

肺癌の内科的療法

広島市立広島市民病院 呼吸器内科
稲田順也

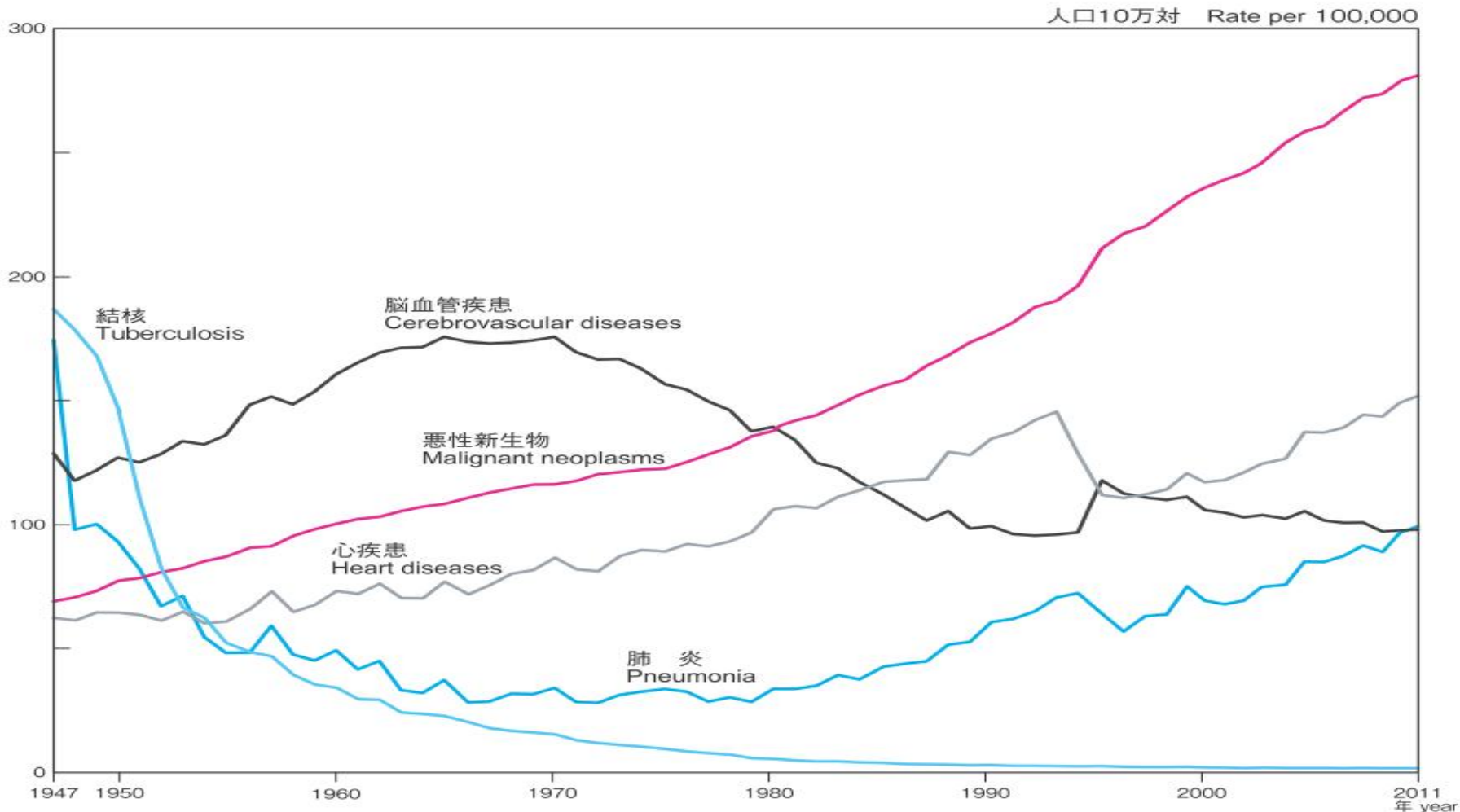
本日の内容

1. 肺癌の疫学
2. 肺癌（非小細胞肺癌）の内科的
治療の進歩

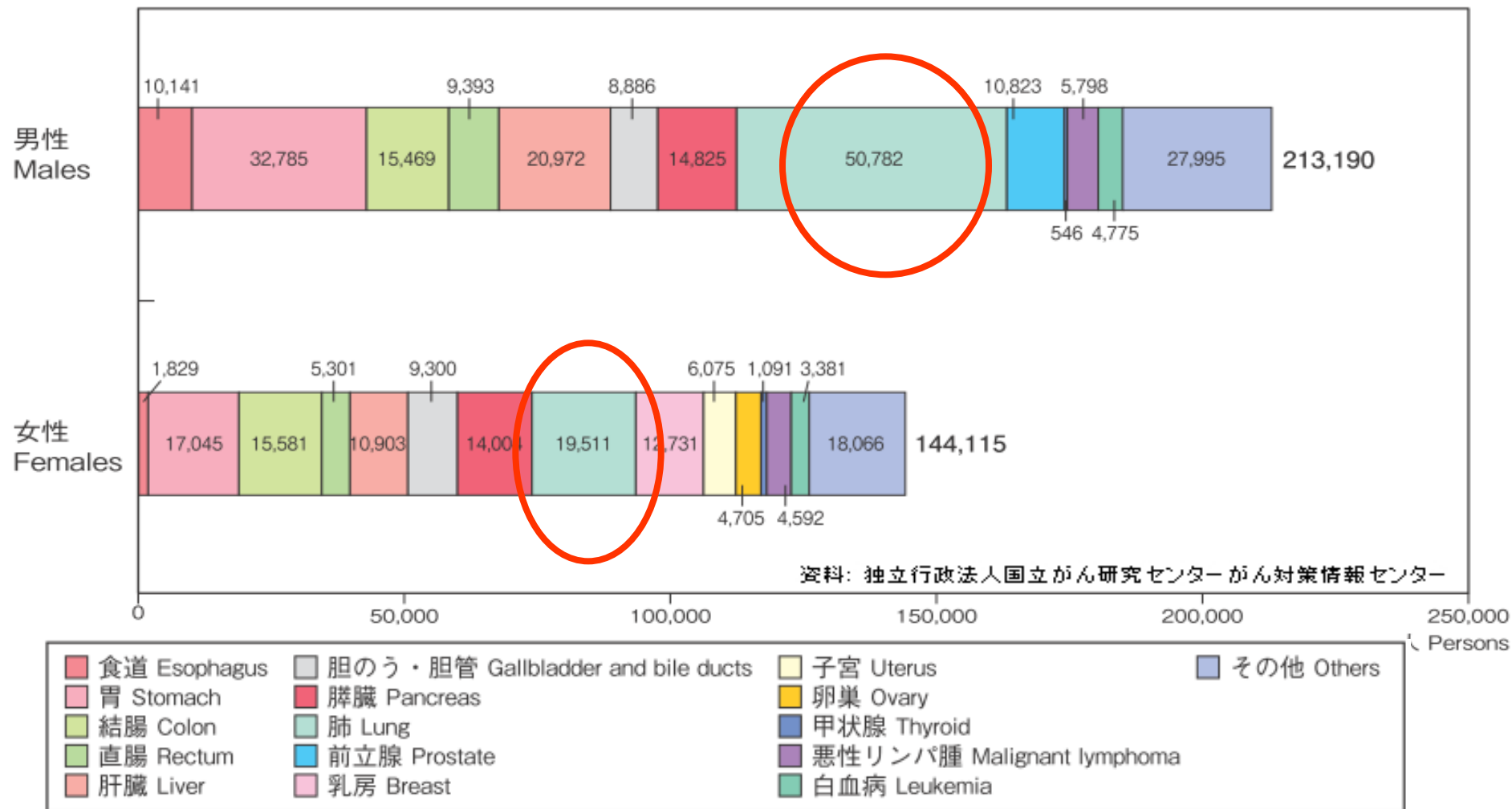
1. 肺癌の疫学

がんの脅威

がんによる死亡者数は増加を続けており、2011年度には年間35万人を超えている。



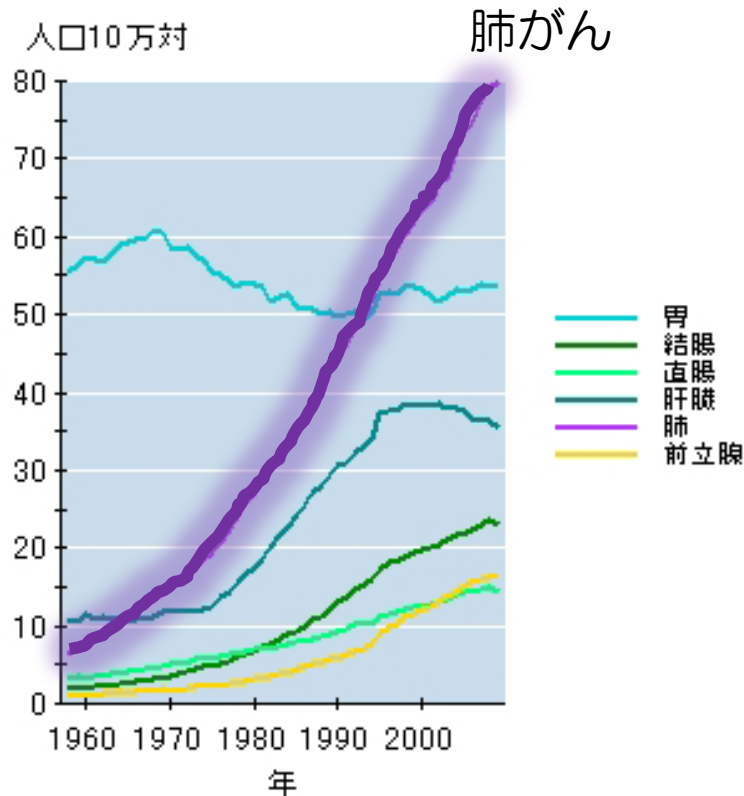
悪性腫瘍臓器別死亡数 2011年度



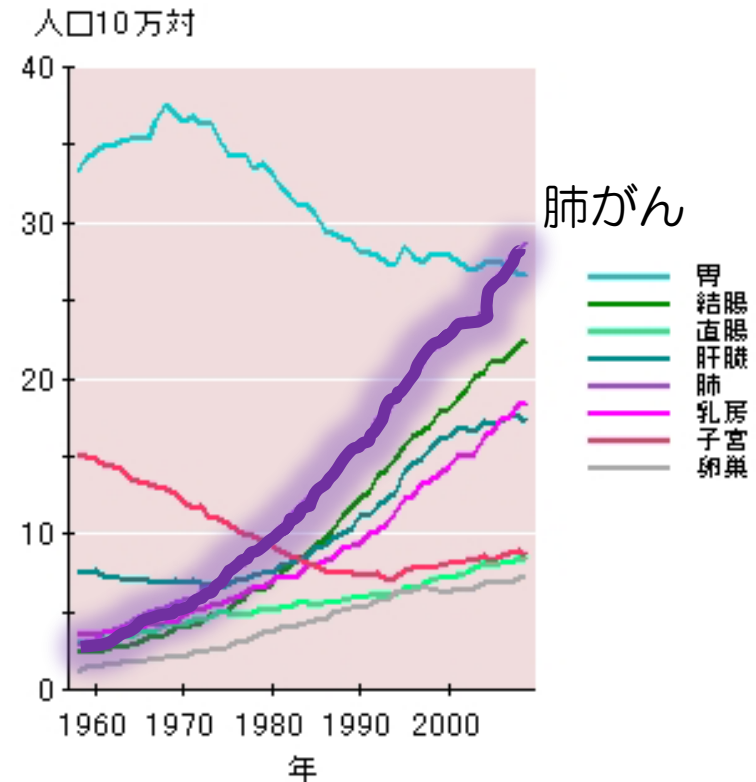
肺癌での死亡数は増加しており、肺癌での死亡数は年間約69000人に達している

部位別のがん粗死亡率

部位別がん粗死亡率の推移
(主要部位)
[男 1958年～2009年]



部位別がん粗死亡率の推移
(主要部位)
[女 1958年～2009年]



