

[総 説]

## 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) ゲフィチニブに関する最新の知見

伊勢 雄也<sup>\*1,\*2</sup> 成田 年<sup>\*2</sup> 鈴木 勉<sup>\*2</sup>  
宮田 広樹<sup>\*1</sup> 片山 志郎<sup>\*1</sup> 弦間 昭彦<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> 日本医科大学付属病院薬剤部

<sup>\*2</sup> 星薬科大学薬品毒性学教室

<sup>\*3</sup> 日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染症・腫瘍部門

(2010年11月26日受理)

**【要旨】** 本稿では、EGFRのシグナル伝達ならびに遺伝子変異について述べた後、ゲフェチニブを用いた現在の治療戦略を最新のエビデンスをもとに概説する。さらには、ゲフェチニブの主な副作用ならびにその対策についてもあわせて述べる。

**キーワード：**ゲフィチニブ, epidermal growth factor receptor (EGFR), 遺伝子変異, 個別化治療

### はじめに

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) は膜貫通型受容体チロシンキナーゼであり、このチロシンキナーゼの活性化、すなわちリン酸化が、がんの増殖、進展に関わるシグナル伝達において重要であることが知られている。このような観点から、EGFRはがん治療の分子標的として注目され、現在数多くのEGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) や抗EGFR抗体などが開発されている。わが国においては、EGFR-TKIのひとつであるゲフィチニブが2002年世界に先駆けて承認され、日本全国で広く使用されたものの、発売以降およそ3カ月あまりで (推定患者数およそ7,000人以上)、本剤との関連性を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が22例 (うち、本剤との関連性を否定できない死亡例が11例) 報告された。これらの症例の中には、服薬開始後早期に症状が発現し、急速に進行する症例が認められた。間質性肺炎についてはすでに添付文書内の「使用上の注意」や「重大な副作用」の項に記載がされていたが、あらためて注意喚起を促す意味で緊急安全性情報が発令された。このような、致死的な薬剤性肺障害という予期せぬ有害事象が社会的な注目を集め、さらには複数の大規模臨床試験においてネガティブな結果が相次ぎ、安全性と有効性の両面で当初の「過剰な期待」が副作用の軽視につながり、結果的に発売後のこの薬剤の評価の混乱をもたらした。その後、腺がん患者や非喫煙者と

問合先：伊勢雄也 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学付属病院薬剤部

E-mail : yuyaise@nms.ac.jp

いった効果予測因子も徐々に明らかとなり、従来の抗がん剤と異なる「何らかの患者選択が必要」という認識から、いくつかの「個別化治療」の検討が行われ、現在に至っている。本稿ではまず、EGFRのシグナル伝達ならびに遺伝子変異について述べた後、ゲフィチニブを用いた現在の治療戦略を最新のエビデンスをもとに概説する。さらには、ゲフィチニブの主な副作用ならびにその対策についても、あわせて述べることにする。

### EGFRによるシグナル伝達 (図1)

EGFRは、HERファミリーと呼ばれる4つのレセプター分子族の一員であり、EGFR/HER1/erbB1, HER2/neu/erbB2, HER3/erbB3, HER4/erbB4の4つの分子からなっている。HERファミリーの増殖因子 (リガンド) は11種知られているが、EGFRに特異的に結合するグループ (EGF, TGF $\alpha$ , amphiregulin (AR)), EGFRとHER4に結合するグループ (betacellulin (BTC), heparin-binding EGF (HB-EGF), epiregulin), HER3, HER4に結合するグループ (neuregulin (NRG)) の3つに大別される。リガンドが細胞外ドメインに結合すると、同一分子同士でホモダイマーを形成したり、他のHERファミリー分子とヘテロダイマーを形成する。この場合、EGFRやHER4同士のホモダイマーの活性は低く、ヘテロダイマー、特にHER2とのヘテロダイマーの活性が高い。この後、細胞内ドメインのチロシンキナーゼ (TK) はお互いのチロシン残基をリン酸化して活性化される。すると、そのリン酸化部位に特異的に種々のアダプタータンパク (PLC $\gamma$ , aCBL, GRB2, SHC, p85など) が結合し、さらに下流のRAS-MAPK経路, PI3K-AKT経路, STAT経路など

