特 集　変化する肺癌治療

Topics 5

肺癌薬物療法

工藤健一郎[a] / 木浦　勝行[b]

要旨：肺小細胞癌は化学療法に対して高感受性で，化学療法の基礎理論が臨床試験で検討されてきたが，近年の基礎研究や新規治療法の開発は停滞していると言わざるをえない．一方，肺非小細胞癌は化学療法への感受性が低く，治療目標は治癒ではなく延命と症状緩和であった．近年，ゲフィチニブ，エルロチニブやクリゾチニブのような分子標的薬の導入や EGFR 遺伝子変異や EML4-ALK 融合遺伝子といったドライバー遺伝子変異の発見などによって病因に焦点をあてた臨床研究が可能となり，治癒を目指した研究に挑戦してもよいかもしれない．

キーワード：化学療法，細胞障害性抗癌薬，oncogenic driver mutation，分子標的薬
Chemotherapy, Cytotoxic anticancer agent, Oncogenic driver mutation, Molecular target agent

連絡先：工藤　健一郎
〒700-8558　岡山市北区鹿田町 2-5-1
[a]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学
[b]岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科
（E-mail: kudoken19800411@yahoo.co.jp）

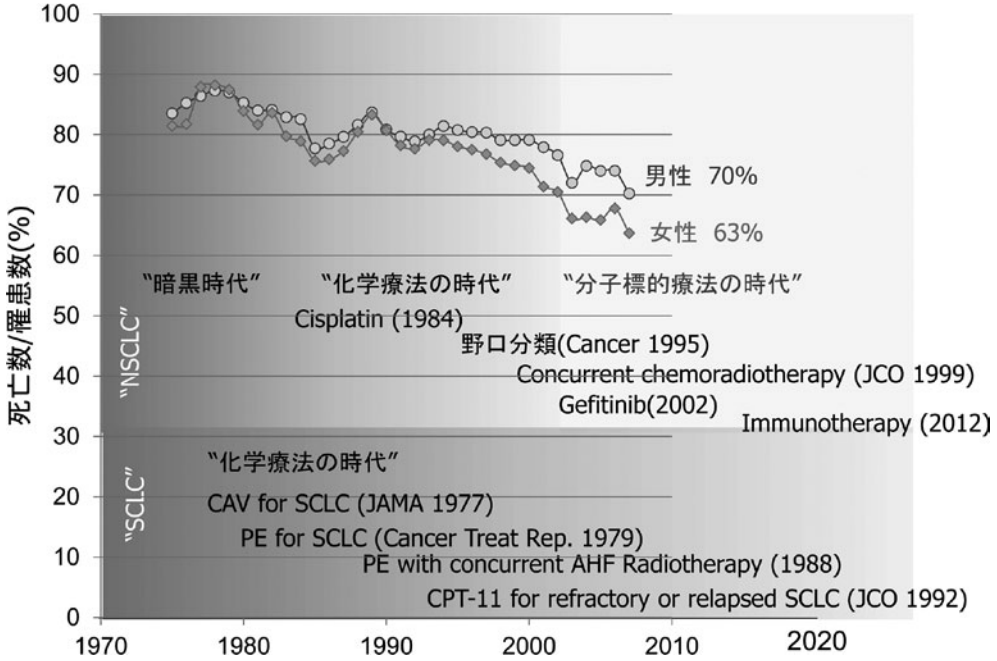

図1 我が国における肺癌の死亡数/罹患数の年次推移．SCLC：肺小細胞癌，NSCLC：肺非小細胞癌，CAV：CAV 療法（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン療法），PE：PE 療法（シスプラチン，エトポシド療法），AHF：加速多分割照射法．
［地域がん登録全国推計値．厚生労働省大臣官房統計情報部編．人口動態統計．国立がんセンターがん対策情報センターhttp://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html より引用（accessed on 10 Jul 2012）］

肺癌化学療法の進歩：はじめに

肺癌の化学療法は，肺小細胞癌（small cell lung cancer：SCLC）と肺非小細胞癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）に大別される．SCLC は進行が速く，60％以上の症例で初診時より遠隔転移を有するが，化学療法に高感受性で，化学療法が SCLC に対する第一選択の治療法であり，多くの化学療法の基礎理論（治療強度，大量化学療法，交代療法など）が臨床試験で検討された[1]．しかし，近年 SCLC に対する新規の基礎研究・治療法の開発は停滞している．

