EGFR-TKIの現状と今後の展望

要 旨

非小細胞肺癌における上皮成長因子受容体遺伝子変異の発見とその特異的阻害薬の開発によって、遺伝子変異陽性例の予後は著明に延長した。これまで使用されてきた第1, 2世代の阻害薬に加え、2016年にはT790M変異陽性例に対して第3世代の薬剤が承認された。本稿では、新しい知見が続々と報告されているEGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異陽性肺癌の治療戦略について概説し、今後の課題を述べる。

[日内会誌 106: 1096~1100, 2017]

赤松 弘朗

山本 信之

Key words EGFR遺伝子変異陽性, ゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブ, オシメルチニブ

はじめに

非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) における上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異の発見¹⁾とその特異的阻害薬の開発によって、遺伝子変異陽性例の予後は著明に延長した。Takanoらの報告によると、ゲフィチニブ承認前後におけるEGFR遺伝子変異陽性例の生存期間中央値は約2倍となっている²⁾。さらに近年では耐性機序の解明が進み、最も多い耐性であるT790M変異を標的とした第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) がすでに薬事承認されたことは記憶に新しいし、その検出方法として末梢血中の腫瘍由来DNAを用いた耐性変異検査も保険償還されている。

本稿では、新しい知見が続々と報告されてい

るEGFR遺伝子変異陽性肺癌の治療戦略について概説し、今後の課題を述べる。

1. 第1世代EGFR-TKI (ゲフィチニブ, エルロチニブ)

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対して、第1世代EGFR-TKIとプラチナ併用療法の第III相試験が4つ行われ、いずれの試験においてもEGFR-TKIが無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) を有意に延長させた (図1, 日本で行われた試験を2報引用する^{3, 4)}。また、奏効率 (overall response rate : ORR) もEGFR-TKI群で有意に高く、毒性もおおむね軽かった。病勢増悪後に他方へのクロスオーバーがなされるため、全生存期間の結果は同等であったが、これらの結果よりEGFR遺伝子変異陽性例におけるキードラッグはEGFR-TKI

和歌山県立医科大学呼吸器内科・腫瘍内科

Recent advances in the treatment for lung cancer. Topics : II. Current treatment for advanced and recurrent lung cancer ; 2. State of the art of EGFR-TKI and future perspectives.

Hiroaki Akamatsu and Nobuyuki Yamamoto : Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Japan.

図1 ゲフィチニブとプラチナ併用療法の第III相試験における無増悪生存期間
(Mitsudomi T, et al : Lancet Oncol, 2010より引用・一部改変)

であることが認識された。以上より、日本をはじめとした各国のガイドラインでは、初回治療におけるEGFR-TKIが最も推奨される治療となっている。

なお、日本では化学療法未治療NSCLCを対象としたゲフィチニブとエルロチニブの第III相試験が行われており⁵⁾、そのEGFR遺伝子変異陽性サブグループにおいて両薬剤のPFSは同等であったことから、一般的にこれらの薬剤はほぼ同等の有効性を有すると考えられている。

2. 第2世代EGFR-TKI (アファチニブ)

第1世代EGFR-TKIによって、従来と比べ、治療成績の改善が得られるようになったものの、耐性の克服は大きな課題であった。耐性例に対する組織採取とこれに対する分子生物学的アプローチによってEGFR T790Mが最も頻度の高い耐性機序であることが確認された。

アファチニブはEGFR (HER1) 以外のEGF受容体に非可逆的に結合するために「第2世代」と称されるEGFR-TKIで、基礎実験においてT790M陽性の細胞株にも抗腫瘍活性を示したことが

ら、当初は耐性克服の新規薬剤として注目を集めた。しかしながら、第1世代EGFR-TKI耐性例における第III相試験では十分な有効性を示すことができなかった。

一方で、非可逆的なpan-HER阻害薬という点に着目して、化学療法未治療例に対する開発も進められた。化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陽性例を対象としたアファチニブとプラチナ併用療法の第III相試験 (LUX-LUNG3⁶⁾, 6試験) ではいずれも有意なPFSの延長が示されている。

ところで、ここまで紹介した第1, 2世代EGFR-TKIの間に効果の差はあるのだろうか。前述したLUX-LUNG 3, 6試験では、プラチナ併用療法の二次治療以降でアファチニブの使用は禁じられており、第1世代のEGFR-TKIが用いられた。この状況下で、全生存期間はアファチニブ群で有意に延長しており、特にEGFR 19欠失変異でその有効性が認められた。一方、同じ対象についてアファチニブとゲフィチニブの無作為化比較第II相試験が行われたが、この試験ではアファチニブ群でPFSの有意な延長を認めたものの、中央値における差はわずかで、全生存期間ではLUX-LUNG3, 6試験で認めたような大きな

図2 オシメルチニブとプラチナ併用療法の第III相試験における無増悪生存期間
(Mok TS, et al : NEJM, 2017より引用・一部改変)

表 EGFR-TKIによる代表的な有害事象

	試験名	患者数	皮疹 (%) Any Gr, Gr3-4	下痢 (%) Any Gr, Gr3-4	肝障害 (%) Any Gr, Gr3-4	肺臓炎 (%) Any Gr
ゲフィチニブ	WJTOG3405	87	85, 2	54, 1	70, 28	2
エルロチニブ	EURTAC	83	80, 13	57, 5	6, 2	1
アファチニブ	LUX-LUNG 3	230	89, 16	95, 14	—	1
オシメルチニブ	AURA3	279	34, 1	41, 1	6, 1	3

