

肺がんの分子標的治療薬

井上 彰

要約 肺がんは我が国の死因のトップであり、その半数以上を70歳以上の高齢者が占める。高齢者では各臓器の機能が低下しており、重い副作用を伴う従来の抗がん剤治療は不適とされることも多かったが、近年登場した分子標的薬では、効果と安全性のバランスに優れた個別化治療の有用性が明らかになっている。

肺がん初の分子標的治療薬である上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）は、数%の致命的な間質性肺障害のリスクに見合う有用性が当初疑問視されたが、その効果と強く関連するEGFR遺伝子変異が発見されて状況が一変した。EGFR遺伝子変異陽性例に対象を絞った臨床試験においてゲフィチニブは、進行非小細胞肺癌（NSCLC）に対する従来の標準療法であったプラチナ併用療法との比較で、奏効率や無増悪生存期間での大きな改善と、安全性やQOL面での利点を示し、EGFR変異陽性NSCLCに対する標準療法となった。同剤の有用性は、高齢者や全身状態不良な患者においても日本発のエビデンスによって示されている。

さらにEML4-ALKという新たな遺伝子異常も日本から報告された。主に若年の非喫煙者における腺癌に認められるEML4-ALK陽性肺癌に対しては、ALK阻害剤クリゾチニブがやはり従来の薬剤と比べ格段の治療効果を示す。本剤は日本でも承認間近であり、非喫煙者の腺癌症例においては同遺伝子異常の有無を積極的に確認することが望ましい。

一方、血管新生阻害剤ベバシズマブも分子標的治療薬に分類されるが、本剤は従来の抗がん剤同様、効果をも高めるバイオマーカーが未だ明らかでないのが弱点である。咯血や高血圧などの副作用に注意が必要で、特に高齢者においては発症頻度が増加するとされる。

このように肺がんの分子標的治療薬は、高齢者でも概ね問題なく使用が可能であるが、低頻度であっても重い副作用のリスクについては患者側に十分な説明が必要である。特に高齢者では緩和ケアのみで穏やかな余生を過ごすことを希望される方も多いことに留意すべきである。

Key words : 個別化治療, EGFR-TKI, 間質性肺障害, EGFR 遺伝子変異, EML4-ALK

(日老医誌 2012; 49: 8-13)

はじめに

がん（悪性新生物）が我が国の死因のトップとなっており、なかでも年間6万5千人以上が亡くなっている肺がんは単一疾患としては最多の死因である。その好発年齢は60~70歳代で、70歳以上の患者の割合が過半数を占めることから、肺がんは高齢者の疾患と言っても過言ではない。

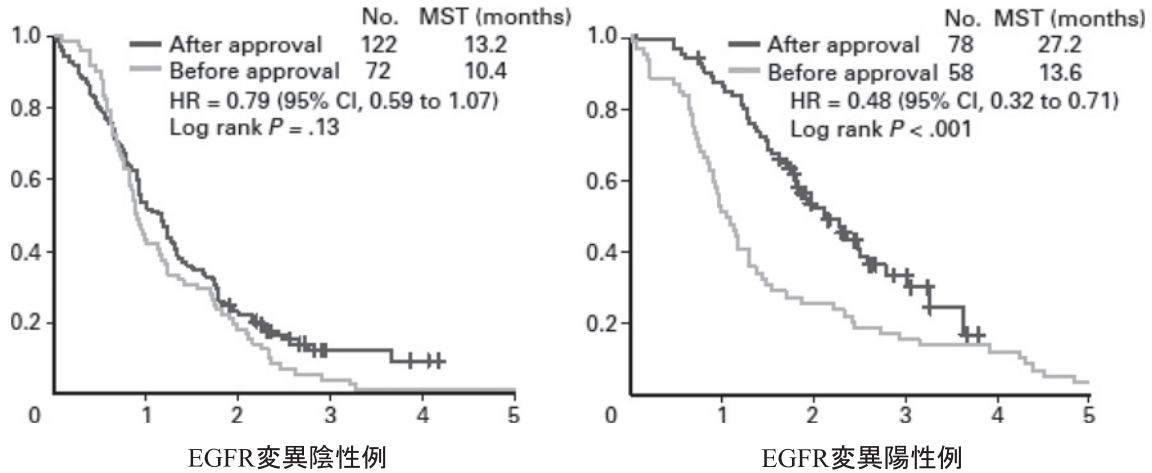
手術適応とならない進行期肺癌に対しては、元来プラチナ製剤に代表される「細胞障害性」の抗がん剤が広く用いられるが、骨髄抑制、腎機能障害、嘔吐、倦怠感などの様々な副作用のため、各臓器の機能低下を伴いや

