

## 4 非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ治療

栗山 英之

新潟大学第二内科

## Gefitinib for Treatment of Non-small-cell Lung Cancer

Hideyuki KURIYAMA

Department of Medicine II

Niigata University School of Medicine

## 要 旨

ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体 (EGFR) の細胞内 ATP 結合部位チロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害する、手術不能または再発非小細胞肺癌に対して適応のある分子標的薬である。ゲフィチニブの奏効因子には、腺癌、女性、非喫煙者、日本人 (東洋人)、EGFR 遺伝子変異が挙げられている。ゲフィチニブには、急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) という致死性の副作用が認められるため、ゲフィチニブ投与に際しては、種々の ILD の危険因子を有する患者に十分な注意が必要であり、個々の患者の利益と危険性を考慮して治療を選択すべきである。

キーワード：非小細胞肺癌、ゲフィチニブ、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬、EGFR 遺伝子変異、急性肺障害・間質性肺炎

## はじめに

日本における肺癌死亡者数は年々増加しており、悪性新生物による死亡原因の第一位で、年間56,000人以上が死亡している。非小細胞肺癌 (腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌を含む総称、以下NSCLC) が肺癌全体の8割を占め、その8割が診断時に進行癌であり、肺癌治療薬の開発が長年の課題である。進行NSCLCに対する現在の標準治療は、白金製剤 (シスプラチンまたはカルボプラチン) と第三世代抗癌剤 (パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ゲムシタビン、ビノレルビン) との2剤併用化学療法である。幾つかの臨床試験において、2剤の組合せに副作用の違い

はあるものの、ほぼ同等の治療効果を示すことが明らかになっている<sup>1)2)</sup>。一方、細胞障害性抗癌剤の治療成績の限界も明らかになり、新しい作用機序の薬剤が求められている。近年の分子生物学的研究の進歩により、肺癌の臨床病態、分子病態が明らかにされつつあり、がんの増殖、血管新生、浸潤及び転移を制御する特異的な分子が同定され、分子異常を標的にした治療薬の開発が行われてきている。

## 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 阻害剤

EGFRは受容体型チロシンキナーゼファミリー

Reprint requests to: Hideyuki KURIYAMA  
Department of Medicine II  
Niigata University School of Medicine  
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学医学部第二内科 栗山 英之

の1つであり、EGFRの細胞外ドメインにEGF等のリガンドが結合することにより、細胞内ドメインにあるEGFRチロシンキナーゼ(EGFR-tyrosine kinase: EGFR-TK)が活性化し、EGFRの自己リン酸化及び、種々の細胞内標的蛋白質のリン酸化を引き起こす。細胞表面から核にシグナルが伝達され、がん細胞の増殖、浸潤、転移、血管新生が起こる<sup>3)</sup>。EGFRは、肺癌、胃癌、大腸癌、前立腺癌、頭頸部癌、乳癌など多くの固形癌で発現しており、腫瘍の浸潤、転移、並びに化学療法や放射線療法に対する耐性獲得に深く関与しており、予後因子の1つと報告されている<sup>4)</sup>。EGFR阻害剤には作用する部位、機序により、細胞内のATP結合部位チロシンキナーゼの自己リン酸化を抑制する小分子化合物(EGFR-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI)と、細胞外のリガンド結合部位において、リガンドとの結合を阻害する抗体の2つに分けられる。

#### ゲフィチニブ (イレッサ®)

ゲフィチニブはEGFR-TKIの一つで、2002年7月に手術不能、または再発NSCLCを適応症として世界に先駆け日本で承認された。ゲフィチニブの有効性と安全性を評価し、投与量の決定を行うための第II相試験(IDEAL1, IDEAL2)では、ゲフィチニブは前治療歴のある進非小細胞肺癌において、腫瘍縮小効果を有し、有害事象の点から250mg/日が500mg/日に優れることが示された<sup>5)</sup>。日本人が参加したIDEAL1において、日本人は27%が奏効し、病勢コントロール率は70%、自覚症状改善率は48.5%であった。奏効に関する因子としてはIDEAL1のサブセット解析で、腺癌、女性、非喫煙者、日本人(東洋人)が挙げられた。また、従来の細胞傷害性抗癌剤と異なり、super responderと呼ばれる非常に短期間で画像上劇的に改善する症例が経験された。

