

い臨床サイドの事実であると思うのです。

そうしたなかで多くの分子標的薬がありまして、幾つか臨床試験に入りました。なかにはその効果が期待したほどではないものもありました。そのなかで、シグナルの遮断といいますが、リン酸化酵素の阻害薬、しかも基質としての specificity が非常に高い薬剤が開発されました。臨床試験では多くの腫瘍のなかで肺癌、特に非小細胞肺癌に効果があるというのが第 I 相試験の結果でした。それを踏まえて第 II 相試験がはじまりました。

その第 II 相試験がはじまった頃、曾根先生から「だれも信用してくれないけれども、本当に効くんだよ」という話を聞いたのが、確か 2000 年の末くらいだったと思うのです。その試験が進みまして、その結果、日本人では 3 割弱の奏効率が出ると。経口薬として、しかも second line としては信じられないような成績が得られたわけです。

2002 年の 7 月に厚生労働省で認可されまして保険収載後実際に使われはじめたのが 8 月の末です。非常に大きな期待を持って投与がはじまったわけですが、その段階で、恐らく分子標的薬という全く新しい理念の薬であることも 1 つの理由であると考えますけれども、予期しなかった呼吸器の副作用が前面に出た。この点では私どもの施設も、工藤先生の施設もそういう副作用の症例を経験しまして、工藤先生を中心にこの点が解析されていったという経緯があります。そういう点をめぐる議論が“イレッサ®の臨床的有用性と問題点”という、本日の座談会のテーマになると思います。

最初に、曾根先生から分子標的治療薬という 1990 年代後半の 1 つのコンセプト、それから現実に臨床に入ってみてきた姿というものをお話いただければと思います。

イレッサ®の基礎的背景

曾根 今回、イレッサ®の登場は、肺癌治療という意味で非常に画期的なものがあると、私は思います。肺癌自体は、我々臨床の場で沢山の患者をみるわけですが、診断をしたときに 7、8 割が進行癌ということで、化学療法を主体に治療してきたわけですね。しかし、化学療法も 1990 年を境に新しい薬が出てきて非常に進歩したという現実があります。抗癌剤を色々組み合わせても、平均生存期間は 7、8 カ月で、これはどんな組み合わせをしてもそう大きな変わりがないという、非常に大きな壁にぶつかっていた。

こういった時期に、分子生物学の進歩によって、癌の悪性化する増殖、進展、特に浸潤、転移の機序が分子レベルで明らかにされてきたという非常に大きな背景があります。



貫和 敏博先生

悪性化にかかわる分子を標的とした薬の開発が世界的に進んできた。そのなかで、注目すべきは癌の増殖にかかわる増殖因子、特に EGF とそのレセプター、増殖だけでなく、不死化、転移促進にかかわるシグナル伝達分子を標的とした治療薬が 1 つです(図 1)。もう 1 つは、癌の進展にかかわる、いわゆる血管新生ですね。その新生にかかわる分子は沢山あります。血管の内皮細胞の増殖因子からはじまって遊走とか、あるいは管腔形成とかにかかわる分子がある。そういった分子を制御することが可能になるようなドラッグの開発が、残念ながら欧米で非常に精力的に行われてきた。

イレッサ®は、先程申しましたように近畿大学の福岡正博先生が第 I 相試験で画期的な成績を出され、副作用も軽微ということで第 II 相試験が 2000 年の秋からスタートした。そのときに、私どもの施設も入れていただいた。2000 年の 10 月から第 1 例がはじまっています。新しい分子標的薬イレッサ®を使っただけの治験が、日本とヨーロッパと同時にグローバル化のなかでなされたという点で大きなインパクトがありました。

イレッサ®に先行する形で、増殖因子、そのレセプターというシグナル伝達系の非常に重要なところをターゲットにしたドラッグとして、HER 2/neu に対する抗体医薬品(ハセプチン®)が乳癌領域で商品化されている。しかし、イレッサ®の場合、EGF レセプターチロシンキナーゼのリン酸化阻害薬として、非常にピンポイントで攻める薬であり、それも経口薬という形で出てきた。点滴を基本的に抗癌剤を使っている臨床の場では画期的な薬の登場だといえることがいえます。

分子標的治療薬は、21 世紀に入って急激に展開してきたわけですね。大きな特徴として、ターゲットが悪性にか

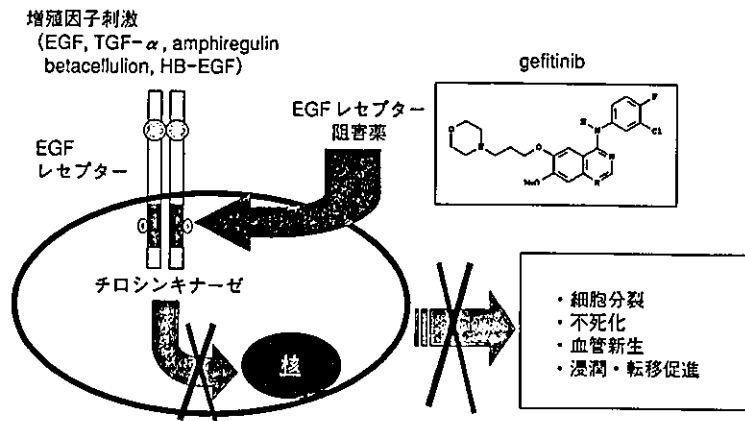


図1 EGF レセプター阻害薬の作用

かわる分子ですが、必ずしも癌細胞だけでなく、血管新生とか、あるいは癌の増殖進展をプロモーションするような宿主側の分子もターゲットにしているところが非常に大きな点ではないかと思えます。

そういった意味で、我々はイレッサ® という分子標的治療薬を実際の臨床の場で、従来の抗癌剤と違う抗腫瘍効果を経験できた。それから副作用も、我々の経験したところでは非常に軽微であった。効果がみられた症例では、数週間以内に退院が可能で普通の生活に戻ることができるという経験は、いままでの抗癌剤では味わえなかったことだといえます。

貫和 いま曾根先生からお話しいただいたなかで、分子標的治療薬としてのターゲットとして、増殖因子の受容体が1つありますし、それから血管新生が、特に固形癌の場合には組織を形成するときに大きな意味があるものですから、それもターゲットとなるというお話です。

もう1つは、分子標的薬が従来の抗癌剤と大きく違う。従来の副作用は造血系に対する副作用で困るとか、あるいは食欲が低下してきて、特に高齢の方が多い肺癌の患者に対して対応が難しい。イレッサ® ではこういう副作用は非常に軽微であるという、分子標的治療薬の1つの positive な面が出てきたわけです。

そういう点から、臨床試験にも加われたと思いますし、また、実際に認可されて保険収載されて使いはじめて多数の症例を経験なさっている国立がんセンターの大江先生に、その臨床的な面のお話を、ここ1年を通してどのような成績であるかという話をいただけたらと思います。

イレッサ® 使用の臨床現場

大江 いま曾根先生、貫和先生がおっしゃられましたよ

うに、イレッサ® の効果というのは、いままでの既存の抗癌剤とはかなり違うような気がします。一番違う点は、効く患者さんに対しては劇的に効くということと、その効果の持続時間がかなり長いということです。2002年の7月から我々のところでも使えるようになったのですが、1年以上投与を継続している患者さんもいらっしゃるということで、従来の抗癌剤ではなかなかないことです。

2003年の世界肺癌会議で MD Anderson の Dr. Herbst が、長い患者さんでは4年半服用を続けていると話していました。かなり長期間、効果が持続するというのがやはり1つの特徴ではないかと思えます。

先程、第II相試験での奏効率が27.5%というお話だったのですけれども、我々国立がんセンターの中央病院と東病院で実際に2002年の7月くらいから投与した患者さんで、どのくらいの割合で効いているかというのを調べてみると、やはり30%程度の患者さんが劇的に効いているということでした。第II相試験で得られたデータというのは、市販後のデータでも再現性があると思えます。