差が認められていない⁷⁾。第1世代と第2世代のEGFR-TKIの比較については、これらの相反する結果が報告されており、現時点ではいずれかの薬剤を明確に推奨するだけの根拠に乏しい。

3. 耐性機序と第3世代EGFR-TKI

耐性例に対する第2世代EGFR-TKIの臨床開発が頓挫した後、T790M変異を標的とした阻害薬の開発が進んだ。本稿執筆時点で最も成功している薬剤がオシメルチニブである。オシメルチニブは創薬の段階から従来のEGFR-TKIと異なる骨格を志向して生まれた薬剤で、第I相試験では51%と非常に良好なORRが得られ、非常に迅速に第II相・第III相試験へと進んだ。第III相試験ではEGFR-TKIに耐性となった、T790M変異陽性例を対象にオシメルチニブとプラチナ+パメトレキセドが比較され、オシメルチニブ群のPFS

中央値が優位に延長していた（10.1カ月vs 4.4カ月，ハザード比0.30， $p<0.001$ ，図2⁸⁾。

4. 副作用と対策

日本人の参加した第III相試験を中心に、EGFR-TKIで主にみられる副作用を表に示す。第1，2世代EGFR-TKIでは承認された順番で皮疹・爪囲炎・下痢が多くなる傾向にある。ただし、これらの多くは保湿剤・ステロイドの外用やロペラミドの屯用で管理可能であるし、重篤な場合は減量することで対応できる。減量例でも治療成績が劣らないことはいくつかの報告で示されている⁹⁾。その他の毒性として肝障害がゲフィチニブで最も多く、肺臓炎はどの薬剤でもほぼ同等である。

第III世代EGFR-TKIであるオシメルチニブは皮膚障害・下痢が少ないことが知られている。肺

臓炎については、海外・日本における頻度は3%、7%であり、既存のEGFR-TKIを上回ることはない。ただし、EGFR-TKIで肺臓炎を生じなかった症例でもオシメルチニブへの治療変更後に肺臓炎を生じていることには注意が必要である。

余談ではあるが、2015年以降に日本では免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ・ペムブロリズマブが承認されている。これらの薬剤使用後にEGFR-TKIを投与した際に、肺臓炎を生じた症例が報告されており、注意が必要と考えられている。

5. 今後の展望と課題

オシメルチニブはEGFR-TKI耐性例における待望の新規薬剤であったが、進行肺癌においてはT790M変異確認のための組織採取が難しいことも問題点であった。そうした意味で、2016年に保険償還された末梢血におけるEGFR遺伝子変異検査は臨床重要である。一方で、オシメルチニブについてはexon 19欠失やL858R点突然変異などの感受性変異にも効果を示すことから、初回治療での効果にも期待が寄せられている。現在、化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陽性例を対象としてオシメルチニブとゲフィチニブの第III相試験が登録を完了しており、結果報告が待たれる。

他の有望な治療として、EGFR-TKIと他剤の併用が挙げられる。日本で行われたエルロチニブと血管新生阻害薬のベバシズマブとエルロチニブ単剤の第II相試験¹⁰⁾ではPFSの良好な延長が示され(16.0カ月vs 9.7カ月、ハザード比0.54、

$p=0.0015$)、この結果をもとにすでに欧州では保険承認が得られている。現在、化学療法未治療例を対象にエルロチニブとVEGF (vascular endothelial growth factor) 阻害薬の第III相試験が2つ、T790M変異陽性例を対象にオシメルチニブとベバシズマブの第I/II相試験が行われている。また、化学療法との併用にも期待がもたれており、日本ではエルロチニブとプラチナ併用療法の第III相試験が症例集積を完了している。

一方で、免疫チェックポイント阻害薬については、EGFR遺伝子変異陽性例で効果が乏しい可能性があると報告されているものの、対象を揃えた前向き試験の結果はない。EGFR-TKIに不応となったT790M変異陰性例に対してはニボルマブとカルボプラチン+ペメトレキセドの第II相試験が進行中である(UMIN000021133)。

おわりに

EGFR遺伝子変異陽性例における治療発展について概説した。オシメルチニブは非常に有望な薬剤であるものの、すでに耐性機序が報告されており、EGFR-TKI単剤のみでは長期予後は得られこそすれ、完治にはほど遠い。現在、複数行われている併用療法については、長期予後のみならず、年次生存割合の改善なども今後重要視されると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：赤松弘朗；講演料 (アストラゼネカ, 中外製薬, 日本イーライリリー), 山本信之；講演料 (アストラゼネカ, 中外製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム), 寄附金 (中外製薬)

文献

- 1) Paez JG, et al : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 304 : 1497–1500, 2004.
- 2) Takano T, et al : EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma : a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan. J Clin Oncol 26 : 5589–5595, 2008.
- 3) Mitsudomi T, 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 11 : 121–128, 2010.
- 4) Maemondo M, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362 : 2380–2388, 2010.
- 5) Urata Y, et al : Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma : WJOG 5108L. J Clin Oncol 34 : 3248–3257, 2016.
- 6) Sequist LV, et al : Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 31 : 3327–3334, 2013.
- 7) Paz-Ares L, et al : Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer : overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol, 2017. Epub ahead of print.
- 8) Mok TS, et al : Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 376 : 629–640, 2017.
- 9) Yang JC, et al : Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma : post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. Ann Oncol 27 : 2103–2110, 2016.
- 10) Seto T, et al : Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567) : an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 15 : 1236–1244, 2014.