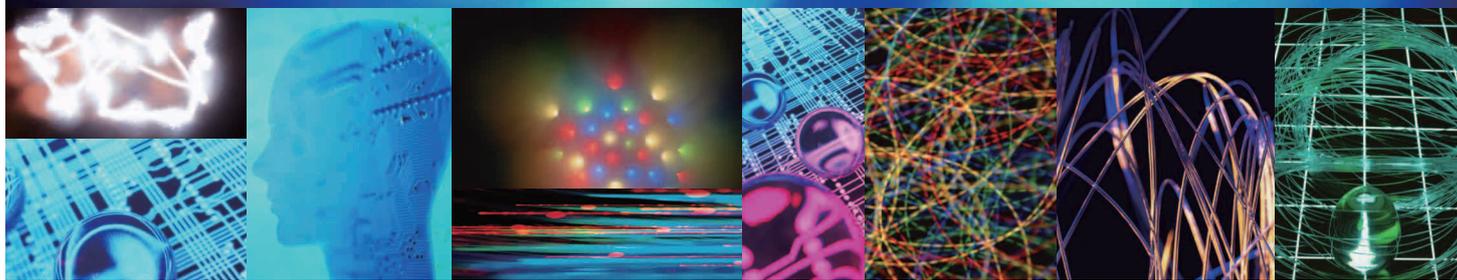


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 18

2021年1月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

症例報告

オシメルチニブによる多形紅斑重症型が生じた非小細胞肺癌患者

中野 恵理子^{1,2}, 藤宮 龍祥^{1,2}, 武井 華子³, 中田 土起丈³, 藤嶋 彬⁴

鹿間 裕介⁴, 田中 広紀^{1,2}, 渡邊 徹^{1,2}, 佐々木 忠徳^{1,5} 1

1 昭和大学薬学部病院薬剤学講座 2 昭和大学藤が丘病院薬剤部
3 昭和大学藤が丘病院皮膚科 4 昭和大学藤が丘病院呼吸器内科
5 昭和大学病院薬剤部

総 説

薬剤師が考える免疫関連有害事象 (irAE) マネジメント

藤堂 真紀 8

埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

シリーズ

新規抗がん薬紹介 No. 4

抗HER2抗体トポイソメラーゼI阻害剤複合体 トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) (エンハーツ[®] 点滴静注用 100 mg)

谷口 真也, 荒井 綾子, 黒木 大介 14

第一三共株式会社メディカルアフェアーズ本部オンコロジーメディカルサイエンス部



オシメルチニブによる多形紅斑重症型が生じた非小細胞肺癌患者

中野恵理子^{1,2,†}, 藤宮龍祥^{1,2}, 武井華子³, 中田土起丈³, 藤嶋 彬⁴
鹿間裕介⁴, 田中広紀^{1,2}, 渡邊 徹^{1,2}, 佐々木忠徳^{1,5}

Eriko Nakano^{1,2,†}, Tatsuhiro Fujimiya^{1,2}, Hanako Takei³, Tokio Nakada³, Akira Fujishima⁴
Yusuke Shikama⁴, Hironori Tanaka^{1,2}, Toru Watanabe^{1,2}, Tadanori Sasaki^{1,5}

Erythema Multiforme Major Induced by Osimertinib in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer

Abstract

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a potentially fatal condition. Prior to SJS, the formation of erythema multiforme major (EM major) often occurs. In adults, EM major are often caused by pharmaceutical products. We encountered a case of EM major after osimertinib treatment. Osimertinib (80 mg per day) was administered as first-line therapy to a woman in her 70s with stage IVB EGFR mutation-positive (L858R) non-small cell lung cancer. The patient developed lip swelling on day 9, and small erythematous lesions on day 26. We suspected EM major on the basis of morphology on day 40. Therefore, osimertinib was discontinued on the same day, prednisolone (PSL) and antihistamine were started, and topical steroid was administered. Subsequently, PSL dosage was gradually decreased by 10 mg and treatment was completed on day 64. We confirmed epithelialization, and the patient left the hospital on day 85. As no new medicine was administered for the disorder, a side effect of osimertinib was strongly doubted. Dermatopathy is a frequent side effect of EGFR-TKIs. However, the mechanism of the onset of EM major and SJS by EGFR-TKI is unknown. It should be understood that there is a possibility of serious dermatopathy, and it is important that this is explained to a patient. In addition to monitoring for skin disorders that may occur early on, it is necessary to monitor for serious skin disorders for 1 month–2 months.

Key words

erythema multiforme major, severe drug eruptions, osimertinib, non-small cell lung cancer, case report

要旨和訳

ステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS) は致死的になりうる重篤な皮膚疾患であり多形紅斑重症型 (EM major) はその前段階と位置付けられている。いずれも成人では医薬品が原因で発症する例が多い。今回オシメルチニブ投与後に EM major を発症した症例を経験した。EGFR 変異陽性非小細胞肺癌の患者にオシメルチニブが開始された。day 9 に口唇の腫脹、day 26 には小紅斑の多発を認め、day 40 に重篤な皮膚障害を認めた。初診時 SJS も疑われたが臨床・病理組織学的所見より最終的に EM major と診断された。オシメルチニブの投与中止、ステロイド薬の全身投与や外用薬の使用などで改善し day 85 に退院した。オシメルチニブによる皮膚障害が生じる可能性を患者に説明し、早期より生じる皮膚障害に加えて 1~2 ヶ月は重篤な皮膚障害もモニタリングする必要がある。

キーワード 多形紅斑重症型, 重篤な皮膚障害, オシメルチニブ, 非小細胞肺癌, 症例報告

[受付: 2020年6月22日 受理: 2020年9月4日]

- 1 昭和大学薬学部病院薬剤学講座 Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University
- 2 昭和大学藤が丘病院薬剤部 Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital
- 3 昭和大学藤が丘病院皮膚科 Department of Dermatology, Showa University Fujigaoka Hospital
- 4 昭和大学藤が丘病院呼吸器内科 Department of Respiriology Showa University Fujigaoka Hospital
- 5 昭和大学病院薬剤部 Department of Pharmacy, Showa University Hospital

† Corresponding author

緒言

多形紅斑 (erythema multiforme: EM)、スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) は同一の spectrum 上にある病態と考えられている。このうち SJS、TEN は重症であり、多臓器を障害して生命を脅かす危険性がある^{1,2)}。いずれも成人の場合は医薬品を原因として発症する 경우가多く、医薬品による SJS の発症頻度は人口100万人あたり年間1~6人とされている²⁾。他方、EMには粘膜病変を伴う重症型が存在し、EM major と称されている³⁾。実際の臨床では EM major と SJS の鑑別が難しい例も少なくない¹⁻³⁾。

オシメルチニブは第3世代の上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) であり、他の EGFR-TKI に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌に対して使用される⁴⁾。また、オシメルチニブは EGFR 遺伝子変異が確認された患者に1次治療から使用可能であり⁵⁾、肺癌診療ガイドラインで第1選択薬として推奨されている⁶⁾。ただし、他の EGFR-TKI による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では EGFR T790M 変異の確認が必要である。オシメルチニブの主な副作用は、皮膚障害 (発疹・ざ瘡、皮膚乾燥、爪囲炎など)、下痢、口内炎、QT 間隔延長、肝機能障害、間質性肺炎などである⁷⁾。2019年9月24日、添付文書の改訂で重大な副作用として TEN、SJS および EM が追記され、重篤な皮膚障害について注意喚起された⁸⁾。

オシメルチニブによる重篤な皮膚障害の文献報告は国外で2例のみ報告されている^{9,10)}。いずれも T790M 変異陽性の肺癌患者における TEN、SJS である。重篤な皮膚障害の経過を詳細に記した症例報告は少なく、EM major の症例報告は見当たらなかった。これらは重篤な皮膚障害であるため、早期発見・治療が重要である。一方、EGFR-TKI は開始後1週間程度でざ瘡様皮疹などを認めるため、重篤な皮膚障害を見逃さないようにモニタリングする必要がある。今回、EGFR 変異陽性 (L858R) 非小細胞肺癌の患者に対し、1次治療としてオシメルチニブの開始後 day 40 に EM major を発症した症例を経験した。

症例

患者：74歳、女性、身長162.5 cm、体重32.7 kg
既往歴：特記事項なし

副作用・アレルギー歴：特記事項なし

併用薬：特記事項なし

現病歴：入院半年前より体調不良、体重減少、食欲低下を認め、1週間前より血痰が出現した。立位時のめまい、嘔気、歩行困難を主訴に救急外来を受診し、同日入院した。第1病日 (初回の入院日) のバイタルサインは、血圧129/107 mmHg、呼吸数99 bpm、SpO2 95% (room air)、体温36.7°Cであり、ECOG Performance Status (PS) は2-3であった。入院時の胸部CTでは肺に多発する結節があり、左肺下葉に5.6 cm 大の腫瘤、右肺上葉と左上葉に3 cm ほどの腫瘤から多発肺内転移を認め、さらに縦隔リンパ節転移、両側副腎転移、上行結腸の腫瘤を認めた。頭部CTでは右小脳半球の出血、右前頭葉皮質下の腫瘤性病変、左前頭葉の腫瘤、MRI では ring enhance より多発脳転移を認めた。骨シンチグラフィでは骨転移を認めなかった。気管支鏡検査による病理組織診断で adenocarcinoma、EGFR 変異陽性 (L858R)、ALK 転座陰性、ROS1 転座陰性、PD-L1 TPS<1% と判り、Stage IVB (cT4N3M1) と診断された。第28病日、低Na血症に対して塩化ナトリウム3 g/日が処方された。第31病日 (day 1)、オシメルチニブ80 mg/日が開始された。この時点でPSは4まで悪化していた。PS低下を考慮してゲフィチニブも検討されたが、大きい錠剤を内服したくないと患者が強く希望したため、オシメルチニブが選択された。オシメルチニブ開始後1週間は全身状態の著変なく経過した。入院中の薬歴と経過を図1に示す。

