

新薬展望 2011

第三部 治療における最近の新薬の位置付け(薬別別)～新薬の広場～

肺癌治療薬

吉澤 弘久*

肺癌に対し、多くの新薬の開発治験が進行中である。2011年に上市される新薬は現時点では確定していないが、現在治験が進行中で今後上市が期待されている分子標的治療薬であるALK (anaplastic lymphoma kinase) 阻害薬について紹介する。

■キーワード：Crizotinib, anaplastic lymphoma kinase (ALK), ALK 阻害薬

① はじめに

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)の出現と、その効果予測因子である上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異の発見は、肺癌領域における個別化治療を大きく進めた。以後、多くの分子標的治療薬の開発が進められてはいるが、現状で上市への可能性が期待されている薬剤は限られている。ここでは、現在開発治験が進行中の分子標的治療薬である、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 阻害薬について述べる。

② EML4-ALK 遺伝子と ALK 阻害薬

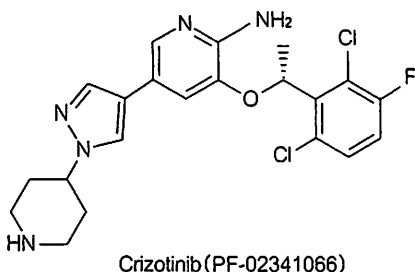
慢性骨髄性白血病(CML)では染色体の構造異常、つまり転座が発症メカニズムに重要であることが、古くから知られている。CMLでは転座によって形成されたABLキナーゼとBCRの融合蛋白が、高いチロシンキナーゼ活性を発揮するため、過剰な細胞増殖を誘導している。このチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるイマチニブは、BCR-ABL陽性CMLに対して極めて高い治療効果を示す。固形癌では、このような染色体転座が癌化や細胞増殖に強く関与することは極めて稀であるとされてきた。自治医科大学の曾田、間野ら

は、微小管会合蛋白の一種であるEML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) と受容体型チロシンキナーゼALKをコードする融合型遺伝子EML4-ALK遺伝子¹⁾が、ALK領域の高い酵素活性に依存して強く癌化に関わること²⁾、非小細胞肺癌(NSCLC)でのスクリーニングで6.7%が同遺伝子陽性であることを報告した。その後の報告でも、この遺伝子はNSCLCの4~5%に認められることが確認されている^{3) 4)}。BCR-ABL陽性CMLに対してイマチニブが高い治療効果を示すと同様に、ALK阻害薬がEML4-ALK遺伝子陽性NSCLCに有効であることが期待されることから、現在複数のALK阻害薬が開発されている。その中で、Crizotinib (PF-02341066) は元来METチロシンキナーゼ阻害薬として開発されていたが、同様にALK阻害作用を持つdual-inhibitorである。Crizotinibは臨床適用可能な用量ではALK、c-METを抑制するが、他のキナーゼに対する抑制は少ないとされている。(図1)。

③ Crizotinib の臨床試験

2010年の米国臨床腫瘍学会で、経口ALK阻害薬であるCrizotinib (PF-02341066)の臨床試験の成績が報告された⁵⁾。この試験は、2つのStage

*新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター・病院教授(よしざわ・ひろひさ)



Kinase	IC ₅₀ (nM) mean	Selectivity ratio
c-MET	8	-
ALK	20	2×
RON	298	34×
Axl	189	22×
Tie-2	294	34×
TrkA	448	52×
TrkB	580	67×
Abl	399	46×
IRK	1,159	166×
Lck	2,887	334×
Sky	2,741	283×
VEGFR2	> 10,000	> 1,000×
PDGFR β	> 10,000	> 1,000×

(Pfizer Inc. Data on File より)

図解 Crizotinib (PF-02341066)

Crizotinibの各種キナーゼに対する影響をELISA Capture法で測定した。Crizotinibは臨床適用可能な用量においてはALK, c-METを抑制する。他のキナーゼに対する抑制は低い。

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, IC₅₀: 50%抑制濃度, ALK: anaplastic lymphoma kinase (筆者作成)

で構成されており、用量設定のためのStage Iには前治療無効の固形腫瘍患者37例が登録された。Stage Iでは用量規制毒性に加えて、250mg 1日2回投与時の半減期が約53時間で

表1 患者背景

Stage IIに登録された82例の患者背景。平均年齢51歳(25~78歳)と通常の肺癌患者より若い傾向にあり、Performance status 0/1(24例/44例, 29/54%), 非喫煙者(62例, 76%), 腺癌(79例, 96%)が多くを占めている。

