

REVIEW ARTICLE

分子標的薬はどのように使用すべきか？

里内美弥子¹

How Should Targeting Agents Be Used ?

Miyako Satouchi¹

¹Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — The molecular targeting agents that are currently available for use in Japan on non-small cell lung cancer (NSCLC) are epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody. The anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor represents as an option that is highly anticipated for early clinical adoption. EGFR-TKI was first used clinically in 2002. After nearly 10 years, testing for EGFR mutations has become commonplace in the clinical setting. This make an impression that we are now able to 'appropriately use EGFR-TKI based upon an understanding the real target of the effect'. In regard to bevacizumab, which is now in its 2nd year of clinical use, there is much debate on how to 'prevent toxicity' and 'how long to use it'. The problem is, however, that there is little evidence of the biomarkers that function as the theoretical rationale for the question of 'on what cases/how long should it be used'. Therefore, much is expected in regard to the testing for new biomarkers, i.e., the involvement of other vascular growth factors. By the time ALK inhibitors are approved, how far diagnostic methods using the echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-ALK fusion gene will be established, and brought into general use and validated is a vital issue. We hope that this method will be appropriately used for selecting patients for this agent, and that it will become widely used in clinic.

(JLCC. 2012;52:142-152)

KEY WORDS — Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), EML4-ALK, Anti-vascular endothelial growth factor antibody (anti-VEGF antibody), Oncogene addiction, Non-oncogene addiction

Reprints: Miyako Satouchi, Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, 13-70 Kitaoji-cho, Akashi, Hyogo 673-8558, Japan (e-mail: satouchi@hp.pref.hyogo.jp).

要旨 — 現在本邦で非小細胞肺癌に使用可能な分子標的薬には上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) と抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体があり、早期に臨床導入が期待される薬剤には anaplastic lymphoma kinase (ALK) 阻害剤がある。EGFR-TKI は 2002 年に臨床導入され 10 年近い年月を経て、日常診療として EGFR 遺伝子変異の検索を行うことが浸透し、「効果をもたらす真の標的を理解して適切に使用する」ことが可能になってきた印象がある。臨床導入 2 年目のベバシズマブについては「毒性の回避」と「いつまで使うのか」が盛んに議論されているが、「どの症例に・いつま

で使用するべきか」の理論的根拠になるようなバイオマーカーについてはほとんどエビデンスがない状況であり、他の血管新生因子の関与など新たなバイオマーカーの探索が期待される。ALK 阻害剤では今後承認されるまでに EML4-ALK 融合遺伝子の診断法がどこまで確立・一般化され、validation されるのかが重要で、広く日常診療で患者選択ができ適切に広く臨床に導入できるようになることが望まれる。

索引用語 — 上皮成長因子チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI), EML4-ALK, 抗血管内皮増殖因子抗体 (抗 VEGF 抗体), 癌遺伝子依存性, 癌遺伝子非依存性

¹兵庫県立がんセンター呼吸器内科.

別刷請求先: 里内美弥子, 兵庫県立がんセンター呼吸器内科,
〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70 (e-mail: satouchi@hp.

pref.hyogo.jp).

※第 51 回日本肺癌学会総会シンポジウム「肺癌の分子標的治療—基礎から臨床へ」.

はじめに

「どのように使用すべきであるか？」というテーマは非常に広く、また明確な答えはないものと考えられる。現在本邦で非小細胞肺癌に使用可能な分子標的薬はEGFR (epidermal growth factor receptor; 上皮成長因子受容体) チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitors; TKI) であるゲフィチニブ (イレッサ®)・エルロチニブ (タルセバ®)と血管新生阻害剤 (抗 VEGF (vascular endothelial growth factor; 血管内皮増殖因子) 抗体) であるベバシズマブ (アバスタ®) である。EGFR-TKI の耐性化機序とその克服に関するアプローチに関しては本シンポジウムで先にディスカッションが行われた。本稿では、最近注目され、治験が進行中であり早期に承認が期待されている ALK (anaplastic lymphoma kinase; 未分化リンパ腫キナーゼ) と c-MET の阻害剤である PF-02341066 (crizotinib) の話題も加え、その臨床応用につき今までの報告などをもとに各薬剤での患者選択を中心に述べる。

oncogene addiction (OA) と non-oncogene addiction (NOA)

分子標的薬の効果を説明する際に oncogene addiction (癌遺伝子依存性) という用語がよく使われている。発癌には多くの遺伝子変異もしくは遺伝子機能の変化 (genetic) もしくは epigenetic な異常が関与しているが、確立された癌ではしばしばその増殖や生存の状態を維持するのに一つもしくは少数のみの癌遺伝子 (oncogene) に依存している。言い換えれば一つの oncogene を不活化

することにより癌細胞の生存・増殖が障害されアポトーシスに陥る現象がみられる。これが多くの分子標的治療の根拠となっている。^{1,2} ただし、癌化に関わる因子すべてがこのような作用をもたらすわけではない。OA に対応する言葉として最近 non-oncogene addiction (NOA) という言葉が提唱されている。³ NOA に対応する癌に関連する因子は癌細胞の内因性の因子であった場合、過剰発現してもトランスフォームはおこらないもの、または癌細胞そのものに作用しない癌の環境因子に作用する因子などがあげられる。内因性因子のうちアポトーシスの回避や自立的増殖に関わる因子は OA を来しうる因子であるが、同様に腫瘍細胞自身に関わる因子であっても、DNA 修復の障害、細胞分裂に関与する因子などは細胞の不安定性はもたらすもののそれ自身ではトランスフォームは来さない。シスプラチン (cisplatin; CDDP) や 5-fluorouracil (5-FU) も DNA 修復に関わる抗癌剤である。現在開発されている分子標的薬である poly ADP ribose polymerase (PARP) 阻害剤は DNA 修復に関わる分子標的薬で BRCA 遺伝子変異のある患者に著効することが知られているが、これは PARP が傷害する DNA 修復経路と BRCA による DNA 修復経路があり、すでに BRCA 欠損により DNA 修復経路が PARP に依存しているために著効するものであり、PARP 阻害剤も含め DNA 修復経路に関わる因子は NOA に分類される。血管新生阻害剤など腫瘍細胞自身でなく環境因子に関わる因子はすべて NOA である (Table 1)。³ EGFR-TKI や BCR-ABL の TKI では OA を来しているところをターゲットにしており劇的な効果があるものの、escape 現象がおこり、新たな遺伝子変異で耐性がおこることが知ら

Table 1. Effects of the Different Types of Anticancer Agents (from Reference 3/Modified)