臨床経過：オシメルチニブ開始後 day 9 より口唇に腫脹を認め、オシメルチニブによるアレルギー反応を疑ってピラスチン20 mg/日、ジメチルイソプロピルアズレン軟膏0.033% が処方された。薬剤師の面談時、他に呼吸器症状などのアレルギー症状は認めず、発症時期などを踏まえてオシメルチニブによる皮膚障害と考え、day 11 にヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏0.1% への変更を提案した。ステロイド外用薬とピラスチンで症状は改善したため、ピラスチンは継続した。この時点では口腔内の粘膜病変、体幹・四肢の湿疹、発熱などは認めず、皮膚障害 grade 1 と評価してオシメルチニブの継続は妥当であると考えた。ACTH 269.0 pg/mL、コルチゾール19.4 µg/dL、ADH 2.3 pg/mL となり、バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) と診断され、day 13 よりヒドロコルチゾン15 mg/日が開始された。ヒドロコルチゾン開始後より食事摂取量が増加し、離床時間も増加した。day 26 には小紅斑の多発を認め、day 29 (退院前日) に胸部の皮疹 grade 1 を認めたため、バタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏0.05% が処方され、day 30 に退院した。day 37 にめまいと全身倦怠感の増悪を認め、day 40 に歩行困難

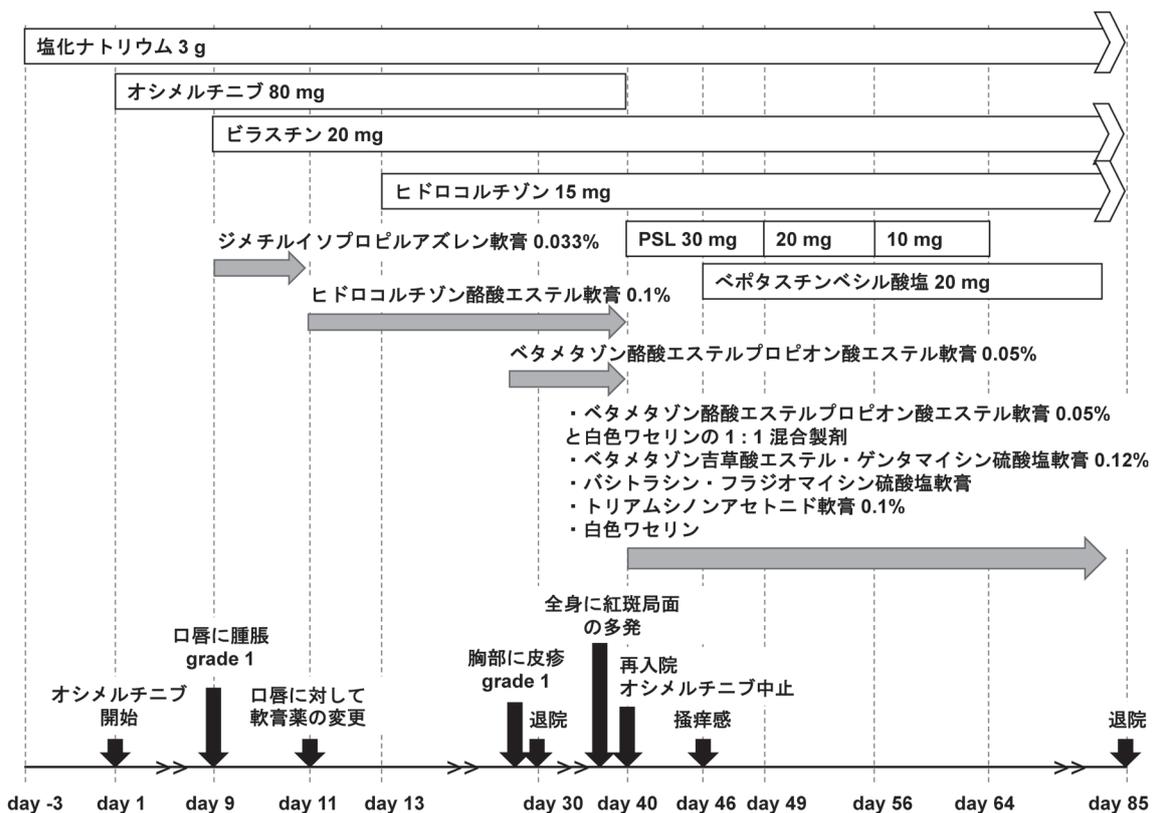


図 1 投与薬剤の推移

表 1 オシメルチニブ開始前後の血液検査

血液学的検査	単位	day -1	day 7	day 14	day 22	day 26	day 40	day 81
白血球数	/ μ L	10560	8850	5890	6470	6010	5030	11780
顆粒球数	/ μ L	8765	7523	5596	5111	4808	3466	10249
リンパ球数	/ μ L	739	708	177	841	889	1071	1296
アルブミン	g/dL	2.6	2.4	2.4	2.1	2.1	2.5	2
尿素窒素	mg/dL	12.2	12.3	13.2	7.7	9.6	19.8	11.9
血小板数	$\times 10^{-4}$ / μ L	51.7	34.8	38	38.7	33.7	29.3	56.4
Scr	mg/dL	0.42	0.45	0.49	0.41	0.77	0.7	0.43
Na	mEq/L	133	130	131	132	134	136	128
Cl	mEq/L	98	95	93	96	98	99	91
K	mEq/L	3.9	4.2	3.4	3.1	3.2	3.6	3.6
Ca	mg/dL	8.5	8.2	8.1	7.8	7.9	8.3	8.2
T-Bil	mg/dL	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
AST	U/L	9	11	9	8	8	10	8
ALT	U/L	5	5	5	5	4	4	5
LDH	U/L	107	108	131	113	130	163	118
CRP	mg/dL	2.81	3.19	1.91	0.77	0.77	0.7	9.67

Scr: serum creatinine, T-Bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactic dehydrogenase, CRP: carbohydrate reactive protein

となり、重篤な皮膚障害を認めて緊急入院した。重篤な皮膚障害の原因としてオシメルチニブが疑われ、day 40で投与中止となった。オシメルチニブ開始前後の血液検査の推移を表1に示す。

皮膚所見では、上下口唇に痂皮付着し、前額部、頸部にコイン大の表皮剥離を認めた。四肢には伸側優位に暗紅色の紅斑が多発し、両膝蓋部ではびらん

を伴っていた。他に臀部にもびらんを認めた。これらの臨床症状より grade 3のEM majorと診断され、同日 (day 40) より、プレドニゾロン (PSL) 30 mg/日 (1 mg/kg/日)、体幹四肢紅斑にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 0.05%と白色ワセリンの1:1混合製剤、顔首紅斑にベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏

A 顔面



day 47

B 腕



C 下肢



D 背中



day 46



day 67

図2 入院後の皮膚所見

A-C, day 47 の皮膚所見を示す。口唇、びらん部にヒリつきを伴う炎症、四肢のびらんを認めた。紅斑は紅褐色～褐色調に褪色した。D, 時間経過に伴い上皮化した所見を示す。肩～上背部の上皮化が認められた。

0.12%、びらん部にバシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏、口唇にトリアムシノンアセトニド軟膏 0.1%、全身に白色ワセリンを開始された。また、day 46 より掻痒感に対してベポタスチンベシル酸塩 20 mg/日を開始された。day 47 の皮膚所見を図2A-C に示す。口唇、びらん部にヒリつきを伴う炎症、四肢のびらん残存を認めたが、紅斑は紅褐色～褐色調に褪色した。体幹の上皮化が認められ、day 49 より PSL 20 mg/日、day 56 より PSL 10 mg/日に減量された。day 58 には胸部、顔面はほぼ完全に上皮化し、四肢のびらんのみとなった。全身の上皮化を認め、day 64 に PSL は投与終了となった。day 67 の背部の皮膚所見を図2D に示す。肩～上背部の上皮化が認められた。全身症状が改善したため、day 85 に退院した。オシメルチニブ投与後に CEA 減少、胸部 Xp 上の腫瘍縮小を認めたが、オシメルチニブは再投与されず、本人と家族の希望で Best Supportive Care (BSC) の方針となった。

day 43 にオシメルチニブの薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) が実施され、最大 S.I 1.3 で陰性を示した。一方、day 40 に皮膚生検した病理組織診断では、表皮は角化細胞の壊死を伴って剥離、真皮上層に血管周囲性にリンパ球や形質細胞の炎症細胞浸潤がみられた。臨床的にびらんが多発し、病理組織学的に壊死性変化

が認められたことより SJS が強く疑われたが、診断の必修項目である発熱を認めなかったため、最終的に EM major と診断された。

考察

本症例では、オシメルチニブによる EM major を認めた。day 9 に皮膚障害 grade 1 を認めた後、day 40 に EM major を発症した。オシメルチニブは投与中止となり、ステロイド薬の全身投与および外用薬の使用などで EM major は改善した。

今回、EM major を認めた症例について原因として薬剤性を疑った。EM の原因としては、薬剤以外にマイコプラズマ、ヘルペスウイルスなどの感染症が知られているが、本症例では臨床的に小水疱や呼吸器症状の出現は認められず、胸部 X 線写真でも異常所見は認められなかった。そのため、ウイルス抗体価等を測定しなかった。また、疫学的に成人の SJS は小児とは異なり、薬剤による症例が圧倒的に多いため¹¹⁾、本症例の EM major は薬剤性であることを強く疑った。次に、オシメルチニブの Naranjo 有害事象因果関係判定スケール^{12, 13)} は7点であり (表2)、オシメルチニブが原因である可能性は高いと考えた。しかし、オシメルチニブの DLST は陰性

表2 Naranjo 有害事象因果関係判定スケール^{12, 13)}による点数評価

No.	Naranjo tool questions	Yes	No	Do Not Know	Score
Q1	Are there previous conclusive reports on this reaction ?	+1	0	0	+1
Q2	Did the adverse event appear after the suspected drug was administered ?	+2	-1	0	+2
Q3	Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered ?	+1	0	0	+1
Q4	Did the adverse reaction reappear after the drug was readministered ?	+2	-1	0	0
Q5	Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction ?	-1	+2	0	+2
Q6	Did the reaction reappear when a placebo was given ?	-1	+1	0	0
Q7	Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic ?	+1	0	0	0
Q8	Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased ?	+1	0	0	0
Q9	Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure ?	+1	0	0	0
Q10	Was the adverse event confirmed by any objective evidence ?	+1	0	0	+1
Total Score					7

Interpretation of Total Score

9<: Definite. 5-8: Probable. 1-4: Possible. <0: Unlikely.

