

肺癌内科 診療マニュアル

EBMと静岡がんセンターの臨床から

山本 信之 監修

宿谷 威仁 編

三浦 理

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器グループ 著

⑧ 医薬ジャーナル社

IV. 臨床で遭遇する問題点・疑問

8. EML4-ALK と ALK 阻害剤, その他, 今後期待されている抗癌剤

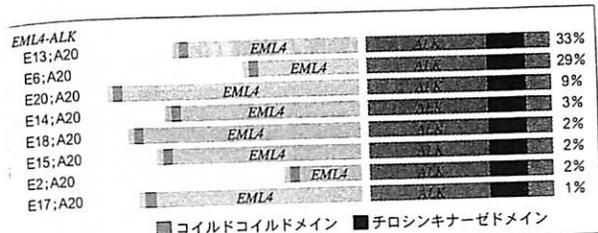
【三浦 理・村上 晴泰】

1 EML4-ALK 肺癌とは

EML4-ALK は、肺癌における初めての癌融合遺伝子であり、新たな治療標的として注目されている。

- 未分化リンパ腫リン酸化酵素 (anaplastic lymphoma kinase : ALK) は、インスリン受容体スーパーファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼであり、脳の発生過程において重要な役割を果たしている。
- 当初、ALK は遺伝子転座を持つ未分化大細胞リンパ腫で同定された。この転座では、2 番染色体にある ALK 遺伝子と 5 番染色体にあるヌクレオホスミン (NPM) 遺伝子により融合遺伝子 NPM-ALK が形成されている。ALK 遺伝子の変異は、未分化大細胞リンパ腫以外にも神経芽腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍で同定されている。
- 2007 年、肺癌における新しい原因遺伝子として、2 番染色体短腕内の逆位により生じる EML4 (echinoderm microtubule-associated protein like protein 4) と ALK の融合遺伝子 EML4-ALK が同定され、Soda らによって報告された¹⁾。
- EML4 遺伝子と ALK 遺伝子の融合点には、EML4 遺伝子の切断点により様々なバリエーションが存在することが報告されている²⁾。

8. EML4-ALK と ALK 阻害剤, その他, 今後期待されている抗癌剤

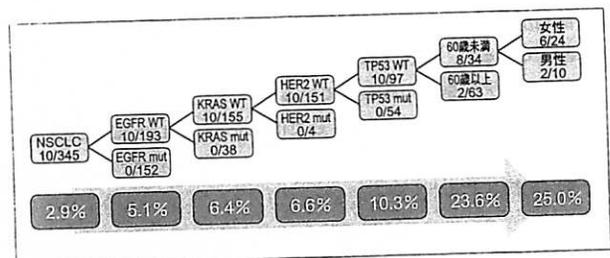


■ EML4-ALK 融合遺伝子バリエーションの種類と頻度²⁾

2 EML4-ALK 肺癌の頻度と特徴

- EML4-ALK 肺癌の頻度は約 5% 程度。
- 若年者、非あるいは軽喫煙者、腺癌に多い。

- EML4-ALK 肺癌の頻度は約 5% 程度であるが、若年者、非あるいは軽喫煙者において頻度が高いことが報告されている²⁻⁴⁾。
- 組織型は腺癌が多く、腺房型 (acinar type adenocarcinoma)、印環細胞型 (signet ring cell carcinoma) など特徴的な形態を示すことが報告されている^{3, 4)}。
- EML4-ALK 融合遺伝子は、EGFR 遺伝子変異、KRAS 遺伝子変異など、他の遺伝子変異とは排他的に存在することが示唆されている^{3, 4)}。
- EML4-ALK 肺癌の効率的なスクリーニングには、臨床背景による患者選択の有用性が報告されている⁵⁾。



■ 臨床背景による患者選択と EML4-ALK 肺癌の頻度⁵⁾

③ EML4-ALK 肺癌の診断と治療（化学療法）

- ・ EML4-ALK 肺癌の診断には FISH 法，免疫組織染色法，multiplex RT-PCR 法による評価が有効である。
- ・ ALK 阻害剤の高い有効性が報告されており，承認申請のための臨床試験が進行中である。