Agent	Target	Type	Hallmarks
17AAG	HSP90	NOA	Proteotoxic stress
AZD2281	PARP1	NOA	DNA damage stress
5-FU	DNA	NOA	DNA damage stress
Bevacizumab	VEGF	NOA	Anti-angiogenesis
Bortezomib	Proteasome	NOA	Proteotoxic stress
Cisplatin	DNA	NOA	DNA damage stress
Gefitinib, erlotinib	EGFR	OA	Growth signal, evading apoptosis
Imatinib	BCR-ABL, c-kit	OA	Growth signal, evading apoptosis
Paclitaxel	Mitotic spindle	NOA	Mitotic stress
Rapamycin	mTOR	NOA	Metabolic stress, growth signal
Retinoic acid	RAR, RxR	OA	Induce cellular differentiation
Sorafenib	VEGFR, RAF, c-kit, PDGFR	NOA	Angiogenesis
Irinotecan	Topo-isomerase I	NOA	DNA damage
Trastuzumab	ERBB2	OA	Growth signal, evading apoptosis Evading immune surveillance
Crizotinib	ALK	OA	Growth signal

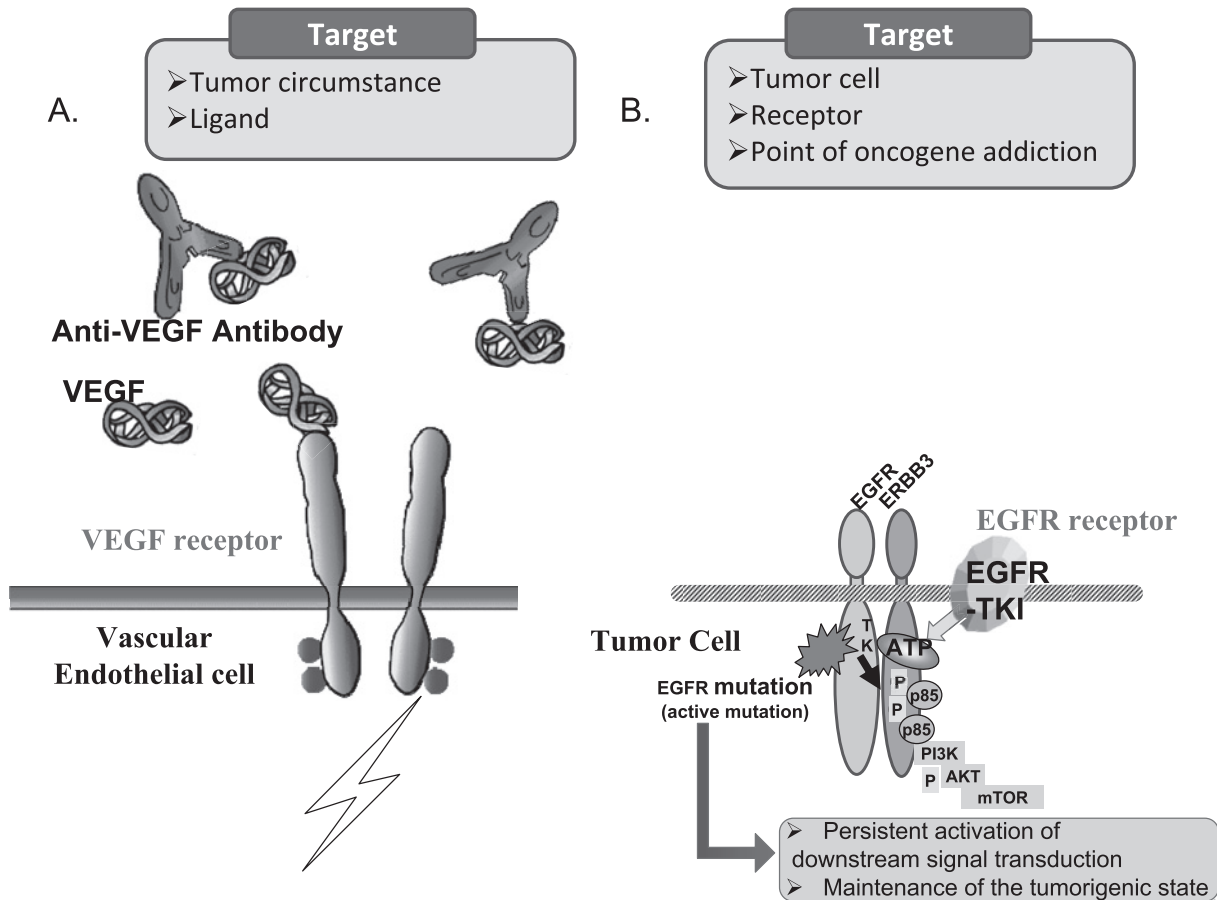


Figure 1. Points of action for anti-VEGF antibody and EGFR tyrosine kinase inhibitors. **A:** Anti-VEGF antibody (the example of non-oncogene addiction). **B:** EGFR tyrosine kinase inhibitors (the example of non-oncogene addiction).

れている。しかし、特に環境因子に関わる薬剤ではOAに関わる薬剤のような escape 現象による耐性はおこりにくいと考えられる。しかしこのような環境因子に関わるものであっても、たとえば、腫瘍細胞の血管新生における VEGF への依存性の程度は変化すると考えられ、この依存性の変化が薬剤の効果に影響することが考えられる。

本稿で論じる分子標的薬では、EGFR-TKI と ALK 阻害剤は OA に作用する分子標的薬、抗 VEGF 抗体は NOA に作用する分子標的薬ということになる。EGFR-TKI や ALK 阻害剤では効果予測としての患者選択が必須でありその耐性化が大きな問題となっている。血管新生阻害剤では明確な効果予測因子は明らかになっていない。これらの特徴を基盤にその使い方を考えていくと理解しやすいと考えている。Figure 1 に抗 VEGF 抗体と EGFR-TKI の作用をシエマに示す。

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤

EGFR-TKI であるゲフィチニブとエルロチニブにお

いては、2004 年に報告された EGFR のキナーゼドメインにある特定の EGFR 遺伝子変異が、その効果予測として重要である。⁴⁵ EGFR 遺伝子変異のうち exon 19 の欠失変異と exon 21 の点突然変異である L858R で約 90% を占めており、これらが active mutation とされている。これらの遺伝子変異があると ATP との affinity が上昇し、恒常的に EGFR の下流シグナルが活性化され、ここに癌細胞の生存維持が依存している (OA)。そのためこれらの EGFR 遺伝子変異があることが奏効の予測因子となる。臨床では Iressa Pan-Asia Study (IPASS) 試験で、ゲフィチニブはその作用点である EGFR のキナーゼドメインに上述の遺伝子変異がある症例で特異的に良好な効果を示す薬剤であることが、臨床的にも示されている。⁶ 進行再発非小細胞肺癌で EGFR-TKI の真の効果予測因子と考えられる EGFR 遺伝子変異陽性例のみを対象として初回治療でのゲフィチニブとカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + パクリタキセル (paclitaxel : PTX) を比較した第 III 相試験 (NEJ002),⁷ 同様の対象でゲフィチニブと CDDP + ドセタキセル (docetaxel :