であった。ガイドラインでは高用量のステロイドを使用していると偽陰性となる可能性があると記載されており¹⁾、本症例はPSL投与中にDLSTを実施したため、偽陰性であった可能性がある。症状改善後のDLST再検、パッチテストはいずれも施行しなかった。DLST、パッチテストによる原因薬剤の検索は参考程度であり¹⁾、陰性という結果でオシメルチニブを除外できないと考えた。また、ピラスチンについては市販直後調査でEM 1例、後に非重篤例に訂正されたSJS 1例が報告されているが^{14, 15)}、発症頻度が非常に稀であること、瘙癢に対する臨床効果を考慮してピラスチンは投与継続した。以上より、EM majorの原因はオシメルチニブと推測した。過去の報告を見る限りEGFR-TKIによる重篤な皮膚障害は稀であり、オシメルチニブによるEM majorは文献報告されていない。一方、オシメルチニブによるSJS/TENは2例^{9, 10)}、アファチニブによるSJS/TENは4例¹⁶⁻¹⁹⁾報告されている。また、国内外の製造販売後(2019年6月28日時点)において、TEN 2例、SJS 6例、多形紅斑3例が報告されており、このうち因果関係が否定できない症例は、TEN 1例、SJS 3例、多形紅斑3例とされている²⁰⁾。国内ではオシメルチニブの「使用上の注意」の改訂²¹⁾で8例(SJS 5例、EM 3例)報告されているが、こちらは因果関係の詳細が不明である。本症例と既報告^{9, 10, 22)}の違いについて比較する。TENの症例⁹⁾では他の内服薬はなく、臨床症状と病歴などからTENと診断されているが、全身状態を考慮して皮膚生検されていない。また、DLST、パッチテスト

については記載がない。海外のSJSの症例¹⁰⁾では病理組織診断に加え、SJSが治癒した2ヶ月後のパッチテストは陰性、リンパ球幼若化反応(lymphocyte transformation test: LLT)は陽性であった。国内のSJSの症例²²⁾では病理所見で中毒疹としても矛盾しないと診断されているが、DLSTは陰性であった。本症例のEMは、臨床所見よりEM major、病理組織診断の結果よりEM major~SJSと診断されている。DLSTは陰性ではあるが被疑薬が限定されているため、オシメルチニブによるEM majorと診断できたと考える。一方、重篤な多形紅斑であるEM majorとSJSは鑑別が必要とされている。SJSの診断基準は、①皮膚粘膜移行部(眼、口唇、外陰部など)の広範囲で重篤な粘膜病変(出血・血痂を伴うびらんなど)がみられる、②皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる、③発熱がある、④病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める、⑤EM majorを除外できる、以上の主要所見5項目を全て満たす場合とされる¹⁾。本症例では表皮のびらん・水疱、病理組織学的な表皮の壊死変化を認めたが、発熱および口唇以外の粘膜病変は認められなかった。したがって診断はEM majorとなるが、びらんが多発していた臨床所見、壊死性変化を認めた病理組織学的所見からはSJSに近い病態であったと考える。

本症例ではday 9に皮膚障害 grade 1を認めた後、day 40にEM majorを発症した。皮膚障害はEGFR-TKIの代表的な副作用であり、頻度が高い。

FLAURA 試験におけるオシメルチニブ群のざ瘡・発疹は全 grade で58%、grade 3は1%、ゲフィチニブ・エルロチニブ群の全 grade は78%、grade 3は7%である²³⁾。EGFR-TKIによる皮膚障害のほとんどは grade 1~2であり、保湿薬、ステロイド外用薬などによる対症療法で治療継続できることが多い。本症例では day 9に皮膚障害を認めており、grade 1と判断して外用薬で対応可能であった。day 40には重篤な皮膚障害と診断されたが、day30(退院日)から day39(再入院前日)の間で EM major~SJSを疑う所見は確認できなかった。患者は day 37(入院3日前)にめまいと全身倦怠感の増悪を訴え、day 40に予約外受診して重篤な皮膚障害を認めた。EGFR-TKIによる皮膚障害は、皮膚・皮膚付属器のEGFR発現を阻害することで正常細胞の増殖・分化を抑制して生じると考えられている²⁴⁾。一方、EGFR-TKIによる EM major、SJS/TENの発症機序は不明である。EGFR-TKIによる皮膚障害は14日以内に出現することが多いが²⁵⁾、grade 3以上の皮膚障害が出現する日の中央値は22.5日(2~335日)である²⁶⁾。さらに、医薬品によるSJS/TEN発症までの期間は2~3週間が多く、8週間後に発症する医薬品も報告されている²⁷⁾。文献報告^{9,10)}と比べると、本症例の発症時期は day 40と比較的遅い。TENの症例⁹⁾はオシメルチニブ投与後 day 22で発症、海外のSJSの症例¹⁰⁾は day 23に発症している。また、国内のSJSの症例²²⁾では day 32に手指爪囲疹を認め、day 42に顔面から頸部に搔痒感を伴う皮疹が出現し、day 45でオシメルチニブを投与終了としている。これら3例^{9,10,22)}と本症例が示唆することは、EGFR-TKI開始後の軽症な皮膚障害と比較して、EM major、SJS/TENなどの重篤な皮膚障害では1~2ヶ月程度のモニタリングが必要な点である。オシメルチニブによる重篤な皮膚障害は稀な副作用ではあるが、患者に十分説明し、早期発見に繋げることが重要である。なお、SIADHの治療目的で処方されたヒドロコルチゾンがEM majorに伴う発熱を軽減、発症時期を遅延、および重症化を軽減していた可能性は否定できないが、どの程度影響していたかは不明である。

本症例ではEM major発症後にオシメルチニブを中止している。投与中止6日後(day 46)に上皮化しているため、被疑薬(オシメルチニブ)の中止は有効であった。また、ステロイド薬の全身投与、外用薬の使用なども有効であったと考える。これらはガイドライン上で推奨される対症療法であり¹⁾、重篤な皮膚障害の診断後、速やかに対症療法を実施することで重症化を防ぐことができた可能性がある。既報告^{9,10,22)}においては、TENの症例⁹⁾は発症後にオシメルチニブが投与中止となり、ステロイド薬、免疫グロブリンおよび抗菌薬の静脈内投与など

で改善している。海外のSJSの症例¹⁰⁾はオシメルチニブの投与中止、ステロイド薬の静脈投与内などで改善している。国内のSJSの症例²²⁾も上記同様にステロイド薬、免疫グロブリンなどで改善しており、いずれも有効な治療だと考える。一方、本症例はEGFR-TKIの治療歴がない患者であるのに対し、文献報告の症例はいずれもT790M変異陽性患者であり、前治療歴がある。EGFR-TKIによる重篤な多形紅斑の発症機序は明らかではないが、アファチニブによるSJS発症後にゲフィチニブに切り替えて治療継続可能となった症例が報告されており¹⁶⁾、EGFR-TKIの治療歴がない場合は他のEGFR-TKIへの変更は選択肢のひとつかもしれない。しかしながら、オシメルチニブによる重篤な皮膚障害の発症後に他のEGFR-TKIへ変更した文献報告は見当たらなかった。本症例に対してオシメルチニブは有効であったが、BSC方針となったため、他のEGFR-TKIに切り替えることはなかった。

結語

本症例では、オシメルチニブによるEM majorを認めた。day 9に皮膚障害 grade 1を認めた後、day 40でEM majorを発症した。発症後はオシメルチニブの投与中止、ステロイド薬の全身投与および外用薬の使用でEM majorは改善した。オシメルチニブは第3世代のEGFR-TKIとして、T790M陽性の非小細胞肺癌における2次治療で承認されたが、2018年より1次治療として適応拡大されて使用頻度は増加している。今後、臨床試験では確認されなかった副作用に出会う可能性があり、本症例の報告は重篤な皮膚障害を早期発見・対応するうえで重要な報告である。EGFR-TKIの使用に際し、重篤な皮膚障害が生じうる可能性を患者に説明し、早期発見に努めることが重要である。

倫理的配慮

本症例報告は、昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会の承認を得ている(受付番号:F2019C87)。

利益相反

すべての著者は開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 日本皮膚科学会, 重症多形滲出性紅斑ステイア・ヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症

- 診療ガイドライン, 日本皮膚科学会雑誌, 2016, 126(9): 1637–1685.
- 2) 厚生労働省, スティーヴンス・ジョンソン症候群, 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 平成29年6月改定 (<https://www.pmda.go.jp/files/000218908.pdf>, 2020年4月8日アクセス)
 - 3) 厚生労働省, 多形紅斑, 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 平成30年6月 (<https://www.pmda.go.jp/files/000224779.pdf>, 2020年4月8日アクセス)
 - 4) Mok TS, et al.: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, *N Engl J Med* 2017; 376(7): 629–640.
 - 5) Soria JC, et al.: Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–125.
 - 6) 日本肺癌学会, 肺癌診療ガイドライン2019年版 (https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3, 2020年3月31日アクセス)
 - 7) タグリッソ®添付文書, アストラゼネカ株式会社, 2019年12月改訂(第2版)
 - 8) 厚生労働省, 「使用上の注意」の改訂について, 薬生安発0924第1号, 令和元年9月24日, (<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000549948.pdf>, 2020年4月8日アクセス)
 - 9) Wang J, et al.: A case report of toxic epidermal necrolysis associated with AZD-9291, *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 2163–2167.
 - 10) Lin YT, et al.: Osimertinib-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer, *Lung Cancer* 2019; 129: 110–111.
 - 11) 相原道子, 他: 小児のStevens-Johnson症候群—成人例との比較検討, 日皮会誌. 2005; 115 (2): 135–143.
 - 12) Gallagher RM, et al.: Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool, *PLoS One* 2011; 6(12): e28096.
 - 13) Naranjo CA, et al.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239–245.
 - 14) ビラノア®錠20mg「市販直後調査」副作用収集状況の最終結果報告, 大鵬薬品工業株式会社, 2017年6月12日, (<https://www.taiho.co.jp/medical/safety/files/pdf/54152a1746fce5bf3e1c125d61d879df.pdf>, 2020年8月2日アクセス)
 - 15) ビラノア®添付文書, 大鵬薬品工業株式会社, 2019年12月改訂(第3版)
 - 16) Otsuka T, et al.: Successful treatment with gefitinib after Stevens-Johnson syndrome associated with afatinib therapy in a patient with adenocarcinoma of the lung, *Int Cancer Conf J*. 2016; 6(1): 38–41.
 - 17) Nühren VP, et al.: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap in a NSCLC patient treated with afatinib, *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(2): 199–201.
 - 18) Honda Y, et al.: Stevens-Johnson syndrome-like erosive dermatitis possibly related to afatinib, *Eur J Dermatol* 2016; 26(4): 413–414.
 - 19) Doesch J, et al.: Afatinib-associated Stevens-Johnson syndrome in an EGFR-mutated lung cancer patient, *Lung Cancer* 2016; 95: 35–38.
 - 20) タグリッソ錠40mg, タグリッソ錠80mgに係る医薬品リスク管理計画, アストラゼネカ株式会社, 令和元年12月18日, (https://www.pmda.go.jp/RMP/www/670227/354d8732-88eb-44d1-aeac-75ccee31362d/670227_4291045F1027_004RMP.pdf, 2020年8月2日アクセス)
 - 21) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, オシメルチニブメシル酸塩の「使用上の注意」の改訂について, 2019年9月24日, (<https://www.pmda.go.jp/files/000231567.pdf>, 2020年4月8日アクセス)
 - 22) 厚生労働省, 別添2「根拠症例」, 薬生安発0924第1号, 令和元年9月24日, (<https://www.info.pmda.go.jp/shourei/pmdsi367/02.pdf>, 2020年8月2日アクセス)
 - 23) Ramalingam SS, et al.: Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC, *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41–50.
 - 24) Lacouture ME: Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors, *Nat Rev Cancer* 2006; 6(10): 803–812.
 - 25) Kato T, et al.: Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3, *Cancer Sci* 2015; 106(9): 1202–1211.
 - 26) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, オシメルチニブメシル酸塩の使用成績調査 最終報告 結果報告, 2019年2月28日, (<https://www.pmda.go.jp/files/000228398.pdf>, 2020年5月29日アクセス)
 - 27) Mockenhaupt M, et al.: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study, *J Invest Dermatol* 2008; 128(1): 35–44.