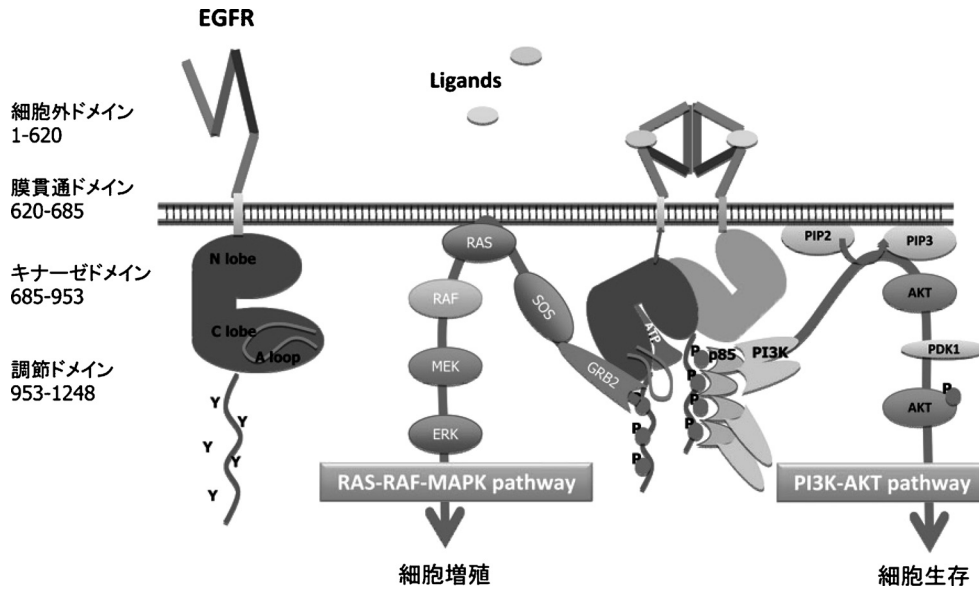


図1 EGFR 経路. EGFR は細胞膜を貫通する受容体タンパクである. チロシンキナーゼは N lobe と C lobe よりなり, 2つの lobe の間の cleft に ATP が結合する. EGFR-TKI は, この部において ATP と競合阻害する. 受容体に増殖因子 (リガンド) が結合すると, 図に示すような非対称的な二量体 (ダイマー) 形成が起こり, ATP のリンが調節ドメインのチロシン残基に移される. このリン酸化チロシンに種々のタンパクが結合していき, 次々と下流のタンパクが活性化されていく. (文献3) より引用)

に伝えられる. そして, 増殖, アポトーシスの回避, 血管新生, 転移など, がん細胞にとって重要な表現系に寄与すると考えられている<sup>1-3)</sup>. EGFR の過剰発現は肺癌を含む種々の腫瘍で高頻度に認められ, 予後にも関連するため, さまざまな薬剤の標的分子として現在注目されている.

### EGFR 遺伝子変異

臨床試験の段階から, ゲフィチニブの臨床効果は女性, 非喫煙者, 腺がん, 東洋人に高いということが知られていたが, EGFR の遺伝子変異も, 肺癌の患者としては特異なこれらの集団に頻度が高い. これまでに報告された13の研究における EGFR 遺伝子変異の頻度は, 東洋人 (32%), 非東洋人 (7%), 男性 (10%), 女性 (38%), 非喫煙者 (47%), 喫煙者 (7%), 腺がん (30%), 非腺がん (2%), など, 臨床背景に強く関連していることが知られている<sup>4)</sup>.

EGFR 遺伝子変異は細胞内のチロシンキナーゼドメインに集中しているが, 特に頻度が高いものは, エクソン19のコードン746~750を中心とする部位の欠損変異 (48%) とエクソン21のコードン858においてロイシンからアルギニンに変化する (L858R) 点突然変異 (43%) で, この2つで90%以上を占める<sup>4)</sup>. しかし, この欠損変異には, 欠損アミノ酸の個数やアミノ酸置換を伴うものなど, 多くのバリエーションが少なくとも20種類以上あること

が知られている<sup>5)</sup>.