すい高齢者には適さない場合も多い。一方で、近年登場した分子標的治療薬では、その有効性を高めるバイオマーカーの発見によって、以下に示す個別化治療の高い有用性が明らかになっている。

上皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤とEGFR遺伝子変異

ほんの10年ほど前まで、手術や放射線治療が適応とならない進行期の肺癌患者の予後は極めて悪く、当時の臨床試験における生存期間中央値（MST）は概ね1年未満であった。それが近年では、一定の条件のもと適切な個別化治療が行われた患者群においては2年以上のMSTが得られるまでに至っている。全ての始まりとなったのが2004年に報告されたEGFR遺伝子変異である¹⁾。

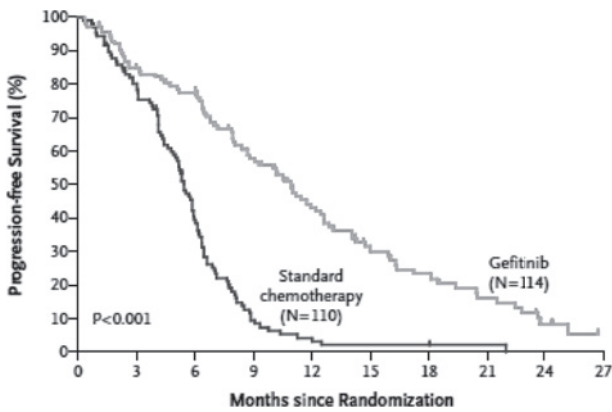
肺がん初の分子標的治療薬として注目されたEGFR



文献3より引用

図1 ゲフィチニブ承認前後での非小細胞肺癌患者の生存率の比較

EGFR 遺伝子変異陰性の患者群では、ゲフィチニブが承認された後も生存期間中央値 (MST) に有意な変化はないが、同変異陽性群ではゲフィチニブ承認後の MST が倍以上に延長している。



文献4より引用

図2 NEJ002におけるゲフィチニブ群と化学療法群の無増悪生存曲線

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象としたNEJ002試験において、初回ゲフィチニブ治療群の無増悪生存期間は初回標準化学療法 (カルボプラチン+パクリタキセル) 群のそれを大きく上回っている。

チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) ゲフィチニブは、切除不能な非小細胞肺癌 (NSCLC) を適応疾患として2002年から日本で承認販売されたが、当初は作用部位とされたEGFRの状態とは無関係にNSCLC全体を対象とした二次治療薬として用いられた。果たしてその効果は、それ以前から用いられていたドセタキセルなどの抗がん剤と同程度に留まり、一方では致死的な間質性肺障害 (ILD) を約5%に生じるリスクが明らかになり²⁾、