平均年齢(範囲) 歳	51 (25 ~ 78)	
性別: 男性/女性	43/39	
Performance status: n (%)	0	24 (29)
	1	44 (54)
	2	13 (16)
	3	1 (1)
人種: n (%)	白人	46 (56)
	アジア人	29 (35)
喫煙歴: n (%)	喫煙歴なし	62 (76)
	禁煙者	19 (23)
	喫煙者	1 (1)
既往症: n (%)	腺癌	79 (96)
	扁平上皮癌	1 (1)
	その他	2 (2)
前治療レジメン数: n (%)	0	5 (6)
	1	27 (33)
	2	15 (18)
	≧ 3	34 (41)
	報告なし	1 (1)

* Performance status: Eastern Cooperative Oncology Groupによる分類

(文献6より一部改変)

あること、PK (pharmacokinetics)では非線形性を認めないこと、食事の影響を受けないこと、CYP (チトクロム P450) 3A4を中等度に抑制することなどが明らかとなった。c-METを発現したNSCLC患者を対象に有効性を検討するStage IIには82例が登録されている⁶⁾。Stage IIに登録された患者背景では、平均年齢51歳(25~78歳)と通常の肺癌患者より若い傾向にあった。さらに非喫煙者(62例, 76%), 腺癌(79例, 96%)が多くを占めている。(表1)。腫瘍縮小効果をウォーターフォールプロットで見ると、腫瘍サイ

EGFR-TKI: 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬, EGFR: 上皮成長因子受容体

ALK: anaplastic lymphoma kinase, CML: 慢性骨髄性白血病, TKI: チロシンキナーゼ阻害薬

EML4: echinoderm microtubule-associated protein-like 4, NSCLC: 非小細胞肺癌

新薬展望 2011 第三部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別)～新薬の広場～

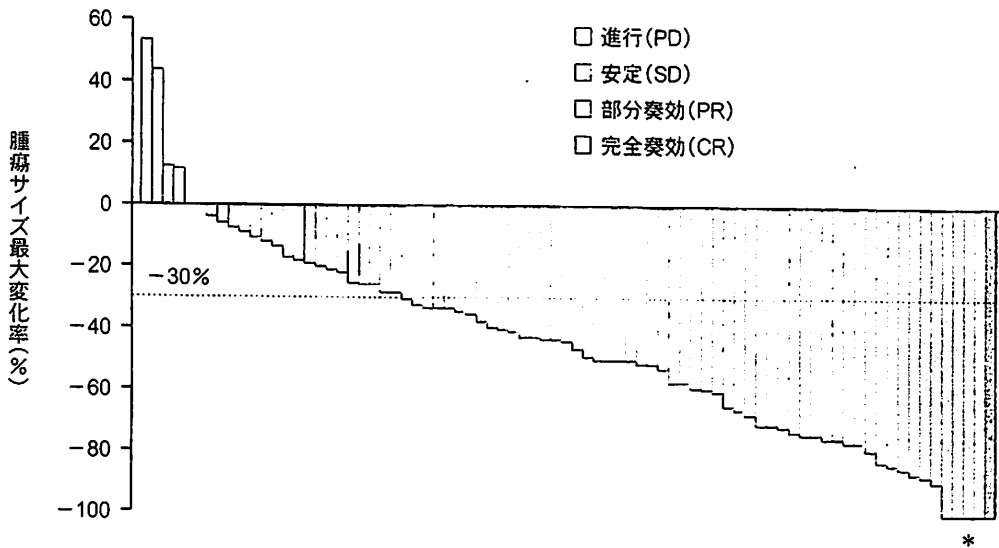


図2 ウォーターフォールプロットで見る腫瘍縮小効果

腫瘍縮小効果をウォーターフォールプロットで見ると、腫瘍サイズ最大変化率は縮小側に大きく偏っていることが分かる。

* 100%の変化を認めた患者では、非標的病変を有していた

(Pfizer Inc. Data on File より)

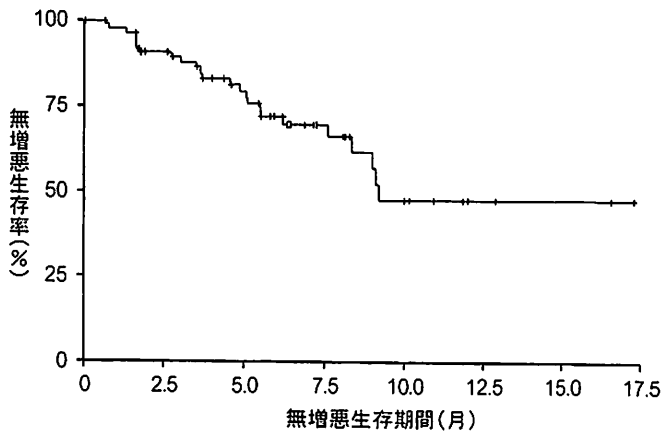


図3 無増悪生存期間 (PFS)

