

REVIEW ARTICLE

肺癌に対する新薬の開発状況

笠原寿郎¹

Development of New Drugs for Non-small Cell Lung Cancer

Kazuo Kasahara¹¹Department of Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology, Graduate School of Medicine, Kanazawa University, Japan.

ABSTRACT — Advances in molecular biology in recent years have resulted in the identification of new therapeutic targets and therapeutic strategies for non-small cell lung cancer. The discovery of EGFR mutations led to the development of tyrosine kinase inhibitors (TKIs). EGFR mutations are known to be predictive biomarkers of EGFR-TKI efficacy, indicating that driver mutations in non-small cell lung cancer are critical keys for drug development. In addition, the discovery of the ALK fusion gene resulted in the development of targeted therapy for non-small cell lung cancer with remarkable speed. Second-generation TKIs are often applied in clinical practice, and the recent effectiveness of third-generation EGFR-TKIs, TKIs with enhanced specificity for EGFR mutation-positive cancer cells, is promising. It is also possible that MEK inhibitors are effective for Kras-positive disease, and new progress has been made with angiogenesis inhibitors. For example, the efficacy of the Braf inhibitor, dabrafenib, has been demonstrated in cases of malignant melanoma, with promising findings in a few cases of non-small cell lung cancer. Although large phase III trials have been performed to assess the effectiveness of HSP90 inhibitors, the efficacy of small molecules is unclear, and further research is required. However, there is nothing promising in the present circumstances of the Met inhibitor, and the development of new drugs targeting driver mutations is necessary in the future.

(JLCC. 2014;54:898-902)

KEY WORDS — Driver mutation, EGFR-TKI, Angiogenesis

要旨 — 近年の分子生物学の進歩は、非小細胞肺癌の新たな治療標的の同定と治療戦略の開発につながっている。非小細胞肺癌においてはチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の開発と EGFR 遺伝子変異の発見、EGFR 遺伝子変異が TKI の感受性規定因子であることが証明され、driver mutation として認識されるようになった。これ以降 ALK 融合遺伝子の発見もあり、非小細胞肺癌に対する分子標的治療薬が目覚ましいスピードで発展している。EGFR 阻害剤は第 2 世代の TKI が実地診療に応用され、さらに第 3 世代の TKI、すなわち EGFR 変異陽性癌細胞に対する特異性を高めた TKI の開発が進んでおり、きわめて有望である。今まで十分な有用性が示されな

かった Kras 陽性症例においても MEK 阻害剤が有効である可能性が示され、血管新生阻害剤についても新しい進歩が見られている。Braf 阻害剤はすでに悪性黒色腫で有用性が証明されているが、非小細胞肺癌でも少数例ながら遺伝子変異が見られ有望である。HSP90 阻害剤は大きな第 III 相試験が行われたが、有用性が証明されたのか、今後の検討が必要である。Met 阻害剤は現状で有望なものがない。今後も driver mutation を標的とした新薬開発が進むと考えられる。

索引用語 — ドライバー遺伝子変異, 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤, 血管新生

¹金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学呼吸器内科。

に対する治療戦略。

※第 54 回日本肺癌学会総会シンポジウム 2 「IV 期非小細胞癌に

はじめに

近年の分子生物学の進歩に伴い、悪性腫瘍の生物学的特徴が理解されつつある。これは発がんのメカニズムを明らかとするとともに、新たに治療標的の同定と治療戦略の開発につながっている(図1)。非小細胞肺癌においてはチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の開発と上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異の発見、EGFR遺伝子変異がTKIの感受性規定因子であることが証明され、ドライバー遺伝子変異(driver mutation)として認識されるようになった。これ以降ALK融合遺伝子の発見もあり、非小細胞肺癌に対する分子標的治療薬が目覚ましいスピードで発展している。本稿では、ALK融合遺伝子阻害やimmune checkpoint阻害剤を除いた非小細胞肺癌に対する新薬開発状況について概略する。