一方で，SCLC と比較し NSCLC に対する化学療法の感受性は低く，進行 NSCLC に対する実地診療における治療目標は，治癒ではなく延命や症状緩和にとどまっていた．しかし，分子標的薬［ゲフィチニブ（gefitinib），エルロチニブ（erlotinib）］の開発と臨床導入，それに伴う oncogenic driver mutation の発見［epidermal growth factor receptor（EGFR）遺伝子変異］は NSCLC の病態に迫る研究を意味し，Harold Varmus のいう精密医学（precision medicine）の幕開けを告げた．肺癌診療におけるトピックスを図 1，NSCLC における抗癌薬と支持療法の進歩を図 2 に示した．

肺小細胞癌

1．限局型肺小細胞癌（limited disease：LD-SCLC）の治療の進歩

現在の LD 症例に対する標準治療は，シスプラチン・エトポシド（cisplatin/etoposide：PE）療法に加速多分割照射（accelerated-hyperfractionation：AHF）を早期同時併用し，完全奏効例に予防的全脳照射を行うものであるが，この治療法の原型は 1988 年に Turrisi らにより報告されている[2]．この 25 年間に決定的な治療法の変化はないといえる．

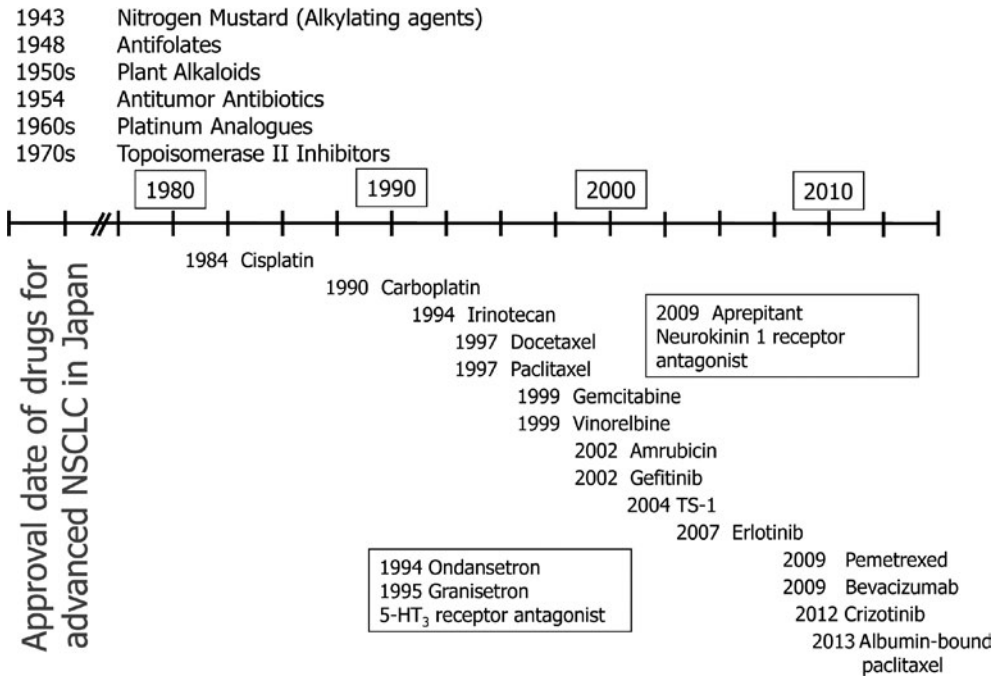

図 2　肺非小細胞癌における抗癌薬と支持療法の進歩.

2. 進展型肺小細胞癌（extensive disease：ED-SCLC）の治療

1969 年に ED 症例に対するシクロホスファミド（cyclophosfamide：CPA）単剤と best supportive care（BSC）との無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が行われ，化学療法は生存期間中央値を約 2 倍に延長することが示された[2]．1970 年代には CPA + ADM（Adriamycin：アドリアマイシン）+ VCR（vincristine：ビンクリスチン）による CAV 療法が標準化学療法として用いられていた．1970 年代末に PE 療法が登場し，ED 症例に対して CAV 療法，PE 療法，CAV/PE 交代療法の 3 群比較試験が 2 つ行われた．Roth らの報告では 3 群間で奏効率，生存期間とも有意差を認めず[2]，Fukuoka らの報告では奏効率は PE 療法，CAV/PE 交代療法が有意に優れ，CAV/PE 交代療法で生存期間の有意な優越性が認められた[2]．PE 療法は他の治療に比べて血液毒性が軽い傾向にあり，コンセンサスとして標準化学療法と考えられるようになった.