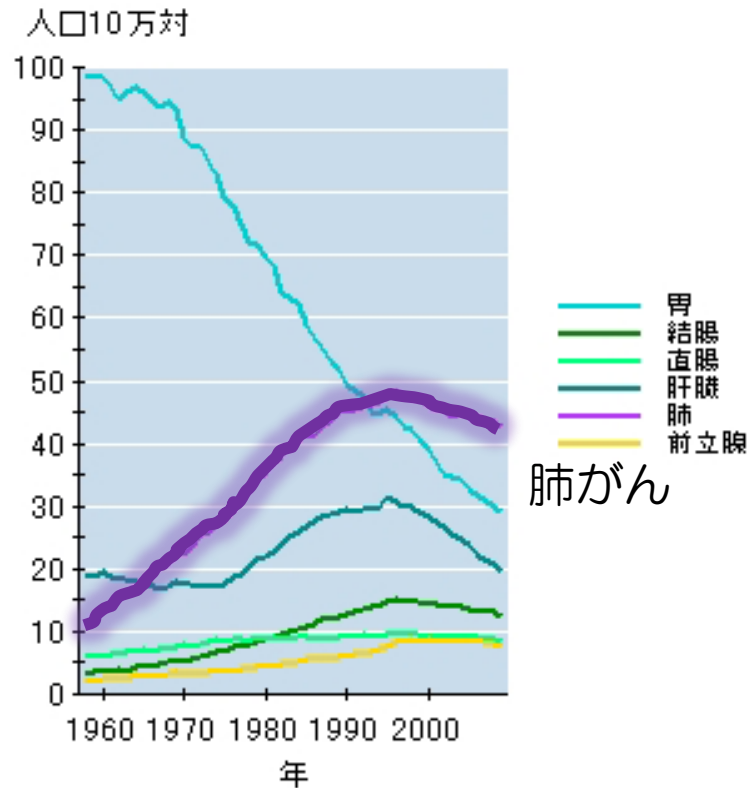
資料: 独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター

年齢調整を行わない人口10万人あたりの死亡率は肺癌を含めほとんどの癌で著明に増加傾向にある

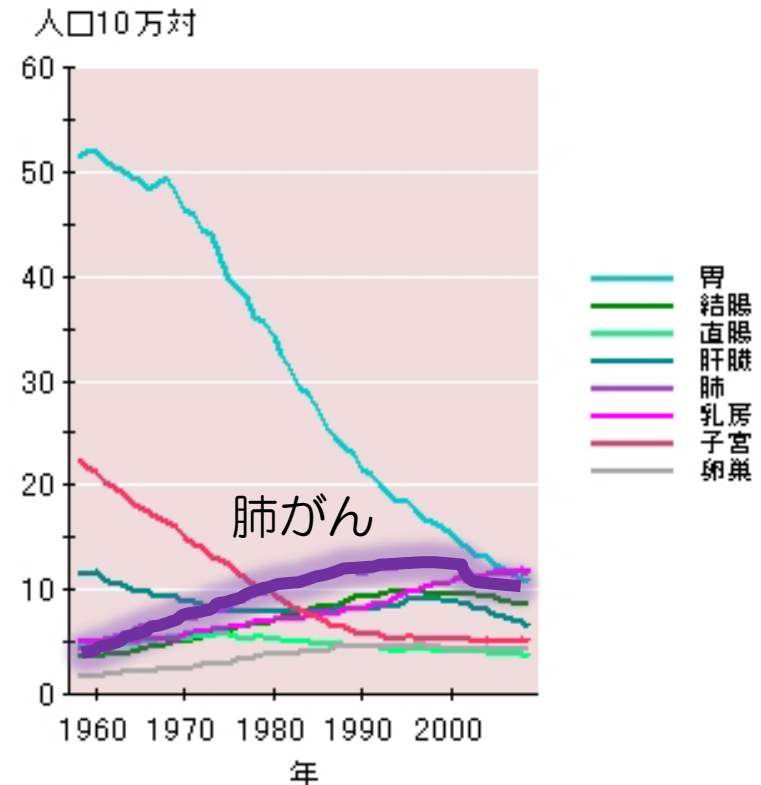
肺癌死亡数は年々増加している
ということは、肺癌治療はあまり
進歩していないのではない
か？

部位別のがん年齢調整死亡率の推移

部位別がん年齢調整死亡率の推移
(主要部位)
[男 1958年～2009年]



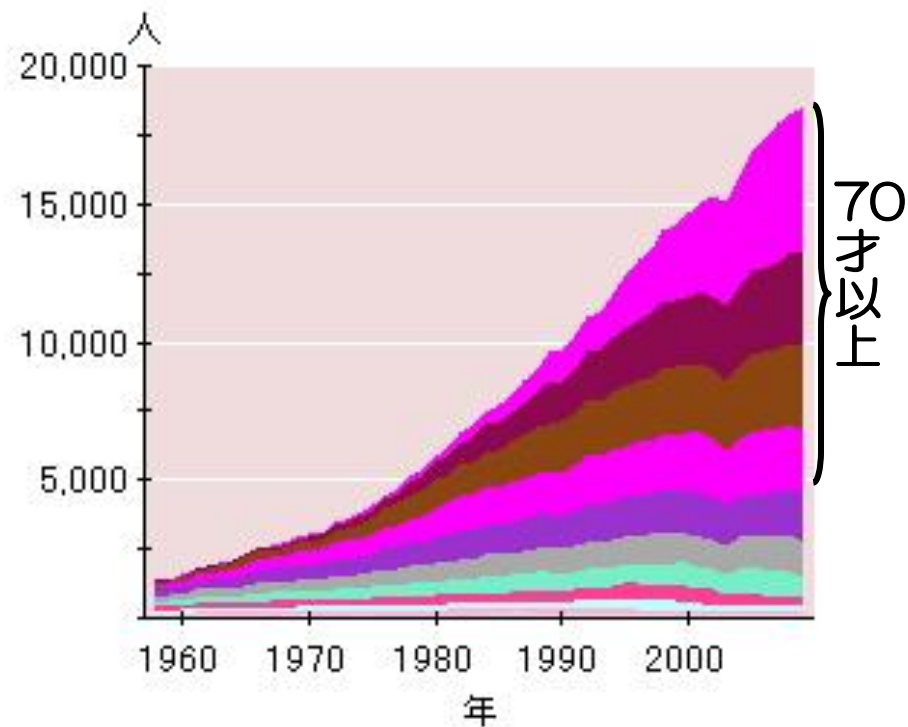
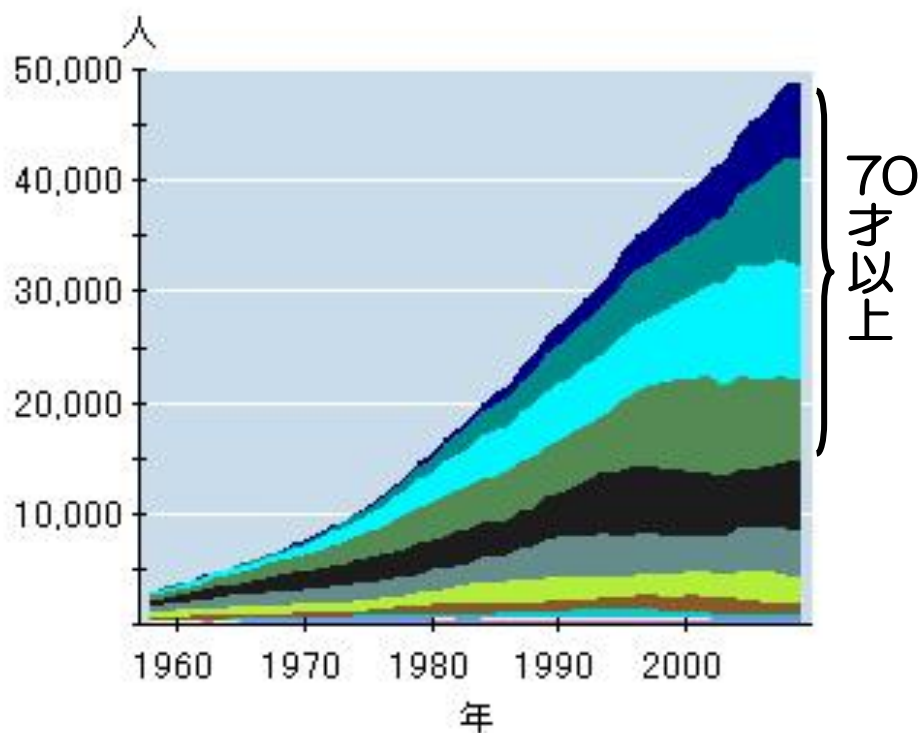
部位別がん年齢調整死亡率の推移
(主要部位)
[女 1958年～2009年]



資料: 独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター

昭和60年の人口モデルで年齢調整を行った人口10万人あたりの死亡率は肺癌を含めほとんどの癌で現在減少傾向にある

肺癌死亡数推移(1958~2009)



資料: 独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター

高齢者の肺癌患者が著明に増加してきている

年齢調整をおこなった死亡率は改善が得られてきており、肺癌死亡数の増加は高齢者が増加していることが大きな要因となっている

肺癌死亡数は年々増加しているということは、肺癌治療はあまり進歩していないのではないか？



2. 肺癌（非小細胞肺癌）の 内科的治療の進歩

非小細胞肺癌の治療

Stage I, II

手術

Ib, II, III期の場合
術後化学療法

Stage IIIA

多発縦隔リンパ節転移・切除不能

Stage IIIB

放射線療法・化学療法同時併用

Stage IV

化学療法

緩和的治療 (best supportive care)