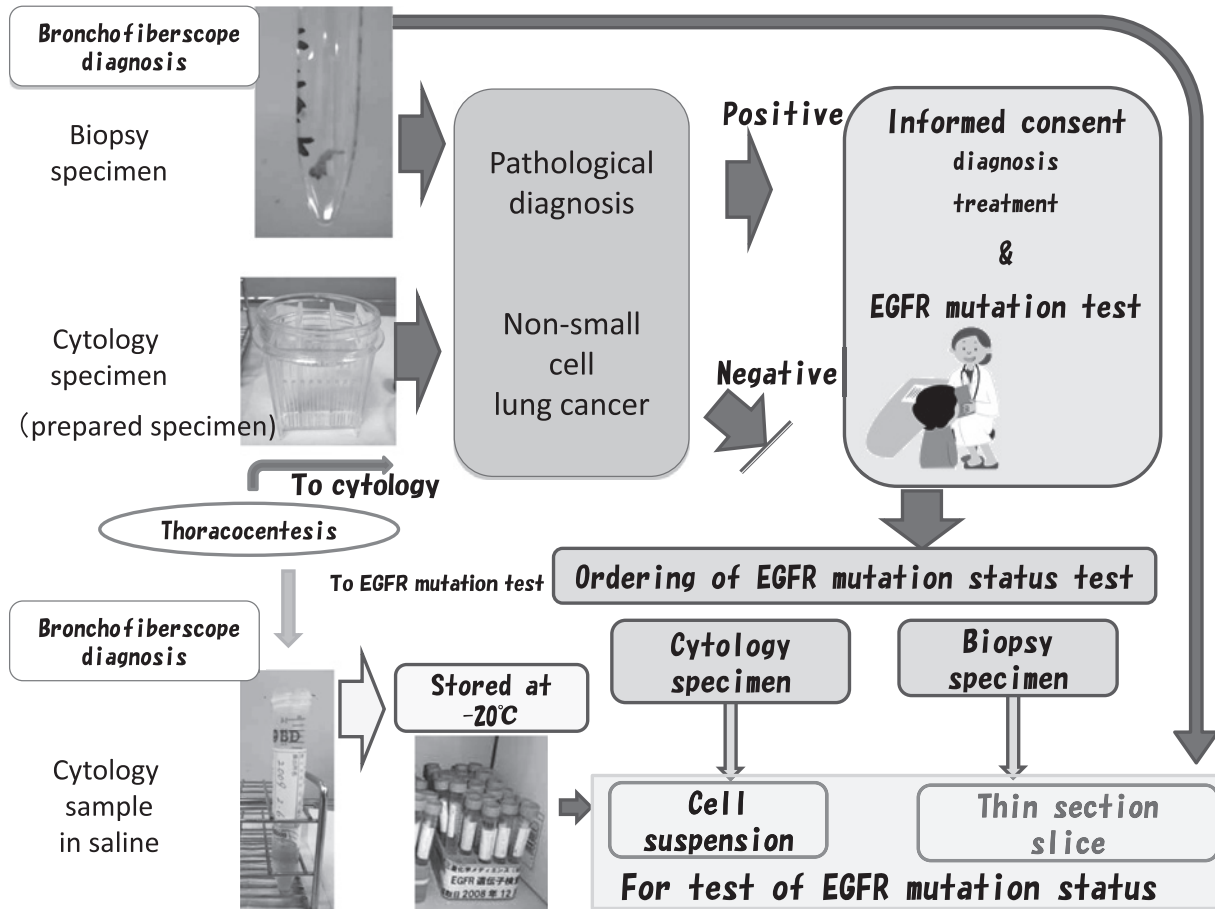


Figure 2. EGFR mutation testing in the clinical setting.

DTX)を比較した第III相試験(WJTOG3405),⁸ また同様の対象でエルロチニブとCBDCA+ゲムシタピン(gemcitabine; GEM)を比較した第III相試験(OPTIMAL)⁹が行われ, すべての試験で再現性をもってEGFR-TKI群で標準治療群より有意に奏効率と無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)が良いことが報告されている. これらの試験においてはいずれも, 今のところ全生存期間(overall survival; OS)は標準治療群とゲフィチニブ群での差がなかったが, 両群ともに非常に良好であることが示されている. これらの結果より, やはりEGFR-TKIでは効果予測因子としてのEGFR遺伝子変異陽性例を選択して使用することがきわめて重要と考えられる. それゆえ, EGFR-TKIを効果的に使うにはEGFR遺伝子変異検索を行うことが必須である. また, EGFR遺伝子変異の有無で期待される予後がかなり違うこともあり, 非小細胞肺癌の診断後できるだけ早期に, できる限り検索すべきと考えられる. 我々の施設では診断目的の気管支鏡時にEGFR遺伝子変異検索を念頭に検査を行っており, 気管支鏡施行時には生食を入れたスピッツを準備し, 検査中に擦過細胞診を行ったキュ

レット(鋭匙)や組織を採取した後の生検鉗子を生食で洗浄し細胞浮遊液を作製, -20°C の冷蔵庫に保存し, 非小細胞肺癌の確定診断後同意取得の上, その細胞浮遊液をEGFR遺伝子変異検索に提出している(Figure 2). 当初は, 組織診で癌の確定診断が可能であった場合には組織のプレパラートをEGFR-TKI遺伝子変異検索用に作製し提出していた. しかし, 当院と国立がん研究センター東病院の検討¹⁰で, 手術検体からの組織ブロックとそれにマッチングした気管支鏡で得られた細胞診検体の両者にEGFR遺伝子変異検索を行うvalidation studyを行い, 30例と少数例ながら細胞診検体で測定成功率が100%と高く, 組織検体においてはDNAのqualityが低く測定不能であった症例でもマッチングした細胞診検体で全例測定可能であり, 一致率が90%以上であったことより, EGFR遺伝子変異検索においては細胞浮遊液が組織診の代替となりうると考えている. 今後は後述のALKなど新たに検索が必要となる分子標的が発見される可能性も考慮し, 組織検体はできる限り保存しておくことが重要と考えられることもあり, 現在当院では細胞診検体を用いてEGFR遺伝子変異検索を行っている.

