

EGFR-TKI に関する最近の研究について

(文責 呼吸器内科 三尾直士)

Gefitinib が初めての上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) として発売されて既に5年が経過した。残念ながら血管新生阻害剤である Bevacizumab の肺がんへの適応は日本においてまだ認可されておらず、次に認可されるであろう薬剤としては Gefitinib とおなじ EGFR-TKI に属する Erlotinib であり、当分の間肺がんに対する新しい治療剤としては EGFR-TKI が主力である。

この5年間における EGFR-TKI に関する進歩として最も重要と考えられるのは EGFR の突然変異と EGFR-TKI の作用に関する研究である。EGFR の発現は肺がん全体 50-60%にも昇るのに対して Gefitinib の奏効率は 20%以下もとどまる。また EGFR の発現頻度が高いとされている扁平上皮癌で効果がほとんどみられないことから当初 Gefitinib は EGFR-TK とは異なるところに作用するのではないかという意見もでるほどであった。その後、2004年に Lynch, Paez らが EGFR 上の特定の変異と EGFR-TKI の効果が関係することを報告し、それに基づき作用機序と耐性獲得の機序が明らかになってきた。現在 EGFR-TKI の効果と関連する突然変異としては、Exon18 の点突然変異、Exon19 の欠失変異、Exon20 の挿入変異、Exon21 の点突然変異が報告されている主なものであり、このうち Exon19 の欠失とエクソン 21 の点突然変異 (L858R) で全体の 90%近くを占める。これらの変異は EGFR-TKI の EGFR への affinity を変える部位にあるとされ、また、臨床研究から得たアジア人・女性・腺癌・非喫煙者という Gefitinib が良く奏功するグループにおいてこれらの突然変異が高頻度でみつき、我々の臨床上の経験とも一致する受け入れやすい説である。欧米での臨床研究からは FISH で測定した gene amplification がより予後との関連が強いと報告であり、FISH と mutation とどちらがより効果予測因子として有用性が高いかはまだ結論づけられていないが、これらの bio-marker を指標とした前向き臨床研究からは、少なくとも奏効率に関しては、EGFR mutation のほうがより関連すると考えてよい結果が出始めている。しかしながら、EGFR 突然変異を治療効果の予測因子としての使用することは、これらの突然変異がなくても Gefitinib が奏功する例が 10-20%程度あることや、EGFR 突然変異がある症例は他の抗癌剤に対しても感受性があることからまだ問題が多い。現在 EGFR mutation を指標とした臨床研究がいくつも進行中であり、本来はその結果を待つべきである。しかしながら、実際にはがん細胞の遺伝子解析は保険請求ができるようになり、Exon19, 21 突然変異も既に商業ベースで検査を依頼することができるようになり、全国どここの施設でも測定可能となり、それに基づいた Gefitinib の使用が既通常の臨床となりつつある。

ゲフィチニブ有効例の TTP は当院呼吸器内科症例の検討では約10ヶ月であり、他施

設の報告でも6-10ヶ月程度であり、EGFR-TKIに対する耐性獲得の機序の解明と新薬の開発がこの分野における次の課題となっている。慢性骨髄性白血病のグリベック耐性の機序としてBcr-Ablへの二次的突然変異が加わることが知られていたため、肺癌でも同様の予測に基づき検討され、二次的にT790M変異が加わると耐性が発生するという結果が報告されている。慢性骨髄性白血病では耐性をもたらす変異は30種類以上に昇るのに対して今のところ肺癌においてはこのT790Mが知られているだけであり、耐性の50%程度はこれが原因ではないかと考えられている。最近になり、proto-oncogeneであるMETの増幅がGefitinib耐性をもたらすことが報告されている。

慢性骨髄性白血病のグリベック耐性に関する研究から、ダサチニブ・ニロニチブ・NS-187が開発されているが、EGFR-TKIに関しても同様のよりaffinityの高い、あるいは不可逆的な阻害剤の開発が期待される。