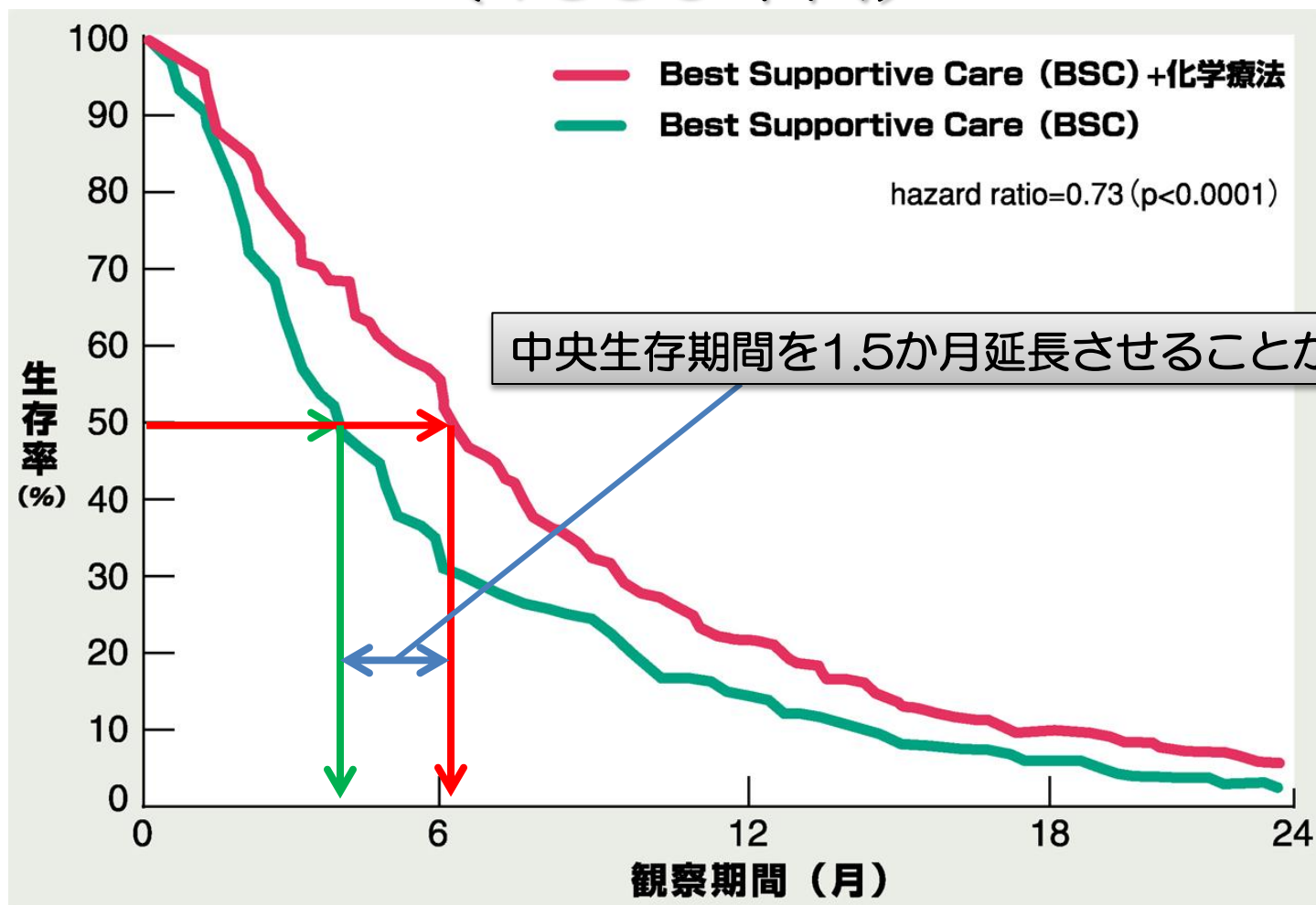
Ⅳ期非小細胞肺癌の治療

化学療法はどれだけのメリットがあるのか？

治療の選択

- Evidence-Based Medicine (EBM) の実践が望ましい
- EBMとは「科学的根拠に基づいた医療」のこと

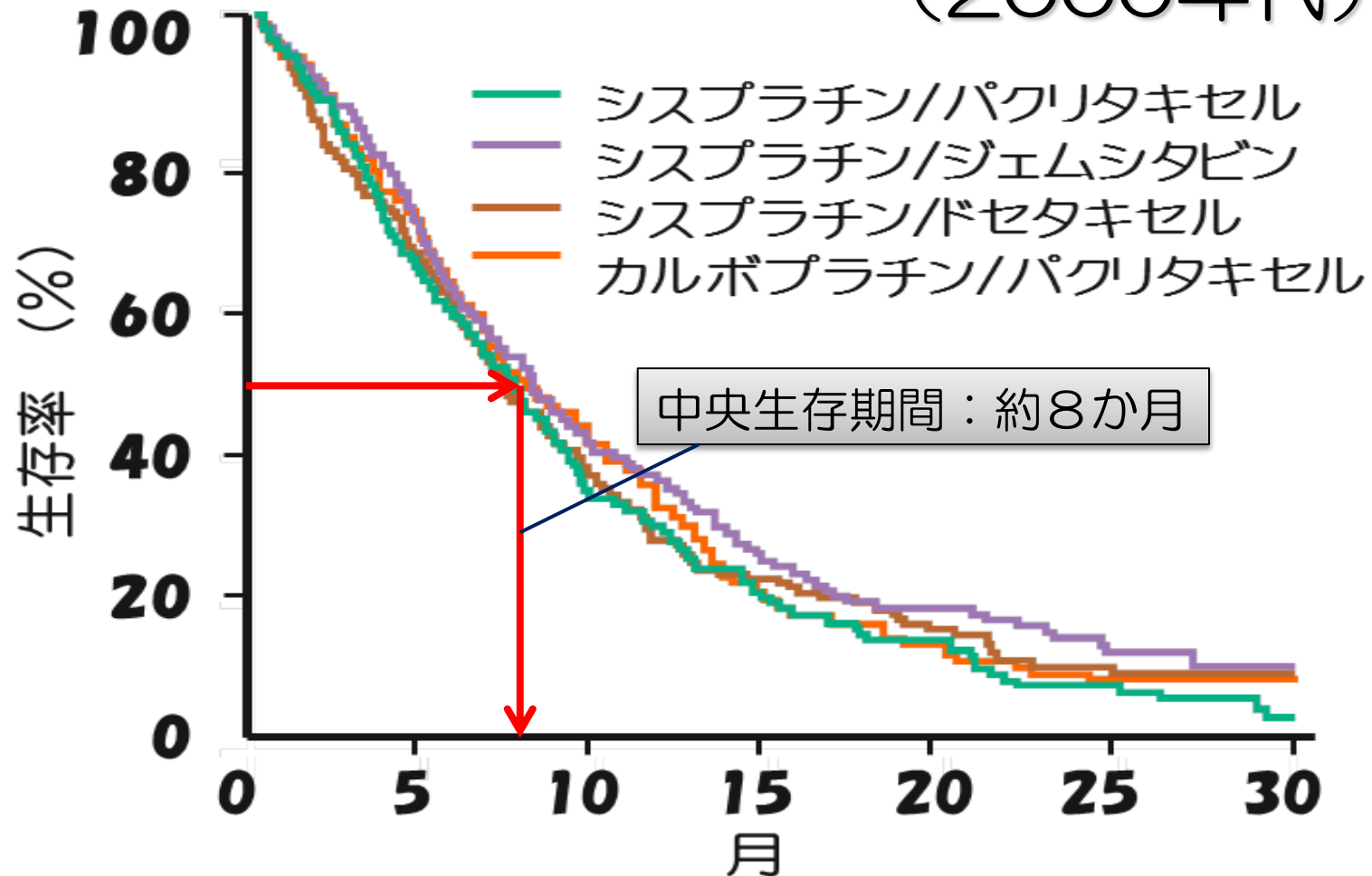
Ⅳ期非小細胞肺癌に対する化学療法 (1990年代)



(BMJ, 1995)

シスプラチンを含む化学療法は優位に生存期間を延長させる

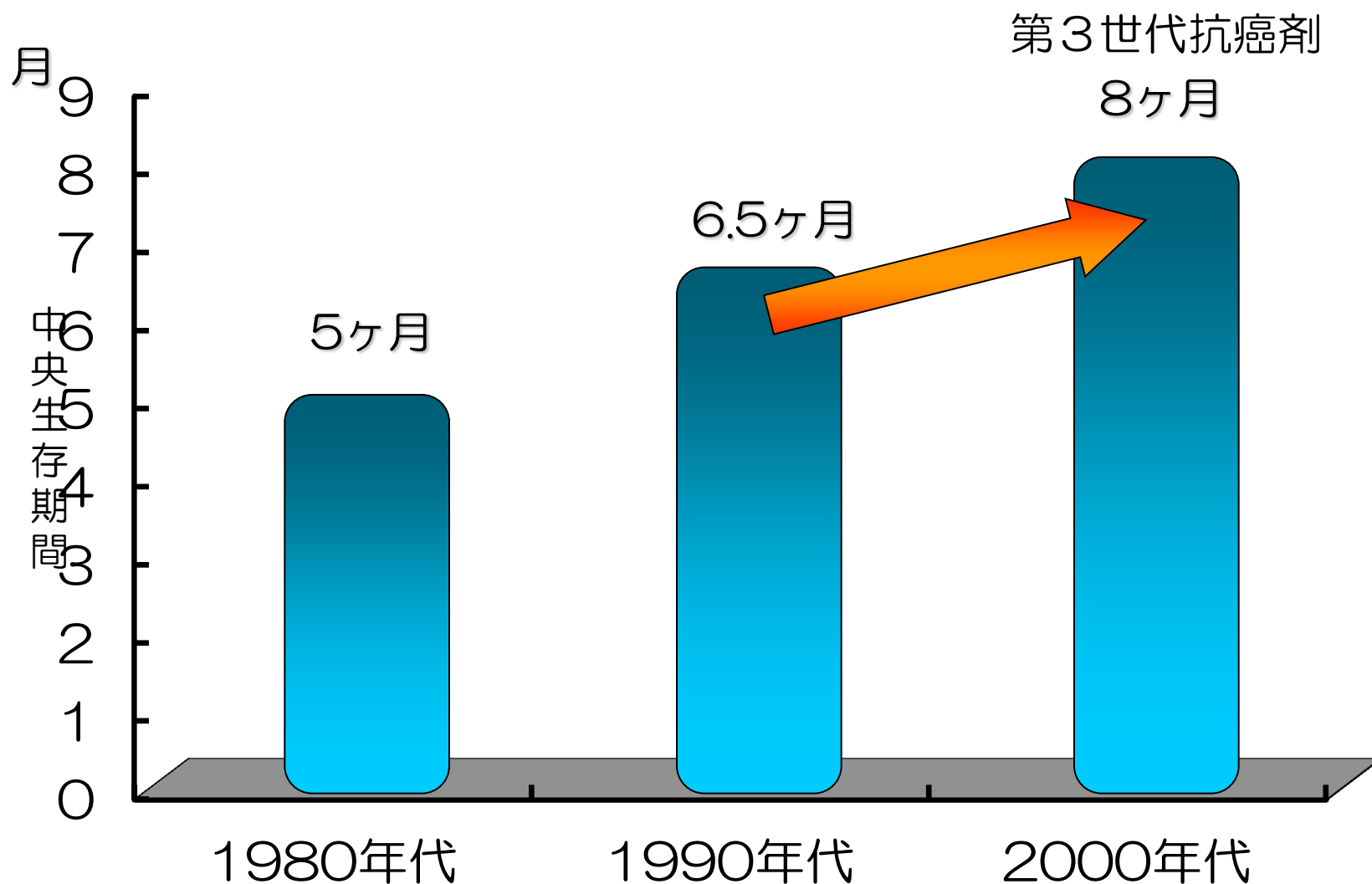
プラチナ製剤＋第三世代抗癌剤の比較試験 (2000年代)



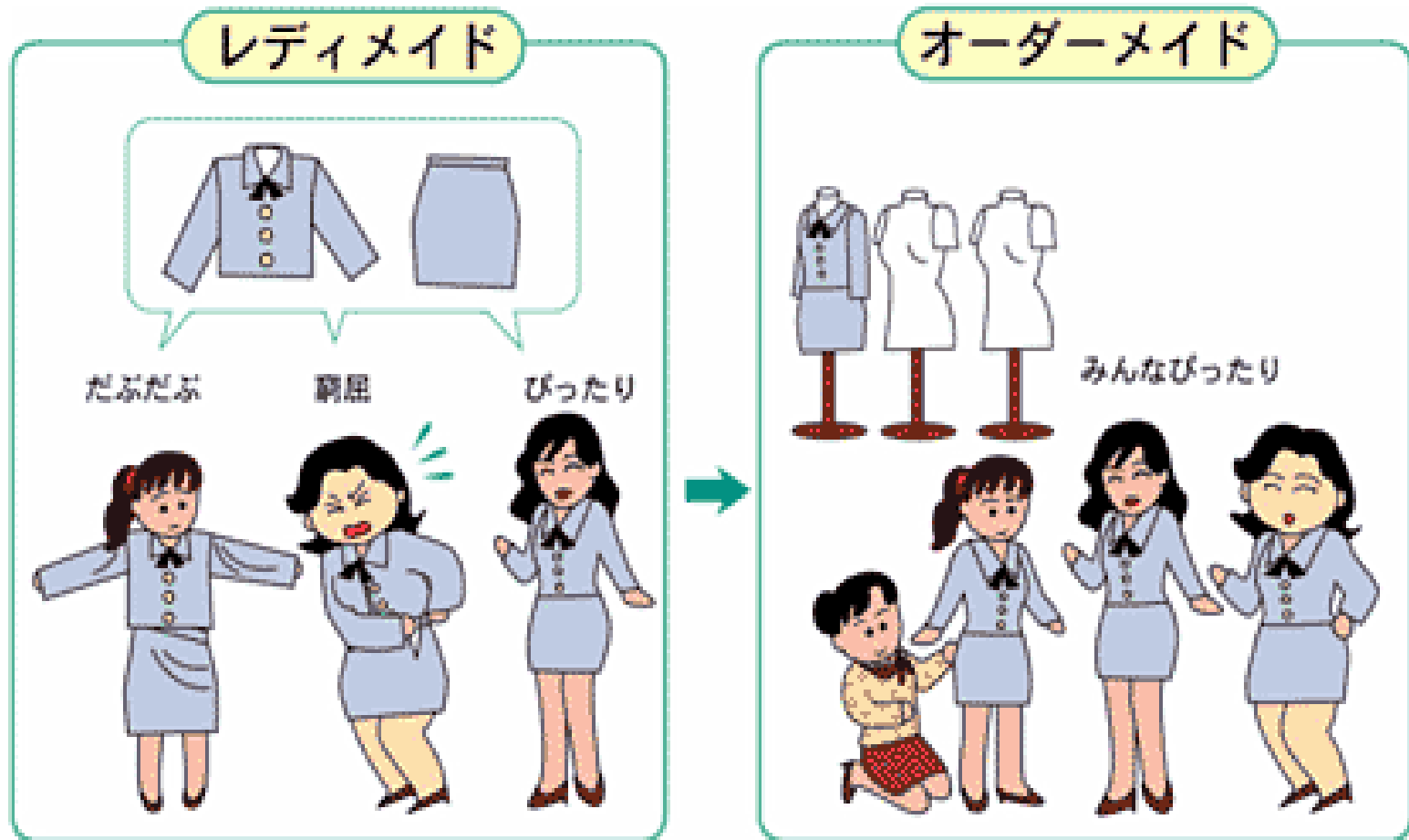
(Schiller et al, N Engl J Med, 2002)