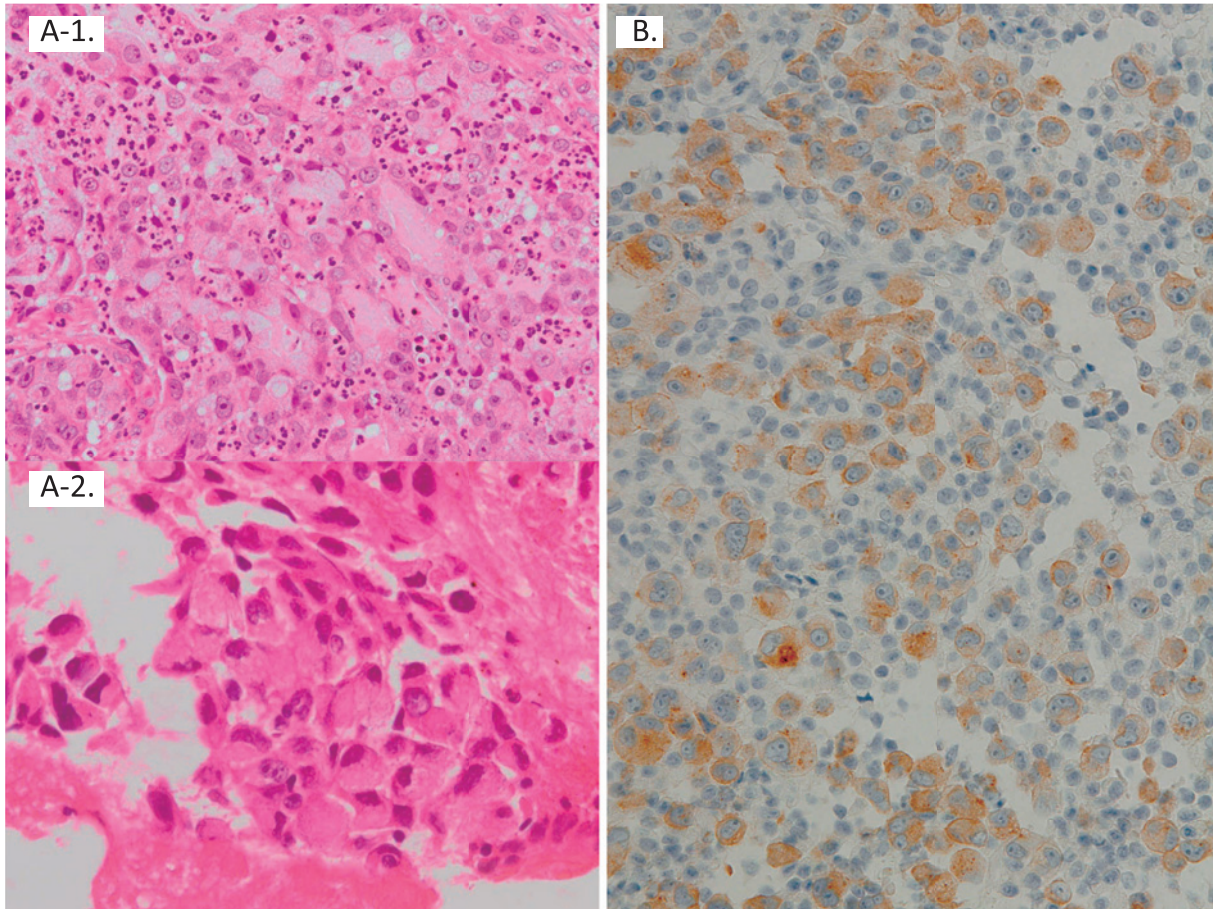


Figure 3. Pathological diagnosis of EML4-ALK translocation in lung cancer. **A:** Hematoxylin and eosin staining. **A-1** indicate cribriform pattern, **A-2** indicate signet ring cells. **B:** ALK immunostaining reveals cytoplasmic ALK staining (brown); using Ventana's automated immunostainer.

今後は EGFR-TKI をどのタイミングで使うべきか(初回治療から用いるべきか, 再発治療なのか? 維持療法はどうか?), エルロチニブとゲフィチニブの使い分けが可能か, 他の分子標的薬や cytotoxic drug との併用の可能性があるのか, などが検討課題である。

ALK 阻害剤

2007年に微小管会合タンパク echinoderm microtubule associated protein-like 4 (EML4) 遺伝子と受容体チロシンキナーゼ ALK 遺伝子が融合した新しい融合遺伝子 EML4-ALK が非小細胞肺癌の約5%に発現していることが報告された。¹¹ EML4-ALK は癌化能を有する活性化融合チロシンキナーゼであり, EML4内の塩基性領域を介して2量体化し恒常的に活性化されており, EML4-ALK を肺上皮に特異的に発現するトランスジェニックマウスで肺腺癌を発症することも示されている。 crizotinib (PF-02341066) は ALK と c-MET を阻害する小分子の分子標的薬であり, fluorescent *in situ* hy-

bridization (FISH) 法で EML4-ALK 陽性と確認された肺癌に対する phase I/II 試験において 250 mg を 1 日 2 回の経口投与で奏効率 57%, 病勢制御率 (complete response (CR) + partial response (PR) + stable disease (SD)) 90%, 6 ヶ月無再発生存割合 72% と良好な成績が報告されている。¹² 本邦ではセカンドラインでの標準治療 (DTX かペメトレキセド) と crizotinib の比較第 III 相試験と, 再発治療における単剤の第 II 相試験, そしてファーストラインでのペメトレキセド + CBDCA もしくは CDDP との比較第 III 相試験が進行中である。2011年1月に厚生労働省が希少疾病用医薬品に指定することを認めており, 今後の早期承認が期待されている。日本人腺癌の5% (20人に1人) ということは決して稀ではなく, 肺癌診断を行うどの施設でも経験する可能性があるものと考えられ, 非小細胞肺癌を診断している施設では承認までに診断のアプローチを考慮しておく必要がある。ALK 検索の検査を一般化・簡便化することが早急に必要で, 関連学会や, 検査や薬剤開発を行っている企業

