

肺癌における個別化医療の進歩と現状

信州大学医学部附属病院信州がんセンター

小林 孝 至

I はじめに

我が国において肺癌はがん死亡原因の最多を占めており、様々ながん種の中でも予後の悪いものであることが知られている。しかしながら、近年の分子遺伝学的な研究の進歩がもたらした発がんにおけるドライバー遺伝子変異の発見により、これらを標的分子とする治療薬すなわち分子標的治療薬が次々と開発されることで、著明な治療成績の向上が得られるようになってきた。現在肺癌において臨床的に使用できる主な分子標的治療薬は、EGFR 阻害薬と ALK 阻害薬の2種類である。

II EGFR 遺伝子変異陽性肺癌

上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR) 遺伝子の変異は、日本人の非小細胞肺癌において約30~50%と比較的高い頻度で認められ、2007年光富らにより、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対してEGFR 阻害薬が奏効することが報告¹⁾さ

れた。多くの臨床試験の結果、EGFR 阻害薬はEGFR 遺伝子変異陽性肺癌の初回標準治療薬として位置付けられるようになり、それまでの手術不能進行期非小細胞肺癌の生存期間中央値は半年から1年程度であったものが、変異陽性症例においては2~3年程にまで延長が得られるようになった。

また、当初登場したEGFR 阻害薬(ゲフィチニブ, エルロチニブ)はEGFR チロシンキナーゼ部位を可逆的に阻害するものであったが、2014年にわが国でも認可された第二世代のアファチニブは、これを不可逆的に阻害することが特徴である。これまではこれら3剤における有効性に大きな差はないものと考えられてきたが、初回治療におけるゲフィチニブとアファチニブの有効性を直接比較した臨床試験(LUX-Lung 7)の結果が今年発表され、アファチニブ群において有意な無増悪生存期間の改善²⁾が示されており(図1)、今後の更なる報告が待たれるところである。

このようにEGFR 遺伝子変異陽性肺癌の治療成績を著明に向上させたEGFR 阻害薬ではあるが、約

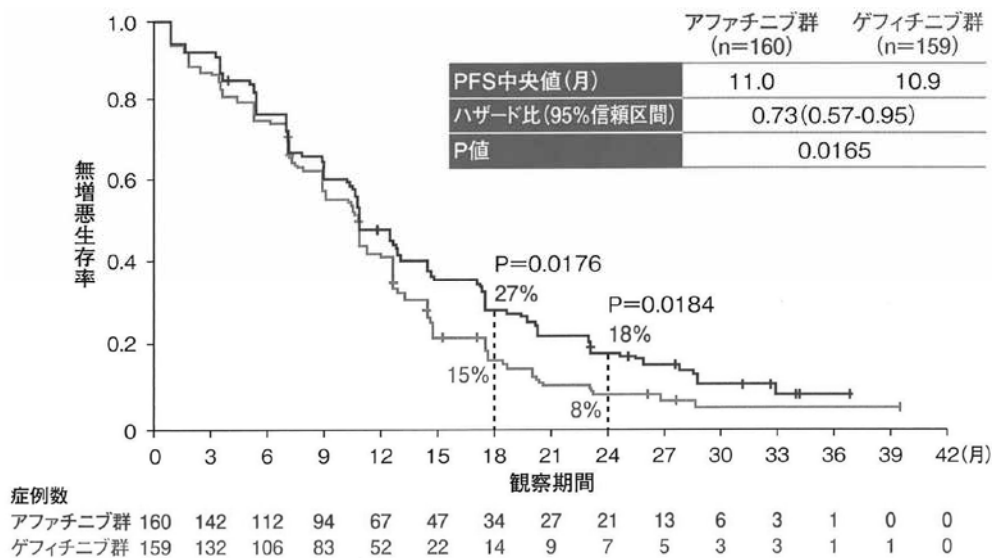


図1 LUX-Lung7試験における2群の無増悪生存期間

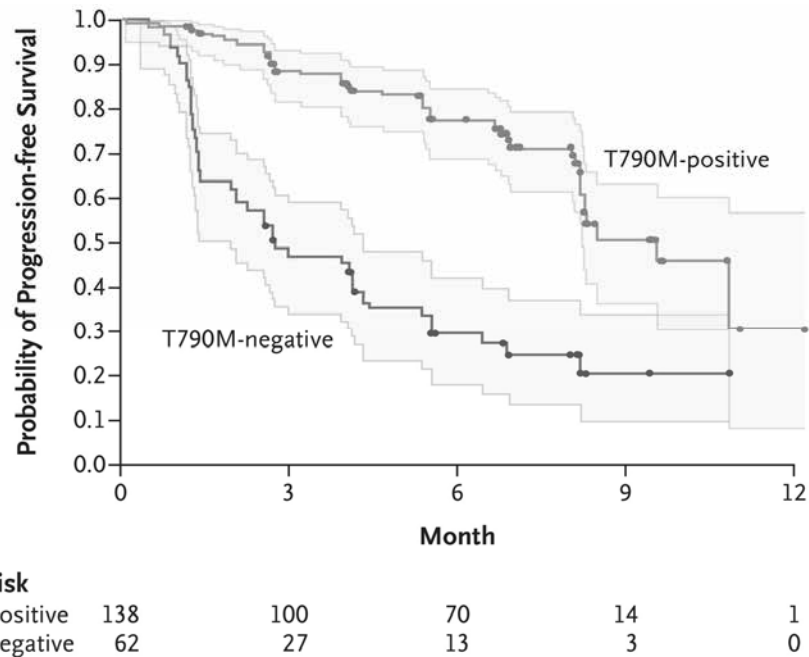


図2 初回 EGFR 阻害薬耐性後の T790M 変異の有無によるオシメルチニブの効果

10～12カ月の経過で薬剤耐性を生じるようになる。その主な耐性機序として、約半数の症例では EGFR 遺伝子の exon 20 において T790M という二次変異を生じることが原因と判明している。この T790M 変異を直接標的として開発された第三世代 EGFR 阻害薬のオシメルチニブが、本年6月我が国でも上市された。初回治療の EGFR 阻害薬が耐性となった後の腫瘍再生検によって T790M 変異を有することが確認された症例に対して使用することが可能で、2～3年の生存期間中央値からさらに約10カ月の無増悪生存期間を得る³⁾ことが期待できる。(図2)

