講演 15

チロシンキナーゼ阻害剤の副作用対策

高山浩一¹

はじめに

分子生物学と臨床研究の進歩により非小細胞肺癌における個別化治療は大きく進歩してきた。進行期肺癌に対しては薬物療法が第一選択であるが、ドライバー遺伝子変異を有する症例に対する分子標的薬は劇的な効果をもたらすことが多く、遺伝子検査をベースとした個別化治療の流れは拡大しつつある。現在、肺癌に適応を有する分子標的薬として、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 3 剤 (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib), ALK 阻害剤 2 剤 (Crisotinib, Alectinib) がある。本稿ではこれら分子標的薬に特徴的な副作用とその対策について述べる。

1) EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI)

現在、本邦において EGFR-TKI として Gefitinib, Erlotinib, Afatinib の 3 剤が保険診療で使用可能である。これらの薬剤はいずれも EGFR に対して ATP と競合的に結合し、EGFR のリン酸化を阻害することで、その下流へのシグナル伝達を遮断し抗腫瘍効果を発揮する。Gefitinib, Erlotinib は EGFR に比較的特異的に作用し、その結合は可逆的であるが、血液や髄液中の濃度は Erlotinib の方が高いとされている。一方、Afatinib は EGFR 以外の HER family 蛋白である HER2 や HER4 にも結合し、さらにその結合は不可逆的である。そのため、これらの EGFR-TKI は同様の副作用プロファイルを有するが、頻度や重症度は薬剤によって異なる。副作用の頻度については日本人における初回治療のデータを重視し、Gefitinib (G) については NEJ002 試験,¹ Erlotinib (E) については JO22903 試験,² Afatinib (A) については LUX-lung3 試験³ の日本人データ⁴を示した。また、Gefitinib, Erlotinib については必要に応じて市販後調査の結果も合わせて提示した。しかし、試験によっては副作用頻度

が不明なものもあり、G, E, A の 3 剤でデータが全て揃っていない項目もある。また、これらの副作用頻度については薬剤の直接比較による試験に基づいておらず、必ずしも薬剤ごとの副作用の強弱を示すわけではないことに留意いただきたい。

皮膚障害

EGFR-TKI に共通して最も高頻度に認められるのは皮膚障害である。皮膚障害の中には湿疹様皮疹を含む発疹のほか、皮膚乾燥、爪囲炎などがある。その頻度は表 1 に示す通り湿疹様皮疹を含む発疹全体では全グレードの頻度が G : 71%, E : 83%, A : 98%, グレード 3 以上の毒性に限ると G : 5.3%, E : 13.6%, A : 20.4% であった。また、爪囲炎については全グレードの頻度は E : 66%, A : 87%, グレード 3 以上は E : 1%, A : 24.1%, 皮膚乾燥については全グレードの頻度は E : 77%, A : 46%, グレード 3 以上は E : 4.9%, A : 0% であった。皮膚障害の発症時期は障害の種類によってやや異なり、Erlotinib の市販後調査の結果によると発症までの中央値は短い順に、皮疹 8 日、かゆみ 11 日、乾燥 15 日、爪囲炎 32 日となっている。これらの皮膚障害はかゆみや痛みといった自覚症状を伴うだけでなく、指先を使うような仕事や家事に支障をきたしたり、特に女性では美容上の問題から外出を控えたりと QOL を低下させる要因ともなっている。

皮膚障害に対してはさまざまな治療アルゴリズムが提案されているが、その基本は保湿である。臨床研究の結果からは EGFR-TKI の使用開始早期より皮膚の水分量は減少しており、保湿剤の塗布によりその減少を抑制できる。⁵ 加えて症状が発現したら早期からステロイド剤 (Very strong, Strong クラス) の塗布を積極的に行う必要がある。ステロイド剤使用のタイミングに関しては Erlotinib の市販後調査から興味深い結果が得られてお

¹京都府立医科大学大学院呼吸器内科学。

別刷請求先：高山浩一，京都府立医科大学大学院呼吸器内科学，

〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町 465 (e-mail: takayama@koto.kpu-m.ac.jp)。

表 1. Erlotinib による皮疹に対するミノサイクリン予防投与の効果

	Incidence of Rash all grades	Incidence of Grade 3 Rash	p value	Mean (days) to any rash onset	p value
ARM 1 (n=50)	(84%)	9.5%	p=0.0344 Arm 1 vs 3	17.4	p=0.0147 Arm 1 vs 2, 3
ARM 2 (n=50)	(84%)	14.3%	p=0.0065 Arm 2 vs 3	13.3	
ARM 3 (n=50)	(82%)	34.1%		12	