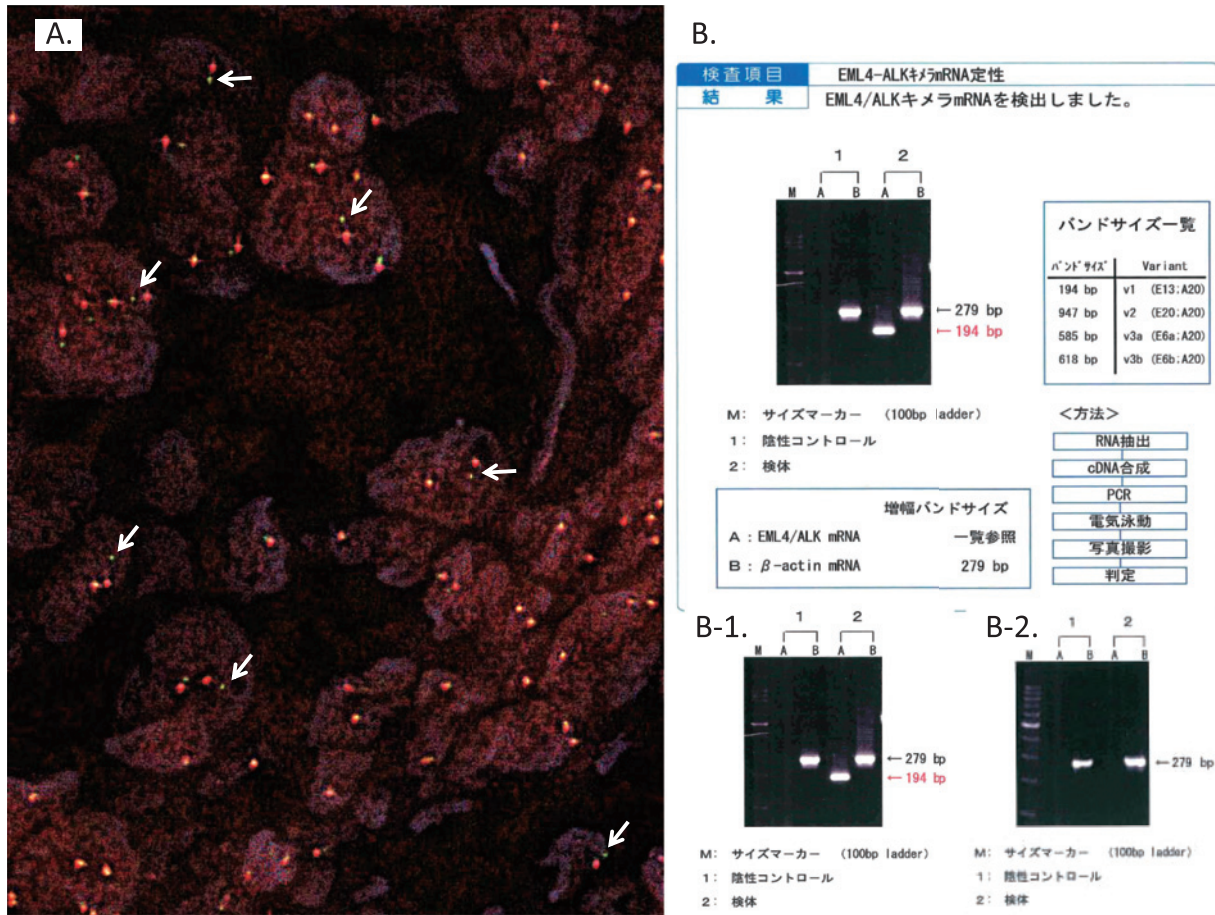


Figure 4. Diagnosis of EML4-ALK using fluorescent *in situ* hybridization (FISH) and RT-PCR. **A:** The break apart method reveals a split of red and green probes that flank the ALK translocation site in an EML4-ALK positive tumor (arrows). **B:** Report of RT-PCR conducted at SRL Inc. **B-1:** positive cases, **B-2:** negative cases.

にとっても努力すべきポイントである。

EML4-ALK 転座肺癌では病理組織診では TTF-1 陽性で、HE 像で「低分化」, 「cribriform (篩状) pattern」, 「solid growth」, 「signet ring cells」が多いという特徴があるとされている^{13,14} (Figure 3A)。EML4-ALK 融合遺伝子の診断法として①免疫染色 (Figure 3B), ② FISH 法 (Figure 4A), ③ RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) 法 (Figure 4B) がある。これらは一長一短であり、どの方法またはどの組み合わせで診断するのが良いのかは解決すべき問題である。今後肺癌の診断・治療を行っている各施設で一般的に行えるような診断法を考える場合には免疫染色が各施設の病理医が最も日常診療に取り入れやすい手法と考えられる。しかし、抗 ALK 抗体を用いた免疫染色は anaplastic lymphoma ではよく染まるが、EML4-ALK 転座を有する肺癌での染色性は良くなく、intercalating antibody-enhanced polymer method (iAEP 法) など特別な増感法が必要とされている。¹³ FISH 法は ALK 遺伝子の 3' 側

のプロープ DNA を赤の蛍光色素で 5' 側のプロープ DNA を緑の蛍光色素で標識した ALK Dual Color Break-apart Probe を用いた Break-Apart 法が用いられ、転座のない正常細胞は赤と緑が重なって (近接して) いるが、転座がおこると赤と緑の蛍光が離れることで判定される。¹⁵ この判定には熟練した医師や技師が必要であることやカットオフ値の設定などに問題が残る。RT-PCR 法での EML4-ALK 融合遺伝子の検出^{15,16} は、EML4-ALK 融合点を挟むようにプライマーを設定して行われる。EML4 や ALK 両遺伝子はもともと正常細胞でも存在するが、この両者が融合した EML4-ALK 遺伝子は転座を生じた肺癌細胞内にしか存在しない。また両遺伝子は切断された後反対向きに再結合しており、この RT-PCR 法では EML4-ALK 融合遺伝子が存在しない限り PCR 産物が生じない。この手法は非常に感度が高いことが利点であるが、新鮮標本が必要である点が日常診療に取り入れる際には問題である。RT-PCR 法はすでにコマースベースで検査可能である (保険未承認) (Fig-