薬剤師が考える免疫関連有害事象 (irAE) マネジメント

藤堂真紀

[POINT]

- ・ irAE に薬剤師はどう対応するか
- ・ irAE 発生後の管理
- ・ 複合免疫療法への対応

irAE に薬剤師はどう対応するか

免疫チェックポイント阻害薬が様々ながん種に適応となり、もはや、がん薬物療法の主流であると言っても過言ではない。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) の発症は一定の頻度で認められ、発症を契機に、日常生活動作の低下を来したり、重症例では死亡に至ったりする場合もある。一方で、irAE は、抗腫瘍効果と併存するようにして発生することが知られており、免疫チェックポイント阻害薬により長期生存を得る可能性を有する症例の治療を継続するという意味でも、irAE マネジメントは重要である。irAE マネジメントにおける薬剤師の役割については、米国の薬剤師の総説¹⁾をもとに薬剤師の役割の概要を図1にまとめた。ここに示すように、irAE マネジメントにおける役割は、「予防する」「予測する」「確認する」「治療する」「観察する」のサイクルを繰り返していき、さらに最近では、地域の薬剤師、その他の医療者との連携も求められている。薬剤師による患者教育と irAE の早期対応の報告^{2,3)}より、薬剤師の存在とその薬学的介入はニーズが増していると考えられる。免疫チェックポイント阻害薬の irAE マネジメントについて、国内でガイドライン⁴⁾が発出されているが、これまでの報告⁵⁾から、irAE には、おおよそ、多様性 (全身のあらゆる臓器に様々な機序で発生⁵⁾)、多発性 (複数の臓器に同時、

異時性に発症^{6,7)})、相関性 (抗腫瘍効果、自己免疫性疾患既往、irAE 既往歴などとの関連性、悪性黒色腫における白斑、腸炎、皮膚障害⁸⁾)、持続性 (投与終了後治療効果が維持される一方で、irAE が発生することもある⁹⁾)、独自性 (irAE は通常の病態や臨床症状と一致しない点が多い^{7,10,11)}) の5つの免疫学的プロファイルがあると考えられている。このように、irAE マネジメントを行う上では、irAE のメカニズムやその特徴をまず知ることが重要である。そして、irAE は、発症予測は困難であるが、患者の既往歴、合併症、治療歴を問診し、投与前の患者の症状について確認しておくことが望まれる。投与前から、投与後にかけて、どんな症状がどのように変化したかをモニタリング、フォローアップできるとよい。必要な検査項目を含めた検査の実施が適切になされているか、確認することも重要である。

そして、患者および患者をとりまく全ての家族、介護者に対して、適切な教育を実践していくことである。免疫チェックポイント阻害薬治療では、患者自身が症状の変化に気がつき、医療者に発信できるようにすることが重要である。免疫チェックポイント阻害薬治療は、抗がん薬治療ということで、脱毛や悪心が必ず起こりうるもの、と治療前から思い込んでいる患者も少なくない。これにより、治療を拒否する患者もいるため、適切な治療の説明がなされる必要が出てくる。irAE を発症しなかった患者群



Patrick Medina, et al. Journal of Pharmacy Practice, 33(3): 338-349, 2020.改変

図1 irAE マネジメントにおける薬剤師の役割

に比べ、irAEを発症した患者群の方が予後がよいとする主旨の後方視的研究の結果が報告されているため、免疫チェックポイント阻害薬治療の抗腫瘍効果を最大限引き出すため、irAEをただ恐れるだけでなく、irAEが発生しても、患者が前向きに乗り越えていくことができるようチームで支援していくことが望まれる。

免疫チェックポイント阻害薬治療は、抗がん薬治療といっても、殺細胞性抗がん薬や分子標的薬の治療とは異なり、免疫関連有害事象は、そもそも発生の作用機序が異なり、病態の把握や症状の評価については、ますます幅広い知識が求められるようになってきた。多角的なアセスメントが必要である。

irAEには、速やかに治療を休止して対応を開始すべき場合がある一方で、適切に対処しながら治療を継続できる場合もある。免疫チェックポイント阻害薬治療中の患者から何かしらの訴えを聞いた時には、まずは、患者の病態を把握するための的確な情報収集を行う。患者自身は、今おきている症状がirAEなのか、そうでないのか、判断はできない。患者に「いつもと違う症状」がおきたら、医療者に伝えてほしいということを教育することが望まれる。バイタルサインを含む身体所見、検査所見をもとにアセスメントを行う。日々患者に継続的に介入する中で、「いつもと違う症状」に気づき、聴取、評価できることが求められる。

があるが、使用されるものとして、ホルモン補充ではヒドロコルチゾン、治療ではプレドニゾンやメチルプレドニゾンが主に選択される。一般的にはGrade 2であれば、免疫チェックポイント阻害薬休薬で経過観察し、改善の有無を確認する。改善がなければプレドニゾン換算で0.5~1.0 mg/kgの治療導入を、Grade 3以上の場合、免疫チェックポイント阻害薬休薬の上でプレドニゾン換算1.0~2.0 mg/kgの治療導入を検討する。irAE治療のステロイドの漸減期間は少なくとも4~6週を要する。肺障害や肝障害においては、漸減時の症状悪化に注意して、より長期の4~8週以上かける場合もある。ステロイドの漸減中に症状の再燃がないかどうか確認できると良い。特に肺障害については、一般的にステロイド治療の反応性が良いとされるが、漸減時に再燃し致死的となった症例報告もあり、注意が必要である。ステロイド使用においては、ステロイドそのものの副作用(感染症、消化管障害、骨粗鬆症、高血糖、脂質異常、高血圧、精神不調、不眠等)には注意が必要である。また、ステロイドが注射剤から経口剤に切り替わる際には、患者の服用忘れがないよう、その服薬アドヒアランスの維持について、薬剤師が介入して貢献できると良い。地域の保険薬局でステロイドの経口剤が交付される際には、その内服目的(irAEが理由であること)について情報共有し、経口ステロイド剤の内服中断がないような服薬指導を、病院薬剤師と地域の保険薬局とともに協力して行い、良好な薬・薬連携ができると良い。

irAE治療ほか、がん治療では多様な理由で長期間にわたり生理量を上回るステロイドを使用している場合があり、内因性コルチゾール産生が低下している。このような例において不適切なステロイドの

irAE 発生後の管理

重篤なirAEを認める場合、免疫チェックポイント阻害薬の延期・休薬、ステロイドによる免疫抑制治療を検討する^{12, 13)}。ステロイドには数多くのもの

減量や中断を契機に副腎不全が惹起される。また、デキサメタゾンやプレドニゾロンをはじめステロイド投与ではネガティブフィードバックにより、検査値上ではコルチゾール値や副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 値の低値を認める。ステロイドの併用を確認した上で検査値を評価し、irAEによる副腎機能低下なのか、外因性ステロイドによる続発性副腎不全なのかを鑑別することが重要である。

ステロイド治療の注意事項として、治療効果への影響である。irAE治療のために使用するステロイドは、治療効果に影響しないといった報告¹⁴⁾、プレドニゾロン換算で10 mg/日未満では治療効果減弱の影響が少ないといった報告¹⁵⁾がある一方で、自己免疫疾患などのために免疫チェックポイント阻害薬治療開始前から一定量のステロイドを使用している場合、治療効果が減弱するといった報告¹⁶⁾、免疫チェックポイント阻害薬を開始した30日間ステロイドを併用すると治療効果が減弱するといった報告¹⁷⁾もある。ステロイドは、制吐薬として使用される場合もあり、海外における最新のガイドライン^{13,18)}では、免疫チェックポイント阻害薬の併用療法において制吐薬としてのステロイドの使用を回避するよう指摘しており、ステロイド-スベアリング (第2世代5-HT₃受容体拮抗薬のパロノセトロン、または/加えて、NK₁受容体拮抗薬のアプレピタントを使用することでday 2以降のデキサメタゾン投与を省略する対応) やオランザピンを活用することも提案されている。ステロイド投与中では、その使用量、期間、患者背景を踏まえた関わりが重要である。

irAEに対して使用される薬剤はステロイドが基本となるが、ステロイド無効時は免疫抑制薬を必要

とする場合がある。悪性黒色腫に対し、抗CTLA-4抗体を投与した後にirAEのうち、約10%程度はステロイド抵抗性となり、免疫抑制薬が投与されたとのデータがある¹⁴⁾。ステロイド不応性・難治性のGrade 3以上の大腸炎・下痢に対してインフリキシマブが追加で投与され、有効であったとする複数の報告がなされている¹⁹⁾。インフリキシマブは、一方で、感染症を悪化させる可能性があるとの理由から、腸穿孔や敗血症が発現している患者への使用は原則的に禁忌である。また、インフリキシマブ自体に肝障害のリスクがあるため、肝障害の患者に対しては、同じく禁忌となっている。irAE肝障害の場合には、報告が限られているが、ミコフェノール酸モフェチルが考慮される。これら以外に、ステロイド不応性・難治性のirAEに対して免疫抑制薬が有効であったとの少数例での報告もあるが、エビデンスが限られており、確立された治療法ではなく、また保険適応外であることを念頭に置き、対処する必要がある⁴⁾。免疫抑制薬については、使用にあたって、院内のコンセンサスや施設における体制整備などが必要である。当院における免疫抑制薬使用についての資料については表1²⁰⁾に示す。添付文書や適正使用ガイドをもとに、医師と薬剤師で監修をした。処方する医師のみならず、現場の看護師、薬剤師に対しても、使用についての注意点のポイントがまとめられている。薬剤師は、薬剤の適正使用に向けて、積極的に情報発信することが望まれる。irAEマネジメントは、免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果を保持しながら、臓器障害となる過剰な免疫現象を制御するという困難な作業である。したがって、診療科を超えた医師の連携、患者も巻き込

