

肺癌治療の新戦略

近畿大学医学部腫瘍内科教授 福岡正博

要旨

わが国において、肺癌の罹患数は年々増加してきており、現在、その死亡率は悪性腫瘍のなかで最も高くなっている。肺癌全体の約 80%以上を占める非小細胞肺癌においては、そのうち約 80%が手術不能なⅢ期およびⅣ期の症例であり、肺癌全体の約 20%を占める小細胞肺癌においても、そのうち約 60%が進展型の症例である。いずれも手術不能な場合が大半を占めているため、肺癌の 5 年生存率は 15%にも満たないのが現状である。

1990 年以降、新規抗癌剤の登場により肺癌の治療は進歩しつつあり、現在、さまざまな臨床試験において生存改善のための検討が試みられている。また、近年の分子生物学の進歩に伴い、癌細胞の増殖に関わるさまざまな分子が解明されたことにより、現在、肺癌の治療において有用性が期待される多くの分子標的治療薬が開発されている。そこで、肺癌治療の新戦略として、肺癌における化学療法と分子標的治療について概説する。

非小細胞肺癌の化学療法

非小細胞肺癌は、化学療法および放射線療法に感受性が低く、切除のみが治癒可能な治療法であるとされているが、切除可能例においても再発率が高いことが問題である。

非小細胞肺癌の化学療法においては、1980 年になってシスプラチン (CDDP) が登場してからは、BSC (best supportive care) に比し CDDP ベースの化学療法によって生存の改善がみられるようになってきたが、その改善は、生存期間中央値で +1.5 ヶ月、1 年生存率で +10%とわずかなものであった。

その後、1990 年以降にイリノテカン (CPT-11)、ドセタキセル (TXT)、パクリタキセル (TXL)、ビノレルビン (VNR)、ゲムシタビン (GEM) のような新規抗癌剤が登場し、進行非小細胞肺癌患者に対するさまざまな臨床試験が行われてきた。

CDDP 単独と CDDP+新規抗癌剤の比較試験、また CDDP+旧抗癌剤と CDDP+新規抗癌剤の比較試験では、いずれも CDDP+新規抗癌剤が生存期間を有意に改善するという結果が示された。また、わが国において開発され注目を集めた CPT-11 を用いた 2 つの第Ⅲ相試験においても、CDDP+旧抗癌剤に比し、CDDP+CPT-11 の有用性が示された。

CDDP+旧抗癌剤に比し、CDDP+新規抗癌剤の有用性が確認されたため、新規抗癌剤を用いた併用療法の効果に差があるかどうかを検討する目的で、多くの試験が行われているが、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1594 による 4 群比較試験 (CDDP+TXL、CDDP+TXT、CDDP+GEM、カルボプラチン (CBDCA)+TXL) では、奏効率および生存期間において 4 群間に差はみられなかった。また、わが国においても、CDDP+CPT-11 を対照群として、CBDCA+TXL、CDDP+GEM、CDDP+VNR の 4 群比較試験 FACS (Four Arms Cooperative Study) が行われた。結果については来年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で報告する予定であるが、全 600 例という症例をわずか 1 年半で集積し、このような大規

模試験を実施することができたことは、わが国にとっても大きな収穫であったと考えられる。

現時点での進行非小細胞肺癌化学療法のコセンサスとしては、①プラチナ製剤ベースの化学療法がBSCに比し明らかに生存期間およびQOLの改善を示すが、その効果はわずかである、②プラチナ製剤単独に比し、プラチナ製剤+新規抗癌剤のほうが優れている、③プラチナ製剤+旧抗癌剤に比し、プラチナ製剤+新規抗癌剤のほうが優れている、④プラチナ製剤をベースとした新規抗癌剤併用療法は、どの薬剤を使用してもほとんど差はみられない、⑤新規抗癌剤単独に比し、プラチナ製剤+新規抗癌剤のほうが優れている、⑥CDDPとCBDCAには差はみられない、などがあげられる。プラチナ製剤ベースの併用療法とプラチナ製剤を含まない併用療法の比較、2剤併用療法と3剤併用療法の比較について、また、高齢者およびperformance statusが不良な患者に対する治療については、まだ結論がでていない。