報告時点での治療期間中央値は5.7カ月で、奏効期間は1～15カ月であった。追跡期間中央値が6.4カ月の時点で、6カ月の予測PFS率は72% (95%信頼区間: 61～83%)であった。

(文献6より一部改変)

ズ最大変化率は縮小側に大きく偏っていることが分かる。(図2)。奏効率は57% (95%信頼区間: 46～68%)でCR (完全寛解) が1例、病勢コントロール率は87% (95%信頼区間: 77～93%)と高い奏効率、病勢コントロール率が示された。また登録時Performance Status (PS) 2～3の14例中8例(57%)で奏効が認められており、PS不良例においても高い治療効果が示されている。

報告時点での治療期間中央値は5.7カ月で、奏効期間1～15カ月であった。無増悪生存期間(PFS)の追跡期間中央値が6.4カ月の時点で、6カ月の予測PFS率は72% (95%信頼区間: 61～83%)であった。(図3)。前治療がCrizotinibでの治療効果に与える影響は小さく、3レジメン以上の高度前治療例においても奏効率は56% (19/34)であった。(表2)⁷⁾。これまでにEML4-

22 前治療の影響

前治療が Crizotinib での治療効果に与える影響は小さく、3レジメン以上の高度前治療例においても奏効率は56% (19/34) であった。

前治療レジメン数	奏効率 % (n/N)
0	80 (4/5)
1	52 (14/27)
2	67 (10/15)
≥ 3	56 (19/34)

* 1例で不明

(文献7より)

ALK 陽性症例では EGFR-TKI の効果予測因子である EGFR 遺伝子変異, KRAS 遺伝子変異が認められないこと, EGFR-TKI での治療効果は極めて低い, プラチナベースの化学療法にはワイルドタイプと同等の効果を示すことが示されている。(表3)⁸⁾。有害事象では, 消化管 (Grade 1/2 の嘔気 52% /1%, 下痢 46% /1%), 視覚障害 (Grade 1 の明 / 暗順応の変化) が主で, この薬剤の忍容性の高さが示されている。(表4)。

この試験では Crizotinib 250mg 1日2回投与で実施されているが, 至適投与法のさらなる検討や, ALK 融合型蛋白の検出法として高感度の免疫染色法 PCR (polymerase chain reaction) 法⁹⁾,

23 Genotype による治療効果

EML4-ALK 陽性症例では EGFR-TKI の効果予測因子である EGFR 遺伝子変異が認められないことが示されている。よって EGFR-TKI での治療効果は極めて低い。一方プラチナベースの化学療法にはワイルドタイプと同等の効果を示す。

〈プラチナベース化学療法〉

	ALK (N = 12)	EGFR (N = 8)	WT/WT (N = 34)
奏効率 (%)	25	50	35
無増悪期間 (月)	9	10	8

〈EGFR-TKI〉

	ALK (N = 10)	EGFR (N = 23)	WT/WT (N = 23)
奏効率 (%)	0	70	13
無増悪期間 (月)	5	16	6

*両者とも変異無し

ALK : anaplastic lymphoma kinase, EGFR : 上皮成長因子受容体, WT : wild type

EML4 : echinoderm microtubule-associated protein-like 4, TKI : チロシンキナーゼ阻害薬

(文献8より)

24 有害事象 (10%以上の発現頻度)

有害事象では消化管 (Grade 1/2 の嘔気 52%/1%, 下痢 46%/1%), 視覚障害 (Grade 1 の明 / 暗順応の変化) が主である。

有害事象	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
嘔気	43 (52)	1 (1)	0	0	44 (54)
下痢	38 (46)	1 (1)	0	0	39 (48)
嘔吐	35 (43)	1 (1)	0	0	36 (44)
視覚障害	34 (42)	0	0	0	34 (42)
便秘	18 (22)	2 (2)	0	0	20 (24)
末梢浮腫	13 (16)	0	0	0	13 (16)
めまい	12 (15)	0	0	0	12 (15)
食欲不振	11 (13)	0	0	0	11 (13)
倦怠感	8 (10)	0	0	0	8 (10)