Ⅲ ALK 遺伝子転座陽性肺がん

2007年間野らによって EML4-ALK 融合遺伝子が報告され⁴⁾、固形がんにおいても遺伝子転座による発がんが存在することが示された。転座により未分化リンパ腫キナーゼ (Anaplastic lymphoma kinase ; ALK) 遺伝子と融合を起こす遺伝子は、その後 EML4 以外にもいくつか発見され、総称して ALK 遺伝子転座陽性肺がん (以下、ALK 肺がん) という。ALK 肺がんは非小細胞肺がんの約 3～5% を占め、比較的若年者で多く認められることが特徴である。

クリゾチニブは当初 MET 阻害薬として開発されてきたが、その過程で ALK や ROS-1 などに対しても阻害作用を有することが明らかとなり、ALK 肺がんに対する臨床試験でその有用性が示され、わが国では

2012年に使用が可能となった。その後2014年に認可されたアレクチニブは、わが国において開発・創薬された薬で、ALK に対してより特異的で強力な阻害作用を有することが特徴であり、根拠となる第 I-II 相試験においてもクリゾチニブに比してより高い奏効率と無増悪生存期間が示されていた。この度米国臨床腫瘍学会において、わが国で行われたクリゾチニブとアレクチニブの大規模比較試験 (J-ALEX 試験) の結果が発表され、アレクチニブ群においてより高い奏効率や長い生存期間が示された (図3)。本年5月にはセリチニブが、クリゾチニブ耐性後の ALK 肺がんという限定された適応ではあるが3剤目の ALK 阻害薬として使用可能となった。ALK 阻害剤の逐次使用によって4年を超える生存期間が得られた治療成績も報告⁵⁾されており、今後はこれら薬剤の実地臨床における使い方についても検討が行われるものと思われる。

Ⅳ おわりに

肺がんにおけるドライバー遺伝子変異を基とした治療の開発・研究は、これ以外にも、ROS-1 融合遺伝子、RET 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異など多くの標的を対象に行われており、今後はより個別化・細分化された治療体系が進むものと思われる。また、薬剤耐性機序を克服するための研究も進んでおり、今後の肺がん治療における発展が期待される。

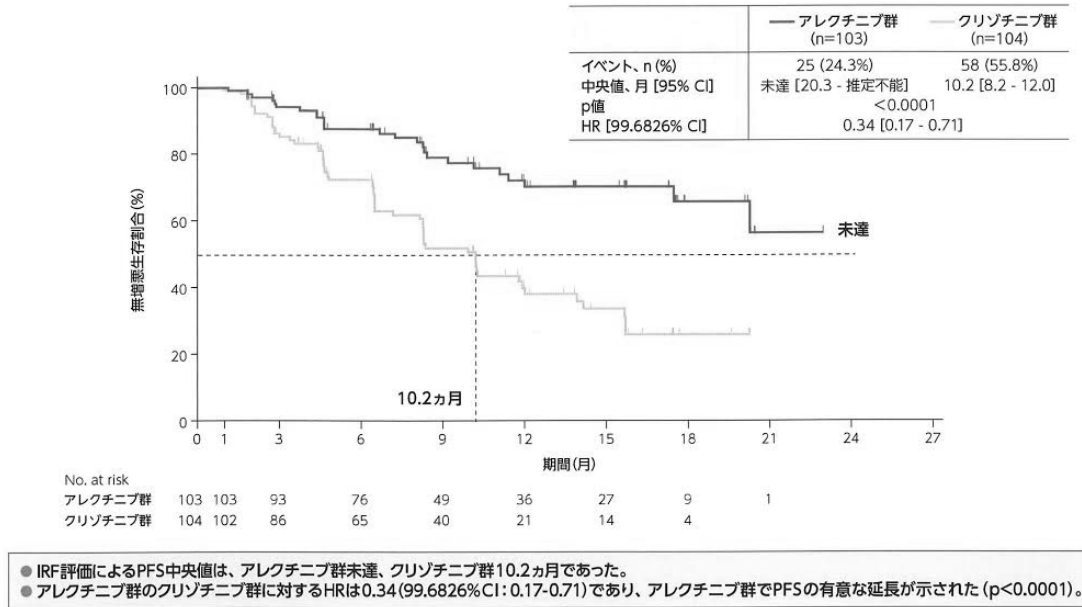


図3 J-ALEX 試験における2群の無増悪生存期間

文 献

- 1) 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* 98 : 1817-1824, 2007
- 2) Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbl K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L : Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (LUX-Lung 7) : a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 17 : 577-589, 2016
- 3) Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown KH, Dickinson PA, Ghiorghiu S, Ranson M : AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372 : 1689-1699, 2015
- 4) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H : Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448 : 561-566, 2007
- 5) Gainor JF, Tan DS, De Pas T, Solomon BJ, Ahmad A, Lazzari C, de Marinis F, Spitaleri G, Schultz K, Friboulet L, Yeap BY, Engelman JA, Shaw AT : Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res* 21 : 2745-2752, 2015