岩手医科大学
Iwate Medical University

プレスリリース

平成 31 年 4 月 10 日
岩手医科大学 法人事務部総務課広報係
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1
TEL :019-651-5111 FAX :019-654-7563
HP URL : http://www.iwate-med.ac.jp/

日本人に多い型の肺がんに新たな治療選択肢

～エルロチニブとベバシズマブの併用～

岩手医科大学医学部 内科学講座呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野の前門戸 任教授が中心となって行なった NEJSG グループ[1)]の臨床研究で、分子標的薬と血管新生阻害剤の併用効果が明らかになり、この成果は EGFR[2)]遺伝子変異陽性肺がんの新たな治療選択肢の確立に繋がりました。

本研究は国際医学雑誌「The Lancet Oncology」の電子版（日本時間 2019 年 4 月 9 日（火）午前 7 時 30 分）で公開されました。

【 研究成果のポイント 】

- EGFR 遺伝子変異[3)]陽性肺がんは日本人に多く、現在、EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）[4)]単剤が使われているが、更なる効果的な治療法として、血管新生阻害剤[5)]ベバシズマブとの併用療法の臨床試験を行った。
- EGFR-TKI 単剤と比較してベバシズマブを上乗せすることにより、無増悪生存期間[6)]が有意差をもって延長し、上乗せ効果が示された。また、毒性（副作用）は各薬剤から予想された毒性のみであった。
- 本研究により EGFR-TKI と血管新生阻害剤との併用療法が EGFR 遺伝子変異陽性肺がん治療の選択肢の一つとなった。

【 背 景 】

EGFR 遺伝子変異陽性肺がんは、欧米に比べて多く、日本人の肺がんにおいて約半数に認められる。従来、EGFR 遺伝子変異陽性の肺がんに対する最初に行うべき治療は、EGFR の働きを抑制するチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）の単剤投与である。しかし、従来の EGFR-TKI ではその効果が続く期間は中央値で約 1 年ほどであり、その効果を伸ばすための研究開発が近年に複数行われてきた。EGFR-TKI の一つであるエルロチニブ（E）に、血管新生阻害剤のベバシズマブ（B）を併用する BE 併用療法も、その中の有力な候補の一つである。BE 併用療法の効果と安全性は、小規模の第 2 相試験で示されていたが、その効果を確認するには、大規模の第 3 相試験を行うことが必要であった。今回、北東日本研究機構（NEJSG）では、BE 療法と E 療法を比較する多施設共同第 3 相試験 NEJ026 を行った。

【 内　容 】

未治療の進行 EGFR 遺伝子変異陽性肺がんの患者 228 名※に参加同意頂き、無作為に割付けし、ベバシズマブ とエルロチニブ併用療法(BE)もしくはエルロチニブ単剤療法(E)を行った(図 1)。

※ デザイン時点では図 1 の通り 214 例の集積予定であったが、実際は集積が速く 228 例の登録となった。

図 1　NEJ026（第 3 相試験）試験デザイン
（登録基準をみたす症例を BE 併用療法と E 単剤療法に無作為に割付した）

無増悪生存期間 [6]を主に比較し、中間解析において、無増悪生存期間の中央値は BE 群 16.9 ヶ月(95%信頼区間 14.2-21.0)、E 群 13.3 ヶ月(95%信頼区間 11.1-15.3) (p=0.0157)(ハザード比 0.605)となり、BE 群が E 群を統計学的に有意に上回り、BE 群が有効であることが証明された(図 2)。