ARM 1: Erlotinib 投与初日からミノサイクリン 150 mg を 2 回/日投与。

ARM 2: 皮疹発現時に程度によってクリンダマイシン+ヒドロコルチゾン±ミノサイクリンを投与。

ARM 3: 皮疹がグレード 3 になるまで経過観察。

り、発症後 1 日以内に開始した場合は回復までの期間が 30 日であるのに対し、開始が遅れるほど回復までの期間は長期になる傾向を示しており、2 週間を過ぎて治療開始した場合は回復まで 90 日以上を要している。⁶ ステロイド剤だけでコントロールが困難な瘡癤様皮疹についてはテトラサイクリン系抗生剤の併用がすすめられる。最近では皮疹に対する同抗生剤の予防的効果も報告されており（表 1）、⁷ 今後本邦においても予防投与を行う症例が増えると思われる。また、外出時には長袖の衣服や帽子の着用、日焼け止めの塗布など直射日光にさらされない工夫が必要である。爪囲炎については爪を水平に切る、湾曲部にやすりをかけて薄くするなど爪の切り方にも注意が必要である。テーピングも有効で爪郭皮膚を足底部方向へ引き下げるスパイラルテープ法により疼痛が緩和される。しかし、これらの処置でも改善がみられない場合は EGFR-TKI に伴う皮膚障害の治療に精通した皮膚科医に早めに診ていただく必要があるだろう。EGFR-TKI とは異なるが抗 EGFR 抗体である Panitumumab を対象にした STEPP 試験⁸では予防的皮膚ケアによりグレード 2 以上の皮膚障害の頻度を有意に減少させており、EGFR-TKI に対しても同様の予防的処置の有用性が示唆される。現在、皮膚障害対策としてさまざまなクリニカルパスが作成されているが、一例として九州大学病院で使用中のパスを提示する（図 1）。

口腔粘膜障害

皮膚障害と同様に EGFR-TKI は粘膜障害をおこすことが知られており、中でも口腔粘膜障害は経口摂取や会話にも支障をきたす場合があり QOL 低下の原因となる。その頻度は全グレードで E: 63.1%, A: 88.9%, グレード 3 以上では E: 1%, A: 7.4% であった。口腔粘膜障害のうち頻度の高い障害は口腔粘膜炎症であるが、従来の抗がん剤による口腔粘膜炎症と同様に歯科医の指導に基づく予防的な口腔ケアが必要である。また、義歯の不適合などないか確認しておく。粘膜炎が悪化した場合にはステロイド剤の外用を検討する。従来の抗がん剤治療に伴う口腔粘膜炎症に対してアズレンや半夏瀉心湯による含嗽の有効性が報告されているが、EGFR-TKI に伴う場合

については不明である。

下痢

下痢の発症頻度は G: 34%, E: 81%, A: 100%, グレード 3 以上では G: 0.9%, E: 1%, A: 20.4% となっている。重篤な下痢の頻度は Afatinib で突出して高いが、下痢が原因で治験を中止した例はなく、適切に対応することで治療の継続が可能である。治験実施時の下痢の対処法としては発症早期からのロペラミドの内服がすすめられている。具体的には発症時にただちにロペラミド 4 mg を経口投与し、その後軟便があるたびにロペラミド 2 mg の投与が行われた。下痢は投与開始 1 週間以内に発症することが多いため、特に外来で Afatinib による治療を開始する場合は対処法について十分患者教育を行う必要がある。コントロール不良の場合は休薬、減量を考慮する。

肝臓障害

肝障害については G: 56%, E: 33%, グレード 3 以上では G: 26.3%, E: 4.9% となっている。肝障害は多くの場合一過性であり減量、中断および肝庇護剤の併用により改善するが、EGFR-TKI の再投与で再び増悪することもあり。その場合には他の EGFR-TKI による治療を試みる。

間質性肺炎

Gefitinib は市販後に死亡例を含む急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) が多数報告され、以後 ILD は EGFR-TKI 治療に伴う重篤な有害事象として広く認識されている。その頻度は G: 5.3%, E: 4.9% と同程度であり、市販後調査の結果を含めると発症後の死亡率は両薬剤とも 30~40% と高い。市販後調査の結果からリスク因子として間質性肺疾患の合併、PS2 以上の全身状態不良例、有喫煙歴などが示されており、リスク評価を行った上で治療の可否を決める。また、ILD の発症は治療開始後 4 週間以内の症例が比較的多いため、EGFR-TKI の投薬初期には慎重な観察が必要である。ILD の治療としては他の薬剤性肺炎と同様にただちに原因薬剤である EGFR-TKI を中止する。また、EGFR-TKI に伴う ILD はしばしば急速に進行し致命的となるため早急なステロイド治療が必

図1. EGFR-TKIに伴う皮膚障害に対する臨床パスの1例.