表1 ステロイド不応性・難治性のirAEに対して使用する免疫抑制薬についての院内資料

薬剤 (一般名)	ミコフェノール酸モフェチル	インフリキシマブ	静注免疫グロブリン
投与経路	経口	点滴静注	点滴静注
用法用量	成人にはミコフェノール酸モフェチルとして1回1,000 mgを1日2回12時間毎に食後経口投与。3,000 mg/日まで使用が可能である。なお、年齢、症状により適宜増減する。	インフリキシマブ (遺伝子組換え) として、体重1 kg当たり5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行う。	1日に人免疫グロブリンGとして400 mg(8 mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
対象のirAE	免疫関連肝障害に対してステロイド使用後に併用で使用した報告あり	免疫関連大腸炎に対してステロイド使用後に併用した報告あり	明確なものは存在しない 神経疾患、筋炎などの使用例に準じる。
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> 慢性腎不全患者には注意する 下痢の副作用がある 免疫抑制作用があるので、感染に注意する 効果発現まで時間を要する 内服薬であるため、他剤との薬物相互作用がないか確認する 	<ul style="list-style-type: none"> 結核のスクリーニングを実施する 免疫関連肝障害に対してはインフリキシマブ自体に肝毒性があるため原則的に禁忌 フィルター付きのルートを使用 希釈液は生理食塩水250 mL独立したラインにて2時間以上かけて緩徐に点滴静注 Infusion reactionに注意する 	<ul style="list-style-type: none"> 点滴速度は添付文書を参考にする。 血液製剤のため、投与後のHBV、HCVなどのfollow upが必要である。

んだ薬剤師、看護師とのチーム医療を行わなければ
 対処できないと考えられる。この困難な作業を適切
 に行うための方策のこつを学びとることができる
 とい²⁰⁾。

複合免疫療法への対応

ニボルマブ、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、
 アベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブの
 6つの薬剤が適応拡大に向けた臨床試験を活発に
 行っているほか、抗CTLA-4抗体のトレメリムマ
 ブ、抗PD-1抗体のスパルタリズマブ、セミプリマ
 ブの3つが新規成分として開発中である(表2)。さ
 らに、現在では、免疫チェックポイント阻害薬どう
 しの併用療法や、免疫チェックポイント阻害薬と分

子標的治療薬、殺細胞性抗がん薬との併用治療が臨
 床現場で導入され、複合型の免疫療法が普及してい
 る(表3)。その他の薬剤との臨床試験も実施されて
 おり、これから、臨床現場に複合免疫療法のレジメ
 ンは増えてくることが予想される。これにより、有
 害事象のマネジメントは複雑性を増している。免疫
 チェックポイント阻害薬と殺細胞性の抗がん薬との
 併用では、骨髄抑制や悪心・嘔吐、脱毛等が起こる
 ことにも留意が必要である。経口マルチキナーゼ阻
 害薬との併用であれば、肝障害、下痢、高血圧、血
 栓症、手足症候群、甲状腺機能低下症、蛋白尿にも
 注意が必要である。今までの経験を生かして、irAE
 マネジメントを継続し、網羅的に薬学的介入をして
 いくことが課題である。今後、免疫チェックポイン
 ト阻害薬治療において、臨床現場での薬剤師の介入
 のニーズは、ますます高まってくると考えられる。

表2 免疫チェックポイント阻害薬(抗CTLA-4/PD-1/PD-L1抗体)

作用機序	一般名	製品名	承認状況
抗CTLA-4抗体	イピリムマブ	ヤーボイ	○
	トレメリムマブ	—	
抗PD-1抗体	ニボルマブ	オブジーボ	○
	ペムブロリズマブ	キイトルーダ	○
	スパルタリズマブ	—	
	セミプリマブ	—	
抗PD-L1抗体	アベルマブ	バベンチオ	○
	アテゾリズマブ	テセントリク	○
	デュルバルマブ	イミフィンジ	○

表3 免疫チェックポイント阻害薬併用療法(一次療法となる)一覧

がん種	レジメン	代表的な副作用
悪性黒色腫	ニボルマブ+イピリムマブ ニボルマブ(術後補助療法も含む)	irAE irAE
腎細胞癌	ニボルマブ+イピリムマブ ペムブロリズマブ+アキシチニブ アベルマブ+アキシチニブ	irAE irAE、高血圧、手足症候群、蛋白尿、下痢、肝障害 irAE、高血圧、手足症候群、蛋白尿、下痢、肝障害
乳癌 (PD-L1陽性)	アテゾリズマブ+nab-パクリタキセル	irAE、骨髄抑制、脱毛、悪心・嘔吐、末梢神経障害
頭頸部癌	ペムブロリズマブ+フルオロウラシル+シスプラチン(orカルボプラチン) ペムブロリズマブ	irAE、骨髄抑制、悪心・嘔吐、口腔粘膜炎、腎機能障害 irAE
非小細胞肺癌 (非扁平上皮癌)	ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン(orカルボプラチン) アテゾリズマブ+nab-パクリタキセル+カルボプラチン アテゾリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン(orカルボプラチン) アテゾリズマブ+ペバシズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン	irAE、骨髄抑制、悪心・嘔吐、腎機能障害、皮疹 irAE、骨髄抑制、悪心・嘔吐、末梢神経障害 irAE、骨髄抑制、脱毛、腎機能障害、皮疹 irAE、骨髄抑制、悪心・嘔吐、末梢神経障害、脱毛、高 血圧、血栓塞栓症、蛋白尿
非小細胞肺癌 (扁平上皮癌)	ペムブロリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル ペムブロリズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル	irAE、骨髄抑制、悪心・嘔吐、末梢神経障害、脱毛 irAE、骨髄抑制、悪心・嘔吐、末梢神経障害、脱毛
非小細胞肺癌 (PD-L1 \geq 1%)	ペムブロリズマブ	irAE
小細胞肺癌	アテゾリズマブ+カルボプラチン+エトポシド デュルバルマブ+シスプラチン(orカルボプラチン)+エトポシド	irAE、骨髄抑制、悪心・嘔吐、脱毛 irAE、骨髄抑制、悪心・嘔吐、脱毛

nab-パクリタキセル：アルブミン懸濁型パクリタキセル

irAE: 自己免疫性有害事象

利益相反

なし

引用文献

- 1) Medina P, Jeffers KD, Trinh VA, Harvey RD: The role of pharmacists in managing adverse events related to immune checkpoint inhibitor therapy, *J Pharm Pract* 2020; 33(3): 338–349.
- 2) Le S, Chang B, Pham A, Chan A: Impact of pharmacist-managed immune checkpoint inhibitor toxicities, *J Oncol Pharm Pract* 2020; 6: 1078155220928407.
- 3) Renna CE, Dow EN, Bergsbaken JJ, Leal TA: Expansion of pharmacist clinical services to optimize the management of immune checkpoint inhibitor toxicities, *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25(4): 954–960.
- 4) 日本臨床腫瘍学会：がん免疫療法ガイドライン第2版：金原出版，2019年3月。
- 5) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade, *N Engl J Med* 2018; 378(2): 158–168.
- 6) Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB: Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and Meta-analysis, *JAMA Oncol* 2018; 4(12): 1721–1728.
- 7) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, Uhara H, Hasegawa Y, Inomata S, Otani Y, Yokota K, Hirose T, Tanaka R, Suzuki N, Matsui M: Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan, *Neurology* 2017; 89(11): 1127–1134.
- 8) Khoja L, Day D, Chen TW, Siu LL, Hansen AR: Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A systematic review, *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2377–2385.
- 9) Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, Iqbal AN, Gadgeel SM, Girshman J, Kris MG, Riely GJ, Yu HA, Hellmann MD: Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L) 1 blockade and osimertinib, *Ann Oncol* 2019; 30(5): 839–844.
- 10) Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, Monestier S, Grob JJ, Scemama U, Jacquier A, Lalevee N, Barraud J, Peyrol M, Laine M, Bonello L, Paganelli F, Cohen A, Barlesi F, Ederhy S, Thuny F: Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity, *Circulation* 2017; 136(21): 2085–2087.
- 11) Baden MY, Imagawa A, Abiru N, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Oikawa Y, Osawa H, Kajio H, Kawasaki E, Kawabata Y, Kozawa J, Shimada A, Takahashi K, Tanaka S, Chujo D, Fukui T, Miura J, Yasuda K, Yasuda H, Kobayashi T, Hanafusa T; consultation of the Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research: Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy, *Diabetol Int* 2018; 10(1): 58–66.
- 12) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network: ASCO management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714–1768.
- 13) National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]): Management of immunotherapy-related toxicities, 2019.
- 14) Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, Carvajal RD, Dickson MA, Angelo SD, Woo KM: Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, *J Clin Oncol* 2015; 33(28): 3193–3198.
- 15) Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Lai WV, Hendriks L, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chaft JE, Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD: Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients

- with non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 2018; 36(28): 2872–2878.
- 16) Chasset F, Pages C, Biard L, Roux J, Sidina I, Madelaine I, Basset-Seguin N, Viguier M, Madjlessi-EzrA N, Schneider P, Bagot M, Resche-Rigon M, Lebbe C: Nika Madjlessi-EzrA, Pierre Schneider, Martine Bagot, Matthieu Resche-Rigon, Céleste Lebbe: Single-center study under a french temporary authorization for Use (TAU) protocol for ipilimumab in metastatic melanoma: Negative impact of baseline corticosteroids, *Eur J Dermatol* 2015; 25(1): 36–44.
- 17) Scott SC, Pennell NA: Early Use of Systemic Corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab, *J Thorac Oncol* 2018; 13(11): 1771–1775.
- 18) National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): antiemesis, 2020.
- 19) Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Rahier JF, Beauregard MB, Mortier L, Coutzac C, Soularue E, Lanoy E, Kapel N, Planchard D, Chaput N, Robert C, Carbone F: Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease, *J Crohn's Colitis* 2016; 10(4): 395–401.
- 20) 各務博 監修. チームで取り組む免疫チェックポイント阻害薬治療. 2019; 中外医学社.

