

学 位 論 文 題 名

A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for
advanced non-small cell lung cancer with
epidermal growth factor receptor mutations

（上皮成長因子受容体遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌に対する
ゲフィチニブの有効性および安全性に関する研究）

学位論文内容の要旨

【背景】 進行非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤を中心とした化学療法は、Best supportive care と比較し生存率を向上させるが、その初回治療の奏効率は30-40%、生存期間中央値（Median survival time, MST）は8-10 ヶ月に過ぎない。

上皮成長因子受容体（Epidermal growth factor receptor, EGFR）は、分子量 170kDa の細胞膜貫通型受容体で、リガンド結合により二量体を形成、細胞内のチロシンキナーゼ部位の自己リン酸化を生じ、細胞の増殖、遊走・浸潤、血管新生、アポトーシス回避などを引き起こすことが知られている。EGFR は、非小細胞肺癌の 43-89% に高発現しているため、EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブの非小細胞肺癌に対する臨床開発が進められ、再発例に対する国際臨床第 II 相試験では、奏効率 10-20% と比較的良好な成績が示された。また、その後の第 III 相試験では有意な生存延長効果は示されなかったが、東洋人、女性、非喫煙者、腺癌といった臨床的特徴をもつサブグループでは高い効果を有することが指摘された。一方、日本では、ゲフィチニブ投与に伴う間質性肺炎による副作用死が2%を超え、大きな社会問題となっている。従って、ゲフィチニブが真に有効であると期待される症例を選択して治療することが極めて重要と考えられる。近年その有効性を予測する生物学的因子について研究が進められ、ゲフィチニブが有効であった症例の肺癌組織には、EGFR のチロシンキナーゼ部位に活性型変異（エクソン 19 の欠失型変異あるいはエクソン 18、21 の点突然変異）が存在することが明らかとなった。

【目的】 EGFR 遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌に対する、初回治療としてのゲフィチニブの有効性と安全性を第 II 相試験で前向きに検討した。

【方法】 本研究は、当院を含む北海道肺癌臨床研究談話会に所属する各施設の倫理委員会にて承認を受けた後、文書による同意が得られた 20 歳以上の化学療法未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象として実施された。本研究では、まずはじめに各施設で手術または生検で採取され当科へ送付された一次登録症例の肺癌組織より DNA を抽出し、ダイレクトシーケンシング法にて EGFR 遺伝子変異の有無につき解析を行った。続いて同変異を有し、ゲフィチニブ投与の承諾が得られた二次登録症例のみを対象

として、初回治療よりゲフィチニブを投与する臨床第Ⅱ相試験を行った。第Ⅱ相試験における必要症例数は、期待奏効率を70%、閾値奏効率を30%と設定した場合、 α エラー=0.05、 β エラー=0.10の条件下で14例であったため、脱落例を考慮して16例と設定した。

【結果】一次登録された非小細胞肺癌82症例におけるEGFR遺伝子変異を解析した。年齢は中央値65歳（範囲、36-83歳）、性別は男性33例（40%）、女性49例（60%）、組織型は腺癌72例（87%）、扁平上皮癌4例（5%）、大細胞癌3例（4%）、喫煙歴は現喫煙者28例（34%）、前喫煙者16例（20%）、非喫煙者38例（46%）、検体は手術検体30例（36%）、経気管支生検検体44例（54%）、その他の検体8例（10%）であった。EGFR遺伝子変異は、20例（24%）で認め、臨床病理学的特徴との関連では、特に非喫煙者において喫煙者と比較して有意に多かった（39%対11%, $p=0.003$ ）が、年齢、性別、組織型、検体の種類別では有意差を認めなかった。

続いて、EGFR遺伝子変異陽性例のうち、不適格症例など4例を除いた16例が二次登録され第Ⅱ相試験を行った。16症例の内訳は、年齢は中央値68歳（同、47-83歳）、性別は男性3例、女性13例、組織型は腺癌15例、扁平上皮癌1例、喫煙歴は現喫煙者2例、前喫煙者1例、非喫煙者13例、検体は手術検体5例、経気管支生検検体9例、その他検体2例、変異の種類はエクソン19の欠失型変異が13例、エクソン21の点突然変異（L858R）が3例であった。ゲフィチニブは12例において奏効し、奏効率は75%（95%CI, 48-93%）、生存曲線は観察期間中央値127ヶ月の時点で、全生存期間は中央値に達せず、無増悪生存期間は8.9ヶ月（95%CI, 6.7-11.1ヶ月）であった。副作用は、Grade3の肝機能障害2例、皮疹1例、胃潰瘍1例の他、Grade1の間質性肺炎による治療中止を1例で認めたが、従来報告されている副作用と同等で重篤なものはなく、治療関連死も認めなかった。

【考察】本研究では、前向き研究によりEGFR遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌におけるゲフィチニブの有効性と安全性を証明した。本研究で認められた奏効率、無増悪生存期間、全生存期間は通常の初回治療での化学療法で得られる結果よりもはるかに良好であり、また副作用も軽度であることから、ゲフィチニブ単独療法は、今後、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対しては、現在のプラチナベースの化学療法に替わり、初回治療での標準療法となりうる可能性がある。一方で、過去の臨床試験の検体を用いた解析では、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌は通常の化学療法に対する感受性も高いとする報告もあり、EGFR遺伝子変異が非小細胞肺癌の単なる予後因子に過ぎないという可能性も現時点では残る。今後は、本治療法の真の役割を明らかにするため、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する、ゲフィチニブ単独療法と現在の標準治療であるプラチナベースの二剤併用化学療法との比較第Ⅲ相試験が必要であると考えられる。