我が国で PE 療法とシスプラチン・イリノテカン（cisplatin/irinotecan：PI）療法を比較する RCT（JCOG9511）が行われたが[3]，PI 療法が奏効率，生存期間中央値ともに優れており有意な生存期間の延長も認めた．しかし，その後海外で行われた PI 療法のクロスオーバーを認めた追試では，有意な生存期間の延長を再現できなかった．その理由として，イリノテカンの薬物動態における人種差，PI 療法のクロスオーバーの可否などがあげられた．しかし，プラチナ製剤 + エトポシドとプラチナ製剤 + イリノテカンとの RCT のメタ解析では，イリノテカン併用群の奏効率が有意に高く，生存期間も延長していた．血液毒性は軽度であったが，嘔吐，下痢の頻度が高いことが示されている[2]．これらの結果から，少なくとも我が国では，JCOG9511 の対象となった performance status（PS）0〜2 の 70 歳以下の患者には，PI 療法が推奨されている.

小細胞癌でも高速シークエンサーを利用した全ゲノム解析［J Clin Oncol 2013; 31（Suppl）: abstract 7512）］や RAD50（MRE11 complex）の missense mutation を有する SCLC 患者に topoisomerase I と CHK 阻害薬が

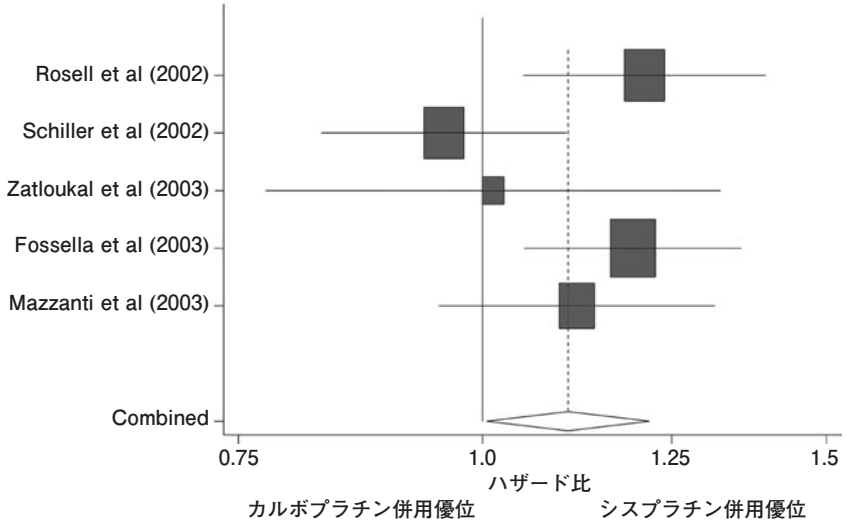

図 3　第 3 世代抗癌薬とシスプラチン併用群で有意に生存期間の延長が示された．
（Hotta ら[4]より改変）

inspirational “exceptional response” を示すことが，2013 年の米国癌学会で紹介されている．

肺非小細胞癌

1．シスプラチンの登場

シスプラチンは，再現性をもって腫瘍を縮小させた初めての抗癌薬であるが，当初は強い消化器毒性・腎毒性により使用を敬遠する医師も多く，1990 年代前半まで進行 NSCLC に対する化学療法が予後を改善するという明確な根拠もなかった．しかし，メタ解析で支持療法のみと比較して，シスプラチンを含む化学療法は予後を改善することが示された（BMJ 1995; 311: 899-909.）．

2．1990 年代での進歩

1990 年代に，イリノテカン，ドセタキセル（docetaxel：DTX），パクリタキセル（paclitaxel：PTX），ビノレルビン（vinorelbine：VNR），ゲムシタビン（gemcitabine：GEM）の第 3 世代抗癌薬が登場し，プラチナ製剤をベースに第3世代と第2世代の抗癌薬［ビンデシン（vindesine），ビンブラスチン（vinblastine），エトポシド］を比較する RCT が数多く行われた．メタ解析では奏効率，1 年生存率のいずれにおいてもシスプラチンベースの第 3 世代抗癌薬が有意に優れていた［Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 328a（Abstr 1309）］．その後，プラチナベースの化学療法と最適な第 3 世代抗癌薬を探索する RCT が行われた．我が国でも FACS 試験が行われたが，非劣性を証明できず，明確な結論は得られていない．

