

2017年12月28日

厚生労働大臣 加藤 勝信 殿

特定非営利活動法人日本肺癌学会

理事長 光富 徹哉

保険委員会委員長 高橋 和久



公益社団法人日本臨床腫瘍学会

理事長 南 博信

保険委員会委員長 藤原 康弘



日本肺がん患者連絡会

代表 長谷川 一男



EGFR 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する  
タグリッソの新適応症の早期承認の要望

日本人の非小細胞肺癌患者の約 1/3 は上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor; EGFR) に遺伝子変異を有することが知られています。この変異を有する者のうち、手術不能又は術後再発患者に対する薬物療法としては、EGFR 阻害薬 (EGFR-TKI、イレッサ、タルセバ、ジオトリフ) が国内外及び主要な海外のガイドラインにおいて第一選択薬として推奨されています<sup>1-3)</sup>。しかし、いったんは EGFR-TKI が奏効しても、ほとんどの症例においては 1 年程度で耐性化し病状が進行します<sup>4)</sup>。そしてそのような症例の約半数では T790M 遺伝子の出現が耐性の原因とされています。

タグリッソは EGFR 活性化変異及び T790M 変異を有する EGFR に対して、不可逆的な EGFR チロシンキナーゼ阻害作用を示し、かつ野生型 EGFR の阻害作用が弱い作用機序を有する薬剤です。現在は、EGFR-TKI による治療中に耐性が発現した T790M 変異陽性肺癌患者の二次治療以降の薬物療法として使用されています。

最新の日本を含む国際共同臨床試験 (FLAURA 試験) によると、治療歴のない EGFR 変異陽性の肺癌患者において、タグリッソは主要評価項目である無増悪生存期間を、対照群の EGFR-TKI (イレッサ又はタルセバ) と比較して統計学的に有意に延長し、臨床的に意義のある改善 (ハザード比 0.46、無増悪生存期間中央値 タグリッソ群 18.9 カ月、対照群 10.2 カ月) を示すことが報告されています<sup>5)</sup>。

副次的評価項目である全生存期間において、イベント発現割合 25%と未成熟な結果ではありますが、タグリッソ群で良好な傾向（ハザード比 0.63、タグリッソ群の 21%が死亡し、対照群で 30%死亡）が確認されています<sup>5)</sup>。

これらの結果は、T790M 変異の有無を問わず、全ての EGFR 変異陽性患者において、一次治療からタグリッソを使用することで、より長く病勢をコントロールし、予後を改善することを強く示唆しています。

本試験における安全性プロファイルは、タグリッソ群でグレード 3 以上の有害事象の発生率が対照群と比べて低く、過去の知見と一貫していました<sup>5)</sup>。投与症例数は少ないですが、日本人患者においても同様な傾向ですが、間質性肺疾患の発現が認められています<sup>6)</sup>。従いまして、本剤の新適応症承認後も、引き続き関係各所の密接な協力のもと適正使用の推進を心がけることが重要であることは言うまでもありません。

わが国の肺癌患者の多くが EGFR 変異を有し、かつ現在の標準治療として使用されている EGFR-TKI と比べてかつてない無増悪生存期間の延長が報告され予後の改善が強く示唆されることより、学術的見地ならびに人道的見地より、EGFR 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対するタグリッソの新適応症の早期承認を要望いたします。なお、タグリッソは 2017 年 10 月に FDA から画期的治療薬 (Breakthrough therapy) に指定されていることを申し添えます。

#### 関連文献

- 1) 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2016 年版, 金原出版
- 2) NCCN Guideline (Non-Small Cell Lung Cancer) 2017: S Ettinger et Al. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, vol.15 no.4, 2017 (<http://www.nccn.org/>)
- 3) ASCO Guideline 2017: Hanna N. et al. J. Clin. Oncol.35 no.30 :3484-3515, 2017
- 4) Mitsudomi T et al., Cancer Sci. 98:1817-1824, 2007
- 5) Ramalingam SS. et al. presented at the European Society of Medical Oncology Congress, 8<sup>th</sup> – 12<sup>th</sup> September
- 6) Yuichiro Ohe. et al. 第 58 回日本肺癌学会学術集会, 10 月 14-15 日 2017