

## 進行非小細胞肺癌におけるゲノム医療の臨床開発

岡本, 勇  
九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野

<https://doi.org/10.15017/4795993>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 113 (1), pp.1-6, 2022-03-25. Fukuoka Medical Association  
バージョン：  
権利関係：

---

---

## 総 説

---

---

### 進行非小細胞肺癌におけるゲノム医療の臨床開発

九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野

岡 本 勇

#### はじめに

日本人の死因第1位を占める『がん』。なかでも肺がんは癌の死因の第1位であり、わが国においては年間7万人を超える患者が亡くなる。肺がん健診により早期発見の努力がなされているが、診断時にその半数以上が遠隔転移を伴う手術不能の進行肺癌であり、全身状態が保たれていれば抗がん剤による薬物療法の適応となる。進行肺癌に対する薬物療法の治療成績は、20年前は平均生存期間が12~15か月と極めて厳しいものであった。しかし近年、遺伝子異常に基づく分子標的治療の導入により治療成績は著しく改善し、5年以上に渡り日常生活を維持できている症例も多く経験するようになってきている。

この肺癌治療の長足の進歩は優れた分子生物学的基礎研究の成果が礎となっていることは言うまでもないが、質の高い医師主導臨床研究の積み重ねが治療成績向上に繋がったことは、この疾患領域においては特筆すべきことである。本稿においては、肺癌薬物治療が如何にして進歩してきたのか、その中で医師主導臨床研究がどのような役割を果たしてきたのかを、我々の研究の一端を含め紹介する。

#### 1. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブがもたらした教訓

2002年7月に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor: EGFR-TKI) であるゲフィチニブ (商品名: イレッサ) が進行非小細胞肺癌に対する治療薬として世界に先駆けて日本で承認された。ゲフィチニブは細胞増殖に関わるレセプター型チロシンキナーゼであるEGFRのキナーゼドメインのATP結合領域に競合的に結合し、EGFRのキナーゼ活性を阻害する低分子化合物である。申請から僅か5か月あまりでの承認は抗がん薬としては最速であり、これは進行非小細胞肺癌への高い医療ニーズと、従来の抗がん薬とは作用機序の異なる新しいタイプの分子標的治療薬であるゲフィチニブへの期待の表れであった。

ゲフィチニブは1日1回経口投与と投与が簡便であること、脱毛、嘔気、骨髄抑制などのこれまでの抗がん薬で見られた副作用がほとんど無いこと、明らかに腫瘍縮小を認める症例があることから、『夢の抗がん薬』などと言われ、進行非小細胞肺癌患者にとって新たな治療選択肢として大きな期待が寄せられた。ところが実臨床に導入後間もなく、承認時には注目されていなかったゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎による死亡例が多発し<sup>1)</sup>、マスコミにも取り上げられ大きな社会問題となった。明らかに腫瘍縮小効果が得られる患者さんを経験する一方で、激しい間質性肺炎を発症し亡くなる症例もあり臨床現場も大きな不安の中にあった。

このような状況の中、我々はゲフィチニブによる間質性肺炎の実態を明らかにすべく、本剤が薬価収載され処方可能となった2002年8月31日から2002年12月31日までにゲフィチニブが投与された1,976名のデータを全国84施設のご協力のもと収集した。ゲフィチニブによる間質性肺炎発症が疑われた症例に関しては、画像を収集し呼吸器内科医、放射線科医を含めreviewし肺感染症、癌性リンパ管症などと鑑

表1 ゲフィチニブによる間質性肺炎発症率と奏効率

	間質性肺炎発症率	奏効率
女性	1.0% (6/631)	35.4% (222/627)
男性	5.8% (63/1088)	11.6% (126/1086)
非喫煙者	0.8% (5/658)	34.5% (225/653)
喫煙者	6.2% (63/1013)	11.5% (116/1012)