プラチナ製剤の選択は困難な問題であるが，論文ベースのメタ解析結果で奏効率はシスプラチン群が有意に高く（オッズ比：1.36，$p<0.01$），また図 3 に示すように第 3 世代の抗癌薬との併用ではシスプラチン併用群の生存期間が有意に延長していた（ハザード比：1.106，$p=0.039$）[4]．シスプラチンは消化器毒性が強いが，近年パロノセトロン（palonosetron）やアプレピタント（aprepitant）の登場により劇的に改善されてきている．また腎障害予防のために大量補液を必要とするが，消化器毒性の改善によって short hydration が考慮されるように

表1　上皮成長因子受容体チロシンリン酸化酵素阻害薬とプラチナ併用化学療法との無作為化比較第 III 相試験

試験名	薬剤	無増悪生存期間（ヶ月）	ハザード比（95％信頼区間）	全生存期間（ヶ月）	ハザード比（95％信頼区間）
第 1 世代 TKI					
WJTOG3405	Gefitinib	9.2	0.52	35.5	1.64
	CDDP/DTX	6.3	(0.38–0.72)	38.8	(0.75–3.58)
NEJ002	Gefitinib	10.8	0.32	27.7	0.89
	CBDCA/PTX	5.4	(0.24–0.44)	26.6	(0.63–1.24)
OPTIMAL	Erlotinib	13.7	0.16	22.7	1.04
	CBDCA/GEM	4.6	(0.10–0.26)	28.9	(0.69–1.58)
EURTAC	Erlotinib	9.7	0.16	22.9	0.93
	プラチナ併用療法	5.2	(0.10–0.26)	20.8	(0.64–1.36)
第 2 世代 TKI					
LUX-lung3	Afatinib	11.1	0.58	NA	NA
	CDDP/PEM	6.9	(0.43–0.78)		

CDDP：cisplatin，CBDCA：carboplatin，DTX：docetaxel，PTX：paclitaxel，GEM：gemcitabine，PEM：pemetrexed，TKI：tyrosine kinase inhibitor，NA：not available.

なり，通院での治療が可能となってきている。.

3．組織型による治療法の選択

日本を含む欧米の NSCLC の治療アルゴリズムでは組織分類が行われている．ベバシズマブ（bevacizumab：BEV）とペメトレキセド（pemetrexed：PEM）などの新規抗癌薬はそれぞれ安全性と有効性の問題から非扁平上皮癌で使用されている．

4．血管新生阻害薬

ベバシズマブは血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor A：VEGF-A）に対する IgG_1 型ヒト化モノクローナル抗体(組成の7％はマウス由来)である．VEGF-A の VEGFR-2 への結合を阻害し，①新生血管の増殖抑制（腫瘍退縮），②血管の正常化（腫瘍の間質圧が低下し抗癌薬が腫瘍に到達しやすくなる），③血管の足場の再増殖を抑制などの機序が推定されている．

E4599 試験では，進行 NSCLC の標準治療である CBDCA（carboplatin：カルボプラチン）＋PTX（CP）療法と比較し CP＋BEV 療法は全生存期間（overall survival：OS）を有意に延長した（p＝0.003）．また国内第 II 相 JO19907 試験においても，CP 療法に比べ CP＋BEV 療法は無増悪生存期間（progression free survival：PFS）を有意に延長（p＝0.009）したが，OS に差は認められなかった．また，これらを含む第 II/III 相の RCT のメタ解析では，化学療法単独に比べ化学療法＋BEV の OS（ハザード比：0.90，p＝0.03），PFS（ハザード比：0.72，p＜0.001）が，いずれも有意に優れていた［ESMO Congress 2010; abstract 437P］.

