



## フォーラム富山「創薬」第21回研究会

### 「肺癌における分子標的療法の基礎と臨床-バイオマーカーによる治療法の選択-」

菓子井 達彦

富山大学附属病院がん治療部 部長

#### はじめに

近年の細胞生物学, 分子生物学の進歩により肺がんの診断・治療も変貌を遂げ, 1990年代以降には優れた効果や新たな作用機序を持つ抗腫瘍薬が臨床の現場に導入されてきた。しかし, そのような治療の進歩にも関わらず, 進行癌を含めた肺がん全体の5年生存率は15%前後にとどまっている。IIIB/IV期非小細胞肺癌を対象とした, 既存の抗癌剤を用いた大規模臨床試験においても, その中間生存期間は6-8ヶ月にすぎない。治療成績のさらなる向上のためには, 分子標的療法などの新たな方向性を目指す必要がある。

#### 分子標的薬-ゲフィチニブ-

ゲフィチニブ(イレッサ®)はEGFR(ヒト上皮成長因子受容体)のチロシンキナーゼ阻害剤であり, EGFR細胞内領域のATP結合部位において, ATPと競合しリン酸化を阻害することで, そのチロシンキナーゼ活性を阻害し, 細胞増殖を抑制する薬剤である。既治療進行非小細胞肺癌患者を対象としたゲフィチニブの第II相試験(IDEAL-1)において, 250mg/day投与群, 500mg/day投与群でそれぞれ奏効率18.4%, 19.0%を示し本疾患に対する抗腫瘍効果が確認された。非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ治療においては, しばしば劇的な効果を長期に持続する症例を経験する。臨床上的効果予測因子として, 腺癌, 女性, 非喫煙者などが知られているが, EGFR発現量とゲフィチニブ奏効とが相関していないことが報告され, 効果予測因子となり得るバイオマーカーの同定は現在もなお研究段階である。

#### EGFR遺伝子変異とゲフィチニブの効果

2004年春, Massachusetts General HospitalのLynchらのグループは, ゲフィチニブが奏効した非小細胞肺癌症例の腫瘍組織9例中8例にEGFRチロシンキナーゼ部位に遺伝子変異がおこっていることを見出しN Engl J Medに報告した。時期をほぼ同じくして, Paezらもゲフィチニブ奏効例7例中7例にEGFRチロシンキナーゼ部位の遺伝子変異を見出した。非小細胞肺癌患者119例(米国から61例, 日本から58例)の腫瘍組織について解析を行ったところEGFR遺伝子変異は, 腺癌, 女性, 日本人, 非喫煙者で有意に多く認められ, その割合はこれまでに報告されているゲフィチニブの奏効率に近似していることをScienceに報告している。

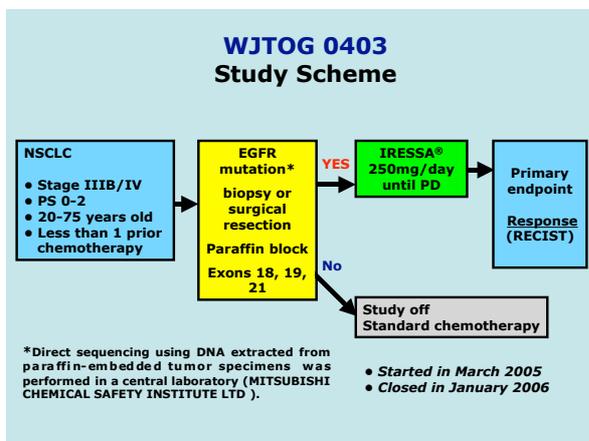
#### ゲフィチニブの臨床試験(Non-target study)

ゲフィチニブの未治療進行非小細胞肺癌を対象とした2つの第III相試験(INTACT-1, 2)においては, 標準的化学療法との同時併用が試みられたが, ゲフィチニブを同時併用することは, 生存の延長には寄与しないことが示されている。また本邦で行われた, 化学療法未治療例を対象とした第II相試験においては奏効率30%が示されたが, 一方で急性肺障害による死亡例も認められ, ゲフィチニブの奏効する患者群の特定が望まれている。EGFR遺伝子変異のある非小細胞肺癌症例にゲフィチニブ投与がなされた場合の生存期間中央値は20ヶ月を超えていると報告されており, プロスペクティブにこの患者群におけるゲフィチニブ単剤投与の初回治療としての役割を早期に明確にすることは, 今後のゲフィチニブの臨床開発において不可欠であると考えられる。これらの背景をもとに我々は, EGFR

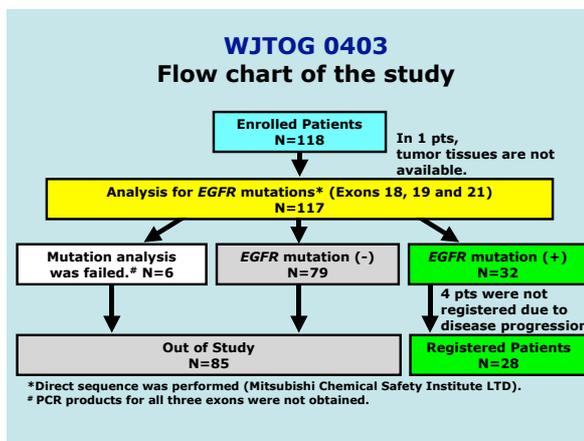
の exon18, 19, 21 の遺伝子変異をもつ III/IV 期非小細胞肺癌に対して、ゲフィチニブ単剤療法の効果と安全性を検討する多施設共同研究を計画した。

### EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの第 II 相試験

根治的胸部放射線療法の適応のない III/IV 期の未治療非小細胞肺癌および、前治療として施行された化学療法が 2 レジメン以内（ゲフィチニブ、エルロチニブは含まない）の既治療非小細胞肺癌患者を対象とした。インフォームド・コンセントの得られた症例に対して仮登録を行ない、EGFR 遺伝子の exon18, 19, 21 の特定の領域における変異の解析を行なった。遺伝子変異を検出した症例に対して、他の適格条件を満たすことを確認のうえ本登録を行なった。本登録症例に対し、ゲフィチニブ（250mg/日）の治療を PD（増悪）まで施行した。遺伝子変異を検出できなかった症例は本プロトコルを OFF とし、その後の治療、他の臨床試験への登録に関しては自由とした（Slide1）。2005 年 3 月から 2006 年 1 月までの間に 118 例が仮登録され、32 例で EGFR 遺伝子変異が認められた。最終的に 28 例が本登録され、ゲフィチニブの投与が行なわれた（Slide2）。



Slide 1.



Slide 2.

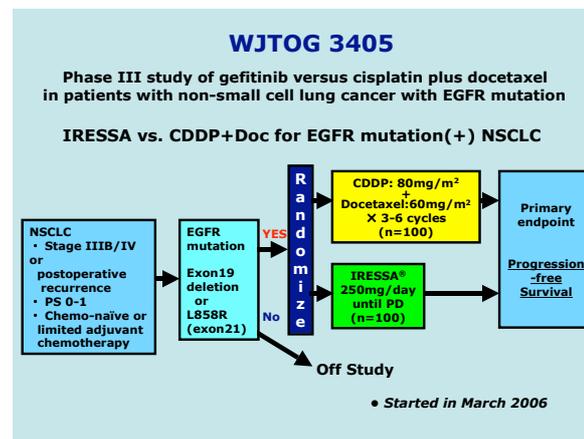
ゲフィチニブの投与が行なわれた 28 例中、CR 1 例、PR 20 例、SD 6 例、NE 1 例であり、response rate は 75%、disease control rate は 100%であった（Slide3）。主な有害事象として、Grade3/4 の皮疹が 2 例（7%）、肝機能障害が 4 例（15%）に認められた。肺臓炎は、2 例（7%）に認められたが、いずれも軽微であった。この研究により、EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌におけるゲフィチニブの効果と安全性が明らかとなった。EGFR 遺伝子変異の有無は、非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの効果予測因子となり得ることが示唆された。現在、EGFR 遺伝子変異を持つ III/IV 期非小細胞肺癌に対する、ゲフィチニブ単剤療法と標準的化学療法（シスプラチン+ドセタキセル）の比較第 III 相試験が進行中である（Slide4）

**WJTOG 0403 Best tumor response (n=28)**

Tumor response	No. of patients (%)
Complete response	1 (4%)
Partial response	20 (71%)
Stable disease	6 (21%)
Progressive disease	0 (0%)
Not evaluable*	1 (4%)

\*Not evaluable due to death prior to first tumor evaluation

Slide 3.



Slide 4.

## 略 歴

氏 名： か し い たつひこ  
菓子井 達彦 (Tatsuhiko KASHII)

生年月日： 昭和33年(1958年)7月4日

本籍地： 富山県

勤務先住所： 〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630  
E-mail:tatsuk-tym@umin.ac.jp

現 職： 富山大学附属病院がん治療部部长(助教授)

学歴・職歴：

昭和59年 金沢医科大学医学部卒業

昭和63年 富山医科薬科大学附属病院第1内科医員(研修医)

平成2年 富山医科薬科大学大学院医学研究科(環境系専攻)入学  
国立がんセンター研究所薬効試験部研修生(国内留学)

平成6年 富山医科薬科大学大学院医学研究科修了(医学博士)

平成8年-10年 米国・国立癌研究所 肺癌生物学部門研究員  
(Research Fellow, Lung Cancer Biology Section, Medicine Branch,  
National Cancer Institute/Chief: Dr. Bruce E. Johnson)

平成11年 富山医科薬科大学附属病院第1内科助手

平成16年10月 大阪市立総合医療センター臨床腫瘍科副部長

平成18年4月- 大阪市立総合医療センター臨床腫瘍科部長  
大阪市立大学医学部臨床教授

平成19年2月~ 富山大学附属病院がん治療部部长(助教授)

専門分野： 臨床腫瘍学, 呼吸器内科学, 分子腫瘍学, 肺癌化学療法,  
抗癌剤臨床試験

所属学会： 日本肺癌学会(評議員), 日本呼吸器学会, 日本癌治療学会,  
日本呼吸器内視鏡学会, 日本内科学会, 日本アレルギー学会,  
日本臨床腫瘍学会, 日本癌学会  
American Society of Clinical Oncology (Active member)  
American Association for Cancer Research (Active member)  
International Association for the Study of Lung Cancer (Member)  
European Society for Medical Oncology (Member)  
Asian Pacific Society of Respirology (Member)

その他： 西日本胸部腫瘍臨床研究機構(WJTOG) (理事)

認定医・指導医： 日本内科学会認定医, 日本呼吸器内視鏡学会指導医,  
日本臨床腫瘍学会暫定指導医