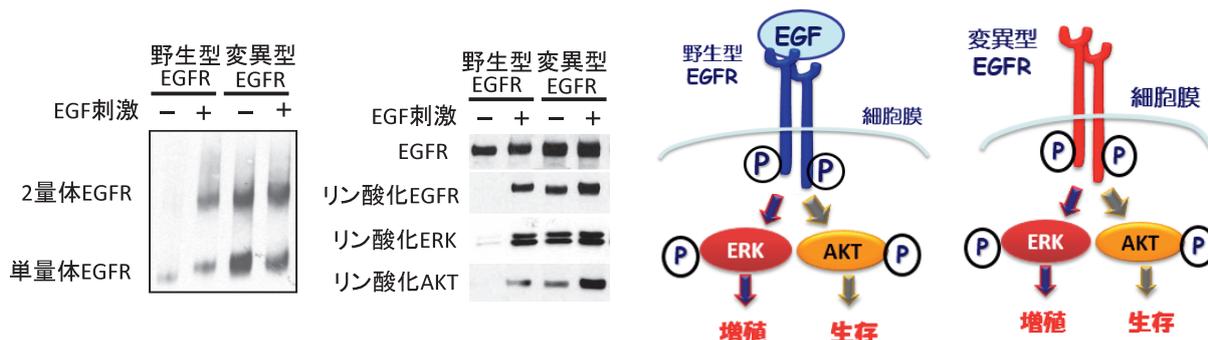


図1 野生型 EGFR 及び変異型 EGFR を有する肺癌細胞株を用いたウエスタンブロッティング

別し判定した。結果として、ゲフィチニブによる間質性肺炎の発症率は3.5% (1,976例中70例)、死亡率は1.6%であることが判明した。さらにゲフィチニブによる間質性肺炎発症は女性よりも男性に、また非喫煙者よりも喫煙者に高い頻度で生じること、逆にゲフィチニブが奏効する症例は、男性よりも女性に、喫煙者よりも非喫煙者に多いことが示された(表1)。この Real World Data はゲフィチニブのリスク・ベネフィットを臨床現場で患者に説明する際において極めて有用であり、患者選択をおこなうことでゲフィチニブの効果を最大化出来る可能性を示唆するものであった。この研究は後ろ向きの観察研究としては異例の高い評価を得られ、当時の Oncology 領域のトップジャーナルであった Journal of Clinical Oncology 誌に掲載された<sup>2)</sup>。

## 2. 肺癌治療のブレイクスルーとなった EGFR 遺伝子変異の発見

一部の患者に驚く程に著効するゲフィチニブの効果は何によって規定されているのか。この臨床上の疑問に答える大きなブレイクスルーが訪れた。2004年に米国の3つのグループからゲフィチニブが奏効した非小細胞肺癌患者では癌細胞に発現する EGFR 遺伝子のチロシンキナーゼドメインに活性化変異が見られることが報告されたのだ<sup>3)~5)</sup>。EGFR は1980年にクローニングされて以来、癌の増殖・進展に関わる重要なレセプター型チロシンキナーゼとして癌腫を問わず多くの研究がなされていたが、発見から30年の時を経て遺伝子変異の存在が初めて明らかとなった。

我々は研究室にある非小細胞肺癌細胞株を用いて EGFR 遺伝子変異解析を行い、複数の EGFR 遺伝子変異陽性細胞株を見出すことが出来た。興味深いことに EGFR 遺伝子変異をもつ細胞株においては同時に EGFR 遺伝子増幅も生じていた。これらの細胞株を用いた解析から、野生型 EGFR はそのリガンドである EGF が結合すると2量体を形成し EGFR チロシンキナーゼドメインの自己リン酸化を契機に細胞内へ細胞増殖シグナルが入るが、変異型 EGFR は EGF 結合の有無に関わらず、恒常的に2量体を形成し常に細胞増殖シグナルがオンとなっていることを見出した<sup>6)</sup> (図1)。これらの結果から EGFR 遺伝子変異

をもつ肺癌細胞においては、その増殖と進展がEGFRを介した増殖シグナルに大きく依存していることから、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤に高い感受性をもつことが示された。

### 3. 医師主導臨床研究によるゲフィチニブの臨床開発

EGFR遺伝子変異の発見はセンセーショナルなものであったが、どのような患者がEGFR遺伝子変異を持つのか、この発見をどのように実臨床に生かしていくのかは依然として課題であった。

我々はEGFR遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌患者においてEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブがどれくらいの有効性を示すのか検討するために前向き介入の多施設共同臨床試験を実施した。当時EGFR遺伝子変異検査は臨床現場で実施されておらず、三菱化学との共同研究で検査体制を整えた。現在の進行非小細胞肺癌の診療においては、確定診断後に遺伝子変異検査を1~2週間かけて行い、遺伝子異常に応じた分子標的治療を検討していくのが常識となっているが、当時は進行非小細胞肺癌の確定診断後に陽性となるかどうか分からないEGFR遺伝子変異検査の結果を患者に待って頂けるかということが議論となり、この点は十分なインフォームドコンセントを取得して本臨床研究を実施した。2005年3月から2006年1月にかけて15施設から計117人の患者が本試験参加に同意され、診断時に得られた腫瘍組織を用いてEGFR遺伝子変異検査が実施された。この117人中32人(27%)にEGFR遺伝子変異を認め、この変異が女性、腺癌、非喫煙者に多いことが示された。これらEGFR遺伝子変異陽性症例にゲフィチニブが投与され、奏効率は75%、無増悪生存期間中央値は11.5か月と極めて良好な有効性が示された<sup>7)</sup>。前述の我々の観察研究で得られていたゲフィチニブは女性、非喫煙者に効果が高い、その理由はこれらの患者群にEGFR遺伝子変異陽性の頻度が高いことに起因していたことが示された。

