

肺癌の分子標的治療

秋江 研志

要 旨

肺癌領域で初の分子標的治療薬であるゲフィチニブの登場から10年が経過し、肺癌に対する様々な分子標的治療薬の知見が集積されてきた。上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンカイネース拮抗剤であるゲフィチニブとエルロチニブはEGFRに特定の遺伝子変異を有する肺癌に著効する。このような遺伝子変異を有する肺癌では薬物治療の第一選択にゲフィチニブを使用することが常識となった。また、発癌の過程で生じた複数の遺伝子変異の中で、細胞増殖に最も寄与する遺伝子をoncogenic driver geneと命名し、ゲフィチニブ著効例における変異型EGFRとゲフィチニブの関係のように、個々の肺癌症例におけるドライバー遺伝子の同定とその阻害剤の開発が進んでおり特に肺腺癌において次々と成果を上げている。すでに発売されているクリゾチニブはALK融合遺伝子やRos-1融合遺伝子を有する肺癌に著効する。さらにMETやBRAF、K-ras等に対する阻害薬も開発中で今後の肺癌治療は個別化治療としてドライバー遺伝子となる遺伝子変異を同定しそれに応じた治療薬を使用する方向性が固まりつつある。

またドライバー遺伝子とは別に血管内皮増殖因子に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブが腺癌において化学療法との併用で奏効率の改善と無病生存期間の延長をもたらすことが証明され臨床で使用されている。

扁平上皮癌や小細胞癌についてもドライバー遺伝子の検討はなされているが現状では有効な治療に結びついていない。

キーワード：肺癌、分子標的治療、ドライバー遺伝子

はじめに

ゲフィチニブ（イレッサ®）が世界初の肺癌の分子標的治療薬として発売されてから10年が経過した。当初副作用の少ない「夢の新薬」というふれこみで発売されたゲフィチニブは、数日で腫瘍が縮小しCRに至るといった固形癌ではほとんど経験したことのない効果を発揮する例が臨床医に衝撃をあたえとともに、開発段階で問題視していなかった間質性肺炎による治療関連死が続出し社会問題となった。以後の10年にわたりゲフィチニブ

の奏功例の検討から分子標的治療薬の効果は単に癌細胞に標的分子が発現しているだけでは不十分で、標的分子に変異が生じ癌細胞の増殖に強く関与している場合に初めて有効であることが解明されてきた。多段階発癌の過程で生じた個々の遺伝子変異はかつて癌の形質の維持にすべて必須と考えられてきたが、実際は発癌過程の途上で生じたものの完成した癌細胞ではあまり役割を果たしていない遺伝子もあれば癌細胞の増殖に必須の役割を果たしている遺伝子もある。癌細胞の増殖・生存に主要な役割を果たしている遺伝子異常をoncogenic driver geneと命名しこのドライバー遺伝子を同定したうえでその機能を抑制する分子

標的治療薬を開発するという方向性が、上皮増殖因子の遺伝子変異とイレッサの関係をモデルに次々と成果を生んでいる。

一方他癌種で有効だったモノクローナル抗体型の分子標的治療薬を肺癌に使用しても無効な場合が多かったが、血管内皮増殖因子に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブは肺癌でも効果を認めている。

ここでは肺癌の標準治療に取り入れられたゲフィチニブの現状を紹介するとともにドライバージーンに対する阻害薬の動向とベバシズマブの有効性を概説する。

1. ゲフィチニブの使いどころ

上皮増殖因子受容体チロシンカイネース阻害剤(EGFR-TKI) ゲフィチニブが肺癌の標準治療のパラダイムシフトを成し遂げたのは、たまたまの幸運が大いに影響していると言わざるを得ない。開発コンセプトは肺癌ではEGFRの発現頻度が多いのでEGFRのシグナルを抑えれば細胞増殖が抑制できるかもという単純な発想であり、たまたまEGFR遺伝子変異が肺腺癌において頻度の高いドライバージーンであるという偶然がなければ無効な薬剤として消滅していたはずである。似たような例として、小細胞肺癌においてc-kitが高頻度に発現しているためc-kitのチロシンカイネースに阻害作用を有するイマチニブの有効性が当初期待されたが、イマチニブが有効な腫瘍であるGISTに生じているc-kitの遺伝子変異が小細胞癌ではほとんど起きておらず野生型の遺伝子発現であったためイマチニブが全く奏功しなかった¹⁾。