その有用性はガイドラインでも疑問視されていた。

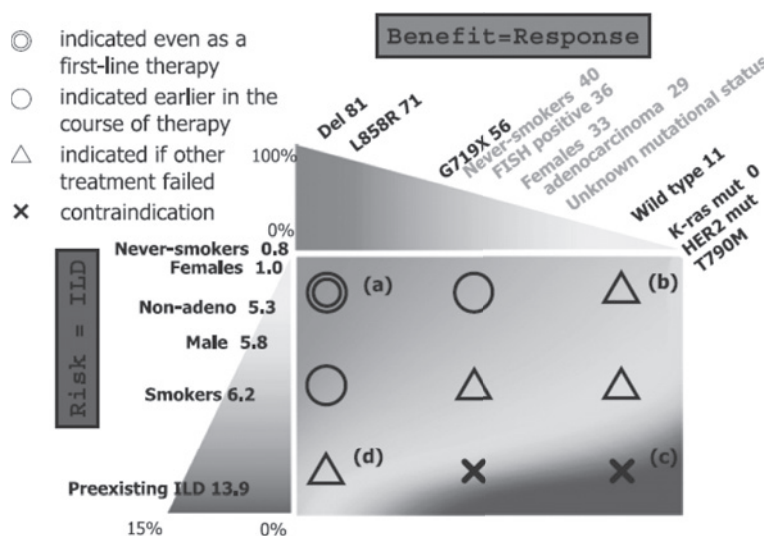
しかし先述のとおり、一部の腫瘍 (女性、腺癌、非喫煙者、アジア人で多いとされる) で認められるEGFRコード領域における特定の遺伝子変異 (exon 19の欠損型変異やexon21のL858R変異) とEGFR-TKIの抗腫瘍効果との強い関連性が示され事態は一変した。EGFR遺伝子変異陽性肺癌に限ってのEGFR-TKIの奏効率 (腫瘍の長径が3割以上縮小した患者の割合) は約80%と、従来の抗がん剤治療の30~40%から劇的に向上し、生存期間も倍以上に延長することが示された (図1)³⁾。さらに、基礎的研究においてEGFR遺伝子変異自体が発癌を引き起こすことが明らかになったことから、EGFR-TKIはEGFR遺伝子変異陽性肺癌に対する理想的な治療薬であることが示唆されたのである。

当然の流れとして、EGFR遺伝子変異陽性例を対象を絞って効率的にEGFR-TKIを用いる「個別化治療」の検討が始まったが、その中心は遺伝子変異を高感度に同定する検査法の開発と普及がいち早く進んだ日本であった。なかでも2つの大規模な臨床試験 (NEJ002とWJTOG3405) がエビデンスの構築に大きな役割を果たした⁴⁾⁵⁾。すなわち、EGFR遺伝子変異陽性の進行NSCLC症例に対する初回治療として、従来の標準療法であるプラチナ併用療法とゲフィチニブを比較検討したところ、主要評価項目である無増悪生存期間においてゲフィチニブが有意な延長効果を示し (図2)、かつ安全性やQOLの面でも明らかに優れていることが立証されたのである (表1)。同様の結果は、その後他国からも複数報告され、

表1 EGFR 変異陽性非小細胞肺癌に対するゲフィチニブとプラチナ併用療法の初回治療における治療効果

臨床試験	WJTOG3405		NEJ002		NEJ001	NEJ003
試験対象	75歳以下, PS*0~1		75歳以下, PS*0~1		PS*3~4	75歳以上
薬剤	CDDP+DOC**	ゲフィチニブ	CBDC+PTX***	ゲフィチニブ	ゲフィチニブ	ゲフィチニブ
症例数	86	86	114	114	30	31
奏効率	32.2%	62.1%	30.7%	73.7%	66%	74.2%
無増悪生存期間 (中央値)	6.3カ月	9.2カ月	5.4カ月	10.8カ月	6.5カ月	15.2カ月
1年生存率	NA	NA	86.4%	84.7%	63%	80.6%

*Performance Status, **シスプラチン+ドセタキセル, ***カルボプラチン+パクリタキセル



文献11より引用

図3 EGFR-TKIに関するリスク&ベネフィットの判断基準

EGFR-TKIの使用に際しては、benefitの点では治療効果を大きく左右するEGFR遺伝子変異(Del, L858Rなど)の有無を、riskの点では間質性肺障害の発症頻度が高いとされる臨床的特徴(肺線維症合併例、重喫煙者、男性など)を考慮し、その有用性を慎重に判断する必要がある。