抗HER2抗体トポイソメラーゼI阻害剤複合体 トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え） （エンハーツ®点滴静注用100mg）

谷口真也[†]，荒井綾子，黒木大介

はじめに

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（エンハーツ®点滴静注用100mg）は、抗HER2抗体とトポイソメラーゼI阻害剤を結合させた抗体薬物複合体である。本邦では「化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」に対して2020年3月に、「がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対して2020年9月に、それぞれ承認を取得した。開発の経緯、用法及び用量、薬理作用の特徴、並びに臨床上的特徴（主要試験の有効性及び安全性の結果等）を以下に説明するとともに、主要試験の結果をできるだけ平易な日本語でまとめたPlain Language Summaryを示す。

Plain Language Summary

HER2 とがん

HER2（ハーツー）とは細胞表面にあるたんぱく質で、細胞の増殖に関与しています。がん細胞でこのHER2を多く持っている（HER2陽性）と、がんの増殖スピードが速くなることが知られています。乳がんの約20%、胃がんの約10～16%程度がHER2陽性であるといわれています。

トラスツズマブ デルクステカン

トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd、DS-8201）は第一三共株式会社で開発された抗がん剤です。トラスツズマブ デルクステカンは、がん細胞表面のHER2というたんぱく質に結合するトラスツズマブ（抗体）と、がん細胞を攻撃する薬物が結合した薬剤（抗体薬物複合体）です。トラスツズマブ1個に対して約8個のデルクステカンが結合しています。薬物は、トラスツズマブ デルクステカンからがん細胞中の酵素によって切り出され、がん細胞を攻撃するように設計されています。

乳がん

試験の名称

簡略名：乳がん患者さんを対象としてトラスツズマブ デルクステカンの有効性と安全性を評価する第II相試験

試験名：トラスツズマブ エムタンシン（T-DM1）が効かなくなったHER2陽性の乳がん患者さんを対象に、トラスツズマブ デルクステカンを投与したときの有効性と安全性を確認する試験（DESTINY-Breast01試験）

試験の概要

時期

2017年8月に開始され、新規参加は終了しました。

目的

トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) が効かなくなった HER2 陽性の乳がん患者さんに対して、トラスツズマブ デルクステカンを投与したときに効果があるか、また安全であるかを確認するために試験を行いました。

患者さんの参加条件

以下の条件を満たした患者さんを対象としました。

- ・ 20 歳以上で HER2 陽性の乳がん患者さん (男女)
- ・ 手術が不可能な乳がんか、他の場所へ転移が認められた乳がん
- ・ がんの大きさを測定できる
- ・ 心臓、腎臓および肝臓の機能が十分に保たれている

以下の条件に該当する患者さんは除外されました。

- ・ 全身に血液を送る心臓のポンプ機能が弱くなって血液が滞ってしまう、または脈が不規則なために治療が必要な状態
- ・ 心臓が収縮から拡張するまでの時間が長い
- ・ 臨床的に問題となる肺の病気がある、または過去に肺の病気があった

試験デザイン

本試験では、乳がん患者さんにトラスツズマブ デルクステカンを投与し、有効性と安全性を確認しました。

使用した薬剤

本試験で用いた治験薬はトラスツズマブ デルクステカンです。

乳がんの患者さんにはトラスツズマブ デルクステカン[®]を1回につき体重1 kgあたり5.4 mg、6.4 mgあるいは7.4 mgを点滴で投与しました。この点滴投与は3週間ごとに行いました。

試験の結果

欧米、アジア、日本で253名の乳がん患者さんがトラスツズマブ デルクステカンの投与を受けました。今回は5.4 mg/kgの投与を受けた184名の患者さんの結果を示します(2019年3月21日時点)。

有効性

有効性を評価した患者さん180名のうち、効果を示した割合(奏効率、がんが完全に消失または30%以上小さくなった患者さんの割合)は60.6%でした。日本人患者さん(30名)のうち、効果を示した割合は66.7%でした。

安全性

患者さん(184名)の主な副作用は、悪心、疲労、脱毛症、嘔吐、好中球数減少等でした。重篤な副作用として、嘔吐、悪心、蜂巣炎^{*1}等が、投与中止に至った副作用として、肺臓炎^{*2}、間質性肺疾患^{*3}等が認められました。

^{※1} 蜂巣炎^{ほうそうえん}：弱った皮膚から細菌が入り込み、皮膚と皮下脂肪に感染する病気(皮膚が赤くはれ、細かいブツブツができ、熱を帯びたり、押すと痛みを感じたりします。発熱や悪心、頭痛、関節痛などの全身症状が出ることもあります)

^{※2} 肺臓炎^{はいぞうえん}：感染ではないが、放射線やカビなどが原因で起こる肺の炎症(息切れ、咳、発熱などの自覚症状があらわれますが、症状のない場合もあります)

^{※3} 間質性肺疾患^{かんしつせいはいしつかん}：肺の壁に炎症が起こり、酸素が肺の細胞から血管へ移動しにくくなる病気(息切れ、咳、発熱などの自覚症状があらわれます)

さらに詳しい情報を知りたいとき

米国国立衛生研究所の HP (www.clinicaltrials.gov) で、NCT03248492 を検索

日本医薬情報センターの HP (<https://www.clinicaltrials.jp>) で、JapicCTI-173693 を検索

胃がん

試験の名称

簡略名：胃がん患者さんを対象としてトラスツズマブ デルクステカンの有効性と安全性を評価する第II相試験

試験名：HER2 発現の進行胃がんまたは胃食道接合部がんの患者さんを対象に、トラスツズマブ デルクステカンの有効性と安全性を、医師が選択した標準治療と比較する試験 (DESTINY-Gastric01 試験)

試験の概要

時期

2017年11月に開始され、新規参加は終了しました。

目的

2つ以上の治療で効果が認められなかったHER2陽性の胃がん患者さん(進行性の胃がんまたは胃食道接合部がんの患者さん)に対して、トラスツズマブ デルクステカンの有効性と安全性を、医師が選択した標準治療(イリノテカンあるいはパクリタキセル)と比較するために試験を行いました(主要コホート)。また、HER2が少ない胃がん患者さんに対してトラスツズマブ デルクステカンを投与し、有効性と安全性を確認しました(探索コホート；こちらの結果は今回記載していません)。

患者さんの参加条件

以下の条件を満たした患者さんを対象としました。

- ・20歳以上でHER2陽性の胃がん患者さん(男女)
- ・局所進行または他の場所へ転移が認められた胃がんもしくは胃食道接合部がん
- ・2つ以上の治療で効果が認められなかった
- ・がんの大きさを測定できる
- ・激しい活動は制限されるが、歩行は可能で、軽作業や座っての作業を行うことができる

以下の条件に該当する患者さんは対象となりませんでした。

- ・全身に血液を送る心臓のポンプ機能が弱くなって血液が滞ってしまう、または脈が不規則なために治療が必要な状態
- ・心臓が収縮してから拡張するまでの時間が長い
- ・臨床的に問題となる肺の病気がある、または過去に肺の病気があった

試験デザイン

2つ以上の治療で効果が認められなかったHER2陽性の胃がん患者さんに対して、トラスツズマブ デルクステカンを投与する群と、医師が選択した標準治療を投与する群に2:1の割合でランダムに割り付けました(主要コホート)。

また、HER2が少ない胃がん患者さんに対してトラスツズマブ デルクステカンを投与し、有効性と安全性を確認しました(探索コホート；こちらの結果は今回記載していません)。

使用した薬剤

本試験の主要コホートで用いた治験薬はトラスツズマブ デルクステカンと、医師が選択した標準治療です。

トラスツズマブ デルクステカン群の患者さんには、1回につき体重1kgあたり6.4mgを点滴で投与しました。この点滴投与は3週間ごとに行いました。

医師選択の標準治療群の患者さんには、体表面積1m²あたりイリノテカン150mg(2週間ごと)あるいはパクリタキセル80mg(1、8、15日目に投与/4週間ごと)を点滴で投与しました。

試験の結果

日本および韓国で187名の胃がん患者さんに治験薬が投与されました。投与の内訳は、125名がトラスツズマブ デルクステカン、62名が医師選択の標準治療でした(2019年11月8日時点)。

有効性

有効性を評価した患者さん175名のうち、効果を示した割合(奏効率：がんが完全に消失または30%以上小さくなった患者さんの割合)はトラスツズマブ デルクステカン群(119名)で51.3%、医師選

択の標準治療群 (56 名) では 14.3% で、トラスツズマブ デルクステカン群は医師選択の標準治療群に対して有意に高い効果の割合を示しました。生存した期間 (全生存期間) と、がんが進行しなかった期間 (無増悪生存期間) も、トラスツズマブ デルクステカン群のほうが医師選択治療群よりも長い結果でした。

安全性

トラスツズマブ デルクステカン群の患者さん (125 名) の主な副作用は、好中球数減少、悪心、食欲減退、貧血、血小板数減少等でした。重篤な副作用として、食欲減退、肺臓炎^{*1}、貧血、発熱、脱水、間質性肺疾患^{*2}、下痢等が、投与中止に至った副作用として肺臓炎^{*1}、間質性肺疾患^{*2}、疲労等が認められました。

*1 肺臓炎：感染ではないが、放射線やカビなどが原因で起こる肺の炎症 (息切れ、咳、発熱などの自覚症状があらわれますが、症状のない場合もあります)

*2 間質性肺疾患：肺の壁に炎症が起こり、酸素が肺の細胞から血管へ移動しにくくなる肺の病気 (息切れ、息苦しい、咳、発熱などの自覚症状があらわれます)

さらに詳しい情報を知りたいとき

米国国立衛生研究所の HP (www.clinicaltrials.gov) で、NCT03329690 を検索

日本医薬情報センターの HP (<https://www.clinicaltrials.jp>) で、JapicCTI-173727 を検索

(1) 開発の経緯

エンハーツ® (一般名：トラスツズマブ デルクステカン [遺伝子組換え]、以下本剤) は、第一三共株式会社が創製・開発した、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2: HER2) に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼ I 阻害作用を有するキャンプトテシン誘導体を、ペプチド含有リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である (1 抗体あたりの薬物抗体比は約 8)。