### EGFR 遺伝子変異とゲフィチニブ感受性

EGFR 遺伝子変異と奏効に関連する1,335例の報告では, EGFR に変異を有する肺癌526例中の377例 (72%) にTKIが奏効する一方, 変異がない肺癌809例では80例 (10%) に奏効するにすぎない<sup>6)</sup>. また, EGFR 変異を有する症例で, ゲフィチニブ服用後の生存期間が有意に延長しているとするものが多い<sup>7, 8)</sup>. 近年, 日本で行われた EGFR 遺伝子変異陽性患者に対する7つの前向き解析の統合解析 (I-CAMP) でも, 全体での奏効率は74.6%であった<sup>9)</sup>. 加えて, 後述するIPASS試験<sup>10)</sup>でも, 変異陽性および陰性例での奏効率はそれぞれ71.2%, 1.1%であった. 変異の種類によっても, EGFR-TKIの有効性が異なる. エクソン19の欠損変異の奏効率が81%であるのに対して, L858Rは71%であり, コドン719の点突然変異 (G719X) は56%である. エクソン20の挿入変異を有する症例では奏効例がない<sup>4)</sup>.

臨床上的問題として, ゲフィチニブで初期には奏効したほとんどすべての症例が, 後には抵抗性となることがある. このような症例の約半数にもととの欠失やL858Rなどの感受性をあげている遺伝子変異に加えて, コドン790のスレオニンからメチオニンへの変異 (T790M) が二次的に加わっている<sup>11)</sup>. 近年, T790M単独でもマウスに肺癌を生じさせることが明らかとなっており<sup>12)</sup>, 耐性

のみでなく、がん遺伝子としての機能も担っていることが示されている。

### ゲフィチニブによる非小細胞肺がんの個別化治療

前述したように、EGFR-TKIはすべての肺がん患者に同様に効果のある薬剤ではないため、患者選択を行った臨床試験の必要がある。その決定的な試験となったのが、アジア人、非～軽喫煙者、腺がんを対象としたファーストライン治療のゲフィチニブと標準化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル群；CP群）の無作為化第Ⅲ相試験（IPASS）であった<sup>10</sup>。この研究により、EGFR遺伝子変異陽性の患者でのゲフィチニブの progression-free survival (PFS) における優越性が証明された（ハザード（HR）比；0.48, 95%信頼区間（95% CI）；0.36～0.64）。逆にEGFR遺伝子変異陰性の患者では、CP群のPFSが有意に良好であることが示された。サブセット解析でもまた、非喫煙者でもEGFR遺伝子変異を有していない場合、ゲフィチニブ群がCP群よりPFSが明らかに短く、EGFR-TKIの患者選択マーカーとしては、喫煙歴よりEGFR遺伝子変異のほうが明らかに重要であることが示唆された。ゲフィチニブの非小細胞がんに対するファーストライン治療の第Ⅱ相試験の統合解析（I-CAMP）<sup>9</sup>でもまた、EGFR遺伝子変異陽性の患者の奏効率は76.4%、PFSは9.7カ月、生存期間中央値は24.3カ月ときわめて良好なものであった。

しかし、IPASSの遺伝子変異陽性例におけるゲフィチニブの有用性は、あくまでも事後解析にすぎず、I-CAMPもまた第Ⅱ相試験の統合解析であるため、真にその有用性を検証するには前向き第Ⅲ相試験の結果が必要であった。そのため日本では、EGFR遺伝子変異陽性例のみを対象として、ゲフィチニブと標準的プラチナ併用療法（カルボプラチン＋パクリタキセル療法およびドセタキセル＋シスプラチン療法）とを比較する、2つの第Ⅲ相試験（NEJ002<sup>13</sup>、WJTOG3405<sup>14</sup>）が2006年から相次いで実施された（表1）。NEJ002では、ゲフィチニブ群とCP群の比較試験が行われ、PFSはゲフィチニブ群が10.8カ月、CP群が5.4カ月とゲフィチニブ群で有意に延長して