未治療進行非小細胞肺癌に対する薬物療法はプラチナ製剤を含む2剤併用療法が標準治療として長年用いられてきた。日本人の進行非小細胞肺癌の約3割に存在するEGFR遺伝子変異陽性症例に限定したプラチナ併用化学療法の効果のデータは無かったことから、この患者群に対する適切な初回治療は従来通りプラチナ併用化学療法なのか、もしくはこの患者群に高い効果が示されているゲフィチニブなのかというClinical questionが盛んに議論された。そこで我々は、EGFR遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌患者を対象にプラチナ併用化学療法とゲフィチニブの効果を比較するランダム化比較第3相試験を実施した。2006年3月から2009年6月に36施設から登録された172人のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌症例が1:1でプラチナ併用化学療法群(86人)とゲフィチニブ群(86人)に割り付けられた。主要評価項目である無増悪生存期間はプラチナ併用化学療法群が中央値で6.3か月なのに対してゲフィチニブ群は9.2か月とゲフィチニブ治療群が有意(HR:0.489;95%CI0.336-0.710;p<0.0001)に優れることが示された<sup>8)</sup>。全生存期間に関してはプラチナ併用化学療法群が中央値で37.3か月なのに対してゲフィチニブ群は34.9か月と2群間で差はなかった(HR:1.252;95%CI0.883-1.775;p=0.2)<sup>9)</sup>。本研究はEGFR遺伝子変異陽性症例を対象とした世界初のランダム化第3相比較試験としてLancet Oncologyに掲載された<sup>8)</sup>。本試験結果により、EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対する初回標準治療がEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であることが世界的に認識されることとなった。

このようにゲフィチニブは承認時には知られていなかったEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌患者に対する医師主導臨床研究にて臨床開発が進められ、その添付文書も改訂されてきた。遺伝子異常に応じた分子標的治療の成功例として、個別化医療、Precision Medicine、がんゲノム医療の先駆けとなった。

### 4. がんゲノム医療を牽引する非小細胞肺癌における個別化医療

EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌患者に対するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の臨床開発は、殺細胞性抗がん剤治療に依存していた肺癌薬物療法の概念を覆した。その後、ALK融合遺伝子、ROSI融合遺伝子、BRAF遺伝子変異、NTRK融合遺伝子、MET遺伝子変異、RET融合遺伝子、RAS遺伝子変異を持つ症例への分子標的治療薬が開発・承認され、これらの遺伝子異常をもつ進行非小細胞肺癌患者の治療成績は飛躍的に改善している。進行非小細胞肺癌の診療においては、診断時に得られた腫瘍検体を用

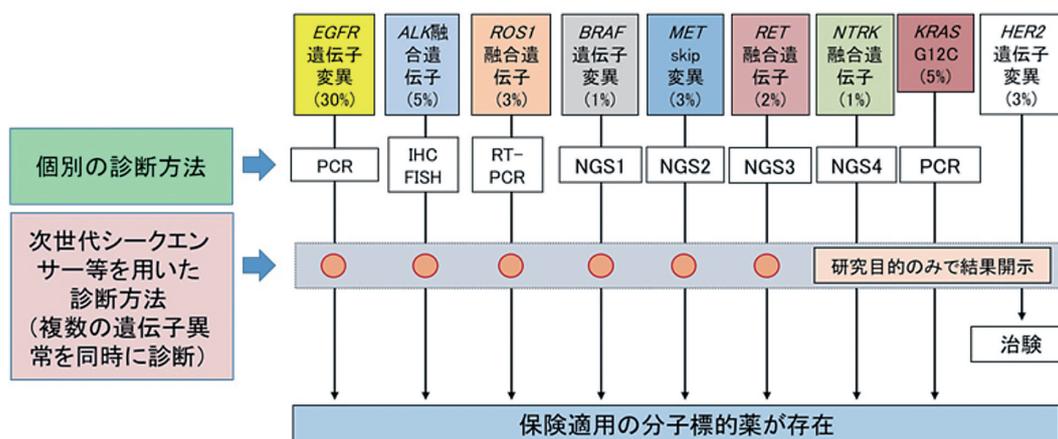


図2 進行非小細胞肺癌におけるゲノム医療 (NGS: Next Generation Sequencer)

いて次世代シーケンサーや Multiplex PCR を用いて複数の遺伝子異常を同時に調べ、遺伝子異常に応じて治療法を選択する個別化医療が展開されており、遺伝子検査に必要な質と量を満たす腫瘍検体を如何に確保するかを呼吸器内科医、病理医は全力を注いでいる (図2)。