要である (Prednisolone 0.5~1.0 mg/kg/日、重症例では最初に Methylprednisolone 500~1000 mg/日 × 2~3 日間投与し、維持量として Prednisolone 0.5~1.0 mg/kg/日を投与する)。

2) ALK 阻害剤

Crizotinib の有害事象については進行期の ALK 融合遺伝子陽性肺がんを対象に 2 次治療として Crizotinib が投与された PROFILE1007 試験⁹のアジア人サブセットの結果、¹⁰ Alectinib については本邦で実施された AF-001JP 試験¹¹の結果を基に記載する。Crizotinib については全グレード有害事象として頻度の高い順に下痢

(70%)、視覚障害 (68%)、嘔気 (66%)、嘔吐 (62%)、便秘 (48%)、ALT 増加 (44%)、食思不振 (41%)、倦怠感 (39%) と続く。しかし、これらの副作用は比較的軽症であることが多く、グレード 3 以上の副作用としては ALT 増加 (18%)、好中球減少 (13%)、AST 増加 (10%) と肝機能障害が目立つ。一方、Alectinib については全グレードでは臨床検査値異常を除けば味覚異常 (30%)、皮疹 (26%)、便秘 (24%)、口内炎 (15%)、嘔気 (13%) となっている。グレード 3 以上の副作用は好中球減少 (4%)、CPK 増加 (4%)、ALT 増加 (2%)、皮疹 (2%) 等で全般的に軽度である。以下に副作用に対する対応と注意点について述べる。

視覚障害

軽症であり生活にも支障のない場合がほとんどである。治療開始後1～2週間の間に発現し、自覚症状として目がかすむ、ものが見えにくい、光がちかちかする、残像がみえるなどの訴えが多い。網膜剥離の初期症状との鑑別が困難なため、症状が持続する場合は眼科医の診察を要する。投薬の減量や中断により改善するが、日常生活では車の運転を避けるなどの注意が必要である。

嘔気、嘔吐

軽症であっても服用のたびにおこるため治療継続の支障となっていることが多い。メトクロプラミド等の制吐剤を併用し、抑制できない場合はセロトニン受容体拮抗剤の使用も検討する。服薬の時間帯についても工夫が必要で、夕食後の服薬分を眠前に服薬することで嘔気を自覚せずにすむこともある。また、一部の患者では食道炎や食道潰瘍の合併が知られており、食物嚥下時の疼痛や嚥下困難等の訴えがある場合は内視鏡による確認が必要である。

肝臓機能障害

症状は非特異的であるため定期的な血液検査での確認が必要である。AST、ALTの増加が認められた場合の対応として、ザーコリ適正使用ガイドを参考に治療継続の可否を決める。具体的にはグレード2以上のAST、ALT増加（施設上限値の3倍より高い状態）が認められた場合は、さらにビリルビン値を確認しグレード2以上に増加（施設上限値の1.5倍より高い状態）している場合は投薬を中止する。ビリルビン値がグレード1以下であればAST、ALTの増加の程度により継続投与もしくは回復を待って減量再投与となる。肝機能不全による死亡例の報告もあるため慎重に対応する。

間質性肺炎

頻度は低いがやはり治療に起因したILDが報告されており、初期症状である息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の症状に注意しておく。リスク因子としてはEGFR-TKI投与の場合と同様に間質性肺炎の合併、高齢者、呼吸機能低下例、腎機能障害、抗腫瘍薬の多剤併用例などがあげられている。

腎のう胞

Crizotinibに比較的特徴的な副作用として腎のう胞の発生が知られている。腎炎を合併して腰背部痛を訴えることもあるため、CT検査では胸部だけでなく両側の腎臓の評価も合わせて行う。

本論文内容に関連する著者の利益相反：高山浩一〔企業等の顧問職〕一般社団法人九州臨床研究支援センター〔講演料な

ど〕中外製薬（株）、ファイザー（株）〔委受託研究（治験等）〕中外製薬（株）

REFERENCES

1. 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.
2. Goto K, Nishio M, Yamamoto N, Chikamori K, Hida T, Maemondo M, et al. A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2013;82:109-114.
3. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327-3334.
4. ジオトリフ錠 医薬品インタビューフォーム. 2014年4月改訂第2版.
5. Nakahara T, Moroi Y, Takayama K, Itoh E, Kido-Nakahara M, Nakanishi Y, et al. Changes in sebum levels and the development of acneiform rash in patients with non-small cell lung cancer after treatment with EGFR inhibitors. *Onco Targets Ther*. 2015;8:259-263.
6. Nakagawa K, Kudoh S, Ohe Y, Johkoh T, Ando M, Yamazaki N, et al. Postmarketing surveillance study of erlotinib in Japanese patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): an interim analysis of 3488 patients (POLARSTAR). *J Thorac Oncol*. 2012;7:1296-1303.
7. Melosky BL, Anderson H, Burkes RL, Chu QS, Hao D, Ho V, et al. Pan-Canadian rash trial with EGFR inhibitors. *J Clin Oncol*. 2014;32 (Suppl):abstr 8013.
8. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1351-1357.
9. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-2394.
10. Nakagawa K, Tamura T, Hida T, Satouchi M, Takahashi T, Wilner KD, et al. Crizotinib vs. Pemetrexed on Docetaxel in Japanese Patients with Advanced ALKt NSCLC: Subanalysis of PROFILE 1007. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2013:Abstract No. PLS-4.
11. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-598.