中央生存期間は約8か月であり、併用抗癌剤の薬剤による効果の違いはほとんど認めなかった

I-V期非小細胞肺癌の生命予後の変化



21世紀は個別化医療の時代



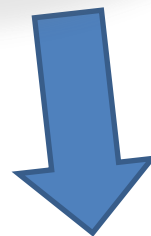
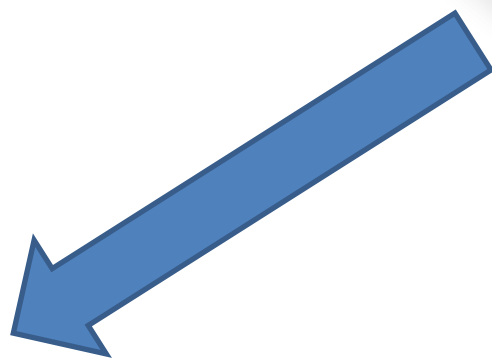
個々の肺癌の性質・特徴に応じて治療選択をおこなっていくことが重要となってきた

肺癌



小細胞癌

非小細胞癌



扁平上皮癌



非扁平上皮癌
(ほとんど腺癌)

アリムタ

アバスチン

Ⅳ期非小細胞肺癌に対する化学療法を選択

- ・ 非扁平上皮癌であれば、アリムタの効果
効果が期待できる
- ・ 非扁平上皮癌であれば、アバスチンの
効果が期待できる

アリムタ（ペメトレキセド）

分子構造のよく似た葉酸の代謝を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤（葉酸代謝拮抗剤）。

プリンおよびピリミジンの合成に使用される3つの酵素（TS, DHFR, GARFT）を阻害することにより作用する。

2007.1 悪性胸膜中皮腫に適応承認

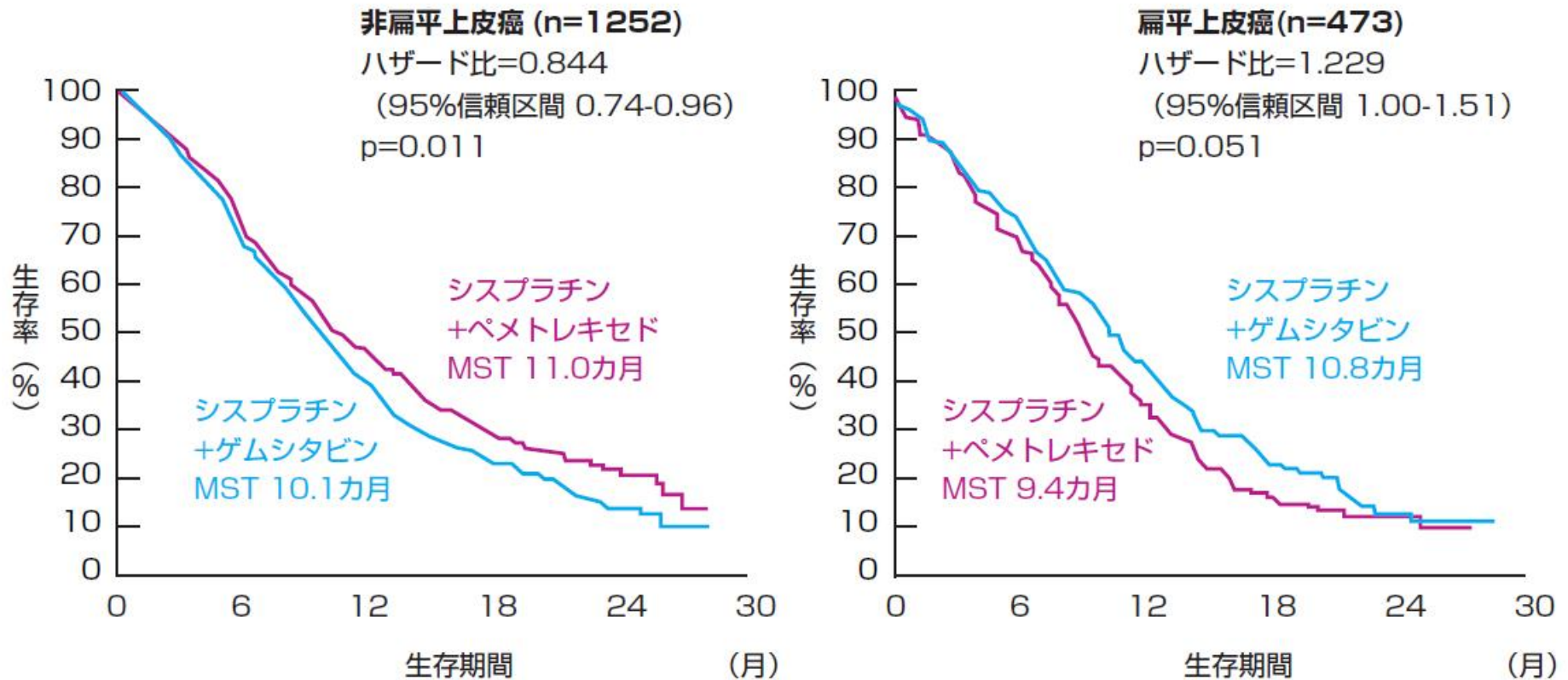
2009.5 切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応追加



アリムタ注射用 500 mg 1バイアルで
180,225円

非扁平上皮癌であればアリムタ（ペメトレキセド）の効果期待できる

JMDB試験 組織型別の生存期間中央値(MST)



Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008

アバスチン（ベバシズマブ）

血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するモノクローナル抗体である。VEGFの働きを阻害し、血管新生をおさえることにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤。

分子標的治療薬の一つである。

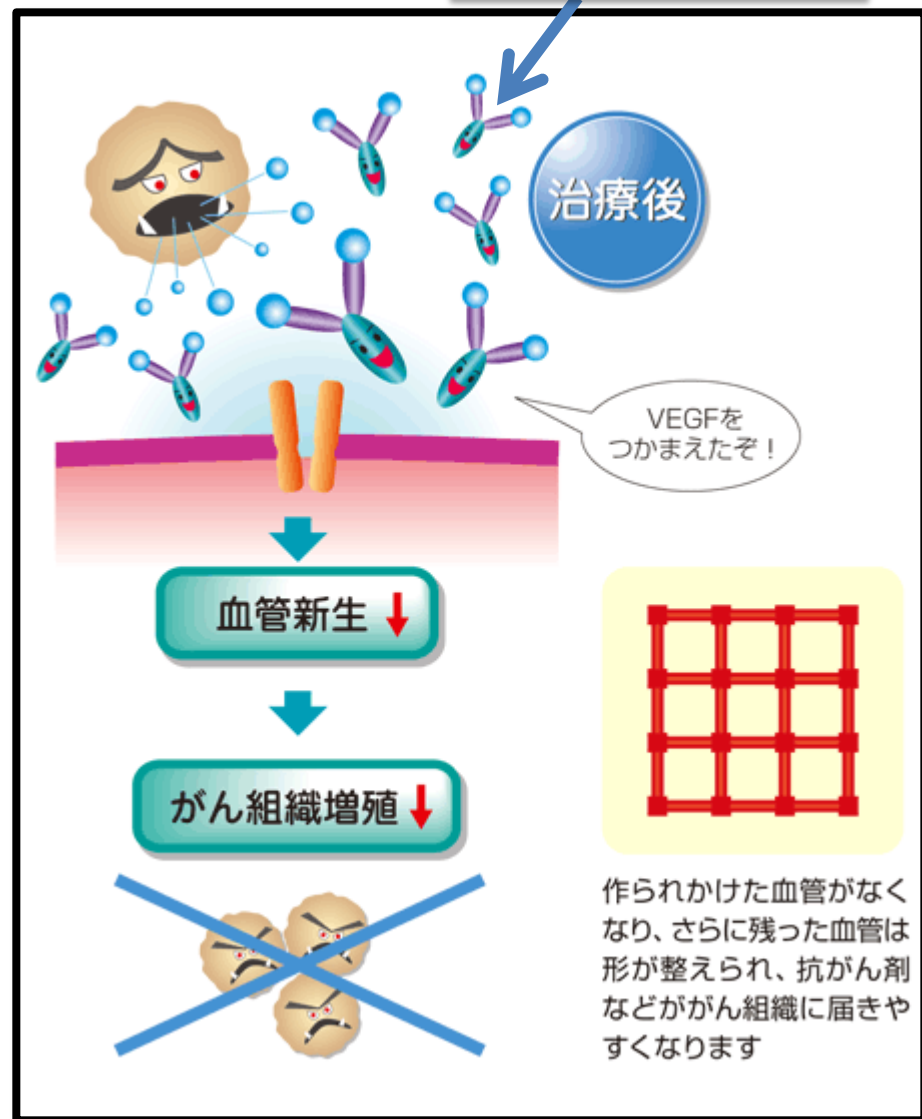
2009.11 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応追加