曾根 腺癌と扁平上皮癌で分けた場合には…

大江 やはり腺癌のほうが効きます。

曾根 具体的に腺癌で何%くらいですか。

大江 中央病院だけのデータですけれども、腺癌で奏効率が38%です。腺癌以外の方だと6%、1例だけ効いています。

工藤 腺癌では、女性と男性ではあまり差はないのですか。

大江 女性の腺癌だと59%、男性の腺癌では27%です。

工藤 メカニズムのうえでどんな意味があるのですか。

大江 メカニズム的に詳しいことは分かりませんが、1つには、ホルモン環境の違いというのはあるのかもしれない

ん。福岡正博先生が出された論文でのどういう患者さんに効きやすいかという検討で、内分泌療法を受けている患者さんが効きやすいとのデータがあります。もしかするとそういうことが多少関係あるのかもしれない。

効果に関係する因子として喫煙歴というのが挙げられています。男性のほうが喫煙率が高く、腺癌と扁平上皮癌を比べると喫煙の影響が違っているので、その辺の因子が交絡しているのか、本当に喫煙のほうが影響しているのかというのは非常に難しい問題だと思います。

曾根 腺癌の場合、喫煙とは関係があまりない。喫煙していない人はやはり女性に多い。一致するわけですね。

大江 そうですね。ただ、我々のデータを多変量解析してみると一番強く影響するのは喫煙歴でした。

曾根 我々のところも遺伝子解析を目的として50例近く、腺癌を対象にイレッサ®の効果を見ると、腺癌の場合3割は効くといえるかもしれませんね。

貫和 それが臨床の場で1つの話題になっていると思うのです。非小細胞肺癌のなかでも腺癌だと。先程の開発のときのコンセプトがEGFレセプターリン酸化酵素の阻害だったわけですけれども、実際はそのEGFレセプターの発現とその効果の関連はどう考えればいいのでしょうか。最近ほぼ1年経って解析も進んでいると思いますが、曾根先生、少しつけ加えていただけますか。

曾根 扁平上皮癌の場合、EGFレセプターの過剰発現率は5~8割という報告があります。しかし腺癌の場合は、むしろ3~5割くらい。圧倒的に腺癌のEGFレセプターの過剰発現が低い。腺癌に効いているのはどうもEGFの過剰発現と直接関係ないだろうといえます。むしろ、EGFレセプターが活性化状態であるかどうか1つのポイントでないかと思います。EGFレセプターがリン酸化を起こしている、いつも活性化されているような場合には、我々の検討でも再発とかあるいは予後が悪いというデータを出しています。そういうことを考えるとEGFレセプターのチロシンキナーゼ阻害薬のイレッサ®は、むしろチロシンキナーゼのリン酸化状態をみることによって、かなり効果も予測できるのではないかという気はします。

工藤 ということは、やはりターゲットはEGFレセプターのチロシンキナーゼであって他の分子ではないということですね。

イレッサ®の投与と中止の時期： SDをどう考えるか

貫和 恐らく曾根先生があとからお話くださると思いますけれども、先程大江先生がおっしゃったなかで、要するに効く患者さんは劇的に効くと。このメカニズムの本当



大江 裕一郎先生

のところを知りたいというのが、臨床からの切実な要求ですね(笑)。分子標的薬の大きなコンセプトとして治療の個性化といいますか、テーラーメイドという言葉があるのですが、それと同時に肺癌は、肺癌1例1例が個性的であって、腺癌といえども、恐らくその遺伝子異常の内容は違ふと。イレッサ®の効き方に差があるという点が、臨床の場で我々が非常に不思議に思うところです。

曾根 イレッサ®は現在保険適用です。確かに腺癌にはよく効くし、3割の方がPR(partial response)が得られる。効かない場合はもちろん当然イレッサ®の投与はやめるべきですが、SD(stable disease)のときに薬をいつまで続けるのか。

イレッサ®は1錠7,162円と非常に高価な薬ですね。これを根拠もなしに、効果も確認できない、しかし進行していないといった患者でずっと続けるというのは医療経済からみて非常に問題があるわけです。どのように考えて投与を続けるべきか、あるいはやめるべきなのか。

大江 これはあくまで私見なので、これが正しいかどうか分かりませんが、実際に我々はいまどうしているかというところ、患者さんにイレッサ®を臨床試験以外で飲んでいただく場合には、まず「1カ月服用して腫瘍の大きさが全く縮小しなかったら、そこで投与はやめます」と先にいってから飲んでいただきます。

実際に我々の経験しているイレッサ®の奏効する患者さんというのは、非常に奏効するタイミングが早いのです。効く人であれば1週間以内にかなり効いてくる。経験的には1カ月以上経ってから劇的に効いてくる患者さんはいらっしゃらないのです。そうすると、いまの色々な副作用とか医療経済のことから考えると、何らかの効く兆候があれば別ですけれども、やはり1カ月の段階で全く効く



工藤 翔二先生

兆候がない、全然小さくならない、腫瘍マーカーも何も下がらない、そういう患者さんには、私はいまは1カ月でやめています。

工藤 これは非常に大きな問題で、イレッサ® が実際に認可されたときの審査の過程では、通常の奏効率だけではなくてプラスSDを含めた、いわゆる良性コントロール群率というものの概念を導入していますよね。そのことは、肺癌の患者さんにとって決してnegativeな意味ではないと思うのです。ただ、医療経済云々というのはあるかもしれないけれども、実際そのまま落ち着いているわけですからね。そのところは否定するのですか。

大江 イレッサ® 服用開始前に非常な勢いで病気が進行していた患者さんで、ピタッとそこで進行が止まったという効果があれば、1カ月以上続けてもよいと思うのです。ただ、肺癌の患者さんでは、ある程度進行する患者さんでも1カ月程度で殆ど変わらない方というのは沢山いらっしゃるわけです。そういう方に闇雲に飲ませるのは、いまの社会情勢を考えると賛成できないというのが個人的な意見です。

曾根 むしろSDの期間が私は非常に重要だと思うのです。抗癌剤の場合は効いたとしても3、4カ月で必ず再発してくる。それは一般的なデータですよ。抗癌剤の場合は効いても骨髄抑制のためどんどん投与できないという問題があります。イレッサ® の場合、投与は副作用さえなければずっと続けられる。SDの期間が例えば5カ月以上続くのであれば、それは意味があるのではないかと考える。

日本での第II相試験を集計すると大体3分の1が効いて、3分の1がSDで、そして3分の1がPD(progressive disease)ですね。3分の1のSD症例で、12カ月SDが続いている症例が9.5%くらいあるのです。

SD群は、全く効かないグループと、まあまあ効くというグループと、結構効くというグループと、恐らく3つあると思うのです。我々にとって重要なことは、SDでも長く続く症例をいかにみつけるかですね。患者さんにとっては、first line, second line, あるいはthird line, 色々な癌治療を受けて「もうだめだ」と、わらをもつかむ気持ちでイレッサ® を希望されてくる。そういった患者さんに対して1カ月投与でPRでないと、「イレッサ® 投与はもうやめます」というのは、先程工藤先生がいわれたように患者さんにとっては厳しい言葉ですね。

工藤 大体イレッサ® を使う患者は、ステージでいうとIII, IV期の患者さんが多いです。しかも、既にfirst line, second lineを過ぎて、third lineあたりで使うわけですね。そうすると、残された平均余命は大体4、5カ月の患者さんがエントリーしているのではないかと思います。

そうすると、やはりこのSDの評価は非常に重い。実際には使ってみないとどこまで続くかわからないから途中で打ち切ってしまうというのはどうでしょうか。これは癌に限らず、例えば特発性肺線維症(IPF)などでも、SDになれば「めっけもの」なんですよ。どんどん進行してしまうんですから(笑)。

大江 ただ、そのSDがイレッサ® によってSDになっているのかが重要な問題だと思います。

工藤 もちろんそうです。ですから、それは投与前の進展過程をみて、それが横ばいになるということをそれなりに評価すべきではないかと思います。

大江 急速に進行していたのがそこで止まったというのは、何らかの主要な効果の1つとして入れてよいと思います。

曾根 surrogate markerを確立することが重要だということですね。

工藤 そういうことでしょうね。

曾根 いまの時点では、まだ確立されていない。例えば女性で腺癌でそしてSDの症例と、男性でsquamousで、それでSDの場合とで判断が少し違うかもしれない。

やはり医療経済的にはきちんとすべきだけれども、SDをどのように捉えるかというのは個別ケースで考えていく以外にないということですね。

イレッサ® と combination 化学療法の臨床試験

眞和 この問題は先程曾根先生がおっしゃったようなsurrogate markerですよ。いままでのいわゆるcytotoxicな抗癌剤と全く別であるという点があって、例