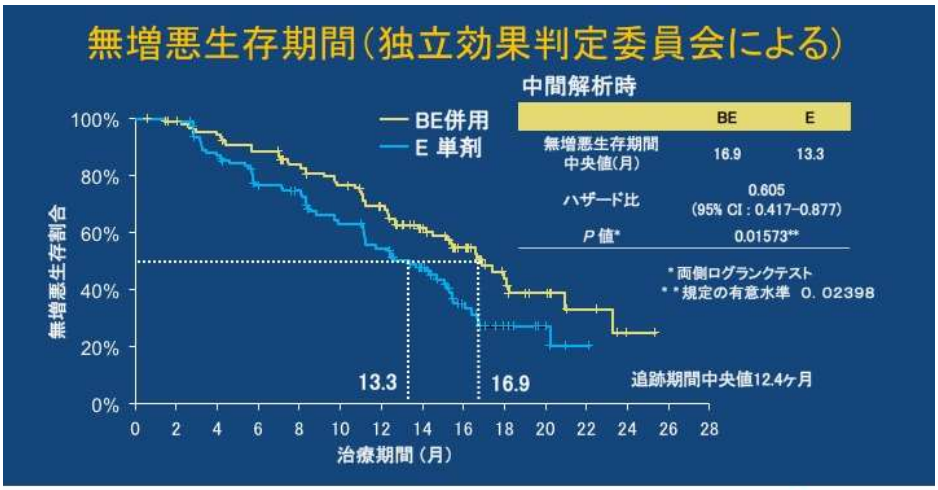

図 2　主要評価項目の結果
（オレンジの線と青の線に明確な差が分かる）

なお、毒性（副作用）は各薬剤から予想される毒性のみで併用により新たに問題となる毒性はなかった。結論として、EGFR 遺伝子変異陽性肺がんに対して、BE 併用療法は有効かつ安全な治療であり、EGFR 遺伝子変異陽性肺がん治療の一つの選択肢となった。

【 今後の発展 】

- 今回の報告は本研究の主要評価項目である無増悪生存期間の報告であり、それ以外に生存期間に関するデータ、患者血液の EGFR 遺伝子変異の経時的変化に関する分析について今後報告していく予定である。
- 現在、第三世代 EGFR-TKI が用いられ長い無増悪生存期間が得られており、第三世代 EGFR-TKI との使い分けが課題となってくる。

【 用語解説 】

1) 認定 NPO 法人北東日本研究機構（NEJSG）：埼玉に本部を持つ全国的な肺がん研究グループの一つ。
2) 上皮成長因子受容体（EGFR）：細胞増殖・成長にかかわる成長因子と細胞表面で結合し増殖シグナルを細胞に伝える受容体である。悪性腫瘍で過剰発現や遺伝子変異が知られている。
3) EGFR 遺伝子変異：女性、非喫煙者、東アジア人に多い肺腺がんに特異的に発生する遺伝子変異である。成長因子が結合しなくとも持続的に増殖シグナルを伝えがん化をもたらす。
4) EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）：EGFR を阻害する経口剤でゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブがあり、EGFR 遺伝子変異に劇的に効く。
5) 血管新生阻害剤：がんが増大するためには、血液からの酸素と栄養が必要でがん独自に腫瘍血管をつくる。兵糧攻めのように血管新生を阻害しがん増殖を阻害する。高血圧、蛋白尿、出血など特徴的な副作用がある。
6) 無増悪生存期間（PFS）：がんの増大や転移などにより悪化するまでの期間。薬剤の効果がなくなったことを示し、薬剤効果を判定する一つの指標となる。

【 原著論文 】

雑　　誌　　名：「**The Lancet Oncology**」

論文タイトル：**Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial**

著　　者：Haruhiro Saito, Tatsuro Fukuhara, Naoki Furuya, Kana Watanabe, Shunichi Sugawara, Shunichiro Iwasawa, Yoshio Tsunezuka, Ou Yamaguchi, Morihito Okada, Kozo Yoshimori, Ichiro Nakachi, Akihiko Gemma, Koichi Azuma, Futoshi Kurimoto, Yukari Tsubata, Yuka Fujita, Hiromi Nagashima, Gyo Asai, Satoshi Watanabe, Masaki Miyazaki, Koichi Hagiwara, Toshihiro Nukiwa, Satoshi Morita, Kunihiko Kobayashi, **Makoto Maemondo**

Corresponding author：Makoto Maemondo
研究代表者　前門戸　任

【 研究全般に関するお問い合わせ先 】

岩手医科大学医学部　内科学講座呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野
教授　前門戸　任（まえもんど　まこと）
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1
TEL :019-651-5111（内線 2331）　FAX :019-626-8040
MAIL :maemondo@iwate-med.ac.jp