現在では国内外のガイドラインにおいて、EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対する初回標準療法はEGFR-TKIとされている⁶⁾⁷⁾。

ちなみに、先述の臨床試験は概ね75歳以下の症例を対象としたものであるが、それ以上の高齢者においても同様に優れた治療成績が小規模な臨床試験で確認されており、さらには癌の進行のため寝たきりに近い全身状態(performance status (PS) 3~4に相当)となった症例でも、もしEGFR遺伝子変異が陽性であればゲフィチニブの有用性が高いことも日本発のエビデンスとして示されていることは重要である(表1)⁸⁾⁹⁾。逆にEGFR遺伝子変異を認めない腫瘍に対しては、EGFR-TKIの有効性は非常に低いことも複数報告されており、特に全身状態不良な患者ではILD発症のリスクが高いため決し

てやみくもに用いてはならない²⁾¹⁰⁾。このように、EGFR-TKIについては有効性と安全性の両面において予測因子が明確になっているため、それらのバランスを適切に判断することが重要であり、かつその内容を患者側にも十分説明することが必要不可欠である(図3)¹¹⁾。蛇足となるが、ゲフィチニブによるILDに関する一連の医療訴訟の主たる原因は、担当医師の知識と事前説明の不足によると筆者は考えている。

EGFR-TKIの副作用として、発症頻度が高い皮疹や下痢、肝機能障害などは多くが軽症であり、一次的な休薬や対症療法の併用によって治療継続が可能なが多い。よって、高齢者であっても初めから減量すべきではなく、減量によって十分な有効性が担保できるとの確証はない(ILDも用量には依存しないため減量は無意味で

表2 EGFR-TKI の主な毒性の重症度分類 (CTCAE より)

	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下痢	ベースラインと比べて46回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
口腔粘膜炎	中等度の疼痛；経口摂取に支障がない；食事の変更を要する	高度の疼痛；経口摂取に支障がある	生命を脅かす；緊急処置を要する
肝機能障害 (AST/ALT 増加)	施設基準値上限の3.0倍を超え5.0倍まで	施設基準値上限の5.0倍を超え20倍まで	施設基準値上限の20倍を超える
そう痒症	激しいまたは広範囲；間欠性；搔破による皮膚の変化；内服治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲；常時；身の回りの日常生活動作や睡眠の制限；経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	—
ざ瘡様皮疹	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の30%を超える紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回りの日常生活動作の制限；経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う；生命を脅かす

ある)。あくまで、個々の患者において CTCAE (common terminology criteria for adverse events：国際的な有害事象の評価基準) における grade 2 相当の副作用を認めた時点で減量 (もしくは休薬) を考慮すべきである (表 2)。

なお、後発の EGFR-TKI であるエルロチニブも基本的な使い方はゲフィチニブと同じで良いが、同剤は薬力学的な作用がゲフィチニブよりも強いことから、EGFR 遺伝子変異陰性例でも数%には有効とされている (EGFR 遺伝子変異陽性例におけるゲフィチニブとの優劣は未だ結論が出ていない)。一方で、皮疹など用量依存性の副作用は明らかにゲフィチニブより強いため注意が必要である (ILD の発症頻度は同程度とされている)。

