

★シリーズ 最新のがん

EGFR 遺伝子変異陽性 進行非小細胞肺がんの治療の進歩

林 秀 敏

近畿大学医学部内科学腫瘍内科

Emerging strategies for the treatment of advanced non-small cell lung cancer with
EGFR mutation

Hidetoshi Hayashi

Department of Medical Oncology, Kindai university, Faculty of Medicine

抄 録

進行非小細胞肺がんの化学療法による治療は目覚ましい発展を遂げている。中でも EGFR (Epidermal growth factor) 遺伝子変異の発見と、EGFR 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKI (Tyrosine-kinase inhibitor) の治療効果はこの10年における進行非小細胞肺がん治療のハイライトであった。しかし EGFR-TKI による高い有効性をもってしてもいずれがんは薬剤に耐性化を示す。最も知られた耐性因子である EGFR 遺伝子の 2 次的変異 (T790M 変異) を有する患者に対しての有効な治療として第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブが2016年に上市された。この 2 次変異を同定するために、再生検の技術向上や血液中のがん細胞由来遊離 DNA からの変異の同定の開発も進んでおり、実際に実臨床でこれらの手法は用いられている。今後も発展が続く分野であると考えられる。

Key words: 非小細胞肺がん, EGFR, EGFR-TKI, 獲得耐性, cfDNA, 二次的変異

緒 言

わが国における肺がんの死亡率は、1950年以降、男女とも一貫して増加しており、1993年以降は男性の肺がん死亡数はがん死亡数の第 1 位、女性は第 2 位となっている。2013年の年間肺がん死亡数は約 72,700人でありがん死亡の中で 1 位となっている。肺がんは非小細胞肺がんと小細胞肺がんの二つに大別され、前者が全肺がんのうち、80-85%を占める。非小細胞肺がんはその組織型により扁平上皮がん、腺がん、大細胞がん等に分類される。非小細胞肺がんの 3 分の 2 は発見時すでに切除不能例であり薬物療法が治療の中心となる。進行肺がんの治療成績をあげることで、すなわち化学療法の成績をあげることが非小細胞肺がんの治療成績の向上には不可欠である。そうした状況の中で、この10年における進行非

小細胞肺がんの治療成績は分子標的治療薬とそれに伴う個別化治療および免疫チェックポイント阻害剤の開発に伴い飛躍的に向上した。2000年から2006年の進行非小細胞肺がんにおける臨床試験ではその生存期間中央値は約 9 か月とその治療成績は非常に不良であったが、近年では細胞障害性抗がん剤を対象とする臨床試験では約 1~2 年、また特定の集団を対象とした分子標的治療薬の有効性を検証する臨床試験では 2~3 年以上の全生存期間中央値が得られている。本稿ではこの10年における進行非小細胞肺がんにおける治療の発展の中心にある EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がんの治療の進歩を概説する。

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん

分子標的治療薬は癌治療における有効な治療手段

として大きな発展を見せており、とりわけ EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌では EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR tyrosine kinase inhibitor EGFR-TKI) であるゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブが広く臨床で使用されている。第1, 第2世代と称されるこれらの薬剤は EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対して高い有効性を有する事が複数の第3相試験において示されており、日本肺癌学会編肺癌診療ガイドラインにおいても本集団における初回治療としてその使用が強く勧められている。

上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) はすべての上皮細胞に存在する受容体型チロシンキナーゼで、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインからなる。ヒト組織で発現し、EGFR の活性化に関与している主なりガンドは EGF と TGF- α で、EGFR の細胞外ドメインにリガンドが結合すると受容体は二量体を形成する¹。受容体が二量体になると EGFR の内因性チロシンキナーゼが活性化され、細胞内ドメイン内のチロシン残基の自己リン酸化が生じ、RAS/MAP キナーゼ、PI3 キナーゼ/AKT, STAT 経路を含む複数のシグナル伝達を開始され、最終的には細胞増殖やアポトーシスの抑制などが生じる。

本邦ではゲフィチニブが2002年7月に再発進行非小細胞肺癌に対して承認された。臨床では一部の症例に対して劇的な抗腫瘍効果を示したものの、当時は効果予測因子となりうるバイオマーカーは明確には同定されていなかった。2004年に初めてゲフィチニブの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おり無効例の7例には変異を認めないことが報告された²。

