

171. ドライバー遺伝子肺癌の薬剤感受性メカニズムの解明

武田 真幸

近畿大学 医学部 内科学講座 腫瘍内科部門

Key words : 非小細胞肺癌, 固形癌, ドライバー遺伝子, EGFR

緒言

非小細胞肺癌に於いて、ドライバー遺伝子である EGFR 遺伝子変異を有する肺癌は、EGFR 阻害剤であるゲフィチニブに高感受性であることが報告され、プラチナ併用化学療法と EGFR 阻害剤との第Ⅲ相試験の結果、EGFR 阻害剤群がプラチナ併用療法群を大きく凌駕する治療成績が示された。現在、EGFR 阻害剤であるゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブの3剤が日本では承認されているが、直接比較した臨床試験は無いために、どの薬剤を優先して使用すべきかの根拠が無いのが現状である。今回、重篤な有害事象を統合解析することで、それぞれの EGFR 阻害剤の有害事象の特徴について検討を行った。

方法

2004 年から、2014 年までに出版された論文の内、①EGFR 変異陽性肺癌、②ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブのいずれかを使用、③臨床試験のキーワードにて前向き試験を抽出した。放射線治療や他の化学療法との併用、症例報告、レター、レビューは除外した。

結果

上記適格条件により、22 本の臨床試験が抽出された。1 本の臨床試験は有害事象のデータが欠損していることから除外し、最終的に 21 試験 1468 症例が適格と判断された。サンプルサイズは 16 例～239 例の間であり、13 試験がゲフィチニブ、5 試験がエルロチニブ、3 試験がアファチニブの臨床試験であった。EGFR 阻害剤別 Grade3 以上の肝障害は、ゲフィチニブ 18 %、エルロチニブ 5.4 %、アファチニブ 1.7 %の順に認められ、皮疹 (3.5 %、8.8 %、15 %)・下痢 (1.1 %、2.7 %、9.6 %) は、肝障害の出現頻度とは逆の結果を示した。肺臓炎に関しては、発現頻度に差が認められなかった。

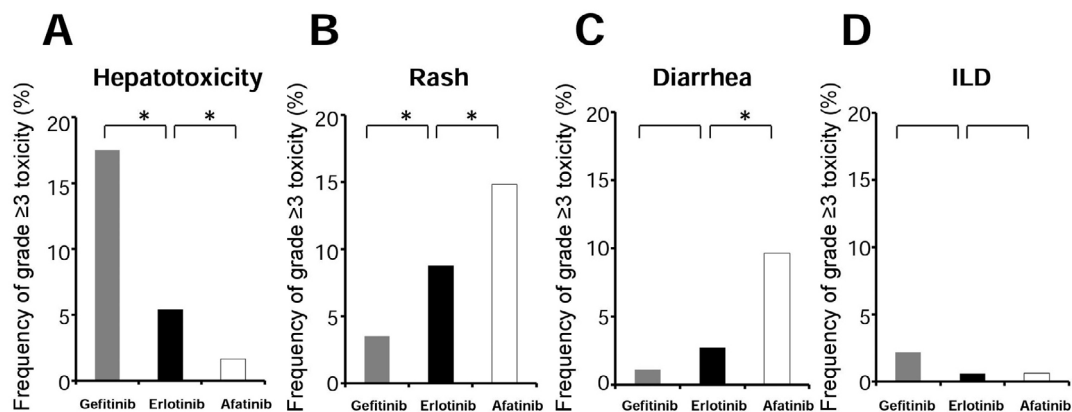


図 1. EGFR 阻害剤別 Grade3 以上の有害事象 (A) 肝障害、(B) 皮疹、(C) 下痢、(D) 肺臓炎
P values were based on a two-tailed statistical analysis, *P < 0.05

次に、ゲフィチニブおよびエルロチニブについて、上記の有害事象について人種差の有無を検討した。

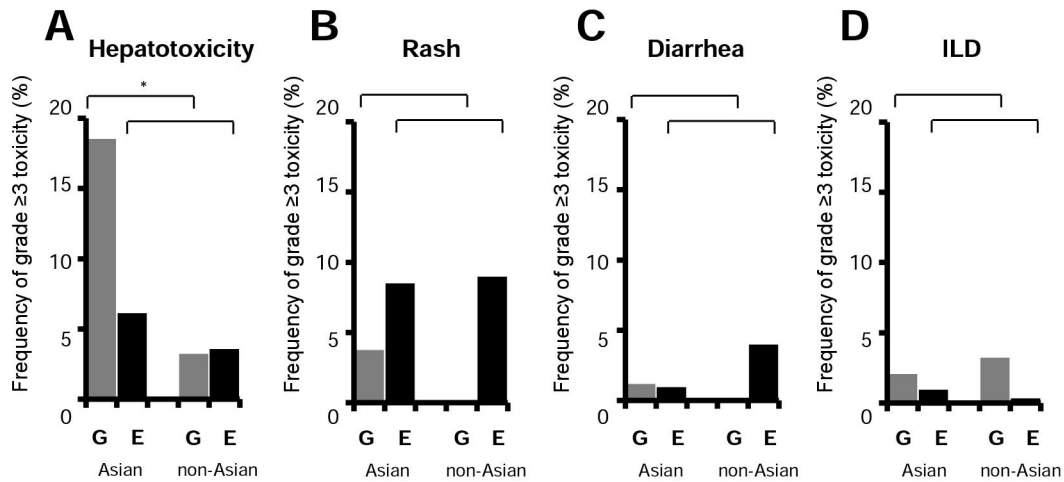


図2. 人種別 EGFR 阻害剤別 Grade3 以上の有害事象 (A) 肝障害、(B) 皮疹、(C) 下痢、(D) 肺臓炎
P values were based on a two-tailed statistical analysis, *P < 0.05.

Grade3 以上のゲフィチニブの肝障害の頻度はアジア人が非アジア人と比較して高いが、エルロチニブは差が認められなかった。一方、皮疹、下痢、肺臓炎に関しては、両薬剤共、人種差は認められなかった¹⁾。

考 察

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌症例は、EGFR 阻害剤に約1年間奏効するが、有害事象にて中断せざるを得ない症例が存在する。本研究では、肝障害に関しては、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブの順に認められ、特にアジア人にゲフィチニブの肝障害が高い傾向が示された。その原因は十分わかっていないが、ゲフィチニブの基質である CYP2D6 の非機能的アレルがアジア人に多いと報告されていることから、代謝の違いが、肝障害の頻度の差になっている可能性が示唆された。皮疹・下痢に関しては、アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブの順に認められた。EGFR は皮膚上皮、粘膜上皮に発現しており、EGFR の阻害効果がアファチニブが他の2剤よりも高い（低濃度で EGFR を阻害）ことから、これらの有害事象の発現差に関連している可能性が示唆された。これらの情報は、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌にどの EGFR 阻害剤を使用すべきかを検討する上で役立つと考えられる。

文 献

- 1) Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2015 Apr;88(1):74-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.026.