肺癌診療における遺伝子異常に基づく個別化治療の進展は他の固形癌の診療にも影響を与えた。2018年3月に「がんゲノム医療の推進」が閣議決定され、2019年6月には OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム (114 遺伝子を対象)、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル (324 遺伝子を対象) という2つの次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネル検査が保険適用された。これにより多くの固形がん診療に「ゲノム医療」が実践導入されることになる。しかし、これらがん遺伝子パネル検査の対象疾患は「標準治療が終了となった固形がん患者」とされていること、非小細胞肺癌以外の癌腫では治療標的となる遺伝子異常が見つかる頻度は少なく、遺伝子パネル検査を実施しても治療に繋がる症例は10%程度と少ないなどの課題が残されている。

### おわりに

非小細胞肺癌の増殖・進展に強く関わり、治療標的となる遺伝子の変異/転座の発見と、それぞれの遺伝子変異/転座を標的とするキナーゼ阻害剤の開発は、癌薬物療法概念を大きく覆し、治療成績の大きな向上に繋がった。希少な遺伝子異常であっても治療標的になり得るとされるものに関しては積極的に有効な新薬を開発していく気運が醸成され、Precision Medicine の時代に突入している。次世代シーケンサーの臨床導入が進む中、さらに多くの治療標的が同定され、薬剤が開発されることが望まれる。

### 参考文献

- 1) Okamoto I, Fujii K, Matsumoto M, Terasaki Y, Kihara N, Kohroggi H and Suga M : Diffuse alveolar damage after ZD1839 therapy in a patient with non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 40 : 339-342, 2003.
- 2) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, Ariyoshi Y and Fukuoka M : Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. Journal of Clinical Oncology. 24 : 2549-2556, 2006.
- 3) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J and Haber DA : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 350 : 2129-39, 2004.
- 4) Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki

- K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE and Meyerson M : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 304 : 1497-500. 2004.
- 5) Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M and Varmus H : EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101 : 13306-11. 2004.
  - 6) Okabe T, Okamoto I, Tamura K, Terashima M, Yoshida T, Satoh T, Takada M, Fukuoka M and Nakagawa K : Differential constitutive activation of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells bearing EGFR gene mutation and amplification. *Cancer Research*. 67 : 2046-2053, 2007.
  - 7) Tamura K, Okamoto I, Kashii T, Negoro S, Hirashima T, Kudoh S, Ichinose Y, Ebi N, Shibata K, Nishimura T, Katakami N, Sawa T, Shimizu E, Fukuoka J, Satoh T and Fukuoka M : Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations : results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *British Journal of Cancer*. 98 : 907-914, 2008.
  - 8) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K and Fukuoka M ; for the West Japan Oncology Group : 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 Oncology*. 11 : 121-128, 2010.
  - 9) Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, Tsurutani J, Satouchi M, Hirashima T, Atagi S, Shibata K, Saito H, Toyooka S, Yamamoto N, Nakagawa K and Mitsudomi T : Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 30 : 1978-1984, 2019.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

#### 著者プロフィール

岡本 勇 (おかもと いさむ)

九州大学教授 (大学院医学研究院呼吸器内科学). 医学博士

◆**略歴** 1966年福岡県に生まれる。1992年熊本大学医学部卒業。1999年同大学院医学研究科博士課程修了。1999年米国 National Cancer Institute, 2000年米国 Thomas Jefferson Univ. Kimmel Cancer Institute. 2007年近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門准教授。2013年九州大学病院呼吸器科・ARO次世代医療センター特任准教授。2015年九州大学病院 診療准教授。2021年11月より現職

◆**研究テーマと抱負** 難治性呼吸器疾患の病態を制御する分子機構を探索し、基礎研究で得られた成果を科学的・倫理的に妥当で精度の高い臨床研究によって臨床導入を試みて参ります。

◆**趣味** 山登り, スポーツ観戦

## Clinical Development for Cancer Genome Medicine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Isamu OKAMOTO

*Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

### **Abstract**

“Cancer” is the leading cause of death in Japan. Among them, lung cancer is the leading cause of cancer death, and more than 70,000 patients die annually in Japan. Despite of lung cancer medical examination in Japan, more than half of them are inoperable advanced lung cancer with distant metastasis at the time of diagnosis, and for those patients, treatment with anticancer drugs is indicated. The treatment outcome for advanced lung cancer was extremely severe 20 years ago, with a median survival time of 12-15 months. However, in recent years, the introduction of molecular-targeted therapy based on genetic abnormalities has significantly improved treatment results, and many cases have been experienced in which daily life can be maintained for more than 5 years.

This long-term progress in lung cancer treatment is based on the results of excellent basic molecular biology research and it is also noteworthy that the accumulation of high-quality investigator-initiated clinical trials have led to improved treatment results. Here, I am going to introduce how lung cancer drug treatment has progressed and what role investigator-initiated clinical trials have played in it, including a part of our research.

**Key words** : lung cancer, molecular-targeted therapy, clinical trial