- 27) LUX-Lung 5. *ClinicalTrials.gov.* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01085136>
- 28) LUX-Head&Neck 1. *ClinicalTrials.gov.* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345682>
- 29) LUX-Head&Neck 2. *ClinicalTrials.gov.* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345669>
- 30) LUX-Head&Neck 3. *ClinicalTrials.gov.* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856478>
- 31) LUX-Head&Neck 4. *ClinicalTrials.gov.* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02131155>