EGFR-TKI による治療効果

これらの知見より EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌を対象に、ファーストライン治療としてのゲフィチニブ単独投与の有効性を検討した無作為化比較試験が北東日本研究グループ (NEJ) と西日本がん臨床研究機構 (WJOG) にてそれぞれ行われ^{3,4}、それぞれゲフィチニブが従来の化学療法と比較して有意かつ著明な無増悪生存期間の改善を示したことが報告された。さらにほかの EGFR-TKI であるエルロチニブやアファチニブにおいても EGFR 遺伝子変異陽性患者を対象とした複数の第III相臨床試験の結果が報告されており^{5,6}、やはり通

常の非小細胞肺癌で用いられるプラチナ製剤併用の化学療法に比して PFS において有意な改善が認められおり、これらの3種類の EGFR-TKI は EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における初回治療として確固たる地位を築いている⁶。また有害事象としても、従来の化学療法ではほぼ必発であった消化器毒性(嘔気, 食欲低下)や骨髄抑制がこれらの EGFR-TKI では認められない。EGFR 阻害によるオンターゲット効果による有害事象である皮疹や下痢などに加え、一定割合(3~5%)で認められる間質性肺疾患には注意を要するが、総じてその治療の忍容性は良好である。日常診療において初回診断時に EGFR 遺伝子変異検査はとくに腺癌などの非扁平上皮癌では必須で行われている。

EGFR-TKI に対する獲得耐性とその克服

しかし、例えこの選択された集団で EGFR-TKI が一度は奏効した症例においても多くは一年程度で治療抵抗性になることが経験される。EGFR-TKI による治療によって一旦は効果が認められるがその後再発を認めるようになるいわゆる獲得耐性については、その機序が複数の研究において明らかになってきており、現時点で報告されている耐性の機序として代表的なものとして T790M 変異や MET 遺伝子の増幅、上皮間葉転換や組織転化などが挙げられる⁷ (図1)。中でも頻度として最も多く(52~66%)を占める T790M 変異に対して有効な薬剤として第3世代 EGFR-TKI とも称される変異型 EGFR 特異的 TKI の開発は最も盛んであり、中でもオシメルチニブは最も早く日本において承認された。

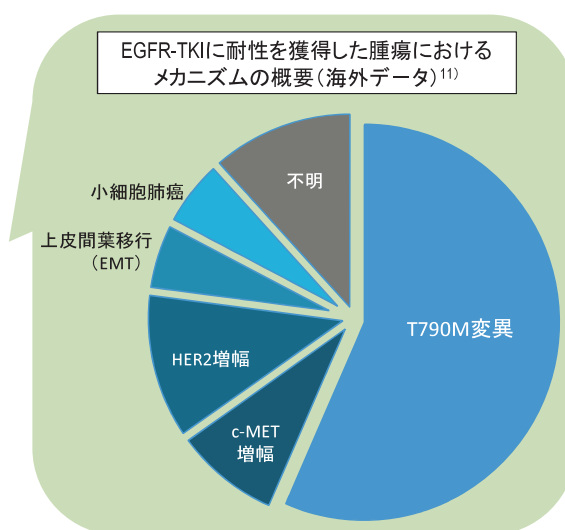


図1

Cortot, AB., et al.: Eur. Respir. Rev., 23 (133), 356, 2014 より引用改変

第1/2世代EGFR-TK既治療のEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの安全性、有効性を検証する第1/2相試験(AURA試験)の結果が2015年のNew England Journal of Medicine誌に公表されている⁸。オシメルチニブにおける初めての臨床試験となる本試験ではT790M変異の有無は適格基準とされなかったが多くの症例でT790M変異の有無が治療前に検索されている。用量設定コホートでは31例の症例に対して20~240 mgの用量におけるオシメルチニブの安全性がまず検討され、投与開始から28日間の評価期間(ただし、単回投与の最初の7日間以降から連日投与)において用量制限毒性は認められなかった。さらに拡大コホートとして222例の症例に対して様々な用量(20~240 mg)のオシメルチニブが投与され有効性、安全性が検討された。用量設定コホートも含めた全症例253例中239例で腫瘍縮小/増大が評価され、部分奏効(PR)もしくは完全奏効(CR)が51%、病勢安定(SD)が33%であった。中でも治療前にT790M変異の有無を検索できた症例のうち、127例のT790M陽性例においては、61%の奏効率および95%の病勢制御率、中央値で9.6ヶ月の無増悪生存率が示されている。対して、T790M変異陰性症例でも21%の奏効率および61%の病勢制御率が示されているが、無増悪生存期間の中央値は2.8ヶ月という結果であった。