例えば tumor marker が少し抑えられたとか、下がっているとか、要するにサイズは変わらないけれども、そういう患者で、これは不思議なのですが、食欲が出るとか、いままでの抗癌剤にはないものがあるのですね。

大江先生にもう1点。現在イレッサ® は first line ではなく second line として使われています。作用機序が違うならば first line としての combination を当然期待するのですが、欧米の多数の患者の臨床試験でそれが positive な結果が出なかったという成績があります。それについて、臨床の場の先生のコメントをいただきたいと思うのですけれども。

大江 ご承知のように INTACT という非常に大規模な試験が欧米で行われました。first line の一般的な抗癌剤治療にイレッサ® を加えるか加えないかという比較試験です。INTACT 1, 2 を含めて 2,000 例以上の患者さんが試験に入ったにもかかわらず、イレッサ® の延命効果が証明されなかったという試験です。

では、なぜ INTACT で生存に差が出なかったかという、やはり可能性として幾つかあると思うのです。1つは、イレッサ® には延命効果がないという可能性です。効く方には非常によく効いていますので、単剤で全く延命効果がないということはないと思うのですが、抗癌剤と併用した場合に、やはり何らかの原因で antagonistic な作用を及ぼして、延命効果がなかったということが1つ考えられると思います。

INTACT のときにコントロール群に入った患者さんが試験終了後にイレッサ® を飲んでいたという可能性も1つ捨てきれない。

それからもう1つは、サンプルサイズが2,000例でも足りなかったという可能性の、恐らく3つかなと個人的には思います。

実際に私も臨床で使っている感じからすると、いわゆる効く方には非常に効くけれども、効かない方には全く効かないような感じがします。普通の抗癌剤はどちらかというと、あまりすごい効果ではなくても、比較的多くの患者さんに何となく延命効果をもたらしているように思います。

シミュレーションしてみたのですが、もしイレッサ® が効いたら、その患者さんは1年寿命が延びる、そのかわり効かなかった人は全く寿命が延びないというような仮定をする。そこに survival curve を出してありますけれども、10%の方が非常によく効いて、仮に1年寿命が延びたとしても、median survival には殆ど影響しないのです(図2)。そうすると、日本人の場合には、3、4割に効くかもしれないけれども、INTACT が行われたよう

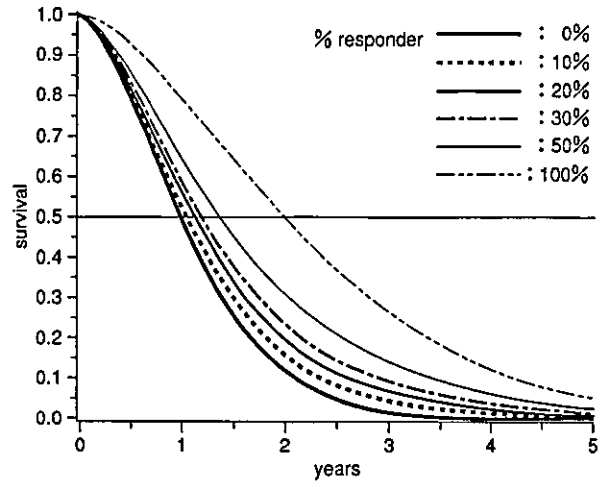


図2 シミュレーションによる生存曲線

表1 第III相試験での必要症例数

奏効率 (%)	生存期間中央値(ヶ月)	2年生存率 (%)	症例数
0	12.0	12.2	—
10	12.7	16.0	7,095×2
20	13.6	19.8	1,670×2
30	14.3	23.5	709×2
50	16.4	31.1	232×2

$\alpha=0.05, \beta=0.20$

奏効例の延命は1年、無効例は延命なし、コントロールの生存期間中央値1年、クロスオーバーなし

なアメリカ、ヨーロッパの患者さんには、奏効率が10%程度ということでサンプルサイズが足りない可能性がある。

そういう目でINTACT 2の time to progression をみると、やはり1年くらい経ったところで10%くらいイレッサ® を飲んだほうが progression free survival は上をいっているの、この仮説はあまり間違っていないのかなという気はしています。

もし10%の患者さんしか効かなかった場合に、たとえ10%の患者さんが1年寿命が延びたとしても、それを臨床試験で証明しようとする、14,000例くらいの患者さんが要る(表1)。なおかつ、これはクロスオーバーしなかった場合です。そうすると3~5割の方が効いたとしてもイレッサ® の延命効果を科学的に証明するということは非常に難しいという気がします。

寛和 そういう点ではむしろ日本で、組織型なら組織型に絞っての臨床試験が今後必要になるということですね。

曾根 私は、イレッサ® を化学療法剤と同じような考え方で試験すること自体が、非常に大きな mistake だと思



曾根 三郎先生

いますね。INTACT プロトコルは最初から同時併用でイレッサ® を投与しながら抗癌剤を投与している。

本来イレッサ® というのは、要するに分子標的なのわけであって、癌の悪性化にかかわっている分子に働くことにより効く。先生がいわれたように、抗癌剤は、パーツと爆弾のように破壊していくから全体的に効果が出てくる。けれども副作用が蓄積し続けられない。イレッサ® の場合は、標的分子があればスイッチをオフにする薬であって、爆弾でパーツとライトを壊していつているところに、いくらスイッチをずっと押しておいても、爆弾の効果が大きすぎて、イレッサ® の効果は出てこない、私は思うわけです。

今回、第II相試験で日本人であれば27.5%の患者さんに効いた。chemotherapy に反応しない人であった。27.5%というのは画期的なことなのです。ですから、化学療法の延命効果として、例えば平均生存期間が7, 8カ月あると。そこからはじまってイレッサ® の効果は足し算で出ているのです。ですから最低限、化学療法の平均生存期間プラス、イレッサ® はまだ平均生存期間というのは出ていないですが、イレッサ® に感受性のあるPRの患者さんでは1年間延びているわけです。

ということは、もし我々がイレッサ® の有効性を何らかの方法で予測できれば明らかに延命効果は得られるし、併用効果も sequential にやれば必ず効果が得られるだろうという予測はできるわけです。

例えばINTACTの場合同時併用投与した。しかし sequential 投与を含めてちょっと工夫すればもっとよいデータが出たのではないかと考える、先生はないですか。

大江 INTACT をはじめる前の仮定としては基礎データで化学療法とイレッサ® の併用効果があるというの

が当時は全面的にいわれていましたから、そういう状況から考えてINTACTのような試験デザインを最初に組んだということは仕方がなかったと思います。

曾根 それは開発経費の関係があったようですね。

工藤 やはり従来の化学療法、即ち細胞毒を使って癌細胞をやっつけるというものと、イレッサ® のような分子標的薬とは基本的に違うことを前提とする必要があります。よくいわれるように、例えば100人に使って30人にはドラマティックに効く。そのかわり、70人は全く効かないわけですね。ですから、医療経済の立場からいって、ドブに捨てる率をいかに少なくするかということも大切なのです。

これはやはり、先生たちがやろうとしている pharmacogenomics にしても、何に効いているのかを明らかにして、本当に効く患者だけを抽出できることが重要です。そういう方法論を早くみつきたいですね。

曾根 個別化医療の確立ということですね。

工藤 そうです。20世紀にやってきたような、使ってみなければ効果は分らない。結果として「あなたはPRになってよかった」「あなたはPDで全然効かない」。それと同じことでは、これからの分子標的薬はもたないと思うのです。

イレッサ® の adverse effect : 薬剤性肺傷害

貫和 先生がおっしゃる通りで、いまは本当に移行期なんですよね。先生がおっしゃることはそういう意味では非常によく分ります。

いま実際の臨床効果の話をしていただきましたので、イレッサ® が効くことで臨床の現場に出てきたもう1つの問題として、副作用の問題を工藤先生のほうからお話をさせていただきたいと思います。抗癌剤一般が間質性肺炎に対しての副作用があるということも我々臨床医は十分に理解をしていたはずなのですが、イレッサ® はその理解をはるかに越えるような状況があった。