欧米では細胞傷害性抗癌剤とゲフィチニブの併用、上乘せ効果に関する二つの大規模第III相試験が行われ<sup>6)7)</sup>、INTACT1では標準治療としてシスプラチン+ゲムシタビンが、INTACT2ではカル

ボプラチン+パクリタキセルが用いられ、ゲフィチニブと同時併用され、標準治療単独(プラセボ)群と比較されたが、抗癌剤とゲフィチニブ同時併用投与において、有意な生存期間延長は認められなかった。また、海外28か国において1~2レジメンの化学療法歴を有する進行NSCLC患者1,692例を対象とし、ゲフィチニブ群とプラセボ群とを2:1の比率で割り付けた第III相試験では、ゲフィチニブはプラセボと比較して生存期間を有意に延長することを証明出来なかった<sup>8)</sup>。但し、342例の東洋人のサブセット解析ではゲフィチニブ群において、生存期間の改善が示唆された(生存期間中央値9.5 vs 5.5か月)。また、非喫煙者を対象としたサブセット解析でもゲフィチニブ群において、生存期間の改善が示唆された(生存期間中央値8.9 vs 6.1か月)。

Lynchらのグループは、ゲフィチニブが奏効したNSCLC症例の腫瘍組織9例中8例に、EGFR-TK部位に遺伝子変異を見出した<sup>9)</sup>。Paezらもゲフィチニブ奏効例7例中7例に、EGFR-TK部位に遺伝子変異を見出し、NSCLC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したところ、EGFR遺伝子変異は、腺癌、女性、日本人、非喫煙者において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が報告されている<sup>10)</sup>。術後再発し、ゲフィチニブ250mg/日投与を受けたNSCLCの日本人患者66例を対象に、EGFRの変異及びコピー数増加と予後との関連を検討し、EGFR変異はゲフィチニブ感受性の最も強力な予測因子であった。また、EGFRコピー数の増加に関しても奏効率、無増悪期間との相関がみられた<sup>11)</sup>。一方、進行病期の細気管支肺癌上皮癌患者に、ゲフィチニブ500mg/日を投与し、FISH法を用いてEGFRコピー数と予後との関連が検討された<sup>12)</sup>。ゲフィチニブ投与を受けた進行病期の細気管支肺癌上皮癌患者では、FISH法ではEGFRコピー数の増加がみられると、全生存率が有意に改善され、奏効率、無増悪生存期間も良好であった。

EGFR遺伝子変異が検出できない症例において

も、ゲフィチニブの奏効が報告されており、喫煙歴や男性、EGFR 遺伝子変異がないことが、ゲフィチニブが奏効しないことを意味するわけではなく、EGFR 遺伝子変異の標準的な測定・評価方法が確立されていないこと、正常細胞の混入の少ない検体を得ることがしばしば困難である点、また解析可能な施設が少ないことや遺伝子変異とゲフィチニブの感受性が完全に一致していない点などから、現時点ではゲフィチニブの投与を決定する程の確実性、現実性はないと判断されている(日本肺癌学会ガイドライン)。なお、2007年6月より、肺癌におけるEGFR 遺伝子検査が保険収載となり、幾つかの検査会社が検査を受託している。

EGFR 変異を有する肺腺癌患者はゲフィチニブやエルロニチブに効果を示すが、治療期間中に大部分が病勢進行を来す。EGFR-TK ドメイン内に二次性変異(T790M)が生じると、感受性変異(L858R)を有しながらも、ゲフィチニブ/エルロニチブ抵抗性がもたらされる<sup>13)</sup>。ゲフィチニブが奏効した後に再発した進行 NSCLC 患者では、EGFR-TK ドメイン内に二次性変異(T790M)が生じ、ゲフィチニブ抵抗性が獲得されたと考えられる<sup>14)</sup>。これは、EGFR の感受性変異の検出によって必ずしも奏効例を選別出来ないことを意味する。今後は、EGFR シグナル伝達経路下流を阻害し得る薬剤の検討が必要である。