小細胞肺癌の化学療法

進展型小細胞肺癌における化学療法は、従来、エトポシド (ETP) +CDDP が標準治療とされていたが、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 9511 による CPT-11+CDDP と ETP+CDDP の比較試験において、ETP+CDDP に比し CPT-11+CDDP が優れた効果を示したため、現在わが国においては CPT-11+CDDP が標準治療になりつつある。米国においても CPT-11+CDDP の2つの第Ⅲ相試験が行われており、その結果によって CPT-11+CDDP が世界的な標準治療になるかどうか明らかになると思われる。また、国内で開発されたアムルビシンは、第Ⅱ相試験において単独投与で優れた効果を示しているため、今後、アムルビシンを含む併用療法による臨床効果の検討が期待される。

肺癌に対する分子標的治療

現在、さまざまな分子標的治療薬の開発が進められており、肺癌に対する薬剤についても多くの臨床試験が行われている。分子標的治療薬の開発の流れは、従来の抗癌剤と大きく異なる。従来の抗癌剤は抗腫瘍効果の有無によってスクリーニングされてきたが、分子標的治療薬はまず標的分子を抑制し得るかどうかを確認された上で、実際に抗腫瘍効果を示すかどうか検討される。

分子標的治療薬の臨床的特徴としては、①理論上、腫瘍縮小効果を必ずしも伴わず、腫瘍の増殖を抑制する、②治療効果を認めるまでに時間がかかるため長期間にわたって投与され、腫瘍の増悪までの期間を延長する、③副作用プロファイルが従来の抗癌剤とは全く異なる、④単剤として治療係数の増大が期待できる、⑤cytotoxic drug との併用が容易である、⑥サロゲートマーカーが必要である、などがあげられる。

効果と毒性の関係については、従来の抗癌剤は MTD (maximum tolerated dose) が MED (maximum effective dose) よりもかなり低い値を示すため、抗腫瘍効果を示す用量よりも少ない用量を使用しなければならないという問題がある。一方、分子標的治療薬は MED が MTD よりも低い値を示すため、毒性がみられる用量よりも少ない用量で抗腫瘍効果が

みられると考えられ、また、標的阻害効果は抗腫瘍効果とほぼ同等な用量反応曲線を描くと考えられる。

現在、臨床試験に入っている分子標的治療薬には、癌の血管新生あるいは転移に関与する MMP (matrix metalloproteinase)、VEGF (vascular endothelial growth factor) などを標的とした薬剤がある。MMP 阻害剤については多くの臨床試験が進められてきたが、非小細胞肺癌患者を対象とした試験において、プラセボに比し有効性にまったく差がみられず、ほとんどが臨床開発を中止している状況である。VEGF 阻害剤である ZD6474 は、第 I 相試験において非小細胞肺癌および脳転移例に対する効果がみられ、有害事象は主に発疹および下痢、QT 延長などであった。国内においてもこれから第 II 相試験がはじまる予定である。また、シグナル伝達に関与する分子を標的とした薬剤の開発も数多く進められている。EGFR (epidermal growth factor receptor) を標的としたゲフィチニブ (イレッサ[®])、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体のトラスツズマブ (ハーセプチン[®])、Bcr-Abl を標的としたイマチニブ (グリベック[®]) は、国内においてすでに市販され臨床で広く使用されている。そのほか FTI (farnesyl transferase inhibitor)、cell cycle を標的とした薬剤などの臨床試験も進められている。

非小細胞肺癌におけるゲフィチニブ (イレッサ[®]) の臨床試験

1) 国内第 I 相試験

各種固形癌患者 31 例を対象としてゲフィチニブ 50~700mg/日における臨床効果が検討された。主な薬剤関連の有害事象は発疹および下痢であり、そのほとんどが Grade1 または 2 であった。また、抗腫瘍効果を検討したところ、非小細胞肺癌患者 23 例のうち 5 例に PR がみられた。

2) 第 II 相試験

日本を含む第 II 相国際共同臨床試験、IDEAL1 (IRESSA Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer 1) では、1 および 2 レジメンのプラチナ製剤を含む化学療法による既治療の進行非小細胞肺癌患者を対象として、ゲフィチニブを 1 日 1 回 250mg あるいは 500mg 投与し、有効性および安全性を検討した。

奏効率は 250mg 群で 18.4%、500mg 群で 19.0%、また SD を含めた病勢コントロール率は 250mg 群で 54.4%、500mg 群で 51.4% であり、両群間で同等の効果が示された。自覚症状改善率も 250mg 群で 40.3%、500mg 群で 37.0% であり、両群間で同等の効果が示され、また両群とも早い時期から改善がみられた。主な有害事象は発疹および下痢であり、そのほとんどが Grade1 または 2 であった。