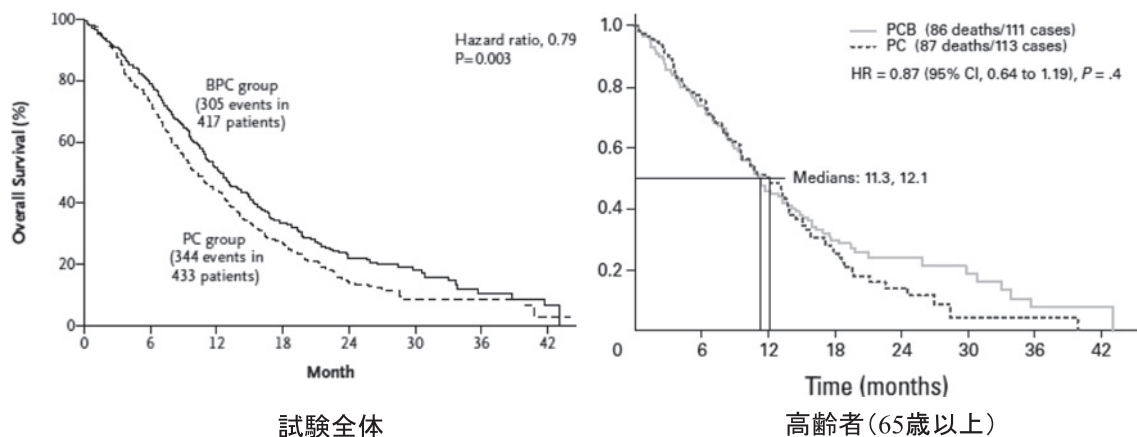
EGFR-TKI に関する最近の話題は、本剤で一定期間の治療効果を認めた後に再増悪を来す「耐性化」後の治療戦略である。EGFR-TKI 耐性化のメカニズムとして、EGFR コード領域に新たに生じる耐性遺伝子変異 T790M や、EGFR とは別の腫瘍増殖シグナル経路である MET 遺伝子の増幅や MET のリガンドである HGF の増加などが明らかになっている。それらに対して、EGFR との親和性を高めた次世代 EGFR-TKI や MET 阻害剤の開発が進んでいる¹²⁾。一方、耐性化を来した状態に対して、既存の EGFR-TKI を用いたまま他の抗がん剤を併用する「beyond PD」の概念や、一度他の抗がん剤治療へ移行した後に EGFR-TKI を再投与する治療戦略の有用性は未だ明らかではない。これらは臨床試

験によって検討すべき課題であり、実地臨床としては他に行うべき治療法がある場合に優先すべきではない。

EML4-ALK の発見と ALK 阻害剤の登場

EGFR 遺伝子変異の報告以降、肺がんの発生や増殖をダイレクトに司る「driver 変異」探しが盛んになったが、そのなかで新たな遺伝子異常が 2007 年に日本から報告された (図 4)¹³⁾。微小管会合タンパク echinoderm microtubule associated protein-like 4 (EML4) と受容体型チロシンキナーゼ anaplastic lymphoma kinase (ALK) が融合した新しい癌化キナーゼ EML4-ALK がそれであり、NSCLC の約 5% で認められ若年で非喫煙者の腺癌に比較的多いとされる。ただし、高齢者であっても同定されることが少なからずあり、後述のとおり EML4-ALK 陽性腫瘍に劇的な治療効果をもたらす分子標的治療薬も既に存在することから、非喫煙者の腺癌であれば年齢を問わず調べる価値があると思われる。

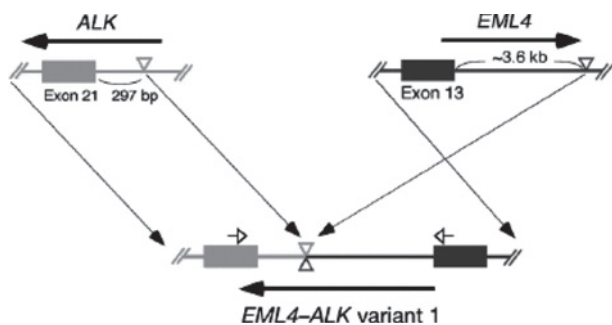
同融合遺伝子を有する NSCLC に対しては ALK 阻害剤が極めて有効であり、その最初の薬剤であるクリゾチニブが 2011 年 8 月に米国 FDA で承認された (日本での承認は 2012 年前半と思われる)。初期の臨床試験においてクリゾチニブは、EML4-ALK 陽性 NSCLC に対して 57% の奏効率と 87% の病勢制御率 (一定期間腫瘍が増悪しない割合) という優れた治療効果を示し、一方で副作用は概ね軽微であった (ただし、本剤においても低頻度ながら ILD のリスクはある)¹⁴⁾。EGFR-TKI 同様、