一方，PEM 維持療法を証明した PARAMOUNT 試験の後に，シスプラチン＋PEM＋BEV による導入化学療法後の維持療法として，BEV＋PEM と BEV 単独を比較した AVAPERL 試験[5]が実施された．導入療法開始からの PFS をみると，BEV＋PEM が 10.2ヶ月，BEV 単独が 6.6ヶ月（ハザード比：0.58，p＜0.0001）であった．BEACON 試験で NSCLC に対しても BEV 単独でも抗腫瘍効果が明らかにされた．扁平上皮癌や空洞を有する症例，大血管への浸潤や隣接を認めるもの，そのほか喀血・コントロール不能な高血圧，重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるものなどが高リス

ク群であるが，BEV の投与に際してはリスクとベネフィットを考慮し投与症例を十分に検討する必要がある．

バンデタニブ（vandetanib），モテサニブ（motesanib），ソラフェニブ（sorafenib）など VEGFR-2 を標的とした小分子化合物はいずれも OS の延長に成功していない．肺癌領域ではラムシルマブ（ramucirumab，VEGFR-2 に対する抗体）の RCT が進行中である．

分子標的薬の登場

1．ゲフィチニブの劇的な臨床効果

患者選別をしない状態で，腺癌，女性，非喫煙者においてゲフィチニブが劇的な臨床効果を示していたが，上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）遺伝子変異がその効果に関連していることが明らかにされた．EGFR チロシンリン酸化酵素阻害薬（tyrosine kinase inhibitor：TKI）による劇的な臨床効果は理にかなったもので，EGFR の ATP 結合部位に変異が入り癌細胞は，①癌遺伝子依存（oncogene addiction），② ATP 結合部位への薬剤の高結合能，③ ATP 結合能低下がもたらされている．癌細胞の変異 EGFR と皮膚や消化管に存在する野生型 EGFR の間で TKI の阻害効果に数十倍～数百倍の差が生まれる．これによって正常細胞に傷害を与えず，癌細胞のみを比較的特異的に抑制することが可能となる．

2．EGFR-TKI

表 1 に EGFR 遺伝子変異陽性進行 NSCLC を対象にした EGFR-TKI とプラチナ併用化学療法との RCT の結果を示す．WJTOG3405 試験・NEJ002 試験においてゲフィチニブ単剤はプラチナ併用療法に対して PFS の有意な延長，短期的な生活の質の改善効果を示したが，OS では差を認めていない．またエルロチニブ単剤についても OPTIMAL 試験・EURTAC 試験で同様の結果が報告されている．Rosell らの大規模研究[6]でも 1 次～3 次治療のエルロチニブ単剤は PFS に有意差を認めていない．研究者によって意見は分かれるが，全身状態が良好で臓器機能が保たれた EGFR 遺伝子変異陽性例に対する，EGFR-TKI 単剤の最適投与時期あるいは投与期間について結論は出ていないと筆者らは考えている．EGFR-TKI の奏効期間は 1 年前後である．EGFR 遺伝子変異陽性患者の 4 年生存率 50％という報告[7]もあり，通常の化学療法を使い切ることが重要と考えている．EGFR-TKI と通常化学療法との投与順序の検討あるいは同時併用，EGFR-TKI の耐性機序の打破（T790M を標的とした薬剤の開発，WZ4002，CO1686，AZD9291）あるいは免疫療法（後述）の組み込みが必要である．

3．anaplastic lymphoma kinase（ALK）阻害薬の登場

2007 年に echinoderm microtubule-associated protein like-4（EML4）-ALK 融合遺伝子が oncogenic driver となっていることが報告された[8]．ALK 阻害薬クリゾチニブ（crizotinib）は c-MET の阻害薬として開発中の薬剤であったが ALK 遺伝子転座陽性例を対象とした第 I/II 相試験にて奏効率 61％，PFS 10ヶ月と良好な結果を示した[8]．またクリゾチニブ治療を受けた ALK 陽性患者と受けていない ALK 陽性患者を比較した後ろ向き研究において，クリゾチニブが ALK 陽性患者の OS を有意に延長させることが示された[9]．既存の抗癌薬である PEM や DTX とクリゾチニブとを比較した第 III 相試験[8]では，化学療法群の PFS 3.0ヶ月に対して，クリゾチニブ群は 7.7ヶ月だった（ハザード比：0.49，95％信頼区間 0.37～0.64，p＜0.001）．中間解析において OS に両群で差はみられなかった（ハザード比：1.02，95％信頼区間 0.68～1.54，p＝0.54）．現在，未治療 ALK 陽性患者に対するシスプラチン/PEM とクリゾチニブ単剤を比較した第 III 相試験が進行しており，結果が待たれる．いずれにしても ALK 陽性肺癌患者に対するクリゾチニブの有効性は確立されており，投与時期を逸しないことが重要である．アレクチニブ（CH5424802，AF802，中外製薬），LDK378（ノバルティス），AP26113（アリアド），ASP3026（アステラス）が現在開発中の ALK 阻害薬である．