いた（HR比；0.30, 95% CI；0.22～0.41）。WJTOG3405では、ゲフィチニブ群とドセタキセル＋シスプラチン群（DC群）の比較試験が行われ、NEJ002の結果と同様、PFSはゲフィチニブ群が9.2カ月、DC群が6.3カ月とゲフィチニブ群で有意に延長していた（HR比；0.489, 95% CI；0.336～0.710）。なお、両試験ともに、EGFR遺伝子変異の種類（エクソン19欠損変異 or エクソン21 L858R点突然変異）はPFSに有意な影響を与えなかった。このため、標準的プラチナ併用療法よりも骨髄抑制や消化管障害、神経障害などの副作用が明らかに少なく、頻回の入院や通院も必要ない点から、EGFR遺伝子変異の結果しだいでは、ファーストラインにゲフィチニブを用いるほうが quality of life (QOL) 的にも有用であると考えられる<sup>15, 16</sup>。この見解は、身体的項目（食欲不振、便秘、疼痛および呼吸困難）と生活面に関連した項目（日常生活機能、社会的機能ならびに主観的QOL）において、ゲフィチニブ治療群はCP群と比較して有意に高いというNEJ002試験のQOL解析結果に裏づけされている<sup>17</sup>。これらの研究結果を踏まえ、日本肺癌学会は、進行非小細胞肺がんの治療について、治療前に遺伝子変異の有無を確認し、変異陽性であれば初回治療からゲフィチニブの投与を検討するよう、ガイドラインを改訂することを決定した。また、これを受け添付文書にも「本剤を投与する際は日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン等の最新の情報を参考に行うこと」と明記された。

ゲフィチニブと同じEGFR-TKIであるエルロチニブでは、EGFR遺伝子変異陰性の患者、喫煙者、肺がん以外の組織型でも、プラセボと比較して有用であることが示されている。現在、EGFR遺伝子変異の結果に基づいた前向きな臨床試験が活発に行われており、まもなくゲフィチニブとの差異など、どのように使用すべきか明らかになってくるものと思われる。

### ゲフィチニブの副作用対策

前述したように、ゲフィチニブはプラチナ併用療法よりも骨髄抑制や消化管障害などの副作用が明らかに少ないため、通院治療が可能な薬剤であるが、皮疹・ご瘡やアミノ

表1 EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺がんを対象とした初回治療のゲフィチニブと化学療法の無作為化比較試験の成績（文献13, 14）より引用

試験名	治療	症例数	奏効率 (%)	PFS 中央値	HR (95% CI)
NEJ002	ゲフィチニブ	114	73.7	10.8 カ月	0.30 (0.22～0.41)
	CP	114	30.7	5.4 カ月	
WJTOG3405	ゲフィチニブ	86	62.1	9.2 カ月	0.489 (0.336～0.710)
	DC	86	32.2	6.3 カ月	

CP:カルボプラチン＋パクリタキセル, DC:ドセタキセル＋シスプラチン, PFS:無増悪生存期間, HR:ハザード比, OS:全生存期間。

トランスフェラーゼの上昇は高頻度に認められる。また、頻度は少ないが、致死的な間質性肺炎も認められるため、患者の状態を注意深くモニター、ならびにその対処方法を熟知しておく必要がある。

### 1. 間質性肺炎

ゲフィチニブの副作用の発現頻度および危険因子を明らかにすることを目的として、2003年に、「イレッサ<sup>®</sup>錠250プロスペクティブ調査（特別調査）」が実施された<sup>18)</sup>。その結果、本剤の急性肺障害・間質性肺炎の発現率は5.81%（193例/3,382例）であった。また、急性肺障害・間質性肺炎の発現症例中の死亡割合は38.6%であった。さらに工藤ら<sup>19)</sup>は、非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与および非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスクおよび危険因子の検討（コホート内ケースコントロールスタディ）を行っており、ゲフィチニブによる発症リスクは化学療法群の約3.23倍、また喫煙歴、既存の間質性肺炎、非小細胞肺癌の初回診断から急性肺障害・間質性肺炎発症までの期間が6カ月以内であること、performance status不良、正常肺占有率が低いこと、年齢、心血管系の合併症を有していることが危険因子として特定されたことを報告している。なお、上記NEJ002試験でも3例<sup>13)</sup>、WJTOG3405試験でも2例<sup>14)</sup>のGrade 3/4の肺臓炎が認められ、それぞれの試験で1例ずつ、合計2例が間質性肺炎で死亡しており、頻度は少ないものの、発症すると死亡に至る例が多いため注意深くモニターする必要がある。発症時期に関しては、投与開始後4週までの投与早期の発現例が多いことが報告されているが<sup>19)</sup>、それ以降も継続して発現例が確認されている。また、発症時期と予後との関連では早期発現例に死亡例が多い。そのため、特

に投与開始後1カ月間は息切れ、呼吸困難、咳、発熱などの風邪様症状を注意深くモニターし、そのような場合は速やかに医療機関を受診するよう、患者に情報提供する必要がある<sup>20-22)</sup>。