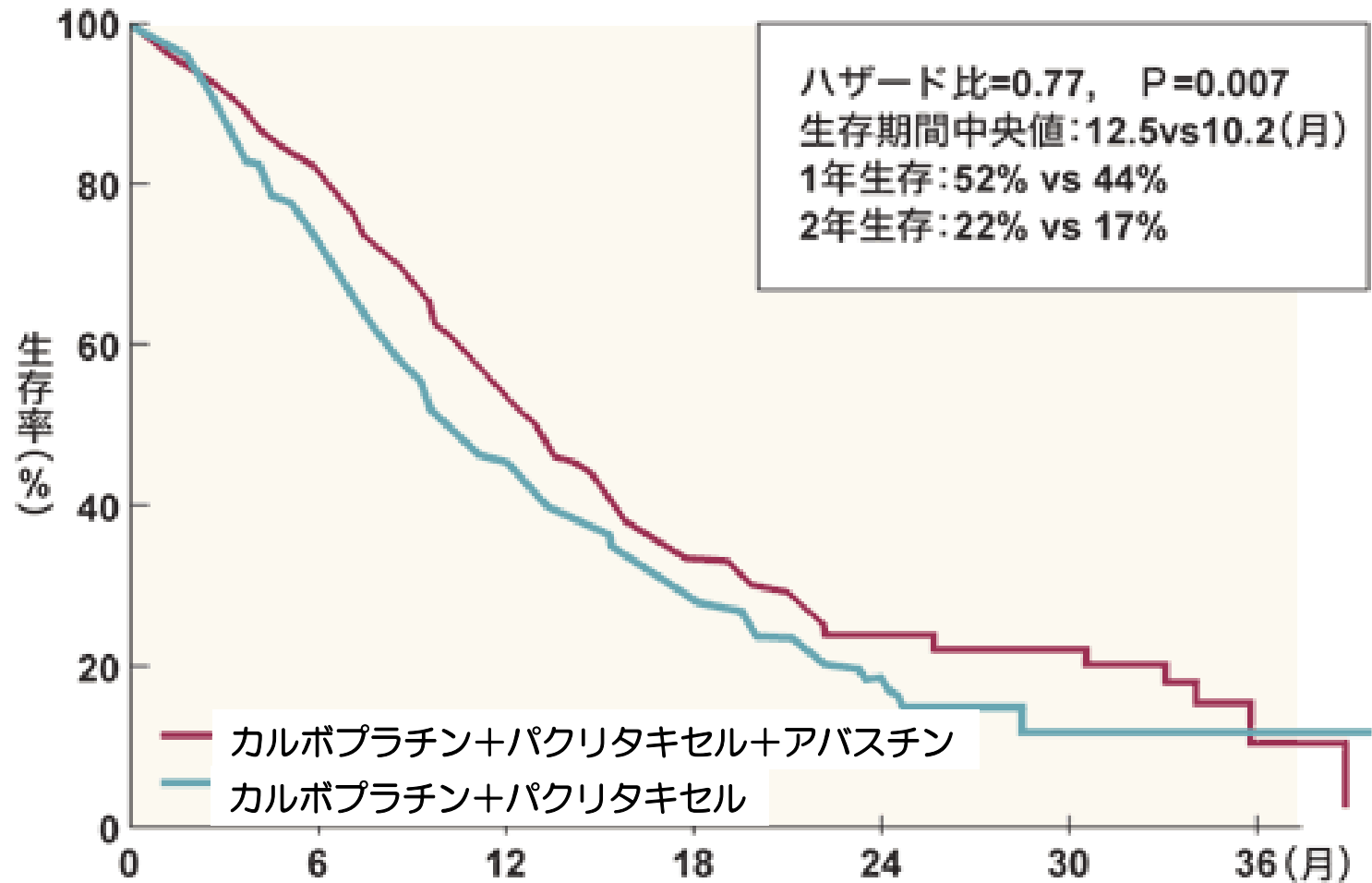
※禁忌：喀血の既往,

アバスチン注射用 400 mg 1バイアルで
173,511円

アバスチン

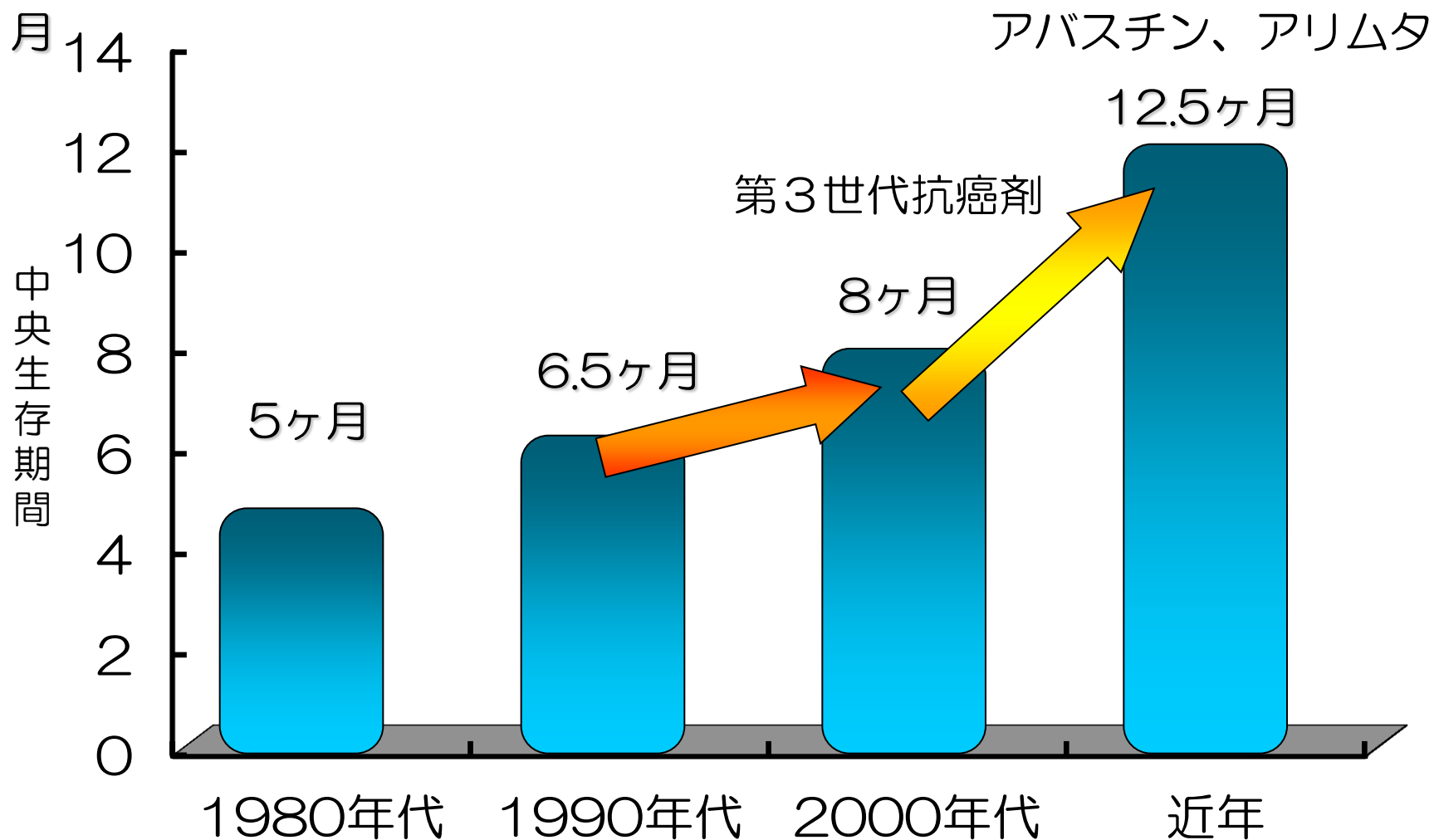


非扁平上皮癌であればアバスチンの効果が期待できる



出典: Sandler A, N Engl J Med, 2006

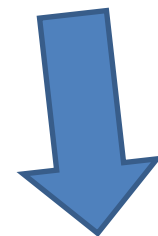
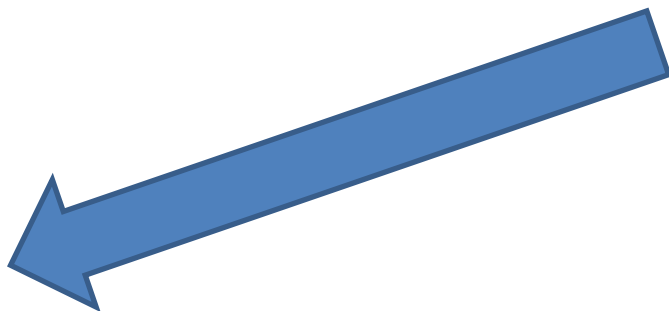
I-V期非小細胞肺癌の生命予後の変化



扁平上皮癌



非扁平上皮癌
(ほとんど腺癌)



EGFR遺伝子変異あり

イレッサ・タルセバ

日本人の肺癌の
30~40%

ALK遺伝子
転座あり

ザーコリ

日本人の肺癌の
5%

その他の
非扁平上皮癌

イレッサ (ゲフィチニブ)

イレッサは、細胞の上皮成長因子受容体 (EGFR) を阻害することにより、シグナル伝達を遮断し、腫瘍の増殖抑制、アポトーシス（細胞死）を誘導することにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤

分子標的治療薬のひとつである

2002.8 切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適應承認



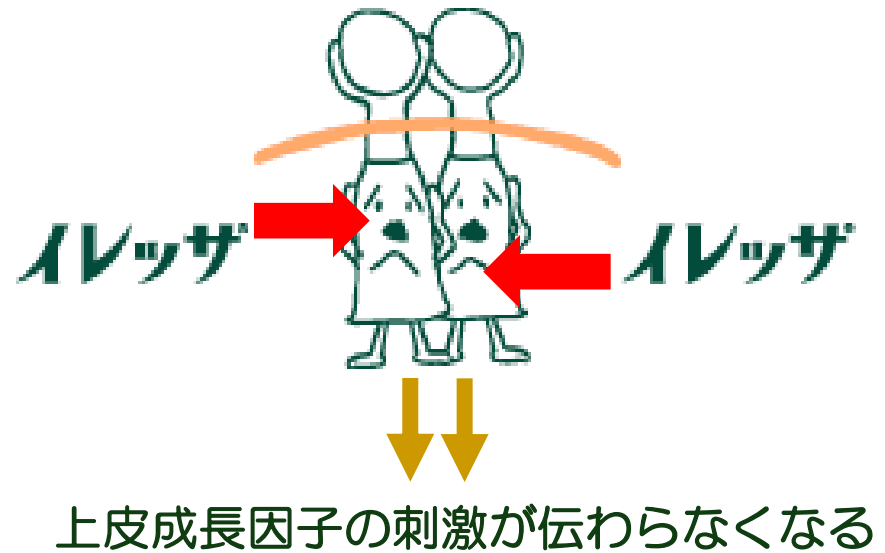
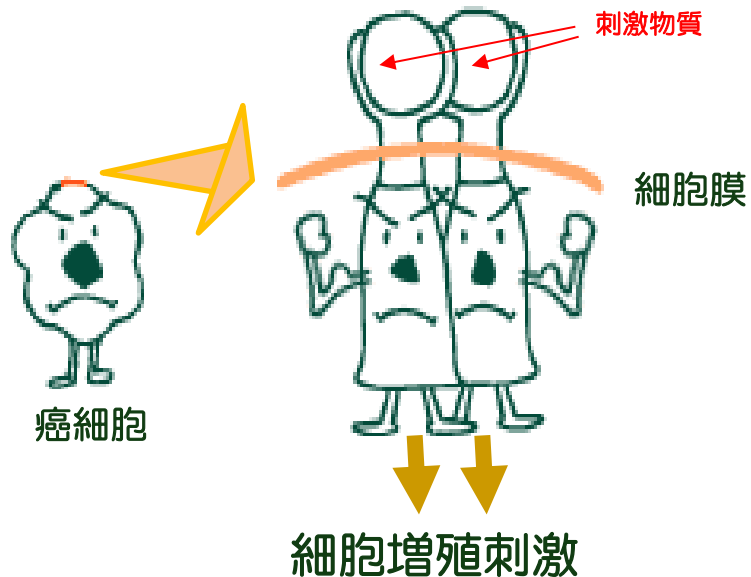
イレッサ 250 mg 1錠で6526.2円

イレッサ（ゲフィチニブ）の作用 アストラゼネカ社のHP

癌細胞



EGFR：上皮成長因子受容体



イレッサって怖い薬？

イレッサって肺癌に効果があるの？

イレッサの歴史

2001.5 第Ⅰ相臨床試験結果発表

2001.11 第Ⅱ相臨床試験結果発表



2002.7 世界に先駆けて日本にて手術不能・再発非小細胞肺癌に適応承認

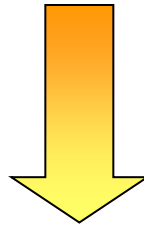
承認後

- 劇的に治療効果が得られる患者が存在すること
- 致死的な間質性肺炎発症の報告
- 欧州：通常の抗癌剤と比較し有用性なし

イレッサの逆襲

2004.6 「Science」, 「New England Journal of Medicine」にEGFR mutationに関する論文が掲載

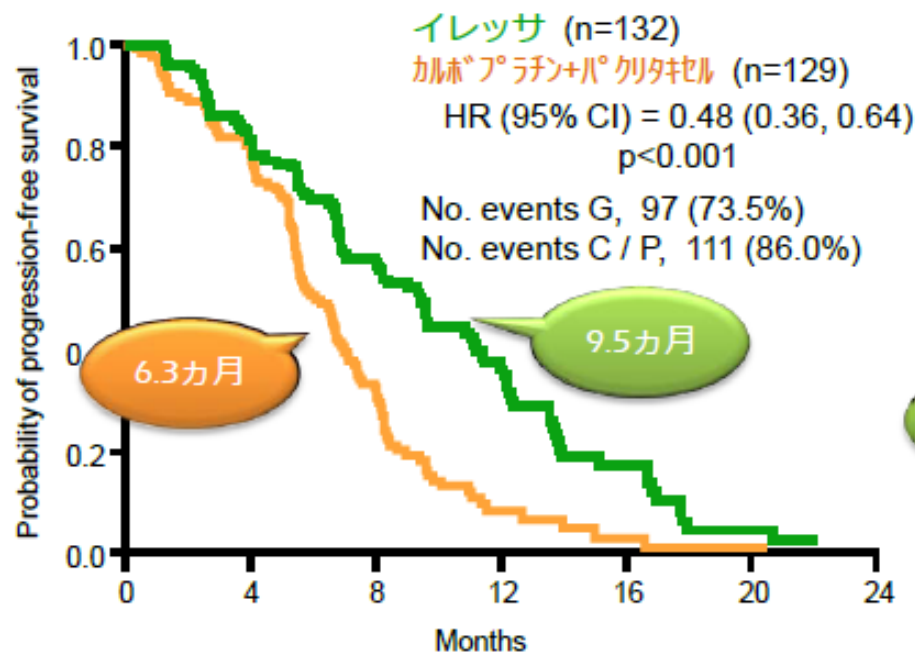
→その後の相次ぐ研究にて、イレッサはEGFR遺伝子変異をもった肺癌に効果を発揮することが判明した



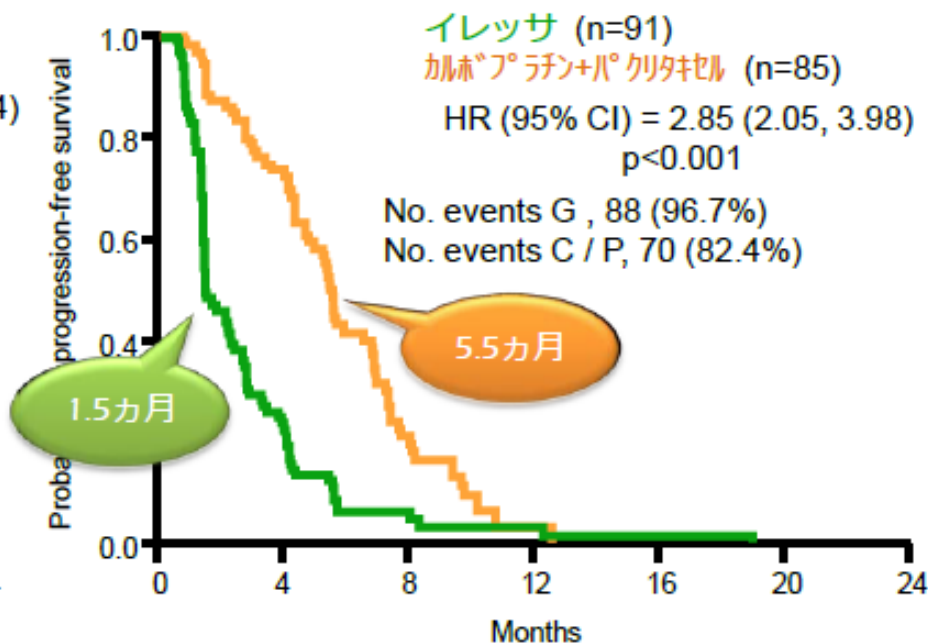
2011.1 効果・効能を「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に改訂