工藤 イレッサ® が従来の化学療法剤の持っている副作用が殆どないということは既に知られていたわけで、骨髄抑制や吐き気といった通常の副作用は極めて少ない。ただ、間質性肺炎はなかったかということ、臨床試験の段階でもゼロではなくて、あったわけです。

ただ、問題は何かというと、まず剤形が錠剤でした。1日1錠、家で飲む。そして、「夢の薬」というような期待がありました。そのようなことから爆発的に使われたという問題がまず背景にあったと思うのです。数カ月でとにかく2万例を越して使われた。現在肺癌で亡くなる方は

年間5万数千人です。そのうちの80%、大体4万人ぐらい、半年で2万人ぐらいが非小細胞肺癌で亡くなっています。ですから、殆どの患者さんがイレッサ®を飲んでいてのではないかというような感じです。ですから、間質性肺炎の起こる率は他の抗癌剤に比べて高くなくても、それだけ使えば絶対数として非常に高く出てくるわけです。

CPT-11のときは確か、8例で「緊急安全性情報」が出たのではなかったかと思えます。イレッサ®は2002年の10月15日に「緊急安全性情報」が出されましたが、その段階で確か死亡例が13例だったと思えます。

しかも、「緊急安全性情報」が出されてもおどおど使われていくわけですね。それで12月25日にさらにきつい「警告」が出されて、いわゆる行政指導の形になったわけです。ここでは、基本的に4週間は入院、あるいはそれに準じた環境のなかで使うということになりました。

ただ問題点は、この警告が出た段階の背景のデータは、初期のものです。その初期データでは飲みはじめてから殆ど4週間以内に発症しています。しかし、その後、発症の状況は少し変わってきています。

1つは発症率並びに死亡率が全体として減った。第2に、発症の時期が投与開始から早期に発症するものだけでなく、だらだらと投与期間を問わず起こるようになってきました。

この間に、肺傷害を発症した患者さんについて分析がなされたわけですが、そこでは、あくまでも発症した患者さんについてだけです。発症しなかった患者さんとの比較は全くできていないのです。発症した患者さんについては、どういう患者さんが助からないで亡くなったかというような、予後因子の部分はかなり分りました。

結論をいいますと、イレッサ®に関連する、ILD(interstitial lung diseases)、ここでは、肺傷害といったほうがよいのですかね。CT等の画像の面からいうと、薬剤性肺傷害の様々なパターン、好酸球性肺炎のパターンやBOOPのようなパターン。そしてびまん性肺胞傷害(DAD)の形のものもある。色々なパターンのもので出てくることになりました。さらに剖検例の検討では、予後の悪い、亡くなったケースは、殆どすべてDADであるということも分りました。

予後因子の分析のなかで幾つか関連しているものがあります。まず組織型でいうと、腺癌と腺癌以外、特に扁平上皮癌と比べると明らかに扁平上皮癌のほうが予後が悪い。先程腺癌のほうが効きやすいという話でしたが、間質性肺炎を起こしたあとの予後も腺癌のほうがやはりよい。これは組織型に直接関連するというより交絡因子の問題です。扁平上皮癌は圧倒的に男性が多い。喫煙者が多い。そして

COPDを合併しているというようなことで、むしろ交絡因子ではないかと考えられました。

例えば薬剤のなかでgemcitabineを投与していない群は予後が悪い。gemcitabineは、投与するときに合併症として間質性肺炎、肺線維症があるものを除外しろ、と書いてあります。そうすると、gemcitabineを使っている人のほうが、既存の肺はきれいなのです。どうもこれも交絡因子のようです。

あとはPSですね。PSの悪い人はやはりだめです。そして一番大きな問題は、先程申し上げたように亡くなったケースの病理組織学的な所見は、すべてDADですが、そのベースに、IPFの合併あるいは何らかの間質性病変を既存病変として持っている人が死亡例の半分を占めていたことです。ということは、こうした方々を除外しますと、死亡例は半分になってしまうということです。

曾根 先程先生がいわれたように、イレッサ®は7月に承認になって9月1日から実際に使えるようになったということで、3か月から半年近くで2万人の方が服用した。そういった患者さんはずっと他の治療を受けながら待っていたというケースが非常に多い。そういった沢山の患者さんに対して、呼吸器あるいは癌を専門にしている医師が、すべてかかわったかということ、そうではなしに色々なところで治療がなされたという点が大きな要因でないかと思えます。

しかし、今回のイレッサ®による重篤な肺毒性は、それによって亡くなった方は沢山いるわけですが、社会問題として他の薬と同じかといったら、全然違うのですね。異質だと私は思います。

2002年の1月21日にNHKの「クローズアップ現代」でイレッサ®の副作用の面と有効性の両面が取り上げられた。この番組はそもそも既に夏くらいから我々とコンタクトをとっていて、実際に撮影したのは12月です。ディレクターの話を見ると、従来、薬害というのはNHKにぼんぼん電話がかかってくるのです。「どうして取り上げないのか」というような電話ですね。それがイレッサ®に関しては1つもない。NHKの人は非常に奇異に感じた。「どうして電話がかかってこないんだ」と。副作用問題を非常に論じているのは、いわゆるマスコミと一部の団体で、実際に家族などからいつてくる人はいなかった。「これは何かいままでとは違う」ということで、NHKは正面からイレッサ®の功罪をきちんと報道しようということで番組を作っていたという経緯があります。

イレッサ®はそういう意味で、先程からいつているように、新しい分子標的治療薬であって、確かに使われ方によっては重篤な副作用も出るけれども、我々はこの薬をう

まく使って上手に育てていかなければという感じを強く持ちましたね。

工藤 その通りですね。例えば関東では3月でしたか日本肺癌学会の関東地方会があって、そこで個別施設から一斉にどのくらい有効例が出たかという報告がなされました。どこでも大体20~30%効いている。臨床現場からこうした有効性が明確に示されてきたことが非常に大きかったと思うのです。

もう1つは、5月にFDAが承認したことですね。それを機に「イレッサ®は退場せよ」というような極論は急速に引っ込んだと思うのです。私は今度の過程で非常に勉強になったのは、薬として“退場”する、しないにしても、行政として採用する、しないにしても、あるいは臨床の現場で使うか、使わないかにしても、結局は患者の意思が最も重要だと思うのです。日本では“我こそは患者代表”のようなことで勇ましい人が「退場せよ」などというけれども、アメリカのFDAの審査のときには advisory committee のなかに患者団体の代表が入って意思表示をしています。そういうシステムなら「退場せよ」などという、無責任なことはいえないですよ。

それで、もう1つの問題は「なぜ日本だけ多いのか」ということです。

日本に薬剤性肺傷害が多いのは事実か？

貫和 これは先程の効果の面もありますし、副作用の面もあるということですね。

工藤 そうです。我々が3月に最終報告書をまとめたときに、副作用の間質性肺炎の発症率は1.9%としました。当時の欧米の発症率から比べて大体6倍も多いと書いたのです。

5月のFDAのapproval letterでは、アメリカで大体23,000例使って、ILDの発症率は約0.3%だった。一方、日本の市販後の経験では約2%であると書いています。

なぜ多いのか。まず第1に、この頻度の差が真実かどうかという問題です。多分、私は真実だと思います。要するに、肺傷害を発見する方法とか、副作用に対する認識の違いではなくて、やはり現実に日本が多いのではないかなと。

貫和 これは、イレッサ®の問題で我々も身にしてみても認識させられたわけです。10年くらい前、ちょうど日本で肝炎ウイルスに対してインターフェロンを使って肺傷害が出たという時期に、米国留学中に同期だった医師で、当時Chiron社にいて実際に副作用をモニターしているドク

ターがいたのです。米国の学会で私と会って、「日本で本当にインターフェロンによる肺線維症は多数出ているのか」ということを聞くのです。我々は実際に患者をみていますから当たり前で、「なぜそんなことを聞くんだらう」と思ったわけですね。今度もやはり…。ですから、インターフェロンを使ったときに、欧米と日本とでどれくらい差があったか、今度イレッサ®でどの程度差があったか、やはり正確なデータを取り上げて考えるべき時期かもしれないと考えます。

工藤 そうですね。いまは international harmonization の時代ということですが、そこでお互いの差をどのように科学的に立証して、それを相互に共通認識として持てるかということが大変大きな課題だと思うのです。