EGFR 阻害剤

非小細胞肺癌腫瘍検体を用いた遺伝子解析の結果からEGFR, Kras, HER2, PIK3CA, Brafなどの遺伝子変異, Met遺伝子の増幅, ALK融合遺伝子がdriver oncogeneとして候補に挙がる。このうち日本人の症例においてはEGFR遺伝子変異は腺癌の30~40%で見られることから、本邦においては非常に重要な位置を占める。¹従来の第1世代のEGFR-TKIであるerlotinib, gefitinibに加え第2世代のafatinib, dacomitinibが開発中である。第2世代のTKIは非可逆性阻害剤であり、EGFRのみならずHER2, 4も阻害し、さらには耐性変異ゲルT790Mに対しても基礎研究では阻害活性を有する。このうちafatinibは本邦を含むglobal studyとして2つの第III相試験(LUX-Lung 3, 6)の結果が報告されている。^{2,3}いずれもEGFR遺伝子変異陽性症例を対象にafatinibと細胞障害性化学療法(cisplatin (CDDP)+pemetrexedまたはCDDP+gemcitabine)と比較された。両者ともにほぼ同じデザインで行われ、無増悪生存期間(progression-free survival:PFS)を主要評価項目とした。Afatinibはこれらの試験において再現性をもって化学療法に勝り、PFSはそれぞれ11.3か月、11.1か月だった。いわゆるactivating mutationに限ると13.6か月、13.1か月であり、第1世代のTKIよりも若干長い可能性が示唆される結果であった。一方で有害事象も強く皮膚毒性、下痢が多かった。

さらにEGFR-TKIでは第3世代の阻害剤の開発が進められている。第3世代TKIの特徴は、変異したEGFRに対しては高い阻害活性を有するものの、野生型のEGFRに対しては阻害活性が低く、いわゆる変異陽性EGFR特異的阻害剤と考えられる。これにより有害事象が少なくなり腫瘍特異性が高まることが期待される。さ

らには耐性遺伝子であるT790M陽性の細胞株に対しても高い阻害活性を有することがある。第3世代TKIであるAZD9291は2013年の欧州癌学会において、第I相試験の結果が報告された。⁴第I相試験のescalation cohortでは24例、expansion cohortでは36例が登録されて、T790M陽性症例も28例含まれている。20mg1日1回投与から160mgまで増量された。予測された通り、Grade3以上の有害事象は5%しか認めず、皮膚障害、下痢などであった。有害事象による試験治療中止症例はなかった。抗腫瘍効果が評価できた26例中12例で奏効し、8例が病勢安定した。T790M陽性症例に限ると、12例中7例の奏効、3例の病勢安定であり、今後の期待される。この第I相試験は2014年12月現在継続中であつたが、その後の情報では容量規定毒性は認めないものの、80mg1日1回投与が推奨された。現在本邦においても第I相試験のextension cohortおよび第II相試験が実施中である。AZD9291は米国において優先的に審査されることも決まっており、早期の臨床応用が期待される場所である。CO1686も変異陽性のEGFRに阻害活性を有する第3世代TKIでありAZD9291と同様にT790M変異陽性細胞株に対しても増殖阻害活性を有する。この薬剤のGrade3以上の有害事象は少なく、皮疹はほとんど出ないようである。EGFR-TKIの開発はまさに目覚ましいものがあり、今後の治療戦略も見直しが必要となるであろう。

Kras 阻害剤

Krasの情報伝達経路はEGFRと関連しており、細胞増殖に関連している。Kras遺伝子変異はEGFR阻害剤耐性に関与している可能性がある。Kras遺伝子変異は非小細胞肺癌の10%弱(Asian)~30%(Caucasian)に認められ、EGFR, ALKなどの遺伝子異常とは排他的関係にある。従来Kras変異陽性症例に対する薬剤開発は成功していなかったが、MEK1/MEK2阻害剤であるselumetinibがKras変異陽性に対して開発が進んでいる。Selumetinib+docetaxel併用療法とプラセボとdocetaxel併用を比較する無作為化第II相試験が行われた。⁵主要評価項目は全生存期間である。総数86例の比較的小さな臨床試験で、主要評価項目である全生存期間はハザード比で0.80、PFSはハザード比で0.58と非常に有望な結果であった。しかし有害事象も増えており、下痢が軽微なものでは約4倍(73%vs17%)、消化器毒性は約2倍(43%vs21%)、骨髄毒性も強く、注目すべきは、docetaxel単独ではほとんどなかった発熱性好中球減少症が18%に見られた。Docetaxelとの併用には有害事象の観点から問題があるようで、より有害事象の少ない細胞障害性抗がん剤(たとえばpemetrexed)との併用を