【結語】EGFR遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの有効性と安全性を証明した。同症例に対するゲフィチニブ単独療法は現在の標準である二剤併用化学療法に替わる標準療法となりうる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 今 村 雅 寛
副 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 秋 田 弘 俊
副 査 教 授 西 村 正 治

学 位 論 文 題 名

A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations

(上皮成長因子受容体遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌に対する
ゲフィチニブの有効性および安全性に関する研究)

上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) は、分子量 170kDa の細胞膜貫通型受容体で、リガンド結合により二量体を形成し、細胞内のチロシンキナーゼ部位の自己リン酸化を生じ、細胞の増殖、遊走・浸潤、血管新生、アポトーシス回避などを引き起こすことが知られている。EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブは化学療法再発例に対する国際臨床第 II 相試験で、奏効率 10-20%と比較的良好な成績を示し、また東洋人、女性、非喫煙者、腺癌といった臨床的特徴をもつサブグループではさらに高い効果を有することが指摘されたが、その後の第 III 相試験では有意な生存延長効果は示されていない。一方、日本では、ゲフィチニブ投与に伴う間質性肺炎が大きな社会問題となっている。従って、ゲフィチニブが真に有効であると期待される症例を選択して治療することが極めて重要と考えられる。近年、ゲフィチニブが有効であった症例の肺癌組織には、EGFR 遺伝子のチロシンキナーゼ部位に活性型変異が存在することが明らかとなった。

そこで我々は EGFR 遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌に対する、初回治療としてのゲフィチニブの有効性と安全性を第 II 相試験で前向きに検討した。

本研究は、当院を含む北海道肺癌臨床研究談話会に所属する各施設の倫理委員会にて承認を受けた後、文書による同意が得られた 20 歳以上の化学療法未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象として実施された。本研究では、まず各施設で手術または生検で採取され、当科へ送付された一次登録症例の肺癌組織より DNA を抽出し、ダイレクトシーケンス法にて EGFR 遺伝子変異 (エクソン 18 の点突然変異 G719X, エクソン 19 の欠失型変異, エクソン 21 の点突然変異 L858R) の有無につき解析を行った。続いて同変異を有し、ゲフィチニブ投与の承諾が得られた二次登録症例のみを対象として、初回治療よりゲフィチニブを投与する臨床第 II 相試験を行った。第 II 相試験における必要症例数は、期待奏効率を 70%、閾値奏効率を 30%と設定した場合、 α エラー

$\alpha=0.05$ 、 β エラー $=0.10$ の条件下で14例であったため、脱落例を考慮して16例と設定した。

まず、一次登録された非小細胞肺癌82症例においては、EGFR遺伝子変異は、20例(24%)で認め、臨床病理学的特徴との関連では、特に非喫煙者において喫煙者と比較して有意に多かった(39%対11%, $p=0.003$)が、年齢、性別、組織型、検体の種類別では有意差を認めなかった。

続いて、EGFR遺伝子変異陽性例のうち、不適格症例など4例を除いた16例が二次登録され第II相試験を行った。ゲフィチニブは12例において奏効し、奏効率は75% (95%CI, 48-93%)、生存曲線は観察期間中央値12.7ヶ月の時点で、全生存期間は中央値に達せず、無増悪生存期間は8.9ヶ月(95%CI, 6.7-11.1ヶ月)と良好な成績であった。従来の化学療法と比較して重篤な副作用の頻度は低く、治療関連死も認めなかった。

今後の展開として、本治療法の真の役割を明らかにするため、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する、ゲフィチニブ単独療法と現在の標準治療であるプラチナベースの二剤併用化学療法との比較第III相試験が必要であると考えられる。

公開発表において、副査浅香正博教授から、1) 今後ゲフィチニブを使用する際にはEGFR遺伝子変異検索は必須か、2) 本研究で間質性肺炎の合併頻度が低かった理由、3) 今後の日本におけるゲフィチニブ使用の方向性に関する申請者の考えについて質問があった。次いで副査秋田弘俊教授から、1) 本研究でのEGFR遺伝子変異の解析方法の感度と特異度、2) ゲフィチニブ奏効例が耐性となる機序とその克服方法について質問があった。また副査西村正治教授から1) 他臓器癌におけるEGFR遺伝子変異の有無と特徴、2) 検体採取における気管支鏡の有用性について質問があった。最後に主査今村雅寛教授から1) 本研究で非奏効例が存在した理由、2) 変異の種類による奏効率の差の有無、3) 本研究でEGFR遺伝子変異の陽性率に性差を認めなかった理由、4) EGFR遺伝子変異陰性例でゲフィチニブが奏効する機序について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自験データや過去の文献を引用し、概ね適切に回答した。質疑応答の時間は約15分であった。

この論文は、前向き研究によりEGFR遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌におけるゲフィチニブの有効性と安全性を証明したものである。その成果は高く評価され、今後ゲフィチニブ単剤療法はこのような非小細胞肺癌に対する、初回治療での標準療法となりうる可能性がある。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。