増殖因子のシグナル阻害という機序からゲフィチニブは当初腫瘍縮小効果はあまり期待されず、細胞増殖の抑制により長期の担癌生存を維持するものと考えられていた。しかし予想に反し、一部の症例では投与開始数日で腫瘍が著名縮小する“super responder”と言われる反応が認められた。“super responder”を検討すると高頻度に標的分子であるEGFRの遺伝子変異が認められ、ゲフィチニブの感受性を規定する要素であることが判明した²⁾。EGFRのチロシンカイネース部分でリン酸化のためのATPの結合をゲフィチニブは競合阻害するが、遺伝子変異があるとより結合しやすくなることが解明された。上記の後ろ向き

解析をもとにEGFR遺伝子変異を有する症例に対し、初回治療としてゲフィチニブと化学療法の効果と比較する第Ⅲ相試験であるNEJ002試験が当院を含めた北海道、東北、北関東の共同研究グループにおいて実施されゲフィチニブ投与群において明らかなPFSの改善が認められた(ゲフィチニブ 10.8カ月、CBDCA+TXL 5.4カ月、HR=0.30 (95%CI 0.22-0.41))³⁾。

全生存期間(OS)については両群で有意差がなかったが、化学療法群の大半で2次治療でゲフィチニブを使用したことがOSに差がつかなかった主要な原因と考えられ、ゲフィチニブ治療群のOSの中央値27.7カ月と対照群のOS中央値26.6カ月は従来の化学療法でのOSが12カ月前後であったのと比較して1年以上の生存期間の延長をもたらしている。ゲフィチニブはEGFR遺伝子変異を有する肺癌に対しては1次治療であれ2次治療であれ長期生存を達成できることが実証された。上記のエビデンスに基づきEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の化学療法の第一選択はゲフィチニブが推奨されている⁴⁾。

ただしEGFR遺伝子変異陽性例に対してゲフィチニブの奏功率は70-80%、病勢制御率は90%程度であり、全例に劇的な効果があるわけではない。癌細胞の増殖や生存が単一のドライバーの抑制により細胞の生存すら困難になりアポトーシスをもち前記の“super responder”という結果に結びつくが、複数のドライバーにより増殖制御を受けている場合単独のドライバーの抑制では十分な効果が得られないことも解明されてきた。ゲフィチニブの耐性機構の解明とあわせ分子標的薬剤の併用療法の可能性も今後の課題である。

2. oncogenic driverの抑制

2007年第二染色体短腕内での小さな逆位(inv(2)(p21p23))によりEML4-ALK融合遺伝子が生じ肺腺癌のoncogenic driverとなっていることが報告された⁵⁾。固形癌において染色体転座が発がんに関与することが解明された初めての事例であった。この融合遺伝子では通常肺では発現しないチロシンキナーゼのALK(anaplastic lymphoma kinase)がEMLのドメインを介し恒常的に活性化され細胞増殖のシグナルが活性化さ

れ続けている。MET/ALKキナーゼ阻害薬であるクリゾチニブはALK融合遺伝子陽性肺癌に対する臨床試験で奏効率57%、病勢制御率90%、6か月無増悪生存率72%と非常に良好な成績を示し⁶⁾、すでに市販されている。

EGFR遺伝子変異とゲフィチニブ、ALK融合遺伝子とクリゾチニブという相次ぐ成功例から現在肺癌の分子標的治療はoncogenic driverの同定とその阻害薬の開発という方向性がほぼ定まっている。腺癌においてはEGFRファミリーとその下流の細胞内シグナル伝達経路が最も重要な癌化の原因となっておりoncogenic driverもこの経路に集中している。日本人の腺癌におけるoncogenic driverの頻度はEGFR 50%、K-ras 15%、ALK 5%、HER2 3%、BRAF 1%、MEK1 1%、MET 4%、ROS1 2.6%、不明 17.4%と推定されている⁷⁾。この中でK-rasに対する治療はもっとも古くから取り組まれているが未だ実用化されていない。ROS1はALKと同様に染色体転座で活性化するキナーゼでALKに近い構造を持つためクリゾチニブが有効である⁸⁾。そのほかのoncogenic driverをターゲットとする治療薬も開発中である。

一方扁平上皮癌においてはoncogenic driverの同定は進んでいない。扁平上皮癌ではoncogenic driverが不明なものが大半だが、FGFR1、EGFRvIII、等が候補として検討されている⁷⁾。

小細胞癌での分子標的の同定も進んでいない。前述のc-kitはdriverとしての変異を生じておらず、以前から小細胞癌増殖の重要なkeyと考えられていたGRP-GRPRのオートクラインループも今のところ有力なターゲットとはなっていない。

3. 血管新生阻害剤の使いどころ

大腸癌において化学療法との併用で生存期間延長が実証されていた血管内皮増殖因子に対するモノクローナル抗体ベバシズマブ（アバスチン[®]）を非小細胞肺癌に対して使用した大規模臨床試験であるE4599試験では化学療法単独群に対しアバスチン併用群のMSTが2.3カ月延長した⁹⁾。しかし2%の咯血死という無視できない副作用も伴っていた。致死性の咯血が肺門型腫瘍に多くまた組織型別では扁平上皮癌では有効性に乏しかったことからベバシズマブは非小細胞肺癌のうち非扁平上