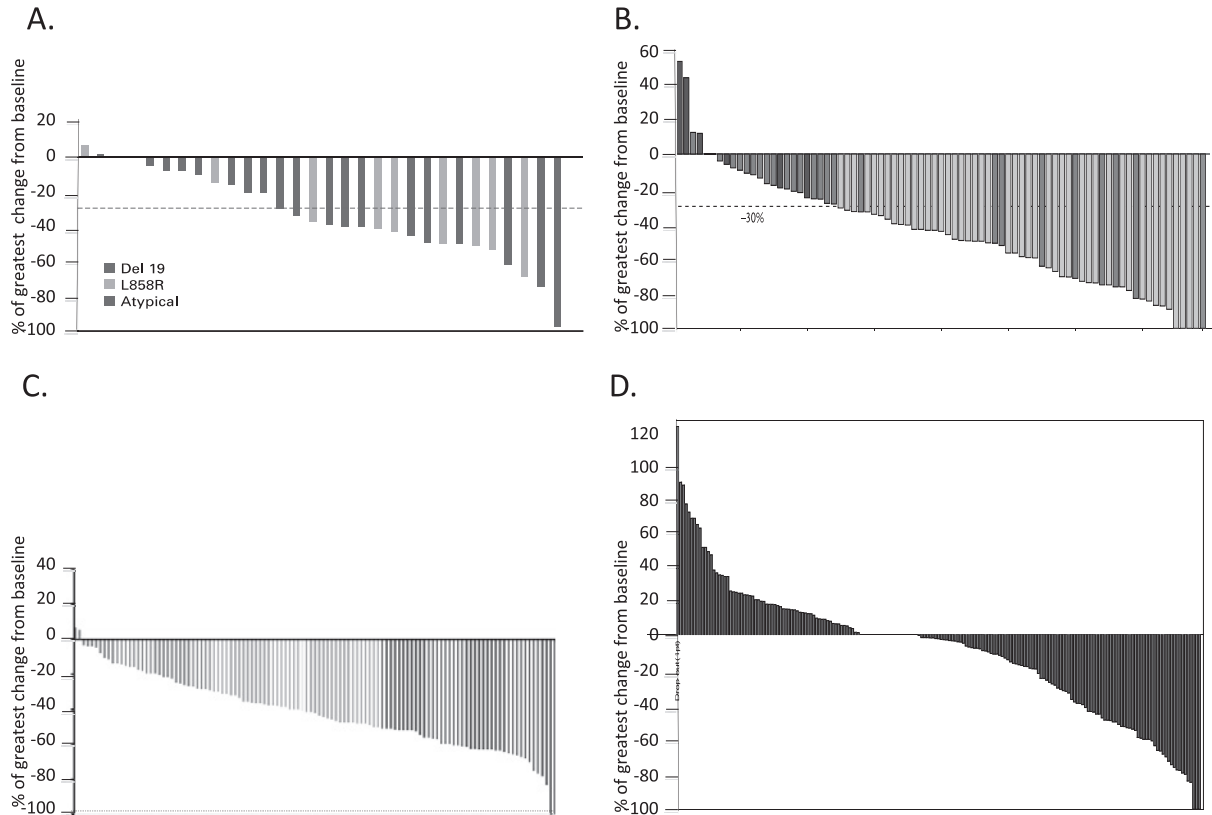


Figure 5. Waterfall plot reported in a molecular targeting agent clinical study. **A:** Erlotinib waterfall plot in EGFR mutation positive cases (from reference 20). **B:** Crizotinib waterfall plot for EML4-ALK translocation in lung cancer (from reference 12). **C:** Waterfall plot for CBDCA + PTX + bevacizumab group in the JO19907 study (excluding non-squamous cell cancer cases/cases with bevacizumab risk factors) (from reference 19). **D:** Waterfall plot for gefitinib in 2nd- and 3rd-line treatment of NSCLC whereby patients are not selected (from reference 21).

ure 4B). 各病院で日常診療としてスクリーニングするとすれば簡便性・普遍化が必須である。スクリーニングで使いやすいものは免疫染色であるが、容易かつ簡便に診断できる優れた抗体が使用可能となるのか、日常診療で用いている他の抗体とともに自動免疫染色装置などで広く検索可能になるのか、など臨床導入に際しての問題点も早急に解決すべきである。今までに多くの症例の診断に用いられている iAEP 法と、他の抗体を用いた免疫染色での陽性率・感度に差がないか validation していくことも必須である。臨床的には若年者・非喫煙者で EML4-ALK 陽性症例が多いことや EGFR 遺伝子変異など他の遺伝子変異とほぼ排他的であることが報告されており、¹⁴ そのような因子や「病理の見え目」などでどこまで患者さんを絞り込んでから検査したらいいのか、もしくは見落としをなくすために症例の絞り込みはやらない方向で考えるのか、なども今後の議論すべき課題である。当院では自動免疫染色機器 (Ventana 社) を用いた免疫染色 (Figure 3B) のち FISH (Figure 4A) でコンファメーションを行っている。当院で ALK 陽性とされた症

例では EGFR 遺伝子変異は検索された全例で陰性であったが、年齢分布は 30 歳代 8 名、40 歳代 2 名、60 歳代 2 名と 60 歳代に 2 名の陽性患者があった。また、腺癌で認められる遺伝子異常とされているが、当院の症例 (49 歳・女性) で、頸部リンパ節転移の生検で扁平上皮癌の診断で紹介され、当院で左上葉原発巣の経気管支生検 (TBB) を行ったところ非常に低分化な非小細胞肺癌であり、CK34 β と p63 が陽性であることより低分化扁平上皮癌を疑うも TTF-1 も陽性で非喫煙者でもあったことより、ALK 免疫染色と FISH を行ったところ陽性であった症例を経験している。当院ではこの症例を含め低分化で分化傾向がはっきりしない非小細胞肺癌の 2 例で EML4-ALK 陽性症例を経験しており、低分化な非小細胞肺癌では腺癌と診断できなくても、ALK の可能性は完全には否定できないと考えられる。本症例は当院での FISH で陽性細胞が比較的少なく、外部機関での FISH では初回提出で陰性、再提出で陽性の結果であった。この外部機関での FISH でのカットオフ値は 15% とされているが、「何%で陽性と判断するのか」については臨床