4．ROS，RET など

NSCLC において遺伝子融合により活性化をきたす ALK 以外の癌遺伝子として，c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase（ROS1）が知られている．その融合相手としては 2007 年の ROS1 融合遺伝子の発見時に SLC34A2 と CD74 が同定されている[10]．また ROS1 融合遺伝子を有する肺腺癌患者においてもクリゾチニブの有効性が示されてきている［J Clin Oncol 2013; 31（Suppl）: abstract 8032］．

肺癌遺伝子変異コンソーシアム（Lung Cancer Mutation Consortium）として，米国 National Cancer Institute が主導し，大規模組織的な肺癌の分子プロファイ

リングが全米 16 施設で行われている．各施設では，10 種類の遺伝子変異（EGFR，KRAS，BRAF，HER2，AKT1，NRAS，PIK3CA，MEK1，EML4-ALK，MET 増幅）を調査して，遺伝子変異のプロファイルを明らかにするとともに，遺伝子変異に応じた最適な治療手段の提供，あるいは臨床試験への登録を目的としている（その成果の一部は http://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer に公開されている）．我が国でも，130 施設が参加する肺がん遺伝子診断ネットワーク LC-SCRUM-Japan では，高速シークエンサーを駆使し，包括的に driver mutation を同定し，その阻害薬（TKI）を投与する LURET 試験が開始されている．

今後の展望

薬物療法においては，NSCLC の治療アルゴリズムがこの 10 年の間で大きく変貌した．EGFR 遺伝子変異が EGFR-TKI の効果予測因子となることが検証され，EGFR 遺伝子変異の有無による治療選択がガイドラインに明記された．このように分子標的薬の進歩・発展は目覚ましく，治療に直接結びつくような薬剤が多く世にでてきている．今後は，殺細胞性抗癌薬と分子標的薬をいかに組み合わせるかを追究し，また薬剤耐性を克服し生存期間を延長させ，可能であれば「治癒」を目指す臨床試験が重要になってきている．

著者の COI（conflicts of interest）開示：木浦勝行：講演料（中外製薬，ファイザー製薬，日本イーライリリー，大鵬薬品工業），奨学寄附金（中外製薬，サノフィ）．

引用文献

1）木浦勝行，他．小細胞癌に対する Dose Intensive Chemotherapy．藤原　大編．肺癌の臨床．東京：篠原出版新社．2007; 157–64.
2）工藤健一郎，他．小細胞肺がんに対する集学的治療．日医師会誌 2013; 142: 59–63.
3）Noda K, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 85–91.
4）Hotta K, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3852–9.
5）Barlesi F, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL（MO22089）. J Clin Oncol 2013; 31: 3004–11.
6）Rosell R, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 2009; 361: 958–67.
7）Ichihara E, et al. Impact of physical size on gefitinib efficacy in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. Lung Cancer 2013; 81: 435–9.
8）Hallberg B, et al. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. Nat Rev Cancer 2013; 13: 685–700.
9）Shaw AT, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011; 12: 1004–12.
10）Rikova K, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell 2007; 131: 1190–203.

Abstract

Chemotherapy of advanced lung cancer

Kenichiro Kudo[a] and Katsuyuki Kiura[b]

[a] Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

[b] Department of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

Lung cancer chemotherapy is classified into small-cell lung cancer（SCLC）and non-small-cell lung cancer（NSCLC）. The basic theories of chemotherapy（dose intensity, high-dose chemotherapy, dose-dense chemotherapy, and alternative chemotherapy, among others）have been examined in clinical trials because SCLC progresses rapidly and is sensitive to chemotherapy. Sixty percent or more of SCLC patients have distant metastases at the time of initial diagnosis. Thus chemotherapy is the first choice for SCLC. However, new basic research and treatment of SCLC have stagnated in recent years. On the other hand, compared to SCLC, NSCLC shows low sensitivity to chemotherapy. Therefore the goals in treating advanced NSCLC were to prolong life and alleviate the symptoms, but not to pursue “the cure.” Of late, however, many molecular targeted drugs, such as gefitinib, erlotinib, and crizotinib, have been developed. The introduction of molecular target agents to the clinic and their development accompanying the discovery of oncogenic driver mutation（EGFR gene mutation, EML4-ALK fusion gene, and others）enabled clinical research focusing on pathogenesis of NSCLC. It indicates the precision medicine proposed by Harold Varmus. We might challenge pursuit of the goal of “the cure.”