この5月中旬にシアトルでATSの直前ですが、アストラゼネカ社がイレッサ®の肺傷害に関する会議を開いたのです。そのときに、ある人が「日本で多いのは夏型過敏性肺炎を間違えて入れているのではないか」と発言したのですね(笑)。そのくらい認識のずれがあるのです。もちろんその場には、King先生とかRaghu先生とか、間質性肺炎のプロがいて、日本のことをよく知っている彼らは笑っていましたが。

ですから、そのような認識の差は、このイレッサ®問題に限りません。いま例えばタキソテアのweekly投与で間質性肺炎が出ていますよね。あれも同じで、本社の人たちが理解しないので困ったと聞いています。

あとでまた出るかもしれませんが、例えばグリベック®の間質性肺炎は、市販後調査の印刷物のなかに24例、そのうち2例が亡くなっているとされている。これも日本なのです。

日本人のIPFは、非常に簡単に急性増悪を起こすことが知られています。風邪をひいても、手術をしても、簡単に起こす。その急性増悪の本態は、DADなのです。IPFでDADがなぜ起こりやすいのかというのは、我々にとって大きなテーマだけれど、欧米の専門家に聞いてもキョトンとしています。

曾根 イレッサ®は日本で最初に医薬品になった。イレッサ®による重篤な肺傷害の問題が出て、色々な新薬が市販後の調査を「非常に厳しくやれ」と当局からいわれている。企業責任として、今回イレッサ®のような、いわゆるピンポイントで攻める分子標的治療薬について「なぜ間質性肺炎を起こすか」というところをもう少し企業がやるべきだと思います。例えば遺伝子多型、もう方論的に確立しているわけですから、3,000例とかイレッサ®の場合すぐ症例が集まるわけだし、企業責任として、どういう患者

さんに起こるのかということをおしやるべきだと。

工藤 まさにおっしゃる通りです。いま日本の製薬メーカーは外資系が強くなってきています。こういう副作用の出方の人種差については、患者情報を日本のメンバーがキャッチしても、本国へ送られて、本国のデータベースのなかで処理されます。そのときに、その情報がバイアスなく受け止められるかといった問題、その辛さはいままさに彼ら自身が感じていると思うのです。

曾根 それはやはり企業主導で、発売したあと半年は特に義務づけられているわけですよね。もう期間はすぎってしまったけれども、我々も協力して、徹底的に究明できるようなところはやはり連携でやるべきではないかと、私はそう思います。特にイレッサ®の場合、代謝に関係する、例えばある酵素の遺伝子多型というのは当然、人種差という形であるかもしれないし…。

貫和 工藤先生がおっしゃっているのは、要するに当局が、イギリスならイギリスの本社の人間を呼び出して英語でけんかしなければだめなわけです(笑)。日本人のスタッフを間に置いたら結局伝わらない。そのもどかしさがやはり現実にあるわけですね。

工藤 まあ、そうですね。

曾根 それは日本を軽視していることになる。

貫和 けれども現実問題、副作用の話にしても本社がやはり認識してくれないと。

工藤 彼らはもちろん英語でテレビ会議をやっています。ただ、向こうが経験していないものについてはピンとこないのですよ。

曾根 しかし日本にはヘッドがきちんといるわけですからね。

工藤 そうですけどね。日本の医療のレベルをどれだけ向こうが信用するかという問題もあります。

曾根 日本の当局がきちんとレギュレーションをやるべきですね。

工藤 だからタキソテアの話も…。

曾根 分子標的治療薬というのは、きちんと副作用情報については科学的にできるわけですから、私はやるべきだと思います。

工藤 これもやはり、これからの非常に大きな課題で、いままでは人種差とか、そういうものを感じなかったのではないか。なぜ効き方がそんなに違うのか。

貫和 その前に、例えば肺線維症の急性増悪は、ATSのドクターに認識させるということは非常に難しいわけです。我々が論文を書いているという責任があるにしても。

工藤 みんな書いています(笑)。

貫和 それは、多数の施設での、数百例の症例をちゃんと出さないとEBMとして納得しない。それは別にしても、そういう事実がありながら、なおかつそれを数十年間日本がずっといつてきているわけです。それが認識されていない。

工藤 例えば、この間もKing先生がいつていたけれども、「3,000例IPFをフォローした。確かに急性増悪といつているのは1例あったよ」というわけです。我々は、10例みたら1人、2人は起こすと思っている。感覚が全然違うのです。彼らも知識としては分っている。しかし、実感としては持つていない。我々にはDPBは常識でもcystic fibrosisが実感できないのと同じです。

曾根 国際誌へきちんとデータを出すことですね。

貫和 1つはね。そして、それにゲノム情報もつてはじめて説得力があるデータになると思うのです。

工藤 私はイレッサ®では合同のカンファランスをやらなければいけないと思ったのです。論文、紙だけでは伝わらない。彼らも医師、我々も医師なのです。目の前の症例をきちんとみたら、これは認識できる。けれども、書いたものだけではピンとこないのですね。私は、生のCT、生のデータを一緒にみてディスカッションするというのをしなければいけないと思いますね。

貫和 SARSの場合は、WHOとかCDCがすぐ行って調べたからバツとその情報がグローバルになりますけれども、こういう問題はそういうところがないと難しい点がありますね。

Microarray を用いた薬剤効果の評価と個別化医療

曾根 先程のイレッサ®に戻りますけれども、イレッサ®については非常に高価である、それから先程議論になったように非常に効く症例、全く効かない症例、効くか効かないかわからないというか、はっきりしないSDのような場合もある。肺癌の場合、もちろん複数の遺伝子異常があるし、発癌の機序も非常に多様であるということを見ると、当然1つのピンポイントに攻める薬剤がすべてに効果が出るということは期待すべきでない。しかし、確かにある分子を介して効果を出しているわけであって、そのシグナル伝達経路とか、あるいはどういった遺伝子が使われているかということを見るのは非常に重要ですね。

貫和 曾根先生は、microarrayによる解析に参加しておられるわけで…。

曾根 文部科学省のプロジェクトが2002年1月からスタートして、現在まだ症例集積をしています。一応50例

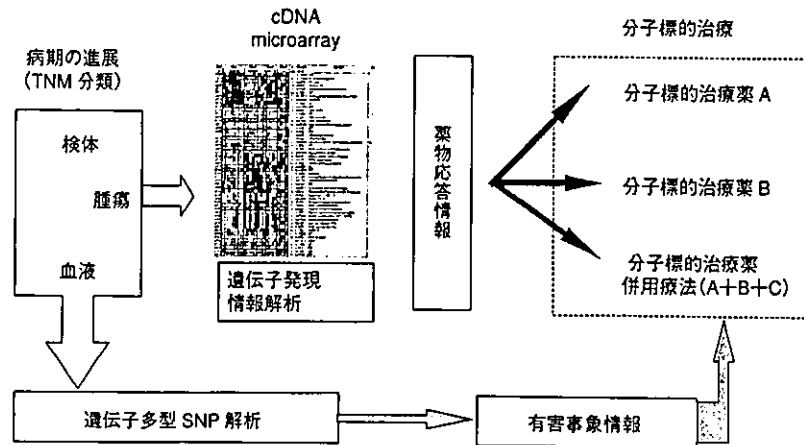


図3 がん個別化(テーラーメイド)医療への展開

近い症例で cDNA microarray 解析を試みている。しかし、肺癌、特に腺癌を対象にしたということで腺癌の場合は肺末梢に多く、なかなかサンプルをとりにくい。実際、半分以下の症例しか検体として使えなかったわけです。

しかし、実際 PR 例と、PD の症例で約 28,000 個の遺伝子解析を行った。最終的にクラスター解析で、遺伝子群の数を色々設定し、どれが一番 PD と PR を予測できるかということでもと、現段階では 12 遺伝子で非常にきれいに分けられるということが分っています。

しかしどういった遺伝子か、名前はいまのところ特許申請中ではっきりいえませんが…。1つだけ申し上げると amphiregulin の発現が PD 症例に多くみられ、PR や長期 SD の症例にはみられませんでした。新しい標的分子になるかもしれません。