IPASS試験でのEGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間

EGFR 遺伝子変異陽性例



EGFR 遺伝子変異陰性例



At risk :

G	132	108	71	31	11	3	0
C / P	129	103	37	7	2	1	0

91	21	4	2	1	0	0
85	58	14	1	0	0	0

ITT population
Cox analysis with covariates

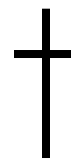
Treatment by subgroup interaction test, p<0.0001

Mok et al. NEJM2009

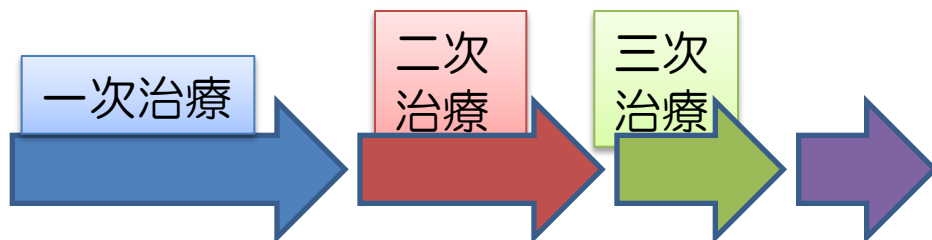
EGFR遺伝子変異陽性患者にはイレッサが有効であるが、遺伝子変異陰性患者では効果が乏しい。

EGFR遺伝子変異陽性患者にたいする治療効果

化学療法のみ

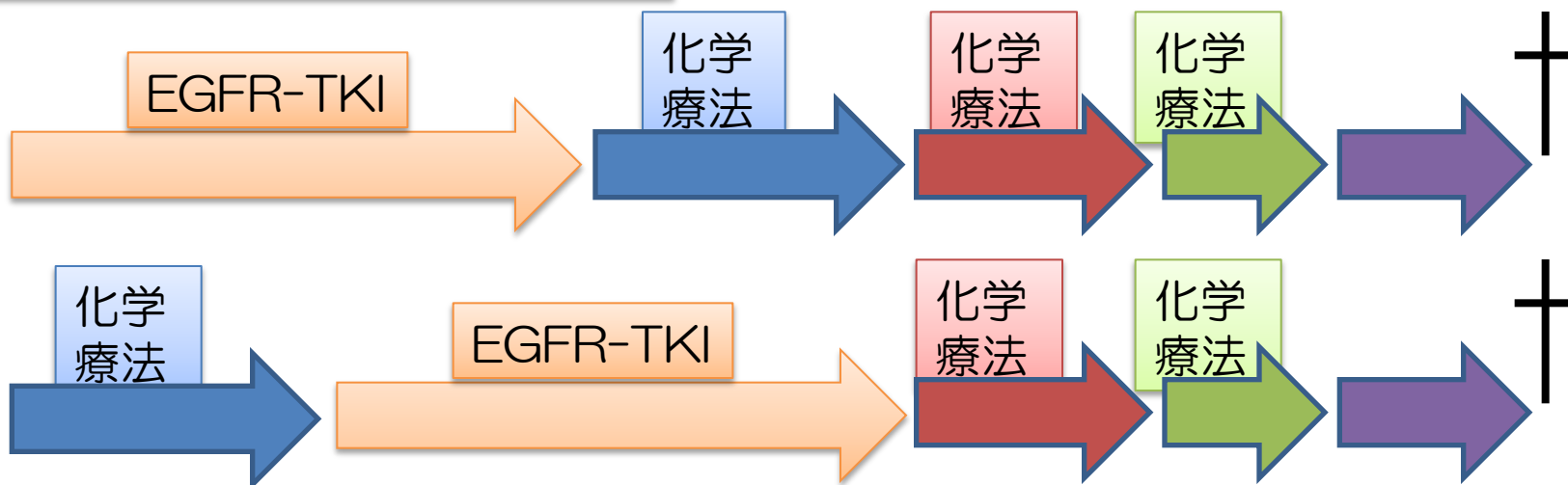


生存中央期間 約13か月



EGFR-TKIを含んだ治療

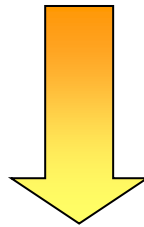
生存中央期間 約27か月



EGFR遺伝子変異陽性患者にはどこかの時点でEGFR-TKIを使用することにより生存延長が期待できる

イレッサって怖い薬？

イレッサって肺癌に効果があるの？



「EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者」

といった、適切な患者選択をおこなうと、非常に有用性が高い薬剤である

ザーコリ（クリゾチニブ）

癌細胞のALKを阻害することにより、シグナル伝達を遮断し、腫瘍の増殖抑制、アポトーシス（細胞死）を誘導することにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤。

分子標的治療薬の一つである

2007年 肺癌でALK融合遺伝子が発見

2011.8 FDA(米国食品医薬品局)でザーコリ承認

2012.3 日本でALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行非小細胞肺癌に適応承認

ザーコリ250 mg 1錠で11692.3円

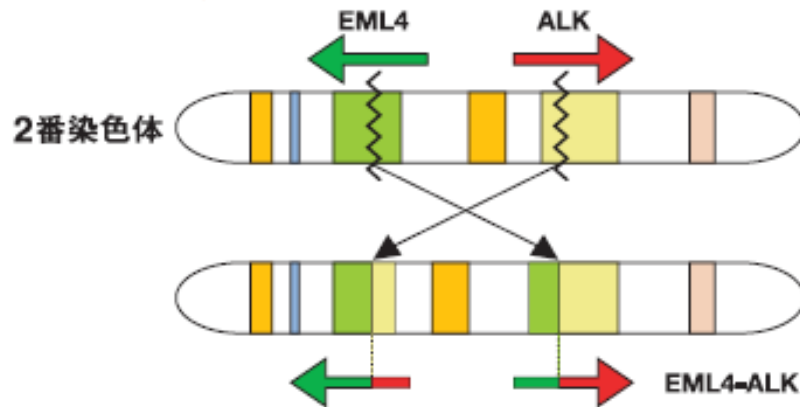


EML4-ALK

受容体型チロシンキナーゼをコードするALK（anaplastic lymphoma kinase）の転座または活性化突然変異は、数種類の癌で見付かっている。

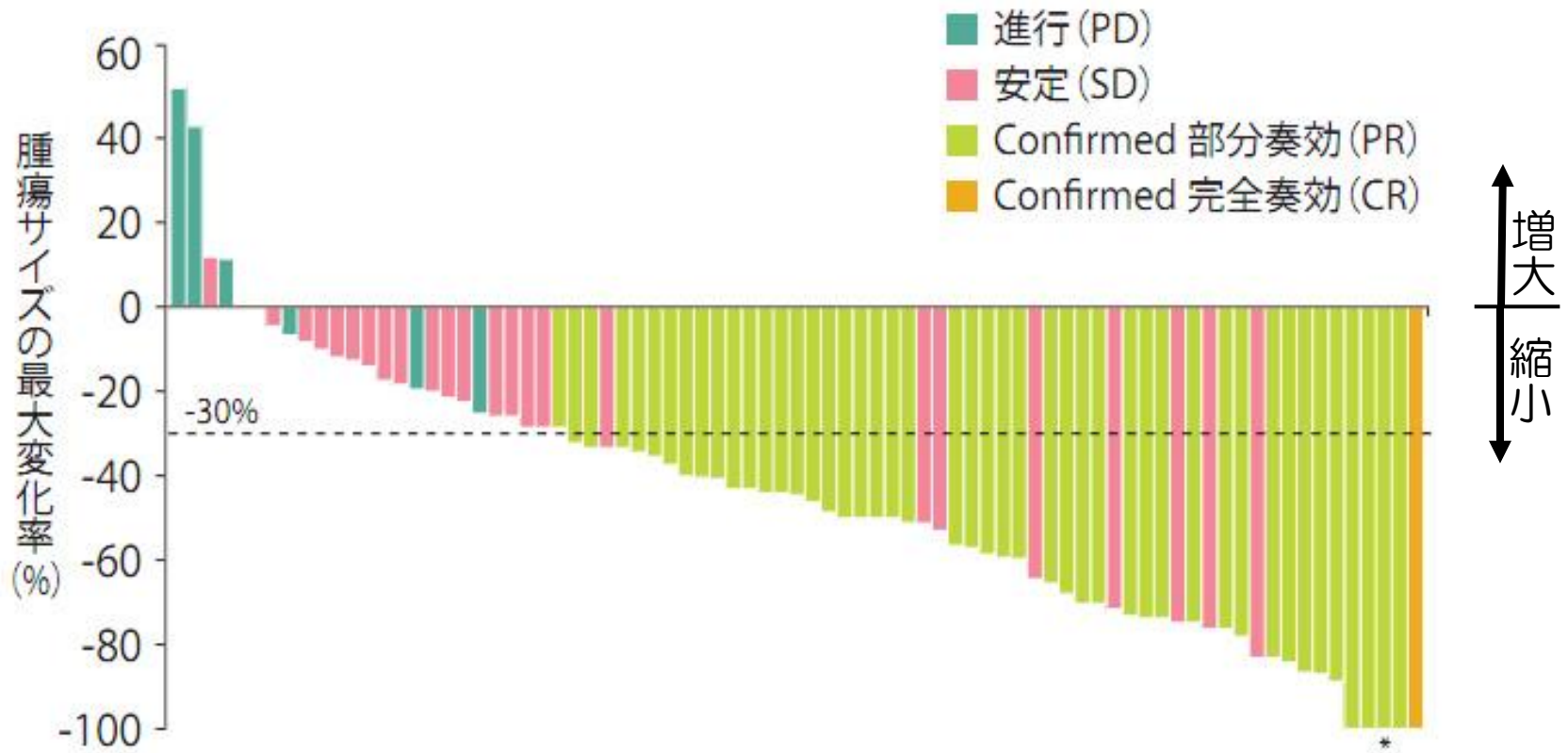
EML4-ALK遺伝子転座は2007年に初めて報告された。肺癌において、2番染色体の転座によりALKとEML4が融合し非常に強い癌化能を有する活性型チロシンキナーゼとなっていることがわかった。