- ・ EML4-ALK 融合遺伝子の解析には，FISH 法，免疫組織染色法，multiplex RT-PCR 法があり，解析検体によって診断法は異なる。パラフィン包埋標本は免疫組織染色法でスクリーニングを行い，FISH 法で確認を行う。凍結生標本，気管支洗浄液，喀痰などでは multiplex RT-PCR 法が有効である。
- ・ EML4-ALK 肺癌に対する化学療法は，ベメトレキセドの効果が比較的高いとする報告もあるが，既存の臨床導入されている殺細胞薬や EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の効果は，同等かやや低いとする報告もある^{9) 11)}。
- ・ 新規薬剤としては，ALK 阻害剤の高い有効性が報告されている。最も開発が進んでいる Crizotinib は，ALK 陽性肺癌患者 82 名を対象とした臨床試験において，奏効割合 57%，6 カ月無増悪生存割合 72% と非常に良好な結果が報告され，第Ⅲ相試験に移行している⁹⁾。
- ・ Crizotinib の用量制限毒性は grade 3 の疲労であり，推奨投与量は 250 mg/回，1 日 2 回内服投与である。推奨用量の検討では，頻度が高い有害事象として，grade 1～2 の消化器毒性，grade 1 の視覚障害が報告されている⁹⁾。
- ・ Crizotinib は ALK の自己リン酸化を抑制する特異的な低分子拮抗阻害剤であるが，耐性化に関わる遺伝子変異も報告されており，耐性克服の研究が盛んに行われている^{9) 10)}。
- ・ ALK 阻害剤以外の新規薬剤としては，HSP(heat shock protein)90 阻害剤において ALK 陽性肺癌に対する有効性が報告されており，今後が期待される¹¹⁾。

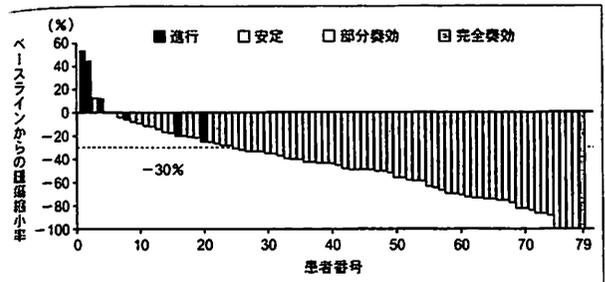


図 EML4-ALK 肺癌に対する Crizotinib の腫瘍縮小効果⁹⁾

参考文献

- 1) Soda M, et al : Nature 448 : 561-566, 2007
- 2) Sasaki T, et al : Eur J Cancer 46 : 1773-1780, 2010
- 3) Shaw AT, et al : J Clin Oncol 27 : 4247-4253, 2009
- 4) Inamura K, et al : Mod Pathol 22 : 508-515, 2009
- 5) Mitsudomi T : J Clin Oncol 28 : (suppl : abstr 10598), 2010
- 6) Camidge DR, et al : J Thorac Oncol 6 : 774-780, 2011
- 7) Shaw AT, et al : Clin Cancer Res 17 (8) : 2081-2086, 2011
- 8) Kwak EL, et al : N Engl J Med 363 : 1693-1703, 2010
- 9) Choi YL, et al : N Engl J Med 363 : 1734-1739, 2010
- 10) Sakamoto H, et al : Cancer Cell 19 (5) : 679-690, 2011
- 11) Sequist LV, et al : J Clin Oncol 28 : 4953-4960, 2010

肺癌内科診療マニュアル
～ EBM と静岡がんセンターの臨床から ～

定価 8,190 円 (本体 7,800 円 + 税 5%)

2011年10月10日初版発行
監修 山本 信之
編者 宿谷 威仁
三浦 理
発行者 岩見 昌和

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社
〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21
TEL 06-6202-7280
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル
TEL 03-3265-7681
<http://www.iyaku-j.com/>
振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。
ISBN978-4-7532-2511-8 C3047 ¥7800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>
小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構(**JCOPY**)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム(**JCLS**)に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979)の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。株式会社 医薬ジャーナル社