先程の SD の症例についてですが、まだ症例は少ないのですが、解析すると非常に面白いのは、4 か月以内に PD になるような症例はやはり PD 群に入るわけですが、それ以上の症例は PR に近い予測スコアを示した。必ずしも PR と PD だけではなしに、いわゆるその間にある症例も validation する必要があるのです。確かに効くというか、SD 症例も予測はできるという基礎的なデータが出ている。

先程からいわれているように、がんの個別化医療の展開という意味では、cDNA microarray をうまく使えば、イレッサ® が効く症例を選別できる(図 3)。選別できれば、その症例群について今度は本当に survival benefit がどこまであるのか、chemotherapy との併用は、どう工夫すれば相加的から相乗的に持っていけるのかというプロトコルを組んでいけるのではないかと思います。分子標的

治療薬の非常によい点は、ピンポイントで攻めるということです。遺伝子解析がしやすくて、動いている遺伝子群解析のデータをもとに、次のステップに入っていけるということになるのではないかと思います。

まだ validation がもっと必要ということで、症例を増やしています。こういった研究は、イレッサ® に限らず色々な抗悪性腫瘍薬にも必要ではないかと思えます。

貫和 あともう 1 つの話題として、今後の臨床試験が計画されている分子標的薬を幾つか取り上げていただければと思うのですが。

曾根 いまがんセンターでは、第 I, II 相試験を非常に精力的になされていて、具体的な薬の名前はいえませんが、どういう分子標的に対するドラッグがよい印象を持っていますか…。例えば、EGF レセプターのチロシンキナーゼ阻害薬とか、あるいはもう少し幅を広く、複数の分子を標的とした薬剤とか…。

大江 宿主の血管関係に作用するものは何かあまりよい印象はないですね。

曾根 それは PR を期待するという意味ですか。

大江 当然そうです。

曾根 血管新生阻害、通常は…。

大江 第 I 相試験の段階で SD がどうのこうのというのは分りませんので、我々が目にして、「ああ、これは劇的に効くな」というのは、やはりイレッサ® のようなタイプの腫瘍自体のシグナルを阻害する薬剤です。

貫和 あれば、うわさがすぐ広がるでしょうから。

曾根 イレッサ® を超えるような薬が、この数年以内に出てくる感触というのはあります。

貫和 こういうキナゾリン系ということが 1 つター

ゲットになって、いま有機化学の学会などもかなりフォーカシングしていますよね。そうすると、本当に今後面白い薬剤が出てくる可能性は十分あると思うのです。いま、少なくとも臨床試験に挙げられているもの以外にも、どんどん出てくる可能性はあると思います。

本日の座談会は分子標的治療薬イレッサ®をめぐりディスカッションが色々な面に及びましたので、十分読者の方にも参考になると思います。では、この辺で本日の座談会を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

臨床：内科サイドからみた肺癌診療の最近の話題

ゲフィチニブの臨床： EBM を求める今後の臨床試験

高野 利 実, 大 江 裕 一 郎*

国立がんセンター中央病院 肺内科 (*医長)

ゲフィチニブの現在の位置づけ

ゲフィチニブ(イレッサ®)は、上皮増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤である。進行非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer; NSCLC)に対するゲフィチニブ単剤治療の第Ⅱ相試験(IDEAL 1とIDEAL 2)で、抗腫瘍効果、症状改善効果、および忍容性が確認され^{1,2)}、日本では、手術不能または再発NSCLCの治療薬として、2002年7月に世界に先駆けて承認された。

海外では、第Ⅲ相試験として、進行NSCLCに対する白金製剤を含む標準的なファーストライン化学療法にゲフィチニブまたはプラセボを併用する大規模な無作為化比較試験(INTACT 1とINTACT 2)が行われたが、生存期間、無進行生存期間、奏効率についてゲフィチニブの上乗せ効果は認められなかった^{3,4)}。

ゲフィチニブと同じEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるerlotinib(Tarceva™)についても、二つの臨床試験(TALENTとTRIBUTE)で、ファーストライン化学療法に

erlotinibを併用する意義が調べられたが、INTACTと同様、結果はネガティブであった^{5,6)}。一方、進行NSCLCに対するセカンドライン以降の治療としてerlotinib単剤とプラセボとを比較したBR.21試験では、明らかな生存のベネフィットが認められた⁷⁾。

ゲフィチニブ単剤治療の奏効率は、「非喫煙者」、「腺癌(とくに、細気管支肺胞上皮癌の特徴を持つタイプ)」、「女性」、「日本人」において高く、ゲフィチニブ単剤治療を受けた患者の予後も、これらのサブグループにおいて良い傾向がみられる^{1,2,8-10)}。ただし、INTACT試験のサブグループ解析では、「女性」、「腺癌」のサブグループでもゲフィチニブの上乗せ効果は示されなかった。TRIBUTE試験では、喫煙歴のないサブグループに関してのみerlotinibの上乗せ効果が示されたが、INTACT試験では喫煙歴による解析はなされていない。

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、標的分子を想定して開発された薬剤であり、当初より効果を規定する分子マーカーが探索されていたが、上記臨床試験の実施段階では、有意な効果予測因子は特定されていなかった。2004年4月

になって、ゲフィチニブ奏効例の大部分に EGFR チロシンキナーゼドメインの遺伝子変異が認められ、非奏効例では同様の変異が認められないことが報告された^{11,12)}。その後、ゲフィチニブだけでなく、erlotinib 治療例についても同様の結果が報告されている¹³⁾。また、臨床上的効果予測因子である「非喫煙者」、「女性」、「腺癌」、「日本人」において、EGFR 遺伝子変異の割合が高い傾向があるとの報告もある。EGFR 遺伝子変異が EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の効果と相関するのはほぼ確実であり、今後の NSCLC の治療のあり方や臨床試験の進め方に大きな影響を与えると思われる。

進行 NSCLC 治療における EGFR チロシンキナーゼ阻害剤について現在分かっていることは、次のとおりである。

- ①セカンドライン以降の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤単剤投与によって、腫瘍縮小効果(日本人全体での奏効率は 20～30%)、および、症状改善効果が期待できる。erlotinib については生存のベネフィットも示されている。現在、実地医療での使用が許容されるのはこのセッティングのみである。
- ②進行 NSCLC 全体を対象とした場合、ファーストラインの標準的な化学療法(シスプラチン+ゲムシタピン、または、カルボプラチン+パクリタキセル)に EGFR チロシンキナーゼ阻害剤を同時併用する意義は示されていない。
- ③「非喫煙者」、「腺癌」、「女性」、「日本人」においてゲフィチニブの効果が高い。
- ④EGFR チロシンキナーゼドメインの遺伝子変異が、かなり正確な効果予測因子となっているようである。

解決すべき問題点と今後の臨床試験

1. セカンドライン以降の治療

ゲフィチニブは、セカンドライン以降の単剤治療として広く用いられており、今後もこのセッティングにおける重要な選択肢となる。BR.

21 試験で erlotinib 単剤治療による生存のベネフィットが示されたが、ゲフィチニブについても、セカンドライン以降での単剤治療と best supportive care を比較する臨床試験が進行中である。進行 NSCLC に対するセカンドライン治療として確立しているのは、ドセタキセル単剤治療であるが、現在、セカンドライン以降でゲフィチニブ単剤とドセタキセル単剤とを比較する第Ⅲ相試験が日本および海外で行われている。また、第Ⅱ相試験としてゲフィチニブとドセタキセルを同時併用する試みもなされている。

2. ファーストライン治療

INTACT 試験、TALENT 試験、TRIBUTE 試験がネガティブな結果に終わった理由として、「効果予測因子に基づく患者選択がなされなかったために結果が薄まった可能性」や、「EGFR チロシンキナーゼ阻害剤と抗癌剤で作用が拮抗した可能性」などが論じられている。TRIBUTE 試験のサブグループ解析では、非喫煙者に限れば生存のベネフィットがみられており、症例選択を行えば、ポジティブな結果となった可能性は十分に考えられる。しかし、選択された症例(EGFR 遺伝子変異あり、非喫煙者、腺癌女性など)に対して INTACT と同様の臨床試験を行うことについては異論も多い。症例選択をしていない BR.21 試験で erlotinib 単剤治療の意義が示されていることを考えると、INTACT 試験など併用療法の結果がネガティブとなったのは、単に症例選択のためだけではなく、併用薬剤が拮抗した可能性が推測される。同時併用による拮抗作用を回避するために、抗癌剤治療後に続けてゲフィチニブ治療を行う方法や、ファーストラインでゲフィチニブ単剤治療を用いる方法が試みられている。また、「カルボプラチン+パクリタキセルの化学療法」と「ゲフィチニブ単剤治療」の投与順序を比較するランダム化第Ⅱ相試験や、ファーストライン化学療法で奏効した症例に対し、維持療法とし