HER2 は乳癌患者の約 20% で過剰発現しており、予後の低下や高い再発率に関連することが知られている^{1,2)}。HER2 をターゲットとした標準的な治療で乳癌患者の無増悪生存期間や全生存期間が改善されている一方、再発した場合にはそれらの薬剤に対して抵抗性や耐性を獲得していることも多い³⁾。標準的な治療後に増悪した場合には、抗腫瘍効果を期待できる明確な治療レジメンが存在せず、臨床的有用性を示す新たな治療法が求められていた。本剤の乳癌に対する臨床的有用性は、進行性の固形癌患者を対象とした日米国際共同第 I 相試験 (NCT02564900、J101 試験)、及びトラスツズマブ エムタンシン (Trastuzumab Emtansine: T-DM1) 治療歴のある HER2 陽性切除不能又は転移性乳癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (DESTINY-Breast01; NCT03248492、U201 試験) で示され、本邦では「化

学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2020 年 3 月に承認を受けた。

胃癌でも HER2 は、約 10~16% の患者で過剰発現しており、重要な治療標的のひとつとされている⁴⁻⁷⁾。胃癌の HER2 発現には腫瘍内及び転移臓器間での不均一性が認められており⁸⁻¹⁰⁾、HER2 陽性胃癌患者で抗 HER2 治療後に HER2 発現の低下が起こる割合は約 30~60% と報告されている^{11,12)}。HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌に対して、一次治療が無効となった後に HER2 特異的な治療選択肢は存在していない。本剤の胃癌に対する臨床的有用性は、進行性の固形癌患者を対象とした J101 試験、及びトラスツズマブを含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性の進行性胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした日韓国際共同第 II 相試験 (DESTINY-Gastric01; NCT03329690、J202 試験) で示され、本邦では「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌」の効能又は効果、用法及び用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020 年 9 月に承認を取得した。

(2) 用法及び用量

本剤は、1 バイアル中にトラスツズマブ デルク

ステカン107 mgを含有する注射剤である。「化学療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」では、トラスツマブ デルクステカンとして1回5.4 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。「がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」では、トラスツマブ デルクステカンとして1回6.4 mg/kg（体重）を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、乳癌及び胃癌ともに、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる¹³⁾。

(3) 薬理作用の特徴

本剤は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合して細胞内に取り込まれた後、ペプチド含有リンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体が腫瘍細胞のDNAを損傷して細胞死を誘導することで、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている（図1¹⁴⁻¹⁶⁾。本剤は、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*）¹⁷⁾。また、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃

癌患者由来NIBIOG016腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスで腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）¹⁸⁾。

(4) 臨床上的特徴

1. 有効性

乳癌、DESTINY-Breast01 試験

T-DM1による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、国際共同非盲検第II相試験（DESTINY-Breast01）を実施した¹⁹⁾。乳癌患者184名（日本人30名を含む）に、本剤5.4 mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（独立効果判定機関での評価、2019年3月21日データカットオフ）は、本剤5.4 mg/kgの有効性解析集団で60.6% [95%信頼区間（CI）: 53.0-67.8]、うち日本人集団では66.7%（95% CI: 47.2-82.7）であった（表1A）。

胃癌、DESTINY-Gastric01 試験

トラスツマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択し

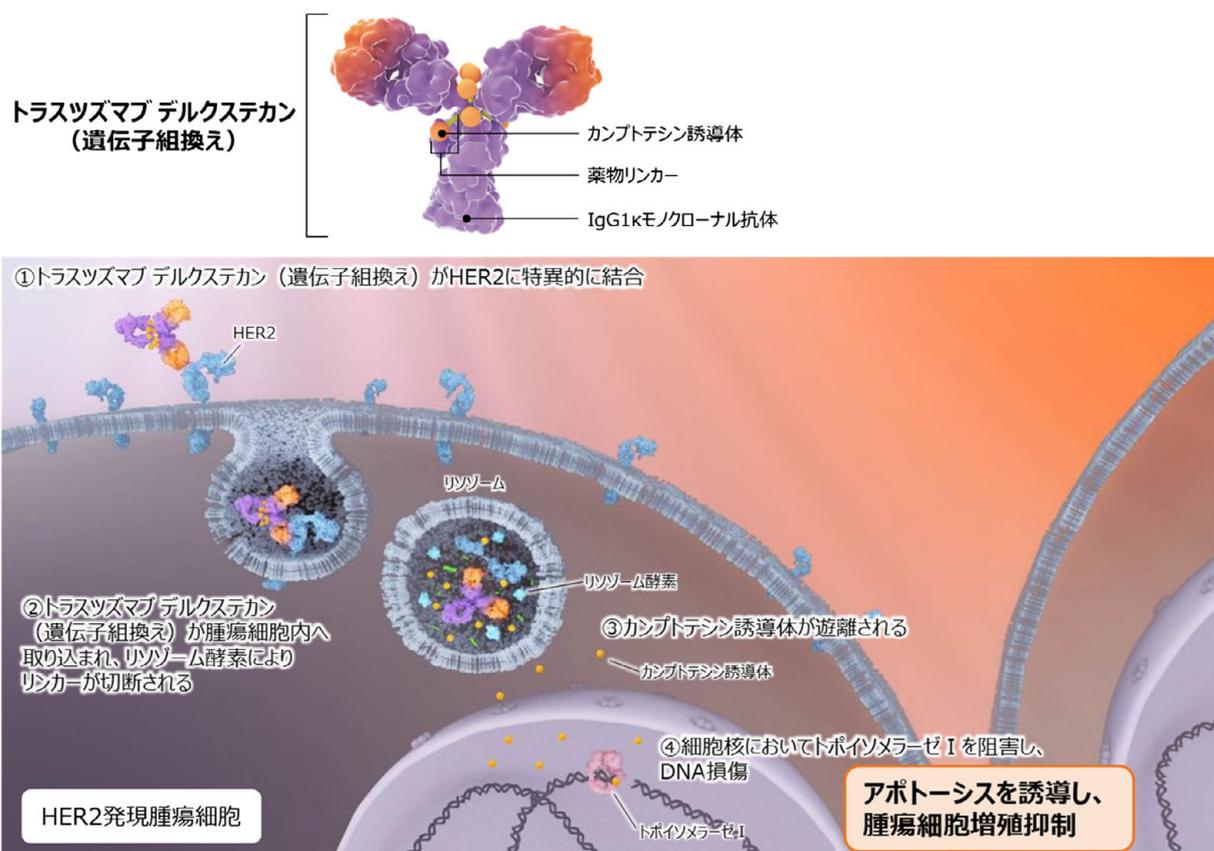


図1 トラスツマブ デルクステカンの作用部位・作用機序の模式図¹⁴⁻¹⁶⁾

表1 独立効果判定機関での RECIST ver1.1 に基づく最良総合効果及び奏効率^{19, 20)}

A HER2 陽性乳癌

DESTINY-Breast01 試験	HER2 陽性乳癌本剤5.4 mg/kg 群 ^{a)}	
	全患者 (n=180)	[サブグループ] 日本人集団 (n=30)
最良総合効果、n(%)		
CR	8 (4.4)	1 (3.3)
PR	101 (56.1)	19 (63.3)
SD	66 (36.7)	8 (26.7)
PD	3 (1.7)	1 (3.3)
NE	2 (1.1)	1 (3.3)
確定奏効率		
n (CR 又は PR) (%)	109 (60.6)	20 (66.7)
95% 信頼区間 ^{b)}	53.0-67.8	47.2-82.7

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行、NE：評価不能

a) 有効性解析集団 (2019年3月21日データカットオフ) b) Clopper-Pearson 法

B HER2 陽性胃癌

DESTINY-Gastric01 試験	HER2 陽性胃癌 ^{a)}			
	全患者		[サブグループ] 日本人集団	
	本剤6.4 mg/kg 群 (n=119)	医師選択治療群 (n=56)	本剤6.4 mg/kg 群 (n=95)	医師選択治療群 (n=45)
最良総合効果、n(%)				
CR	11 (9.2)	0	9 (9.5)	0
PR	50 (42.0)	8 (14.3)	39 (41.1)	7 (15.6)
SD	42 (35.3)	27 (48.2)	34 (35.8)	22 (48.9)
PD	14 (11.8)	17 (30.4)	12 (12.6)	14 (31.1)
NE	2 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.1)	2 (4.4)
奏効率				
n (CR 又は PR) (%)	61 (51.3)	8 (14.3)	48 (50.5)	7 (15.6)
95% 信頼区間 ^{b)}	41.9-60.5	6.4-26.2	40.1-60.9	6.5-29.5
p 値 (両側) ^{c)}	<0.0001 ^{d)}		—	

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行、NE：評価不能

a) 奏効評価対象集団 (2019年11月8日データカットオフ)

b) Clopper-Pearson 法

c) 実施国 (日本、韓国) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

d) 優位水準 (両側) 0.05

た標準治療 (イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル) を比較する日韓共同非盲検無作為化第 II 相試験 (DESTINY-Gastric01) を実施した^{20, 21)}。本剤群では本剤 6.4 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。胃癌患者 187 名 (本剤群 125 名、医師選択治療群 62 名。日本人 149 名を含む) のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された 175 名 (本剤群 119 名、医師選択治療群 56 名。日本人 140 名を含む) において、主要評価項目である奏効率 (独立効果判定機関での評価、2019 年 11 月 8 日データカットオフ) は、本剤群で 51.3% (95% CI: 41.9-60.5)、医師選択治療群で 14.3% (95% CI: 6.4-26.2) であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した (p<0.0001:

Cochran-Mantel-Haenszel 検定、表 1B)。階層的な検定手順により仮説検定が実施された全生存期間 (中間解析) でも、本剤は医師選択治療に対して、統計学的に有意な延長を示した (中央値: 本剤群 12.5 ヶ月、医師選択治療群 8.4 ヶ月、調整ハザード比: 0.59 [95% CI: 0.39-0.88]、p=0.0097: 層別ログランク検定、有意水準 [両側]=0.0202) (図 2)。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で 5.6 ヶ月 (95% CI: 4.3-6.9)、医師選択治療群で 3.5 ヶ月 (95% CI: 2.0-4.3) であり、本剤群の方が長かった (調整ハザード比: 0.47 [95% CI: 0.31-0.71]、p=0.0003: 層別ログランク検定)。

