

## DI 委員会トピックス

### ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌治療薬 クリゾチニブ (ザーコリ®カプセル)

【概要】肺癌は、男性の死亡原因の第1位、女性では第2位であり、そのうち85%は非小細胞肺癌 (NSCLC) と言われている。NSCLC の約75%は診断された時点で進行または転移が認められ、5年生存率はわずか6%である。また、進行 NSCLC に対する現在の標準治療の奏効率は15~35%との報告もある。現在、NSCLC 治療薬として上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬であるイレッサ (アストラゼネカ)、タルセバ (中外製薬) が知られているが、この2剤における治療で完治できる症例は少ない。そのような中、ファイザー社より、これまでの薬剤と作用機序の異なる新たな経口分子標的薬としてザーコリカプセルが発売されたので紹介する。

【作用機序】ザーコリは、未分化リンパ腫キナーゼ (Anaplastic lymphoma kinase : ALK) 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して抗腫瘍効果の認められたチロシンキナーゼ阻害薬である。ALK 融合タンパクは、微小管会合タンパク (EML-4) 遺伝子と ALK 遺伝子が融合したものである。この遺伝子から産生される蛋白のチロシンキナーゼが恒常的に活性化し、下流にある多数のシグナル伝達因子を活性化することで、細胞の周期や増殖、および生存を促進する。ザーコリは、ALK 融合タンパクのチロシンキナーゼ活性化を阻害することで、これらの因子の活性化を抑え、腫瘍細胞の増殖や腫瘍血管新生を抑制することで抗腫瘍効果を示すと考えられている。

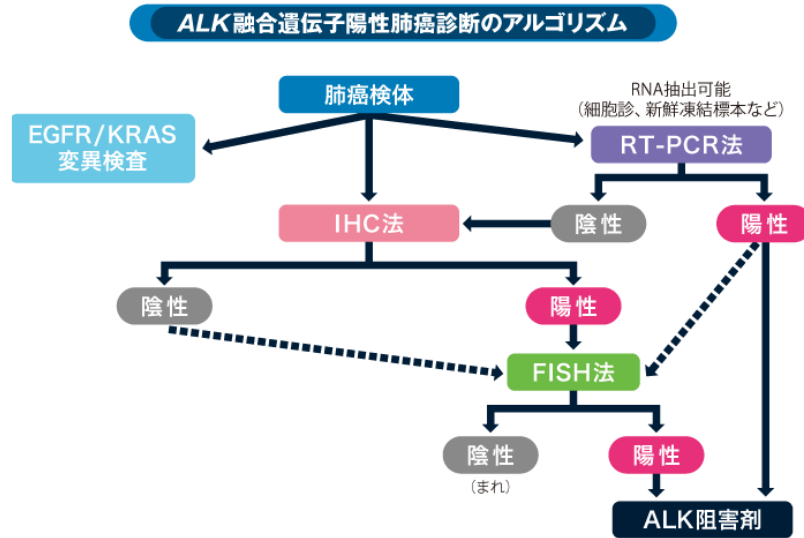
ALK 陽性肺癌の組織型は腺癌が多く、NSCLC 全体での頻度は2~5%だが、肺腺癌では4~5%程度であり、他の組織型では例外的である。ALK 転座は肺腺癌に主にみられる他の EGFR、KRAS、HER2 の遺伝子変異とは相互に排他的であり、他の遺伝子変異がすでに検出されていれば、その症例における ALK 転座の検出の可能性はほとんどないと考えられる。また、ALK 融合遺伝子陽性進行 NSCLC を対象としたザーコリの海外第1相試験において、奏効率は全体で61.2%、日本人で93.3%と効果的であった。

【用法・用量】通常成人にクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与となっており、食前でも食後でも経口投与可能である (本剤の薬物動態は食事により臨床的に意味のある変化が生じないとされている)。

【副作用】ザーコリ投与中に現れる可能性のある主な副作用として、間質性肺疾患、肝機能障害、血液障害そして、視覚障害が挙げられる。ザーコリの臨床試験においては、間質性肺炎や肝不全で死亡に至った例もあることから、これらの副作用を疑う初期症状が認められた場合は特に注意が必要である。また、複視、光視症、霧視といった視覚障害が52.9%で報告されているため、ザーコリ服用中の患者に対して、自動車の運転など危険を伴う機械を操作する際には十分注意が必要であることを伝える必要がある。

【診断】このザーコリを使用するには、ALK 融合遺伝子診断が必要になる。臨床試験においては、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法が試験参加基準として実施された。他にも、

immunohistochemistry (IHC) 法や RT-PCR 法（塩基配列決定を含む）がある。実際に診断する際には、すでに行われている乳癌・胃癌での HER2 検査と同様に IHC 法によるスクリーニングと、FISH 法による確認により、その対象を絞るのが適当であると考えられている。



【まとめ】 今後、的確な遺伝子診断により、治療薬剤を使い分けることで、NSCLC の奏功率が向上することを期待する。薬剤師として、副作用の発現によるコンプライアンスの低下を防ぐため、あらかじめ、患者に対して、服用の意義、起こりうる副作用の説明を行うこと、また、副作用の初期症状の早期発見に努めることが重要であると考えます。

参考

ザーコリカプセル添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド、肺癌患者における ALK 遺伝子検査の手引き(日本肺癌学会)、日経メディカルオンライン (ザーコリ 2012.4.13)

©ザーコリに関しては <http://pfizerpro.jp/cs/sv/lc-pro/index.html> より、最新情報を得ることができます。