文献 15, 16 より引用

図5 ベバシズマブの生存期間延長効果

カルボプラチン+パクリタキセル療法 (PC 群) にベバシズマブが加わる (BPC 群) ことにより生存期間の有意な延長が示されたが、同試験における 65 歳以上の症例に限った解析では両群の生存期間に差は認められなかった。



文献 13 より引用

図4 融合型癌遺伝子 EML4-ALK の構造

EML4 遺伝子と ALK 遺伝子は本来 2 番染色体短腕上に、互いに反対向きに存在しているが、それらに逆位が生じることで強力な癌遺伝子となる。

患者選択は必要とされる)。

本剤は、進行 NSCLC に対する標準的化学療法であるカルボプラチン+パクリタキセル療法に上乘せする形で用いることで MST の有意な延長をもたらし、標準療法の一つとして国際的に認められた¹⁵⁾。ただし、その MST の延長効果は約 2 カ月程度である一方で、時に重篤となる咯血や高血圧、血栓症などの副作用を生じることから、有効性と安全性のバランス判断は慎重を期す必要があり、一般的には全身状態が良い若年者が良い適応と考えられる。事実、65 歳以上の高齢者に限った事後解析では重篤な副作用や治療関連死の増加により、前述の生存期間延長のメリットが薄れるとの報告がなされている (図 5)¹⁶⁾。

おわりに

初回治療における本剤の有用性も現在臨床試験によって検証中であり、EML4-ALK 陽性肺癌に対しては今後キードラッグとして優先的に用いることが推奨される。

血管新生阻害剤ベバシズマブについて

これまで述べた薬剤については、その有効性が際立つ遺伝子変異などのバイオマーカーが明らかである意味で分子標的治療薬らしいと言えるが、血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する中和抗体であるベバシズマブは、従来の抗がん剤と同様「非特異的」に用いられる (尤も、後述の副作用が高率に生じる「扁平上皮癌」や「咯血の既往がある症例」では禁忌とされているため、臨床的な

近年肺がん薬物療法の中心となりつつある代表的な分子標的治療薬について概説した。適切な個別化治療が行われれば極めて高い有用性が期待できるが、いかなる薬剤においても 100% 安全である保証はなく、治療に際しては副作用についても患者・家族に十分な説明が必要なのは当然である。特に余生を穏やかに過ごしたいとの希望が強い高齢者では、リスクと引き換えにがんを叩く積極的治療に固執するよりも、対症療法 (緩和ケア) のみで経過を診ることを希望される方が少なくなく、結果としてそれが幸せであったケースは多々あることも最後に申し添えておきたい。

文 献

- 1) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
- 2) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al.: Predictive factors for interstitial lung disease, anti-tumor response and survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2549-2556.
- 3) Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, et al.: Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6829-6837.
- 4) 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.
- 5) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al.: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-128.
- 6) 日本肺癌学会編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン—2010年版—。 <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/251.pdf> (2011/10/16 アクセス確認)。
- 7) Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al.: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-6266.
- 8) Inoue A, Minegishi Y, Maemondo M, Okinaga S, Morikawa N, Kobayashi K, et al.: A final results of a phase II study of first-line gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations; NEJ 003 study. *ESMO 2010*; abstract 423.
- 9) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al.: First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394-1400.
- 10) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
- 11) Mitsudomi T, Yatabe Y: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1817-1824.
- 12) Doebele RC, Oton AB, Peled N, Camidge DR, Bunn PA: New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69: 1-12.
- 13) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al.: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-566.
- 14) Kwak EL, Bang YJ, Camidge R, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al.: Camidge DR, Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-1703.
- 15) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Shiller JH, Dowlati A, et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
- 16) Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al.: Outcomes for elderly advanced stage non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008; 26: 60-65.