てすぐにゲフィチニブを開始する群と再増大を来してから開始する群とを比較するランダム化第Ⅱ相試験も進行中である。

EGFR 遺伝子変異のある症例に対しては、今後、ファーストラインでのゲフィチニブ治療が積極的に行われるようになると考えられるが、抗癌剤との同時併用は避けるべきなのか、重要な選択肢として考慮すべきなのかを判断するために、ゲフィチニブに抗癌剤を同時併用する意義を評価する必要がある。具体的には、EGFR 遺伝子変異のある症例に対して、「ゲフィチニブ単剤」と「ゲフィチニブ+抗癌剤同時併用」を比較するランダム化第Ⅱ相試験などが考えられる。白金製剤+ゲフィチニブの2剤同時併用など、これまでの比較試験で評価された以外の組み合わせも検討すべきであろう。

3. Ⅲ期 NSCLC に対する集学的治療

Ⅲ期 NSCLC に対しては、化学療法、放射線療法、および(切除可能症例では)手術が考慮され、これらのモダリティのさまざまな組み合わせや順序を検討する臨床試験が行われている。しかし、現時点では、標準治療の確立には至っておらず、ゲフィチニブの登場は、この混沌とした状況に拍車をかけている。

ゲフィチニブは、基礎研究において放射線増感作用が示唆され、放射線療法との同時併用の有効性が期待されているが、その一方で、ゲフィチニブ治療と放射線療法の共通毒性である肺臓炎のリスクへの懸念も大きい。Ⅲ期 NSCLC 症例に対し、どのような形でゲフィチニブを治療に組み込むべきか、今後、慎重に評価していく必要がある。

切除不能Ⅲ期 NSCLC に対する代表的な大規模臨床試験として、現在 CALGB30106 試験と SWOG0023 試験が行われている。CALGB30106 試験は、カルボプラチン+パクリタキセルの化学療法を2コース行った後に、ゲフィチニブと放射線療法の同時併用(一部は毎週投与のカルボプラチン+パクリタキセルも同

時併用)を行う第Ⅱ相試験である。SWOG0023 試験は、放射線化学療法(シスプラチン+エトポシド+同時併用放射線療法と、それに続くドセタキセル単剤治療)後の維持療法としてゲフィチニブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験である。

また、切除可能Ⅲ期 NSCLC に対しては、術前放射線化学療法や術前化学療法にゲフィチニブを同時併用する第Ⅱ相試験がいくつか行われている。術前治療の臨床試験では、治療前後の腫瘍組織を採取できるため、生物学的活性の変化、遺伝子発現や蛋白発現の変化を評価するのに適したセッティングといえる。

4. 術後補助療法

IB~ⅢA 期 NSCLC に対しては、完全切除後の補助療法としてゲフィチニブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験(NCIC-BR.19)がカナダで進行中である。日本で行われていた同様の試験は、ゲフィチニブに伴う急性肺障害・間質性肺炎が社会問題化したこともあり、中止された。

術後補助療法として白金製剤を含む化学療法を行うことの意義については、長らく議論が続いていたが、2003~2004年に三つの臨床試験でポジティブな結果が示されたのを受けて、標準的治療として位置づけられつつある¹⁴⁻¹⁶⁾。日本では、術後補助療法としてUFT内服の有効性も示されており^{17,18)}、今後は、これらの治療との比較で、術後補助療法としての「ゲフィチニブ単剤」や「ゲフィチニブと化学療法の併用」を評価していくことになる。

手術検体でEGFR遺伝子変異を調べ、EGFR遺伝子変異のある症例に限って術後補助療法にゲフィチニブ治療を加えるという臨床試験も検討されている。

5. 高齢者、PS不良症例への治療

ゲフィチニブは、高齢者やPS(performance status)不良症例においても忍容性が高く、白金製剤を含む標準的化学療法が使いにくい状況でも用いられることがある。高齢者またはPS 2

の症例に対するゲフィチニブ単剤治療については、現在、いくつかの第Ⅱ相試験で安全性と有効性の評価がなされている。また、抗癌剤の適応となる高齢者については、ゲフィチニブと抗癌剤との併用も試みられている。70歳以上の進行NSCLCに対するファーストライン治療として、ビノレルビンまたはゲムシタピンの単剤治療にゲフィチニブを併用する第Ⅱ相試験では、ビノレルビン+ゲフィチニブ併用療法が強い毒性のために集積中止となった一方、ゲムシタピン+ゲフィチニブ併用療法については、有望な結果が示された¹⁹⁾。65歳以上の症例に対するカルボプラチン+パクリタキセル+ゲフィチニブ3剤併用療法の第Ⅱ相試験も進行中である。今後は、ゲフィチニブ治療の意義や、ゲフィチニブに抗癌剤を同時併用する意義をみる比較試験も検討すべきであろう。

6. 効果予測因子の探索

BR.21試験では、erlotinib単剤治療の奏効率がわずか9%であったにもかかわらず、有意な延命効果が示されており、奏効しなかった症例にも生存のベネフィットがあったと推測される。EGFR遺伝子変異によって選別できるのは、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が劇的に奏効する“super responder”のみであって、腫瘍縮小効果があまらなくとも生存のベネフィットを得る“moderate responder”には別の因子が関与している可能性もある。EGFR遺伝子変異ですべてが決まるわけではなく、また、全例でEGFR遺伝子変異を調べられるようになるわけでもないことから、他の効果予測因子の探索は今後も必要である。

EGFR遺伝子変異以外の分子マーカーについては、いくつかの報告がされている。たとえば治療前腫瘍組織の免疫染色では、AktやMAPKなどシグナル伝達経路下流蛋白のリン酸化とゲフィチニブの効果との相関が調べられ、リン酸化Aktの発現が高い症例²⁰⁾や、リン酸化MAPKの発現が低い症例²¹⁾で、ゲフィチ

ニブの効果が高いと報告されている。細胞株を用いた研究では、ゲフィチニブ奏効例にみられる変異型EGFRによって、PI3K-AktとRas-MAPKの二つのシグナル伝達経路のうち、前者が選択的に活性化されることが示されており²²⁾、下流シグナル分子の活性とEGFR遺伝子変異との相関が推測される。また、fluorescence *in situ* hybridization (FISH)法による評価では、「EGFR遺伝子の増幅」または「EGFR遺伝子のある第7染色体のpolysomy」とゲフィチニブの効果との相関が示唆されている^{23,24)}。これらの効果予測因子の臨床的意義については、EGFR遺伝子変異と同様に、厳密な臨床研究で検証していく必要がある。cDNAマイクロアレイやプロテオミクスの手法を用いた探索的研究も重要である。“Tissue is the issue”と盛んにいわれるように、臨床研究における腫瘍組織採取は最優先課題である。さらに、作用機序や耐性化の解明のためには、治療開始後の腫瘍組織採取も検討すべきであろう。これからの時代の臨床研究には基礎研究との密接な連携が不可欠である。

7. 効果予測因子による症例選択

細気管支肺胞上皮癌症例に限ったゲフィチニブ単剤の第Ⅱ相試験(SWOG 0126)を除けば、これまでのゲフィチニブの臨床試験では、効果予測因子による症例選択はされていない。レトロスペクティブ解析などにより、効果予測因子について多くのことが明らかになってきたが、今後の臨床試験の対象症例を、効果予測因子で絞るべきか否かについてはさまざまな意見がある。EGFR遺伝子変異検査が一般化し、それによって治療法選択がなされることを想定するのであれば、EGFR遺伝子変異のある症例と、ない症例で別の臨床試験を設定するのが妥当である。しかし、EGFR遺伝子変異によって治療法を決定することの妥当性も証明するためには、全NSCLC症例を対象とし、EGFR遺伝子変異の状況による層別化をした上で比較試験を行う