*明 / 暗順応の変化 (眼科検査で異常なし)

(文献6より一部改変)

表2 前治療の影響

前治療が Crizotinib での治療効果に与える影響は小さく、3レジメン以上の高度前治療例においても奏効率は56% (19/34) であった。

前治療レジメン数	奏効率 % (n/N)
0	80 (4/5)
1	52 (14/27)
2	67 (10/15)
≥ 3	56 (19/34)

* 1例で不明

(文献7より)

ALK 陽性症例では EGFR-TKI の効果予測因子である EGFR 遺伝子変異, KRAS 遺伝子変異が認められないこと, EGFR-TKI での治療効果は極めて低いが, プラチナベースの化学療法にはワイルドタイプと同等の効果を示すことが示されている。(表3)⁸⁾。有害事象では, 消化管 (Grade 1/2 の嘔気 52% /1%, 下痢 46% /1%), 視覚障害 (Grade 1 の明 / 暗順応の変化) が主で, この薬剤の忍容性の高さが示されている。(表4)。

この試験では Crizotinib 250mg 1日2回投与で実施されているが, 至適投与法のさらなる検討や, ALK 融合型蛋白の検出法として高感度の免疫染色法 PCR (polymerase chain reaction) 法⁹⁾,

表3 Genotype による治療効果

EML4-ALK 陽性症例では EGFR-TKI の効果予測因子である EGFR 遺伝子変異が認められないことが示される。よって EGFR-TKI での治療効果は極めて低い。一方プラチナベースの化学療法にはワイルドタイプと同等の効果を示す。

プラチナベース化学療法)

	ALK (N = 12)	EGFR (N = 8)	WT/WT (N = 34)
奏効率 (%)	25	50	35
増悪期間 (月)	9	10	8

(EGFR-TKI)

	ALK (N = 10)	EGFR (N = 23)	WT/WT (N = 23)
奏効率 (%)	0	70	13
増悪期間 (月)	5	16	6

両者とも変異無し

ALK: anaplastic lymphoma kinase, EGFR: 上皮成長因子受容体, WT: wild type

EML4: echinoderm microtubule-associated protein-like 4, TKI: チロシンキナーゼ阻害薬

(文献8より)

表4 有害事象 (10%以上の発現頻度)

有害事象では消化管 (Grade 1/2 の嘔気 52%/1%, 下痢 46%/1%), 視覚障害 (Grade 1 の明 / 暗順応の変化) が主である。

有害事象	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
嘔気	43 (52)	1 (1)	0	0	44 (54)
下痢	38 (46)	1 (1)	0	0	39 (48)
嘔吐	35 (43)	1 (1)	0	0	36 (44)
視覚障害	34 (42)	0	0	0	34 (42)
便秘	18 (22)	2 (2)	0	0	20 (24)
末梢浮腫	13 (16)	0	0	0	13 (16)
めまい	12 (15)	0	0	0	12 (15)
食欲不振	11 (13)	0	0	0	11 (13)
倦怠感	8 (10)	0	0	0	8 (10)

* 明 / 暗順応の変化 (眼科検査で異常なし)

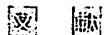
(文献6より一部改変)

新薬展望 2011 第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別)～新薬の広場～

FISH (fluorescent in situ hybridization) 法が示されているが、スクリーニングとして最適な方法の確立など、今後の検討課題も多い。

4 おわりに

現在、プラチナベース 1 レジメン治療後の ALK 陽性 NSCLC を対象として Crizotinib とペメトレキセドまたはドセタキセルの比較試験が進行中である。EGFR-TKI に続き、明確な効果予測バイオマーカーを持つ新たな分子標的治療薬である ALK 阻害薬は、今後の NSCLC に対する、バイオマーカーを踏まえた個別化治療をさらに前進させるであろう。



- 1) Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448: 561-566, 2007.
- 2) Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al: A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 19893-19897, 2008.
- 3) Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, 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* 22: 508-515, 2009.
- 4) Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al: Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 14: 6618-6624, 2008.
- 5) Bang Y, Kwak EL, Shaw A: Clinical activity of the oral ALK inhibitor, crizotinib (PF-02341066), in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28: 18s, 2010. (suppl; abstr 3).
- 6) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 18: 1693-1703, 2010.
- 7) Bang YJ, Kwak EL, Shaw A, et al: Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28: 185, 2010 (Suppl; abstr 3).
- 8) Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al: Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27: 4247-4253, 2009.
- 9) Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al: KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 15: 3143-3149, 2009.