肺癌における2番染色体短腕中の逆位



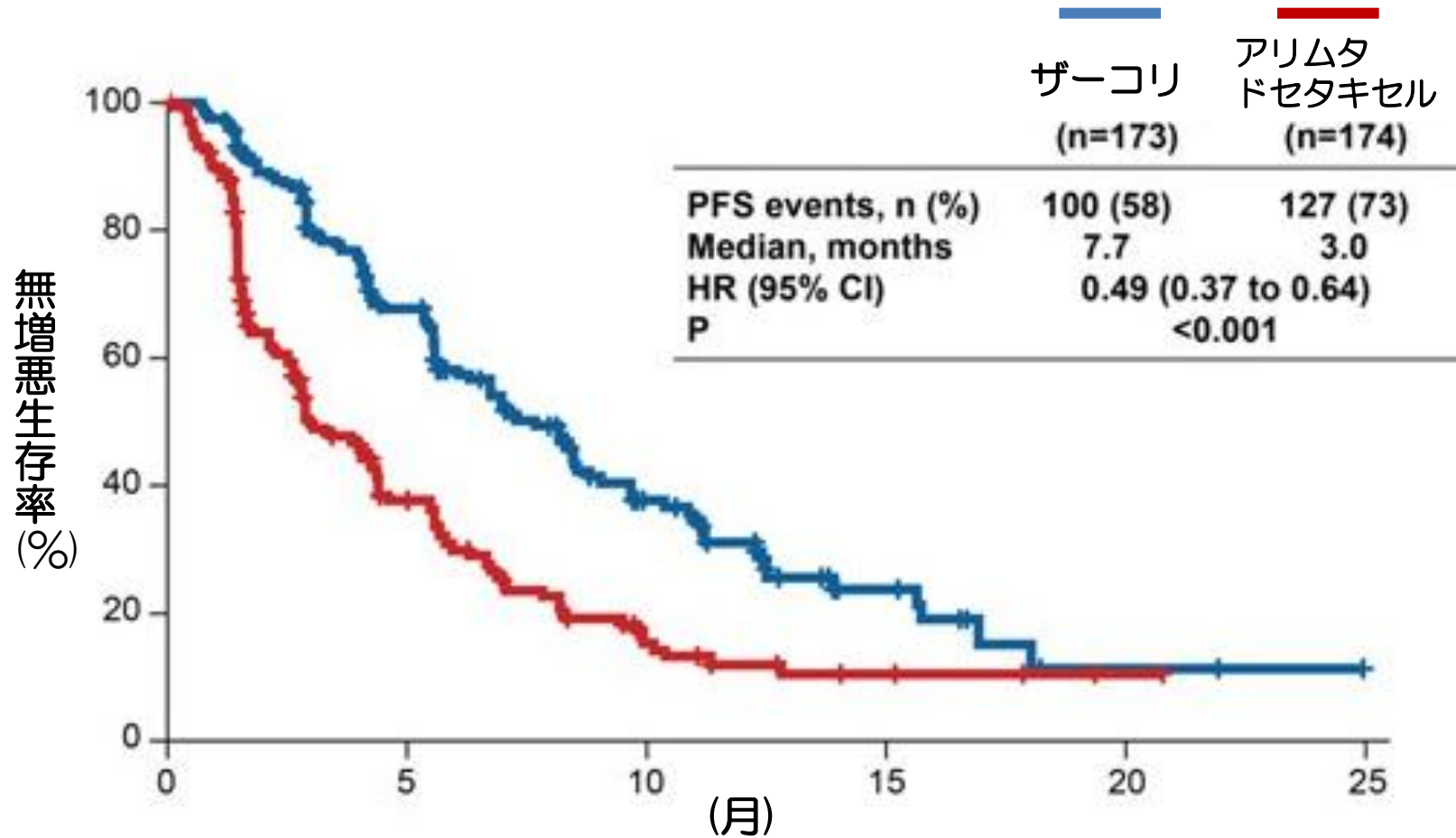
強い癌化能を有する

ALK阻害剤の効果



ALK融合遺伝子陽性患者にたいするザーコリは
奏効率は57%、病勢制御率は90%と非常に
有効性が高い

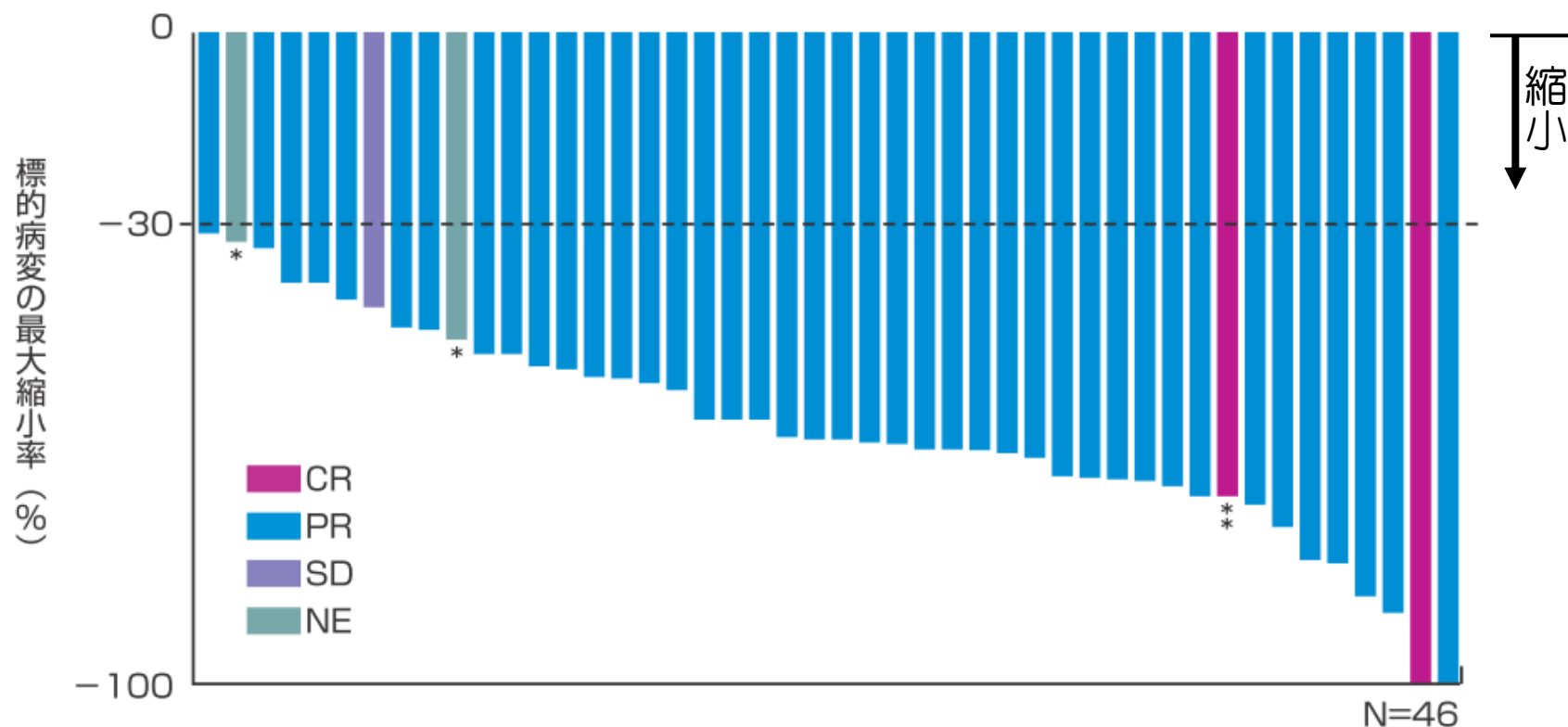
ALK阻害剤の効果



ALK融合遺伝子陽性の再発非小細胞肺癌患者に対しザーコリはアリムタもしくはドセタキセルよりも効果が高い

ALK阻害剤の今後の展望 新しいALK阻害剤

AF802国内フェーズI/II試験結果

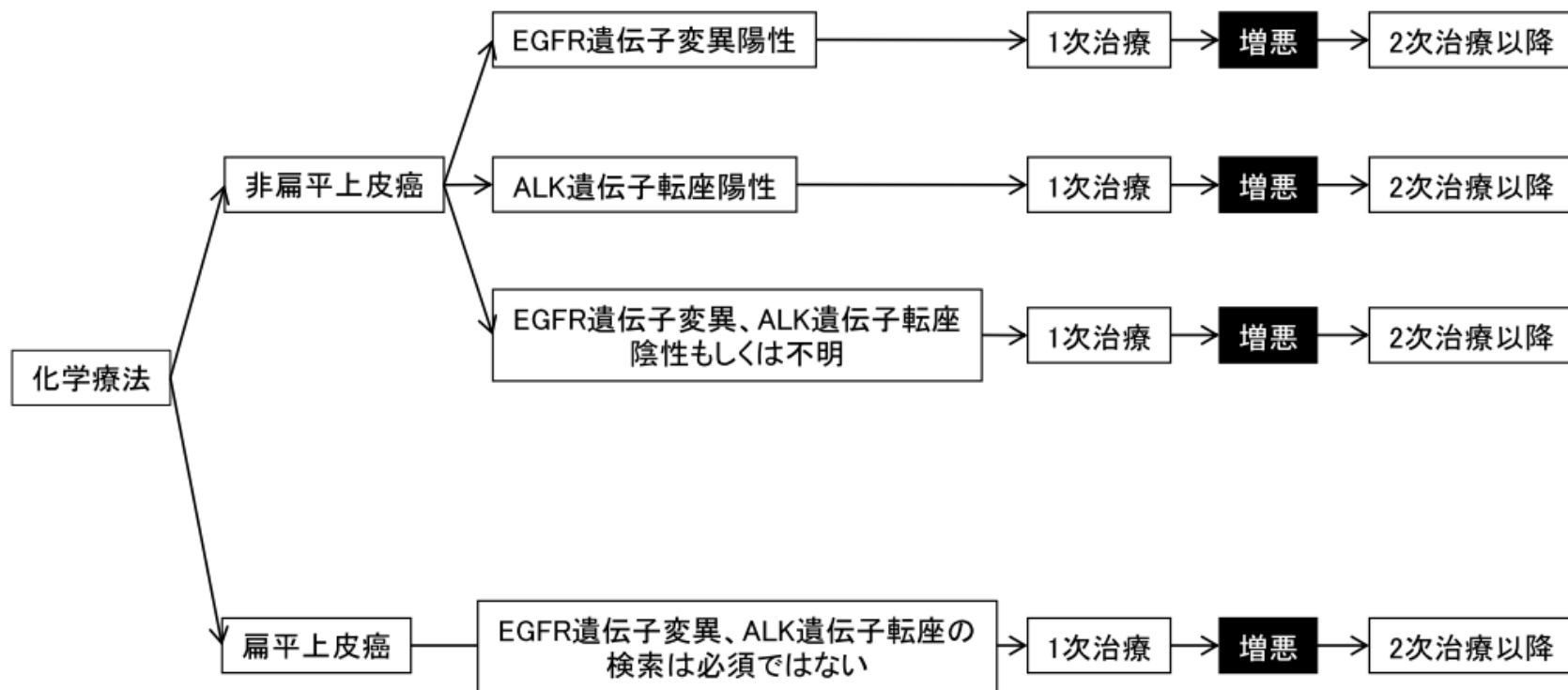


The Lancet Oncology 2013

現在開発中の新しいALK阻害剤であるAF802は**奏効率93.5%、病勢制御率100%**と非常に期待できる薬剤である

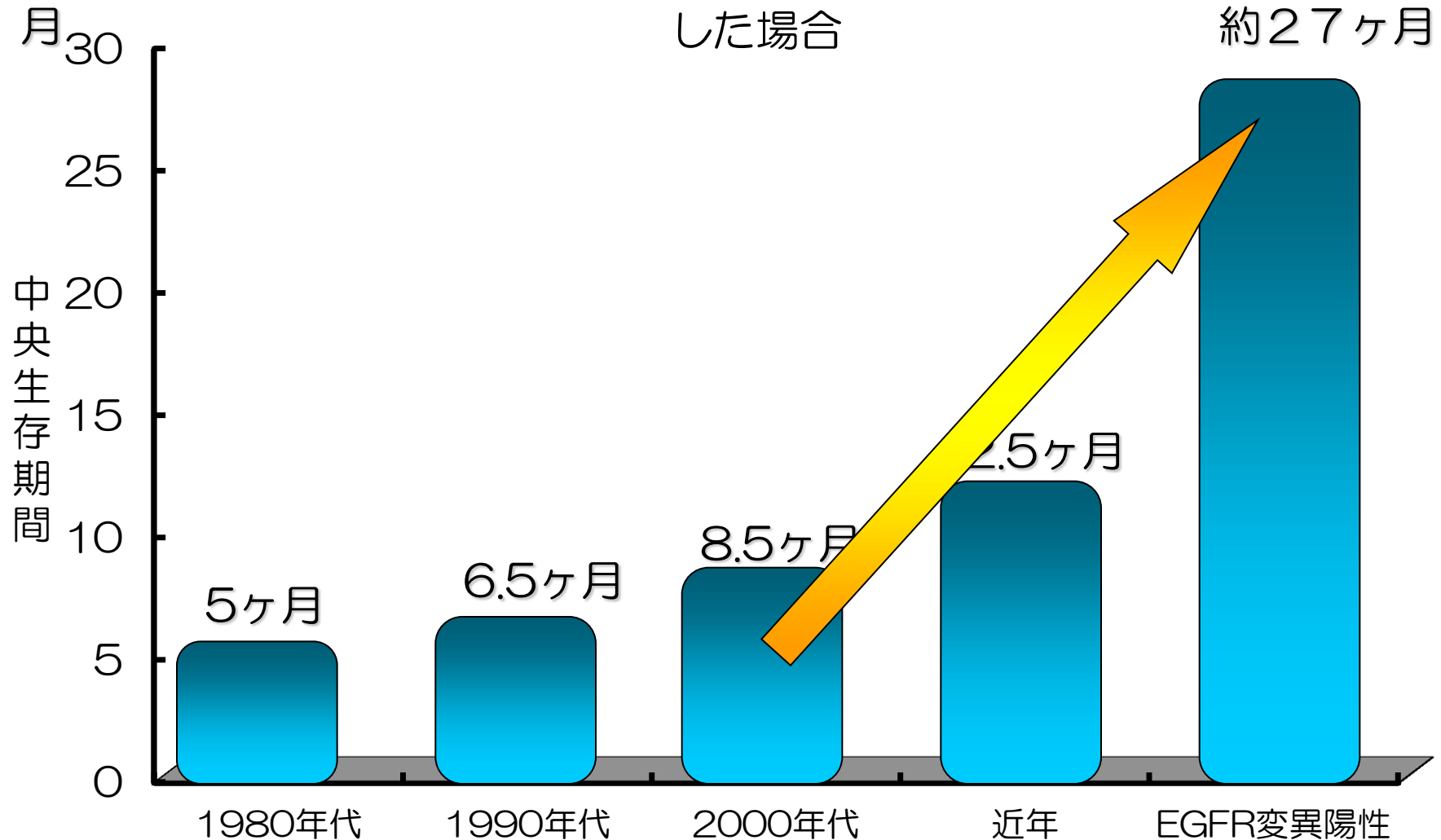
IV期非小細胞肺癌 1次治療 2012年版

進行期非小細胞肺癌の化学療法



I V期非小細胞肺癌の生命予後の変化

EGFR遺伝子変異を認める患者に対し
EGFR TKI (イレッサなど) を使用
した場合
約27ヶ月



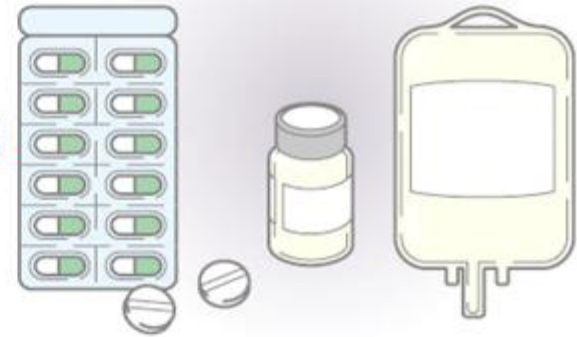
これまでのがんの治療薬

自然界から
成分を抽出



毛根、血液をつくる骨髄

木の幹 盛んに分裂する細胞を
殺す物質を見つける

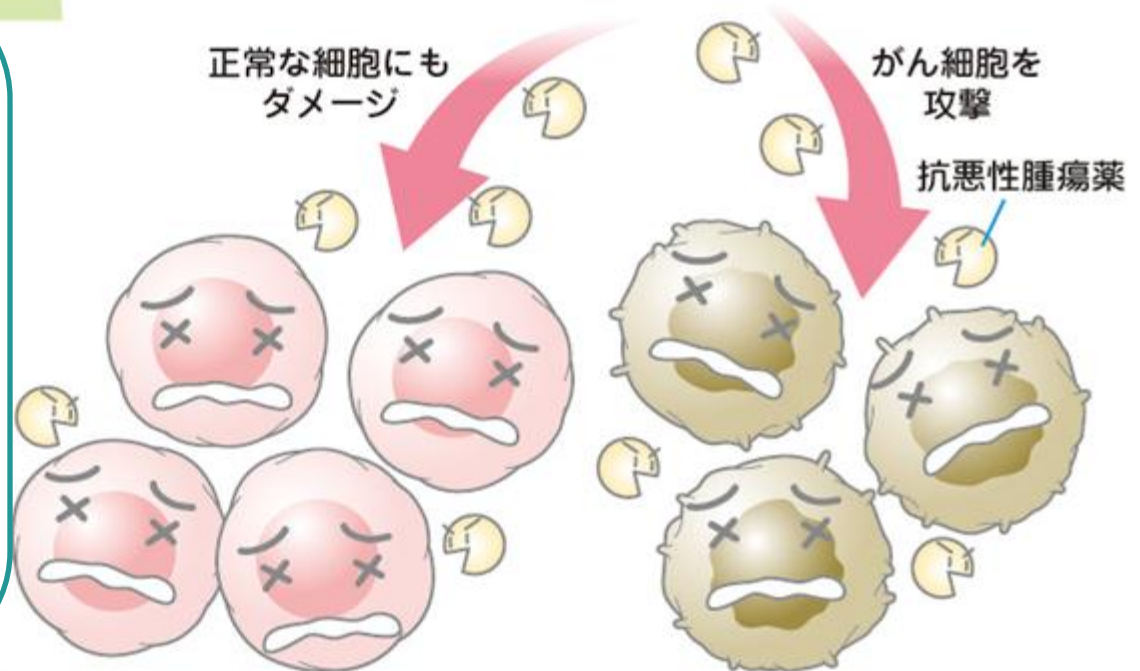


20年



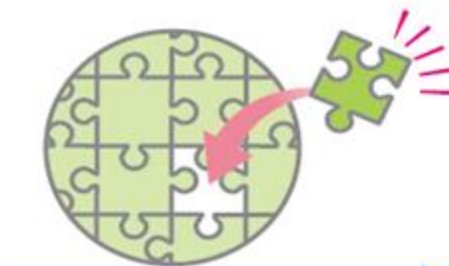
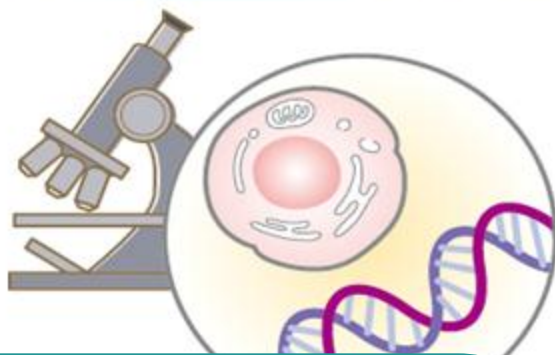
日々草

抗がん剤 ナベルピン



分子標的治療薬ができるまで

研究によるがんのしくみの解明



がんの目印を発見