べきだという意見もある。また、EGFR 遺伝子変異が強い効果予測因子だと分かった以上、EGFR 遺伝子変異のある症例に対してゲフィチニブありとなしを比較する臨床試験は非倫理的だという指摘もされている。

EGFR 遺伝子変異の意義については、大規模臨床試験の症例も含め、世界中で解析が進められており、まずはその結果を待つべきであろう。また、EGFR 遺伝子変異を症例選択に用いるためには、標準的な EGFR 遺伝子変異評価法の確立が必要であり、腫瘍組織採取、検体処理、および解析の方法、調べる遺伝子の範囲などについての validation を並行して進めていくことになる。EGFR 遺伝子変異に基づく臨床試験が実際に動き出すのはその後である。

EGFR 遺伝子変異がある症例に対し、より早いセッティング(ファーストラインや術前・術後補助療法)でのゲフィチニブ治療を検討するという方向性に異論はないと思われる。EGFR 遺伝子変異のない症例についても、moderate responder が存在する可能性は否定できないため、セカンドライン以降での適切な使用法を引き続き検討する必要がある。EGFR 遺伝子変異のない細胞株でも、ゲフィチニブの用量を上げれば効果が得られることから、EGFR 遺伝子変異のない症例に対してゲフィチニブの用量増加試験を行うという提案もされている¹¹⁾。

おわりに

ゲフィチニブを巡っては、今後解明すべき問題が数多く残されている。適切なデザインの臨床試験によって、臨床上有用な結果がもたらされることを期待したい。

文献

- 1) Fukuoka M *et al* : A multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 21 : 2237, 2003.
- 2) Kris MG *et al* : Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290 : 2149, 2003.
- 3) Giaccone G *et al* : Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III clinical trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 22 : 777, 2004.
- 4) Herbst RS *et al* : 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, 2004.
- 5) Gatzemeier U *et al* : Results of a phase III trial of erlotinib(OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 22 : suppl 619, 2004.
- 6) Herbst RS *et al* : TRIBUTE-A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel(CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 22 : suppl 619, 2004.
- 7) Shepherd FA *et al* : A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol* 22 : suppl 622, 2004.
- 8) Miller VA *et al* : Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 : 103, 2004.
- 9) Takano T *et al* : Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 45 : 93, 2004.
- 10) Seto T *et al* : Interstitial lung diseases (ILD) induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Results of a West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) epidemiological survey. *J Clin Oncol* 22 : suppl 632, 2004.
- 11) Lynch TJ *et al* : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350 : 2129, 2004.

- 12) Paez JG *et al* : EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304 : (5676): 1497, 2004.
- 13) Pao W *et al* : Mutations in the epidermal growth factor receptor(EGFR) gene correlate with sensitivity to the EGFR tyrosine kinase inhibitors, gefitinib (Iressa®), and erlotinib (Tarceva™), and are frequently found in never smokers with lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 22 : suppl 623, 2004.
- 14) Arriagada R *et al* : International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group : Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350 : 351, 2004.
- 15) Winton TL *et al* : A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine(VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer(NSCLC) Intergroup JBR.10. *J Clin Oncol* 22 : suppl 621, 2004.
- 16) Strauss GM *et al* : Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC) : Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 22 : suppl 621, 2004.
- 17) Kato H *et al* : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 350 : 1713, 2004.
- 18) Hamada C *et al* : Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 : suppl 621, 2004.
- 19) Scagliotti G *et al* : Gefitinib(ZD1839) combined with gemcitabine or vinorelbine as single-agent in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 22 : suppl 617, 2004.
- 20) Cappuzzo F *et al* : Akt phosphorylation and gefitinib efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 : 1133, 2004.
- 21) Franklin WA *et al* : Association between activation of ErbB pathway genes and survival following gefitinib treatment in advanced BAC (SWOG 0126). *J Clin Oncol* 22 : suppl 620, 2004.
- 22) Sordella R *et al* : Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* (Published online 29 July) : 2004.
- 23) Cappuzzo F *et al* : Gefitinib activity significantly relates with Akt activation and EGFR gene status. *J Clin Oncol* 22 : suppl 196, 2004.
- 24) Polowy C *et al* : Potential molecular prognostic factors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 22 : suppl 638, 2004.

推薦処方
と
その解説

肺がん

かとうてるふみ おおえゆういちろう
加藤晃史*, 大江裕一郎**

○治療方針と解説

肺がん患者に対する治療にあたっては、組織型（小細胞がん，非小細胞がん），臨床病期分類（Ⅰ～Ⅳ期），年齢，全身状態（ECOG：Performance Status：0～4が用いられる），臓器機能，合併症についての評価を適切に行い，エビデンスに基づいた治療の選択肢を提示し，患者の意思に基づいて方針を立てることが重要である。

肺がん全体の約8割を占める非小細胞肺がんには腺がんや扁平上皮がん等が含まれるが，診断時病期がすでに根治切除のできないⅢ期以上であることが多い。特に悪性胸水や遠隔転移を有するⅢB・Ⅳ期では治癒は望めず，治療は延命と症状緩和を目的とした全身化学療法となる。近年，新しい抗がん剤の開発が相次ぎ多くの臨床試験が行われたが，治療成績の改善はわずかであった。しかし制吐剤や造血因子製剤などの支持療法の進歩や，腎毒性の強いシスプラチンに代えてカルボプラチンが用いられることにより毒性の軽減がはかられるようになってきている。

非小細胞肺がんに対する現在の標準的治療は，プラチナ製剤と第3世代抗がん剤の2剤併用3～4コースである。「推薦処方」に近年国内で行われた無作為割付による大規模4群比較試験（Four Arms Cooperative Study；FACS）の各群のレジメンを記した。いずれの群も奏効率30～33%と同等で，むしろレジメンごとの毒性の違いが明らかとなった。基礎疾患や入院・外来の別により，複数の治療レジメンからより患者に適したものを選択することとなる。治療後増悪時に二次治療として生存期間の延長が示されている薬剤はドセタキセルのみである。ゲフィチニブ（イレッサ）も既治療症例に対し20%以上奏効するが，生存への寄与に関しては現在臨床試験がすすめられているところである。

小細胞肺がんは化学療法に対する感受性が高い腫瘍である。病巣が一側胸郭内にとどまる限局型では放射線治療＋化学療法同時併用が標準治療

*国立がんセンター中央病院 肺内科 **同 医長

で、化学療法としてはシスプラチン+エトポシドが用いられる。進展型では局所療法の意義が少なく、全身化学療法が標準である。国内で行われた比較試験において、シスプラチン+イリノテカンの治療成績は奏効率約85%、生存期間中央値12.8ヵ月とこれまでの標準とされてきたシスプラチン+エトポシドに比べて優れ、標準治療となっている。

●推薦処方

進行非小細胞肺癌(ⅢB～Ⅳ期)

●初回治療(プラチナ製剤+第3世代抗がん剤併用療法)

処方 1) ゲムシタビン 1,000 mg/m² day 1, 8
シスプラチン 80 mg/m² day 1
点滴静注 3週間毎 3～4コース

処方 2) パクリタキセル 200 mg/m² day 1
カルボプラチン AUC: 6 day 1
点滴静注 3週間毎 3～4コース

処方 3) ビノレルビン 25 mg/m² day 1, 8
シスプラチン 80 mg/m² day 1
点滴静注 3週間毎 3～4コース

処方 4) イリノテカン 100 mg/m² day 1, 8, 15
シスプラチン 80 mg/m² day 1
点滴静注 3週間毎 3～4コース

●再発時治療

処方 1) ドセタキセル 60 mg/m² day 1 3～4週毎
処方 2) イレッサ (250 mg) 1錠 連日・経口

小細胞肺癌

●限局型

・放射線化学療法

処方 エトポシド 100 mg/m² day 1-3
シスプラチン 80 mg/m² day 1 4週毎 4コース
併用放射線療法 1.5 Gy × 2回/日 15日間

◎ 進展型

処方 イリノテカン 60 mg /m² day 1, 8, 15

シスプラチン 60 mg /m² day 1

4週毎 4コース

特集

今月の治療 Vol.11 No.5

白血病・リンパ腫の治療—薬物療法と最近のトピックス—

編集: 米倉修司 (東海大学医学部付属八王子病院 副院長/同大学助教授)

定価(本体価格2,300円+税) ISBN4-88378-343-X