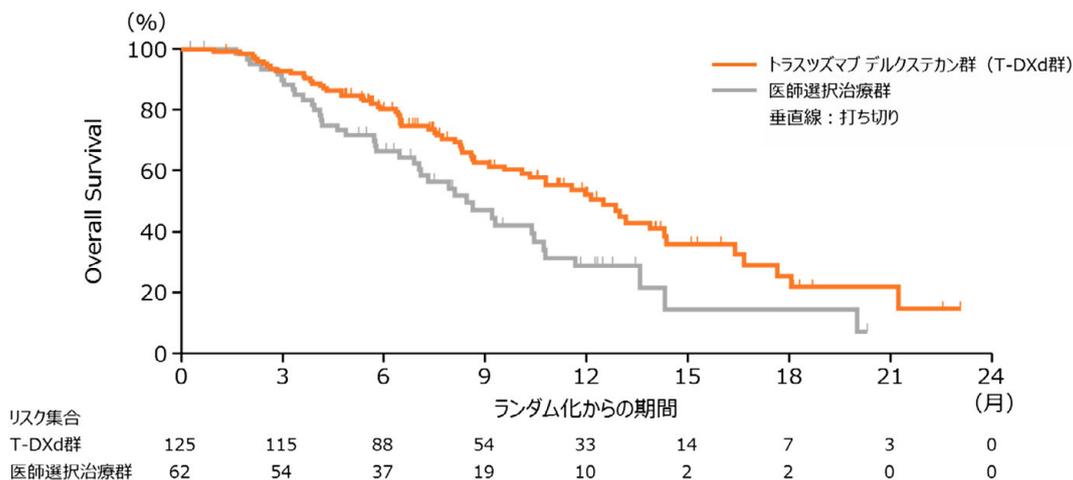


図2 HER2 陽性胃癌患者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線：DESTINY-Gastric01 試験 (2019年11月8日データカットオフ)²⁰⁾

表2 主な副作用 (いずれかの試験の本剤群で20%以上に発現)^{19, 20)}

発現例数(%)	DESTINY-Breast01 試験		DESTINY-Gastric01 試験	
	HER2 陽性乳癌 (N=184) ^{a)} 本剤5.4 mg/kg 群		HER2 陽性胃癌 (N=125) ^{b)} 本剤6.4 mg/kg 群	
副作用 ^{c)}	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害				
悪心	140 (76.1)	14 (7.6)	72 (57.6)	6 (4.8)
下痢	40 (21.7)	2 (1.1)	31 (24.8)	3 (2.4)
嘔吐	78 (42.4)	6 (3.3)	26 (20.8)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	52 (28.3)	2 (1.1)	66 (52.8)	18 (14.4)
血液およびリンパ系障害				
貧血 ^{d)}	40 (21.7)	10 (5.4)	51 (40.8)	31 (24.8)
臨床検査				
好中球数減少 ^{d)}	55 (29.9)	31 (16.8)	78 (62.4)	63 (50.4)
白血球数減少 ^{d)}	36 (19.6)	9 (4.9)	47 (37.6)	26 (20.8)
血小板数減少 ^{d)}	31 (16.8)	6 (3.3)	48 (38.4)	14 (11.2)
リンパ球数減少 ^{d)}	20 (10.9)	8 (4.3)	27 (21.6)	14 (11.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	5 (2.7)	0	43 (34.4)	1 (0.8)
疲労 ^{d)}	100 (54.3)	11 (6.0)	25 (20.0)	9 (7.2)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	85 (46.2)	1 (0.5)	28 (22.4)	0

a) 2019年3月21日カットオフ

b) 2019年11月8日データカットオフ

c) ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.20.1) に基づき器官別大分類及び基本語を記載

d) MedDRA/J Ver. 20.1 の基本語を以下のとおりにグループ化して集計した。

貧血：ヘモグロビン減少、赤血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症

リンパ球数減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症

疲労：疲労、無力症

2. 安全性

乳癌、DESTINY-Breast01 試験

本剤5.4 mg/kgを投与された184名(日本人30名を含む)のうち98.9%に副作用が発現した。主な副作用は、悪心76.1%、疲労54.3%、脱毛症46.2%、嘔吐42.4%、好中球数減少29.9%等であった。Grade 3以上の副作用は41.8%に認められ、主な副作用は好中球数減少16.8%、悪心7.6%、疲労6.0%等であった(表2)。重篤な副作用は8.7%に認められ、主な副作用は嘔吐2.2%、悪心1.6%、蜂巣炎1.1%等であった。投与中止に至った副作用は7.6%に認められ、肺臓炎3.8%、間質性肺疾患1.1%等であった。死亡に至った副作用は1.1%で、呼吸不全0.5%、肺臓炎0.5%であった¹⁹⁾。

胃癌、DESTINY-Gastric01 試験

本剤6.4 mg/kgを投与された125名(日本人99名を含む)のうち97.6%に副作用が発現した。主な副作用は、好中球数減少62.4%、悪心57.6%、食欲減退52.8%、貧血40.8%、血小板数減少38.4%等であった。Grade 3以上の副作用は75.2%に認められ、主な副作用は好中球数減少50.4%、貧血24.8%、白血球数減少20.8%等であった(表2)。重篤な副作用は21.6%に認められ、主な副作用は食欲減退6.4%、肺臓炎、貧血、発熱、脱水が各2.4%、間質性肺疾患1.6%、下痢1.6%等であった。投与中止に至った副作用は9.6%に認められ、肺臓炎4.0%、間質性肺疾患1.6%、疲労1.6%等であった。死亡に至った副作用は肺炎0.8%であった¹⁹⁾。

3. その他

本剤の重大な副作用として、間質性肺疾患(8.7%)、骨髄抑制(59.2%)、Infusion reaction(2.6%)が報告されている。間質性肺疾患は死亡に至った例も報告されており、添付文書の警告に以下を設定している。詳細は最新の添付文書をご参照いただきたい。

- ・呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用する
- ・投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断する
- ・投与中は、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認、定期的な動脈血酸素飽和度(SpO₂)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行う
- ・異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う

おわりに

本剤は、「化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)」に対しては2020年3月に、「がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対しては2020年9月に、それぞれ承認を得た。本剤は、間質性肺疾患等の重大な副作用に対して注意深くモニタリングを行いながら使用する必要があるものの、両適応のアンメットニーズに応える新たな治療選択肢のひとつである。

引用文献

- 1) Mitri Z, Constantine T, O' Regan R: The HER2 receptor in breast cancer: Pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy, *Chemother Res Pract* 2012; 2012: 743193.
- 2) Stuart-Harris R, Dahlstrom JE, Gupta R, Zhang Y, Craft P, Shadbolt B: Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015, *Breast* 2019; 44: 153-159.
- 3) Santa-Maria CA, Nye L, Mutonga MB, Jain S, Gradishar WJ: Management of metastatic HER2-positive breast cancer: Where are we and where do we go from here? *Oncology (Williston Park)* 2016; 30(2): 148-155.
- 4) Terashima M, Kitada K, Ochiai A, Ichikawa W, Kurahashi I, Sakuramoto S, Katai H, Sano T, Imamura H, Sasako M; ACTS-GC Group: Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer, *Clin Cancer Res* 2012; 18(21): 5992-6000.
- 5) Matsusaka S, Nashimoto A, Nishikawa K, Miki A, Miwa H, Yamaguchi K, Yoshikawa T, Ochiai A, Morita S, Sano T, Kodera Y, Kakeji Y, Sakamoto J, Saji S, Yoshida K: Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101), *Gastric Cancer* 2016; 19(3): 839-851.
- 6) Seo KW, Jeon T, Kim S, Kim SS, Kim K, Suh BJ, Hwang S, Choi S, Ryu S, Min JS, Lee YJ, Jee YS, Chae H, Yang DH, Lee SH: Epidemiologic study of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 expression in advanced/metastatic gastric cancer: An assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 status in tumor tissue samples of gastric and gastro-esophageal junction cancer, *J Gastric*

- Cancer* 2017; 17(1): 52–62.
- 7) Son HS, Shin YM, Park KK, Seo KW, Yoon KY, Jang HK, Lee SH, Yang SI, Kim JH: Correlation between HER2 overexpression and clinicopathological characteristics in gastric cancer patients who have undergone curative resection, *J Gastric Cancer* 2014; 14(3): 180–186.
 - 8) Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, van de Vijver M, Viale G: HER2 testing in gastric cancer: A practical approach, *Mod Pathol* 2012; 25(5): 637–650.
 - 9) Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, Mansoor W, Chung HC, Bodoky G, Shitara K, Phillips GDL, van der Horst T, Harle-Yge ML, Althaus BL, Kang YK: Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): An international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study, *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 640–653.
 - 10) Lee HE, Park KU, Yoo SB, Nam SK, Park DJ, Kim HH, Lee HS: Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer, *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1448–1457.
 - 11) Pietrantonio F, Caporale M, Morano F, Scartozzi M, Gloghini A, De Vita F, Gionmonni E, Fornaro L, Aprile G, Melisi D, Berenato R, Mennitto A, Volpi CC, Laterza MM, Pusceddu V, Antonuzzo L, Vasile E, Ongaro E, Simionato F, de Braud F, Torri V, Di Bartolomeo M: HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer after trastuzumab therapy: Implication for further clinical research, *Int J Cancer* 2016; 139(12): 2859–2864.
 - 12) Saeki H, Oki E, Kashiwada T, Arigami T, Makiyama A, Iwatsuki M, Narita Y, Satake H, Matsuda Y, Sonoda H, Shimokawa M, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer (KSCC): Re-evaluation of HER2 status in patients with HER2-positive advanced or recurrent gastric cancer refractory to trastuzumab (KSCC1604), *Eur J Cancer* 2018; 105: 41–49.
 - 13) 第一三共(株): エンハーツ®点滴静注用100 mg 添付文書, 第3版(2020年9月)
 - 14) Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, Soma M, Okamoto H, Oitate M, Arakawa S, Hirai T, Atsumi R, Nakada T, Hayakawa I, Abe Y, Agatsuma T: DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1, *Clin Cancer Res* 2016; 22(20): 5097–5108.
 - 15) Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T: et al.: The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy, *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2019; 67(3): 173–185.
 - 16) 社内資料: トポイソメラーゼ I 阻害活性
 - 17) 社内資料: HER2 陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用
 - 18) 社内資料: 癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果
 - 19) 社内資料: 国際共同第 II 相試験 (DS8201-A-U201 試験)
 - 20) 社内資料: 国際共同第 II 相試験 (DS8201-A-J202 試験)
 - 21) Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer, *N Engl J Med* 2020; 382(25): 2419–2430.



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会