### 2. 肝臓障害

ゲフィチニブ服用中にALT、ASTの上昇が報告されており、定期的な肝機能検査の実施が推奨されている<sup>21-23)</sup>。NEJ002<sup>13)</sup>やWJTOG3405<sup>14)</sup>試験でも、25%程度の患者でGrade 3/4のトランスアミナーゼ上昇が認められている。現在まで本剤による重篤な肝障害あるいは劇症肝炎は報告されておらず、しばしば一過性であるが、休薬を必要とするまで肝機能が増悪したケースも報告されているため、薬剤の必要性を考慮しながら注意深く経過を観察する必要がある<sup>23)</sup>。

### 3. 皮膚障害

皮膚障害は、ゲフィチニブ投与により発現する副作用の中で最も頻度が高い<sup>21, 22, 24, 25)</sup>。しかし、この皮膚障害の多くは軽度なものであり、対処療法（図2）により本剤の投与は継続可能な場合が多い<sup>24)</sup>。しかし、（ゲフィチニブとの関連性が明確ではないものの）中毒性表皮壊死症および多形紅斑が各1例ずつ報告されている<sup>21)</sup>。このため、本剤投与中は、発熱や紅斑、皮膚灼熱感、疼痛、水疱、びらんなどを注意深く観察する必要がある。

### ゲフィチニブの薬物動態の個人差

欧米人固形がん患者に225 mgのゲフィチニブを1日1回反復投与したところ、最高血中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）で1～5時間、薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC）0～24で1,643～10,757 ng/h/mlの範囲で個体差が認められ

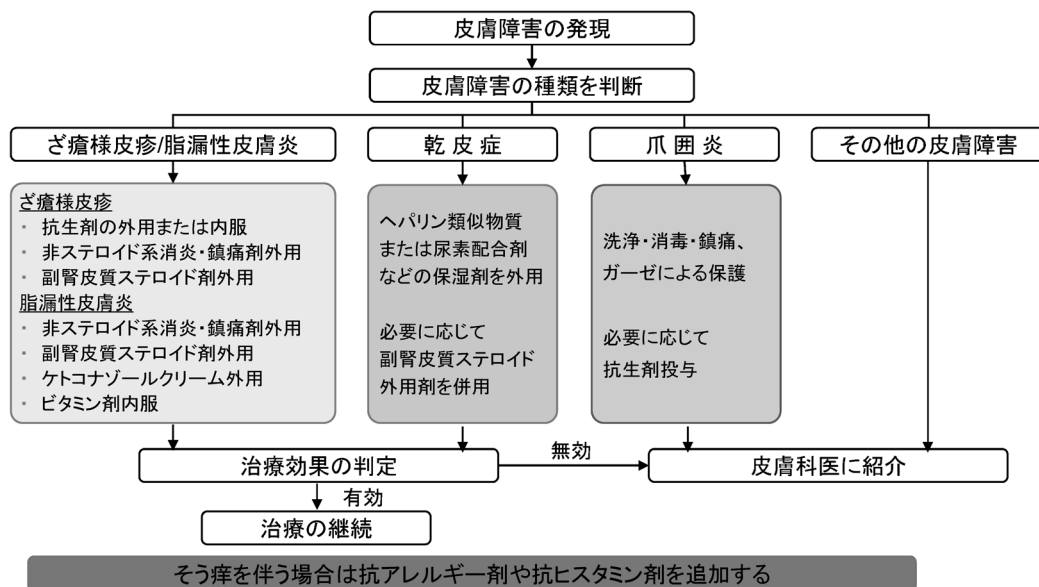


図2 ゲフィチニブによる皮膚障害の治療方針（文献24）より引用

た。また、同様に1日1回28日間反復経口投与したときの定常状態時におけるトラフ血漿中ゲフィチニブ濃度 ( $C_{ss}$  min) は、5.9～10.1倍個体間変動があったことが報告されている。これらは、反復投与に伴いクリアランスに変化が生じたというより、クリアランスおよびバイオアベイラビリティの両方あるいは一方に、個体内変動があるためと考えられた<sup>26)</sup>。