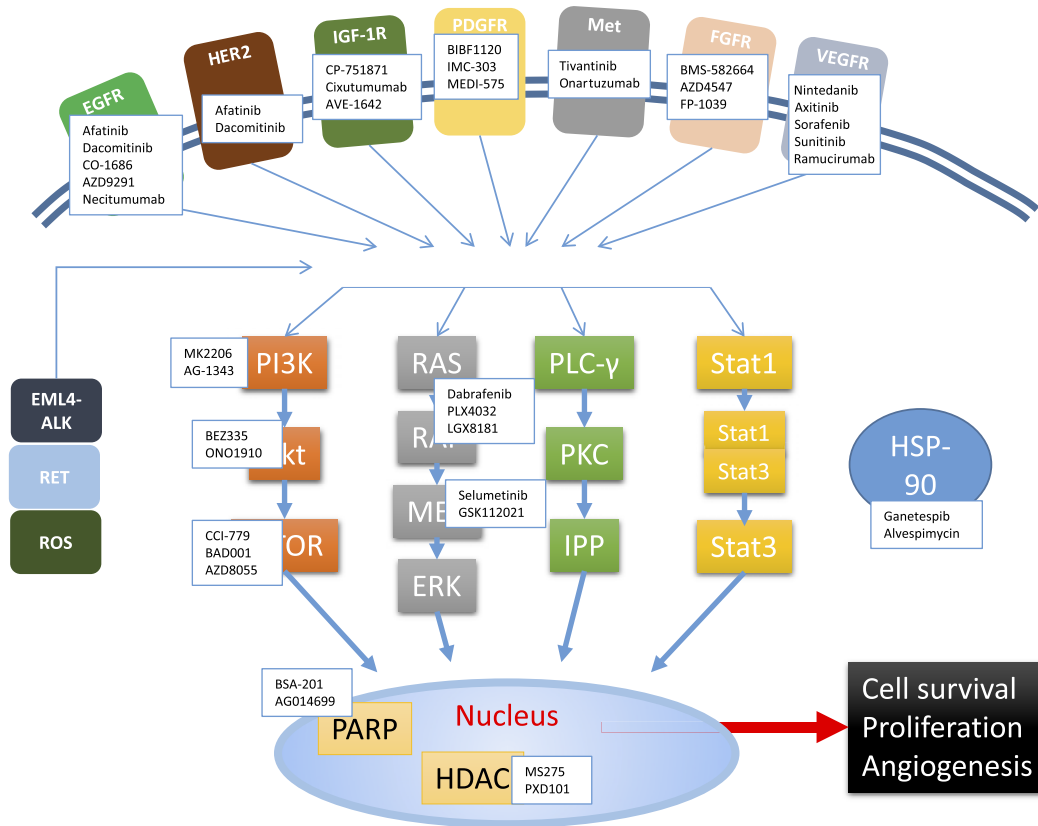


図 1. 標的分子.

模索しているようである。

血管新生阻害剤

血管新生阻害の観点から ramucirumab (RAM) が注目される。RAM はすでに転移性胃癌に対する単剤の第 III 相試験でプラセボに対して有意な生存期間の延長が報告されており、本邦でも承認される予定である。非小細胞肺癌に対しては 2 次治療として docetaxel との併用の第 III 相試験が終了し、製造元のプレスリリースによると併用群において有意な生存期間の延長を認めたとのことである。血管新生を阻害する小分子の開発も行われており、nintedanib は、VEGFR, FGFR, PDGFR を標的とする TKI である。Docetaxel (LUME-Lung 1) または pemetrexed (LUME-Lung 2) との併用が試みられた有望な成績が得られている。いずれにおいても PFS が主要評価項目であったが、LUME-Lung 2 では中間解析において有効性が証明される可能性がないと判断されて、試験は中止となった。その時点ですでに割り付けられた症例を解析したところ PFS は nintedanib 群で有意に良好であった。全生存期間には差は見られなかった。LUME-Lung 1 は LUME-Lung 2 と同じ 2 次治療として行われたが、docetaxel との併用療法が検討された。主要評価項

目が PFS であることも同じである。1,314 例が登録されて、PFS 中央値は nintedanib 群では 3.4 か月、プラセボ群では 2.7 か月であり、有意な PFS の延長を認めた。全生存期間には差が見られなかったが、予定したサブセット解析である腺癌のみのサブセットで全生存期間は長かった (nintedanib 群 12.6 か月、プラセボ群 10.3 か月)。有害事象の面からは血管新生阻害に伴う重篤な出血の事象には差がなく、安全に施行できた。現在血管新生阻害剤として抗 VEGF 抗体である bevacizumab が臨床応用されている。Bevacizumab との使い分けをどうするのか、どのような症例に用いるべきか、用いないのか、今後の検討が必要であろう。

Braf 阻害剤

BRAF の変異は非小細胞肺癌の 1% 前後に認められ、その半数が V600E である。Dabrafenib は V600E 陽性悪性黒色腫に対して有効性が証明されている。2013 年の米国臨床腫瘍学会では、非小細胞肺癌に対する Braf 阻害剤である dabrafenib の成績が発表された。⁶ 化学療法施行後の非小細胞肺癌症例に対して dabrafenib 150 mg 1 日 2 回の投与が行われた。主要評価項目は担当医による奏効割合であった。第 1 ステージと第 2 ステージそれぞれ