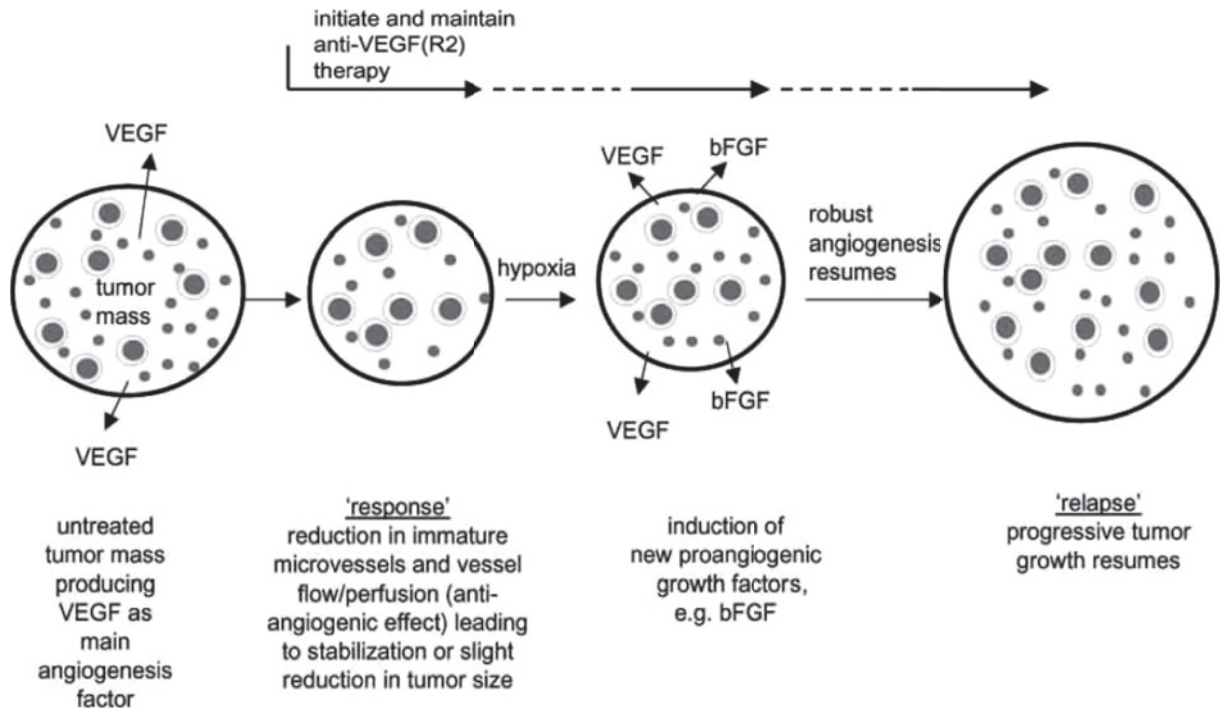


Figure 6. A model for acquired resistance to a targeted antiangiogenic therapy (from reference 22).

の観点からは ALK 阻害剤の効果も勘案した validation が重要な課題になるであろう。検査開発を行う企業でも各機関が協力し、薬剤開発メーカーとともに臨床効果の指標となるカットオフ値の設定などにも努力していただきたいところである。早期承認の可能性も鑑み、「どのような症例にどのような検査を行うのか？」につき検討し指針が示されること、少なくとも信頼できる病理医がいる専門病院では院内で迅速に診断が可能となり、一般病院であっても外部機関に検査依頼することで保険診療内でのスクリーニング検査が可能となること、早急に望まれる。

抗 VEGF 抗体

現在肺癌で使用可能な血管新生阻害剤は抗 VEGF 抗体であるベバシズマブのみである。海外での CBDCA + PTX へのベバシズマブの追加効果をみる第 III 相試験 (E4599)¹⁷ において OS の有意な延長, CDDP + GEM へのベバシズマブの追加効果をみる第 III 相試験 (AVAiL)¹⁸ において PFS の有意な延長を認め、PFS を主評価項目とした本邦での CBDCA + PTX へのベバシズマブの追加効果をみる第 II 相試験 (JO19907)¹⁹ で同様の効果を認め承認されている。ベバシズマブの追加により奏効率は約 2 倍に (JO19907 のベバシズマブ群で 60.7%) なり、progressive disease (PD) は非常に少なくなる (JO19907 のベバシズマブ群で 4.3%)。JO19907 試験

の waterfall plot (Figure 5C) と iTARGET (EGFR 遺伝子変異陽性症例でのゲフィチニブの第 II 相試験)²⁰ の waterfall plot (Figure 5A) や EML4-ALK 転座肺癌での crizotinib の waterfall plot (Figure 5B)¹² を比較すると、奏効のみで評価した場合、CBDCA + PTX + ベバシズマブの効果は OA を来すターゲットを有する症例を患者選択した際の OA を標的とした薬剤の効果に匹敵するような印象がある。JO19907 試験と V-15-32 (患者選択を行わないセカンドライン、サードラインにおける DTX とゲフィチニブの比較第 III 相試験)²¹ でのゲフィチニブ群の waterfall plot (Figure 5D) を比較すると、EGFR-TKI はやはり効果のある症例と乏しい症例がきれいに分かれているようだが、ベバシズマブは広い患者層に効果を示しているように考えられる。ベバシズマブは劇的な効果が予測される key drug になるわけではなく、また咯血など致死的な副作用もあることより、毒性の回避 (リスクの高い患者を除外する) を念頭に患者選択しているのが現状である。先に述べた OA, NOA のコンセプトによれば、決定的な効果予測因子はなく、「腫瘍の VEGF への依存性に変化・差異がある」と考えられる。VEGF 投与中に bFGF, PIGF など他の血管新生因子が増加しそれが抗 VEGF 治療の耐性に関与している可能性が報告され (Figure 6),²² 大腸癌の FOLFOLI + ベバシズマブの第 II 相試験でその経過中に各種血管新生因子を測定した報告もなされている。²³ VEGF は腫瘍発生早期から