### おわりに

ゲフィチニブは、病院・診療所薬局だけでなく、保険薬局でも調剤される機会が多い薬剤である。そのため、その副作用モニターは薬剤師として非常に重要な役割のひとつとなると考える。しかし、単にゲフィチニブの副作用を熟知するだけでなく、EGFRによるシグナル伝達やゲフィチニブの作用部位、最新の治療戦略を熟知することで、一歩踏み込んだ医療を患者に提供することができるのではないだろうか。本稿が、がん/緩和の分野においてご活躍されている方々の診療および診療支援の一助となることを願ってやまない。

### 文 献

- Hynes NE and Lane HA. ERBB receptors and cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 341-354.
- Yarden Y and Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2001; 2: 127-137.
- 日本肺癌学会 EGFR 解説作成委員. 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の解説第 1.7 版. 2010 年 9 月 1 日 アクセス [http://www.haigan.gr.jp/modules/bulletin/index.php?page=article&storyid=14]
- Mitsudomi T and Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinations of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007; 98: 1817-1824.
- Tanaka T, Nagai Y, Miyazawa H, et al. Reliability of the peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations integrated into the clinical practice for non-small cell lung cancers. *Cancer Sci.* 2007; 98: 246-252.
- Mitsudomi T, Kosaka T, and Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2006; 11: 190-198.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2513-2520.
- Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6829-6837.
- Morita S, Hirashima T, Hagiwara K, et al. Gefitinib combined survival analysis of the mutation positives from the prospective phase II trials (I-CAMP). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: abstr8101.
- Mok T, Wu YL, Thongprassert S, et al. Phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer (ESMO 2008, LBA2). *Ann. Oncol.* 2008; 19 (Suppl 8): viii 1.
- Toyooka S, Kiura K, and Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *New Engl. J. Med.* 2005; 352 : 2136.
- Regales L, Balak MN, Gong Y, et al. Development of new mouse lung tumor models expressing EGFR T790M mutations associated with clinical resistance to kinase inhibitors. *PLoS ONE* 2007; 2: e810.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New Engl. J. Med.* 2010; 362: 2380-2388.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WTOG3405): An open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121-128.
- 福岡正博. 肺癌の分子標的薬と個別化治療への新展開. *最新医* 2010; 65: 7-14.
- 井上 彰. EGFR-TKI による非小細胞肺癌の個別化治療. *最新医* 2010; 65: 20-27.
- Yoshizawa H, Inoue A, Kobayashi K, et al. QOL analysis from NEJ002 study comparing gefitinib to chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *ESMO* 2010, PD364.
- ゲフィチニブ (イレッサ錠<sup>®</sup>) の急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) に関する専門家委員会最終報告 (2003. 3. 26), アストラゼネカ社.
- Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: A cohort and nested case-control study. *Am. J. Resp. Crit. Care* 2008; 177: 1348-1357.
- 吉村明修. ゲフィチニブ (イレッサ錠<sup>®</sup>) による急性肺障害・間質性肺炎. *Med. Sci. Digest* 2005; 31: 9-11.
- 飯塚早智子, 高根 浩, 家入一郎, 他. ゲフィチニブ. *薬局* 2005; 56: 94-97.
- 中川和彦. 分子標的薬 gefitinib の使い方. *内科* 2005; 95: 85-91.
- 良元章浩, 笠原寿郎, 木村英晴, 他. ゲフィチニブによる一過性肝障害. *日呼吸会誌* 2004; 42: 56-61.
- イレッサ錠<sup>®</sup>皮膚障害管理について—適正使用のために— (2005.7), アストラゼネカ社.
- 山崎直也. EGFR 系阻害剤の皮膚病変. *医学のあゆみ* 2008; 225: 51-55.
- アストラゼネカ社内部資料.

## Review of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Gefitinib

Yuya ISE<sup>\*1,\*2</sup>, Minoru NARITA<sup>\*2</sup>, Tsutomu SUZUKI<sup>\*2</sup>, Hiroki MIYATA<sup>\*1</sup>,  
Shirou KATAYAMA<sup>\*1</sup>, and Akihiko GEMMA<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmaceutical Services, Nippon Medical School Hospital,  
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical  
Sciences,  
2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Infectious Diseases  
and Oncology, Nippon Medical School,  
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

**Abstract:** We discuss the mechanism of action, current treatment strategies and potential adverse effects of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase inhibitor (EGFR-TKI) Gefitinib based on the latest evidence.

**Key words:** Gefitinib, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), activating mutations, individual therapy