目印を攻撃する薬の開発

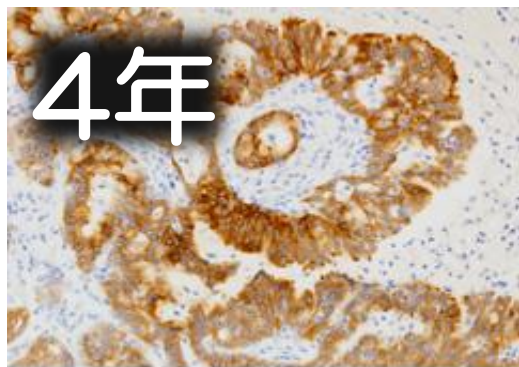


分子標的治療薬

がんの特徴的な分子
を標的にして、攻撃



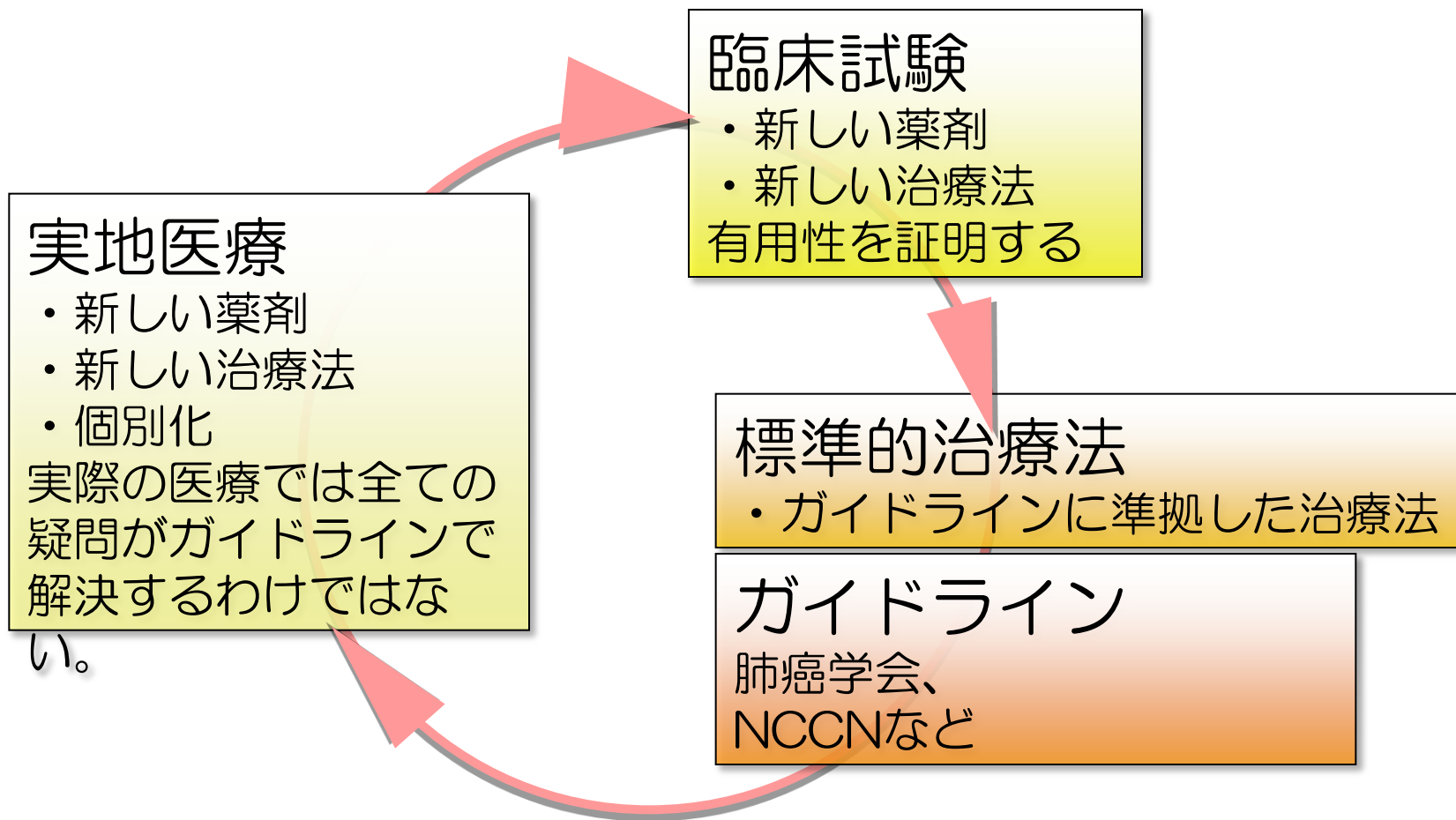
4年



肺癌細胞のEML4-ALK融合遺伝子

↓
抗がん剤 ザーコリ

臨床試験



当科で現在おこなっている治験・臨床試験

治験

- ・癌性浮腫を対象としたOPC-41061第ⅠⅠ相臨床試験
- ・ゲフィチニブ術後化学療法第ⅠⅠⅠ相医師主導治験
- ・切除不能局所進行肺扁平上皮癌にたいするDE-766＋シスプラチン＋ビンレルビン＋胸部放射線同時併用療法のプラセボ対照第Ⅲ相臨床試験

臨床試験

- ・カルボプラチン＋ペメトレキセド＋ベバシズマブ併用療法後、ペメトレキセド＋ベバシズマブ併用維持療法とベバシズマブ維持療法を比較する第Ⅲ相臨床試験
- ・アムルビシン＋CPT11併用療法とシスプラチン＋CPT11併用療法を比較する第Ⅲ相臨床試験
- ・進展型小細胞肺癌加療後の予防的全脳照射療法の第Ⅲ相臨床試験
- ・再発非小細胞肺癌にたいするドセタキセルとベバシズマブ併用第Ⅱ相試験
- ・扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌に対するベバシズマブを含むプラチナ併用療法施行後の増悪例における、ドセタキセル＋ベバシズマブ併用療法とドセタキセル単剤を比較する第ⅠⅠ相試験
- ・高齢者のゲフィチニブ療法施行後の増悪例における、ドセタキセル＋ゲフィチニブ併用療法とドセタキセルを比較する第ⅠⅠ相臨床試験
- ・EGFR遺伝子変異を有する切除不能ⅠⅠⅠ期非小細胞肺癌にたいするゲフィチニブと胸部放射線治療同時併用療法の第ⅠⅠ相試験

おわり

肺癌はいまだ増加しつづけている疾患であり、死亡率も高い。

しかし、肺癌に対する内科的治療は飛躍的に進歩しており、治療効果は期待できる状況である。

また、今後もさらなる進歩の期待ができる。