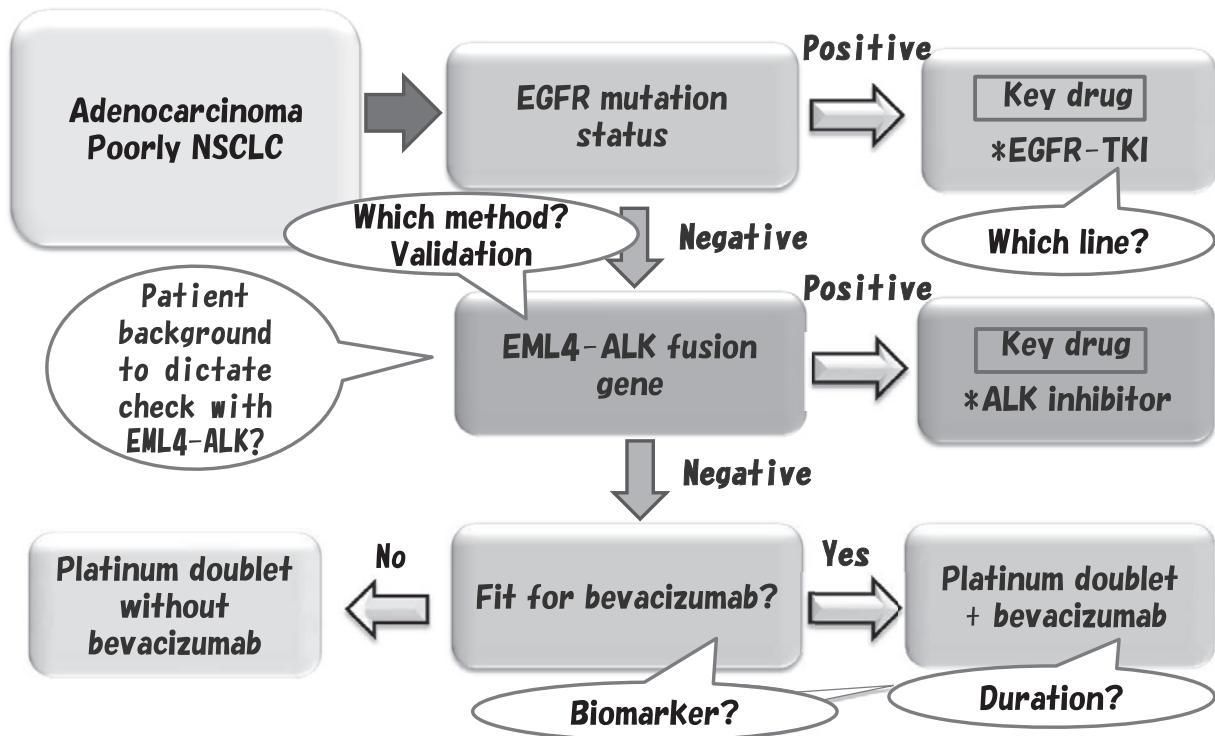


Figure 7. Treatment algorithm for NSCLC in Japan (near future). Bubble; Issues requiring further examination. *: It is a key drug, but yet to be decided whether to use it in initial treatment or post-relapse treatment. Platinum doublet and Platinum doublet + bevacizumab are also options.

進行期に至る増殖のすべてのステップに参与していることが知られている。またベバシズマブは基礎実験において投与中に認められていた血管新生抑制効果は投与終了で比較的速やかに回復してしまうことが示されており、マウスの xenograft での前臨床試験では PTX との併用において、VEGF 阻害をより長期間行うことで生存が延びることが示されている。²⁴ これらの成績よりベバシズマブの投与期間について議論されている。ベバシズマブは日本肺癌学会のガイドラインにおいても併用する抗癌剤の投与が終了しても腫瘍の増悪が認められるまでメンテナンスとして続行することが推奨されている。しかし、上述のようにより長く投与する方が良いとすれば PD 後も続行する (bevacizumab beyond PD; BBP) ことがその生存を延ばすかもしれないという議論がある。消化器癌での観察研究での結果で BBP が良好な survival につながる可能性も示唆されているが、²⁵ 肺癌でのエビデンスは今のところない。PD になっても続けていくとなれば、やめる指標が定めにくくなり、高価な薬剤をやみくもに使い続けることには大きな問題がある。ベバシズマブの投与期間 (メンテナンス・BBP) に関しては「本当にまだ効果が保たれているのか」の確認ができることが望ましい。言い換えれば「VEGF への依存性が高いのか (ベバシズマブの効果が期待できる状況なのか)?

他の血管新生因子に依存した血管新生が主なのか?」などを何らかのかたちで確認することが必要と考えられる。ベバシズマブを適正に使うためには他の血管新生因子も含めたバイオマーカーなどの臨床上の指標を探索していくことが今後の大きな課題と考える。

まとめ

今後分子標的薬を臨床で使っていく上で、治療のアルゴリズムはどうか変わっていくのであろうか? 今後の治療方針決定の考えられるアルゴリズムを Figure 7 に示す。ALK 阻害剤や EGFR-TKI は薬剤が hit する OA を来す因子をもつ選択された症例には key drug となる薬剤であり、目の前にいる患者さんが、これらに当てはまる症例かどうかをまず把握することが必要である。

現在の本邦の肺癌診療ガイドラインによると、非小細胞肺癌の診断確定後の抗癌剤治療選択に際し、まず EGFR 遺伝子変異検索を行うことになっている。陽性であれば EGFR-TKI が key drug である。どの薬剤が良いのか、耐性の克服などが今後の課題である。EGFR 遺伝子変異が陰性の場合、ALK 阻害剤が近い将来臨床導入されるのであれば、EML4-ALK の検索を行うことが必要になる。症例を絞り込むかどうかは議論の余地があり、検査法の一般化や validation は緊急に解決すべき問題であ

る。ALK 阻害剤や EGFR-TKI が key drug となると考えられる患者群においても、これらを一次治療から使うべきか、一次治療は通常の抗腫瘍治療(±ベバシズマブ)を行い再発で投与するのかがまだ定まっておらずやはり今後の検討課題である。通常の抗腫瘍治療が選択される場合には、ベバシズマブの上乗せが可能かどうか、毒性回避の上でリスクが高い症例かどうかを把握する必要性がある。毒性回避のための患者選択は臨床背景や画像所見が重要である。ベバシズマブの使用に関してはその使用期間が議論になっている。本当に長期間投与が良いのか、効果を見極め、適正な使用期間を見極めるバイオマーカーなどの指標の検索も今後の課題である。今後も多くの分子標的薬が日常診療に導入されるものと考えられるが、その臨床導入までに(もしくは臨床導入後早期に)、その分子標的薬の特性を理解し、患者選択・使用期間の決定に寄与し、または毒性を回避するのに用いられる方法を研究し、適切に臨床導入していくことが非常に重要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：里内美弥子〔講演料〕中外製薬(株)〔委受託研究(治験等)〕中外製薬(株)、ファイザー(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)

REFERENCES

- Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heel of cancer. *Science*. 2002;297:63-64.
- Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res*. 2008;68:3077-3080.
- Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell*. 2009;136:823-837.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129-2139.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-1500.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. 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*. 2010;11:121-128.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X, Wang C, et al. Efficacy results from the randomized phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 8):abstract #LBA 13.
- Satouchi M, Ishii G, Todo T, Whiteley J, Donald E, McCormack R, et al. Validation study of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation tests using bronchofiberscopic brushing cytology samples and pleural effusion from non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients in the diagnostic setting. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 8):abstract 385.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-566.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-1703.
- Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115:1723-1733.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. 2009;22:508-515.
- Solomon B, Varela-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1450-1454.
- Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6618-6624.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol*. 2009;27:1227-1234.
- Nishio M, Horai T, Kunitoh H, Ichinose Y, Nishiwaki T, Hida N, et al. Randomized, open-label, multicenter phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): JO19907. *J Clin Oncol*. 2009;27(Suppl):abstr 8036.
- Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic

- EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26:2442-2449.
21. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4244-4252.
 22. Kerbel RS. Therapeutic implications of intrinsic or induced angiogenic growth factor redundancy in tumors revealed. *Cancer Cell*. 2005;8:269-271.
 23. Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol*. 2010;28:453-459.
 24. Bagri A, Berry L, Gunter B, Singh M, Kasman I, Damico LA, et al. Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. *Clin Cancer Res*. 2010;16:3887-3900.
 25. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol*. 2008;26:5326-5334.