有害事象として特徴的なものとしては白血球減少や血小板減少を中心とした血球減少に加えてごそう様皮疹や下痢などの第1/2世代EGFR-TKIに対する有害事象も一定の頻度で認められた。特に160 mg以上の用量では皮膚障害や下痢などの野生型EGFRに対する阻害活性からと考えられる有害事象が増加傾向にあった。この事や、前臨床の知見では80 mg以上での腫瘍増殖抑制効果が同等である結果から、本試験以降のオシメルチニブに関する臨床試験では80 mg 1日1回の用量が採用されることとなった。

引き続き行われた第2相試験であるAURA2試験では、第1/2世代のEGFR-TKIによる治療を受けたのちに腫瘍増大を示してから行われた再生検による腫瘍組織検体を使用して、Cobas EGFR mutation testを用いた中央検査にてT790M変異が検出された症例を対象としてオシメルチニブ80 mg 1日1回の用量での有効性、安全性が検討された⁹。登録された210例の内、アジア人が63%、脳転移症例(症状が安定していることが条件)は41%であった。

結果は奏効率が71%、無増悪生存期間の中央値が8.6ヶ月と良好な結果であり、日本でも本試験とAURA試験の拡大コホートの結果をもって迅速審

査を受け2016年5月に保険収載された。なお、米国および欧州においてもそれぞれ米国食品医薬品局(FDA)からはBreakthrough Therapy(画期的治療薬)指定を、欧州医薬品評価委員会(CHMP)からは迅速審査の指定を受けており短期間での承認が得られている。さらに、さらに検証的試験としてこのオシメルチニブと一般的に使用されるプラチナ併用化学療法を比較する第3相試験であるAURA3試験の結果も報告され、オシメルチニブはやはりプラチナ併用化学療法を比較して有意なPFSの延長を示し(無増悪生存期間中央値:10.1 vs 4.4ヶ月, HR 0.30)、その地位を確固たるものとしている。

T790M 変異の検索の実際

オシメルチニブの保険収載上の効果・効能としては「EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」とあり、一般的には腫瘍組織からのT790M変異の検出を必須としている。最初のEGFR-TKI治療増悪後の生検(いわゆる再生検)に関して手技そのものに着目した報告は少ないが、施行率(再生検実施症例数/EGFR-TKIにより増悪を認めた症例数)に関しては国内よりいくつか報告が認められ^{10,11}、自験例も含めて概ね50~60%程度と報告されている。再生検は初回生検と異なり、肺病変に対する気管支鏡下肺生検以外の手技による生検以外にCTガイド下肺生検や、転移巣に対する経皮生検(肝、リンパ節、副腎、骨病変など)も比較的多い割合で行われている。これは当初のEGFR-TKIによる治療により、原発である肺病変が縮小したため同部に対する生検が技術的に難しくなったことが原因と推察される。当科では耳鼻咽喉科・頭頸部外科(頭頸部領域のリンパ節)や消化器内科(肝生検、内視鏡下でのリンパ節生検)、放射線診断科(肺以外のCTガイド下生検)、呼吸器外科(肺病変に対する外科的生検)等と積極的に連携を行い生検可能性について検討している。また、これらの手技に関してはCT透視の使用や、エコー機器などのデバイスの進歩によってさらに改善の余地があると考えられる。また、胸水や腹水、髄液などの液性検体の採取も比較的侵襲が低く外来等で容易に施行されることより積極的に施行されている。

EGFR変異陽性NSCLC症例の中で再生検を施行された症例において、実際にEGFR変異検索が可能であった成功率に関しては80%台と概して高い成功率が報告されている。再生検に関連する合併症に関しても報告は少ないが、自験例では2例で気管支鏡検査に伴う肺炎を認めたのみであり、初回生検と

の差異は認められない。以上より再生検に関して報告数は少ないものの施行に関して一定の忍容性は報告されている。オシメルチニブは前臨床からの臨床に至る開発の過程において明確な Proof of concept をもって開発された薬剤であり、その特性上対象を T790M 変異に限定することは妥当と考えられる。