IDEAL1 に於ける日本人の副作用は、皮疹(62%)、下痢(49%)、悪心(13%)、肝機能障害(21%)などが挙げられたものの、副作用も軽微と考えられ、その注目度から臨床での使用拡大へとつながった。2002年12月の時点で、ゲフィチニブとの関連性が否定できない有害事象の報告数は494例(死亡例124例)で、その中で358人(1.9%)に急性肺障害・間質性肺炎(以下ILD)が発生し114人(0.6%)が死亡している。製造販売後臨床試験<sup>15)</sup>では、進行/再発 NSCLC 患者におけるILD発症のリスクが、化学療法に比べゲフィチニブで高いことが示された。投与開始後12週間以内のゲフィチニブによるILD発症のリスクは、化学療法の約3.23倍(調整オッズ比)であった。ゲフィチニブ、化学療法剤の投与に関わら

ず、喫煙歴有、既存の間質性肺炎、NSCLC の初回診断からILD発症までの期間が6か月以内であること、performance status 不良(2以上)、CT画像による正常肺占有率が低いこと(50%以下)、年齢(55歳以上)、心血管系の合併症を有していることがILD発症の危険因子と特定された。

## おわりに

腺癌、女性、非喫煙者、日本人(アジア人)、EGFR 遺伝子変異症例等のゲフィチニブにより延命、症状改善、腫瘍縮小等の利益が得られる可能性が高い患者群が存在する。一方、ILD等の致死合併症が存在するため、ゲフィチニブ投与開始前に、種々のILDの危険因子を有する患者に関しては十分な注意が必要であり、個々の患者の利益と危険性を考慮して治療の選択をすべきである。

## 文 献

- 1) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J and Johnson DH: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002.
- 2) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y and Fukuoka M: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18: 317-323, 2007.
- 3) Hill CS and Treisman R: Transcriptional regulation by extracellular signals: mechanisms and specificity. *Cell* 80: 199-211, 1995.
- 4) Fontanini G, Vignati S, Bigini D, Mussi A, Lucchi H, Angeletti CA, Pingitore R, Pepe S, Basolo F and Bevilacqua G: Epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic

- involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *Eur J Cancer* 31A: 178 - 183, 1995.
- 5) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP and Baselga J: Multi - institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non - small - cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 21: 2237 - 2246, 2003.
  - 6) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A and Johnson DH: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non - small - cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777 - 784, 2004.
  - 7) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A and Johnson DH: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non - small - cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 22: 785 - 794, 2004.
  - 8) Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V and Carroll K: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non - small - cell lung cancer: results from a randomised, placebo - controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366: 1527 - 1537, 2005.
  - 9) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J and Haber DA: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non - small - cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129 - 2139, 2004.
  - 10) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE and Meyerson M: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304: 1497 - 1500, 2004.
  - 11) Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Shibata T, Sakiyama T, Yoshida T and Tamura T: 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* 23: 6829 - 6837, 2005.
  - 12) Hirsch FR, Varella - Garcia M, McCoy J, West H, Xavier AC, Gumerlock P, Bunn PA Jr, Franklin WA, Crowley J and Gandara DR: Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23: 6838 - 6845, 2005.
  - 13) Clark J, Cools J and Gilliland DG: EGFR inhibition in non - small cell lung cancer: resistance, once again, rears its ugly head. *PLoS Med* 2: e75, 2005.
  - 14) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG and Halmos B: EGFR mutation and resistance of non - small - cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352: 786 - 792, 2005.
  - 15) Astar Zeneca: 製造販売後臨床試験. 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ 2006.