少なくとも 2 レジメンのプラチナ製剤、TXT を含む化学療法による既治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とした米国第 II 相臨床試験 (IDEAL2) においても、奏効率は 250mg 群で 11.8%、500mg 群で 8.8%、自覚症状改善率は 250mg で 43.1%、500mg 群で 35.1% であり、IDEAL1 と同等の効果が示された。また有害事象の発現に関しても IDEAL1 と同様であった。

現在、問題となっている急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な有害事象は、この時点では

ほとんど経験がなく、また発現した症例もステロイドによって改善していたが、今後はこのような有害事象は、どのような症例において発現するのかを検討し、明らかにしていく必要があると思われる。

3) 第Ⅲ相試験

ゲフィチニブと化学療法との併用について検討する第Ⅲ相試験として、化学療法未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為割付プラセボ対照二重盲検試験、INTACT1、2 (IRESSA NSCLC Trial Assessing Combination Treatment 1、2) を実施した。

INTACT1 では、ゲフィチニブ 250mg/日、500mg/日またはプラセボと GEM+CDDP との併用における臨床効果を検討した。患者背景については3群間においてバランスがとれていた。ゲフィチニブ 250mg 群、500mg 群およびプラセボ群における生存期間中央値はそれぞれ9.86 カ月、9.92 カ月および11.07 カ月、奏効率はそれぞれ50.2%、49.7%および44.8%であり、いずれも3群間に差は認められず、ゲフィチニブの付加的効果はみられなかった。有害事象についてはプラセボ群に比し、ゲフィチニブ群において下痢、発疹およびざ瘡の発現率が高かったが、化学療法剤にみられる血液毒性等を悪化させることはなかった。

また INTACT2 では、ゲフィチニブ 250mg/日、500mg/日またはプラセボと TXL+CBDC A との併用における臨床効果を検討した。INTACT1 同様、患者背景については3群間においてバランスがとれていた。ゲフィチニブ 250mg 群、500mg 群およびプラセボ群における生存期間中央値はそれぞれ9.82 カ月、8.74 カ月および9.92 カ月、奏効率はそれぞれ35.0%、32.1%および33.5%であり、いずれも3群間に差は認められず、ゲフィチニブの付加的効果はみられなかった。有害事象についてはプラセボ群に比し、ゲフィチニブ群において下痢および発疹の発現率が高かったが、化学療法剤にみられる血液毒性等を悪化させることはなかった。

4) 今後検討される臨床試験

INTACT1 および2において、ゲフィチニブの付加的効果がみられなかった理由は明らかになっていないが、ゲフィチニブについては抗癌剤と同時併用することは得策ではないのかもしれない。そこで、ゲフィチニブのより効果的な投与方法を検討するために、国内において非小細胞肺癌患者を対象としたさまざまな臨床試験が考えられている。

予定されている試験としては、I B~III A 期の症例を対象に、ゲフィチニブ 250mg/日またはプラセボを術後2年間投与する試験、JCOG-MF (Medical Frontier) によるⅢ期の症例を対象に、化学療法および放射線療法とゲフィチニブ 250mg/日の同時併用の有無を比較検討する試験、WJTOG (West Japan Thoracic Oncology Group) によるⅢ期およびⅣ期の症例を対象に、標準併用療法 (CDDP+CPT-11 or CDDP+TXT or CBDC A+TXL or CDDP+GEM or CDDP+VNR) 3 コース施行後ゲフィチニブ 250mg/日投与群と標準併用療法6 コース施行群を比較検討する試験、などである。また、現在マイクロアレイを用いて遺伝子解析を行い、EGFR の発現と治療効果、毒性の検討を行っている。このような検討によりゲフィチニブがどのような症例に効くのか明らかになれば、今後、個別化治療につながることであり、また、有害事象の問題の克服にもつながることになると思われる。

まとめ

従来の肺癌治療においては、組織型と病期によって治療法を選択してきたが、今後は生検組織の検索を行い、発現する標的分子によって個々に治療法を選択する個別化治療が行われるようになるのではないかとと思われる。

分子標的治療はまだはじまったばかりであり、ゲフィチニブも現時点では生存期間におけるエビデンスが得られていない。ゲフィチニブについてはエビデンスを得るために、どのようなタイミングでどのような症例に投与すべきかを検討することが、今後の重要な課題である。また、分子標的治療薬には腫瘍縮小効果を示す薬剤もあればそうでないものもある。分子標的治療薬の開発にあたっては、それぞれの薬剤ごとにどのように評価していくかを検討する必要があり、今後、わが国においては translational research を活性化していくことが重要であると思われる。