皮癌に適応となり日本国内の開発治験ではベバシズマブ併用群で奏効率61%、病勢制御率94%と化学療法単独群の2倍近い驚異的な効果を認めた¹⁰⁾がその後の予後調査で意外と生存期間に大きな差がないことが判明した。現在EGFR変異陰性の非小細胞肺癌に最も高い治療効果が期待できるのはプラチナ併用化学療法+ベバシズマブである。ベバシズマブの有効な症例をバイオマーカーで限定する試みはまだはっきりした結果の報告がなされずどのような症例にベバシズマブがより効果的かという今後の検討課題が残されている。

そのほかの血管新生阻害剤は今のところ明らかな有効性を示すデータがない。VEGFR family、PDGF familyに広く阻害作用のある低分子multiple kinase inhibitorであるスニチニブやソラフェニブは肺癌においては症例を選択しない臨床試験では有効性を示せなかった。癌細胞に発現しているバイオマーカーで対象症例を限定して検討した場合に効果を期待できる患者群が同定できるかもしれない。

4. まとめ

ゲフィチニブとクリゾチニブの相次ぐ成功で腺癌においてはoncogenic driverの同定と阻害剤の開発という方向性が治療同行の主流となっている。ただ複数のdriver geneがあるときの治療戦略はまだ不十分で今後の進歩が待たれる。扁平上皮癌や小細胞癌に対する有効な分子標的治療はいまだ開発されていない。ベバシズマブは化学療法との併用で扁平上皮癌以外の非小細胞癌に使用されているが有効症例の絞り込みと無効例に対するVEGF以外の標的への治療の開発が待たれる。

参考文献

- 1) Spigel, D.R. et al : Irinotecan, carboplatin and imatinib in untreated extensive-stage small-cell lung cancer : a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J. Thorac. Oncol* 2007 ; 2 : 854-861.
- 2) Lynch, T.J. 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.
- 3) Maemondo, M. et al : Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. N. Engl. J. Med. 2010 ; 362 : 2380-2388.
 - 4) 日本肺癌学会（編）：日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン. StageIV未治療非小細胞肺癌. 2010
 - 5) Soda, M. et al : Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. 2007 ; 448 : 561-566.
 - 6) Kwak, E.L. et al : Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2010 ; 363 : 1693-1703.
 - 7) Mitsudomi, T. et al : Advances in Target Therapy for Lung Cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 2010 ; 40 : 101-106.
 - 8) Bergethon, K. et al : ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J. Clin. Oncol. 2012 ; Mar 10 : 863-870.
 - 9) Sandler, A. et al : Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2006 ; 355 : 2542-2550.
 - 10) Nishio, M. et al : Randomized, open-label, multicenter phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naive Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) : JO19907. J.Clin. Oncol. 2009 (abstr : 8036) ; 27(Suppl.) : 15s.(abstr.8036)

Molecular targeting therapies for lung cancer

Kenji Akie

Department of Respiratory Medicine, Sapporo City General Hospital

Summary

Over the past decade, a multitude of molecular targeting agents have been explored in the treatment of lung cancer, since the appearance of Gefitinib which was the first molecular targeting drug for lung cancer. Epidermal growth factor (EGFR)- tyrosin kinase inhibitors (Gefitinib and Erlotinib) are highly effective against non-small cell lung cancer harboring specific mutation at EGFR. Gefitinib is the first-choice agent for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer harboring a mutation at EGFR.

Recently, the major cause of cell growth drive in the context of carcinogenesis has been given the name “oncogenic driver gene.” Finding the driver gene and developing the agent to inhibit the function of the driver gene in an individual cancer plays an important roll in the molecular targeting treatment for lung cancer. Among adeno carcinoma of the lung, a multitude of driver genes and targeting agents have been found. Crizotinib for the ALK-fusion gene and Ros-1 fusion gene has already been used in clinical practice. The agents for other driver genes, such as MET, BRAF and K-ras, are under clinical and pre-clinical trials.

Bevacizumab, another class of molecular targeting drug, improves late response and prolongs progression free survival in the treatment of non-squamous and non-small cell lung cancer when administrated combined with cytotoxic chemotherapy. Therefore, Bevacizumab is used in the treatment of inoperable non-squamous and non-small cell lung cancer.

In the treatment of squamous cell and small cell lung cancer, no targeting drug is available in practice yet.

Keywords : lung cancer, molecular targeting therapy, oncogenic driver gene