さらに再生検による侵襲を回避する術として血漿／血清から分離した cell free DNA (cfDNA) を用いて T790M 変異を同定する手法が挙げられる。腫瘍細胞から放出される血中遊離 DNA は、多くの進行 NSCLC 患者の血液の中で認められ、血漿／血清から分離した cfDNA を用いて EGFR 遺伝子変異が検出されている。

T790M 遺伝子変異検出の標準的方法とされたりリアルタイム PCR 法 (Cobas EGFR test) と、digital PCR 法 (BEAMing 法) を使って、血漿検体から EGFR 遺伝子変異の検出の比較試験の報告によると、2つのプラットフォームにおける一致率は90%を超えており、T790M 遺伝子変異について言えば、両検査法は高い一致率を示すことが示唆されている¹²。前述の AURA1/2 試験において、BEAMing 法を用いて T790M 変異が同定された集団に対してのオシメルチニブの有効性がレトロスペクティブに解析されているが、腫瘍組織で T790M 変異が同定された集団と遜色の無い有効性が得られている¹³。既に米国 FDA および日本においてこの cfDNA を用いて T790M 変異を検出するリアルタイム PCR 法 (Cobas EGFR test) が保険承認されており、実地臨床で測定可能であるが、現状はオシメルチニブの有効性との関連を前向き試験で検討した報告はない。そのため、現在西日本がん研究機構 (WJOG) では、近畿大学医学部腫瘍内科を事務局とした医師主導治

験として、cfDNA より T790M 変異が同定された EGFR-TKI 耐性 EGFR 変異陽性肺癌症例に対してオシメルチニブの有効性を検討する第2相臨床試験を行っている(図2)。この試験の結果が有望なものであれば、今後の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の診療ではより一層 cfDNA による遺伝子変異測定を用いた治療戦略が進むことが期待される。

利益相反：開示すべき利益相反は無い

文 献

1. Olayioye MA, et al (1998) ErbB-1 and ErbB-2 acquire distinct signaling properties dependent upon their dimerization partner. *Mol Cell Biol* 18: 5042-5051
2. Lynch TJ, et al (2004): 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
3. Maemondo M, et al (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362: 2380-2388
4. Mitsudomi T et al (2010) 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
5. Rosell R, et al (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 239-246
6. Zhou C, et al (2011) Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12: 735-742, 2011

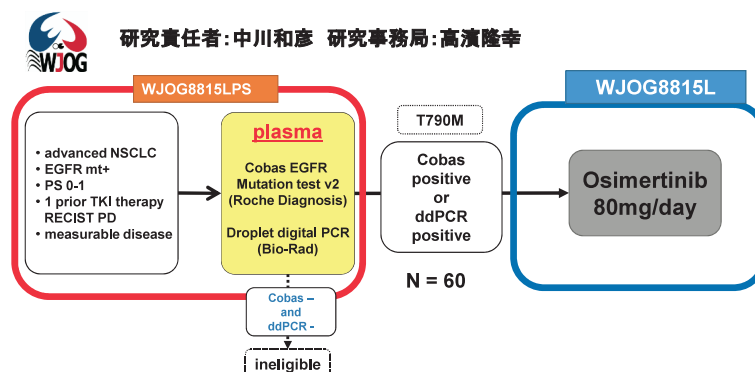


図2 A phase II, single arm study of Osimertinib in patients with NSCLC harboring T790M mutation detected by liquid biopsy (WJOG8815L) シェーマ
Primary end point: ORR in plasma T790+ by Cobas assay
Secondary end point: ORR in plasma T790M+ by ddPCR
OS, DCR, DOR, Safety/Tolerability
Comprehensive analysis by NGS

7. Nguyen KS (2009) Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer* 10 : 281-289
8. Janne PA, et al (2015) AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372 : 1689-1699
9. Yang JC, et al (2017) Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* : JCO2016703223
10. Hasegawa T, et al (2015) Feasibility of Rebiopsy in Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Intern Med* 54 : 1977-1980
11. Kawamura T, et al (2016) Rebiopsy for patients with non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor failure. *Cancer Sci* 107 : 1001-1005
12. Thress KS, et al (2015) EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma : A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer* 90 : 509-515
13. Oxnard GR, et al (2016) Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 34 : 3375-3382