20例が予定されており、第1ステージの結果が公表されている。第1ステージの20例中の8例に奏効し3例が病勢安定であった。奏効割合は40%であり、40%の症例に23か月以上の治療成功期間があった。44%の症例でGrade 3以上の有害事象を認め、68%の症例で投与量の変更・減量または試験中止が必要であった。有害事象は決して軽微とは言えないようであり、非小細胞肺癌の中でも少数しか見られないまれな変異の症例であり、今後の開発をどうするか議論が必要である。

HSP90 阻害剤

HSP90は分子シャペロンの代表的な存在であり、これを標的とした薬剤開発も進んでいる。Ganetespibは第2世代のHSP90阻害剤で、単剤でもKras変異陽性症例、ALK融合遺伝子陽性症例やBraf変異陽性症例に対して有用性が示唆されている。ASCO2013で報告されたのはganetespibとdocetaxelの併用第II相試験である。⁷この第II相試験の目的は、前治療のある全身状態良好な非小細胞肺癌症例で第III相試験を行うにあたり有用性が高いと考えられる症例を選択することであった。主要評価項目はKras変異陽性、LDH上昇症例におけるPFSである。さまざまなサブセット解析が行われているが、Kras変異陽性のあるなし、EGFR遺伝子変異のあるなしでは有意な差は見られなかった。またLDHの高値症例ではPFSの有意な延長が示されている。Advance diseaseと診断されてからの期間が6か月以上の症例でも有意なPFSの延長が見られた。腺癌全体の症例の解析ではPFSは明らかな延長ではないものの、全生存期間は統計手法によっては有意な延長が見られた(Cox regression法では有意となった)。HSP90を標的として治療開発することは有望と考えられるが、今回の第II相試験の結論から、診断から6か月以上の期間のある症例群というサブセットの選択が適切かどうか議論の余地がある。またLDH上昇症例というのも予後因子を見ている可能性もあり、慎重な考察が必要であろう。

Met 阻害剤

Metは細胞膜に見られる増殖因子受容体であり、非小細胞肺癌をはじめとする多くの癌において予後不良の因子であり、EGFR-TKIに対する耐性因子としても知られている。Met阻害はいくつかの方法で試されておりTKIの開発も行われたが、残念なことに有用性を証明するには至っていない。たとえば小分子化合物のARQ197は、2013年米国臨床腫瘍学会でMetに対する抗体であるonartuzumabの第II相試験が報告された。⁸既治療非小細胞肺癌症例を対象として、erlotinibとプラセボ併用かonartuzumab併用のいずれかに割り付けが行われた。主

要評価項目はintent to treat (ITT) 症例、またはMetの免疫組織染色陽性症例に限った、PFSである。136例が登録されて試験が行われたが、ITT全体の症例ではPFSに差は見られなかった。Met高発現群ではPFSの有意な延長が見られ、onartuzumab群では2.9か月、プラセボ群では1.5か月でハザード比0.53と良好である。Metは増殖因子受容体として重要なものであり、今後期待がかかる。

まとめ

以上のようにいくつかの新規化合物が有望であり、近い将来実地臨床に届けられるであろう。いかに適切なタイミングでこれらの薬物を用いた治療を行うか、標的分子や薬物にかかわらず検討がさらに必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：笠原寿郎 [講演料など] 日本イーライリリー株式会社、中外製薬株式会社 [委受託研究(治験等)] 日本イーライリリー株式会社、中外製薬株式会社、ファイザー株式会社、大鵬薬品工業株式会社

REFERENCES

1. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007;98:1817-1824.
2. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213-222.
3. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3342-3350.
4. Ranson M, Pao W, Kim DW, Kim SW, Ohe Y, Felip E, et al. Preliminary results from a Phase I study with AZD9291: An irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) activating and resistance mutations in non-small-cell lung cancer (NSCLC). ECCO2013. Abstract 33.
5. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:38-47.
6. Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, Rudin CM, Barlesi F, Quoix EA, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):#8009.

7. Ramalingam SS, Goss GD, Andric ZG, Bondarenko I, Zaric B, Ceric T, et al. A randomized study of ganetespib, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel versus docetaxel alone for second-line therapy of lung adenocarcinoma (GALAXY-1). *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl):CRA8007.
8. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, Daniel DB, Goldschmidt JH Jr, Blumenschein GR Jr, et al. Randomized phase II trial of onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:4105-4114.