

非小細胞肺癌治療における抗EGFR抗体： INSPIRE試験とSQUIRE試験

Anti-EGFR antibody therapy for NSCLC : INSPIRE trial and SQUIRE trial

谷崎 潤子

Junko Tanizaki

近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門 助教

はじめに

上皮成長因子受容体(EGFR)は膜貫通型の受容体型チロシンキナーゼ(receptor tyrosine kinase ; RTK)であり、細胞分裂・増殖に重要な役割を果たす。EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer ; NSCLC)では、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)は標準治療の1つとなっている。一方で、抗EGFR抗体ではセツキシマブが大腸がんおよび頭頸部扁平上皮がんて広く臨床使用されている¹⁾⁶⁾。NSCLC患者に対して1次治療としてシスプラチン+ビノレルビンへのセツキシマブの上乗せ効果を検討したFLEX試験では、セツキシマブ併用による全生存期間(OS)の有意な延長を認め、肺癌領域でも抗EGFR抗体の有用性を示す結果となった⁷⁾。INSPIRE試験、SQUIRE試験はともにNSCLC患者に対して抗EGFR抗体であるネシツムマブのプラチナ製剤を含む1次化学療法への上乗せ効果を検討した無作為化比較第Ⅲ相臨床試験である。INSPIRE試験は未治療stageⅣ非扁平上皮NSCLC患者に対してシスプラチン+ペメトレキセド+ネシツムマブとシスプラチン+ペメトレキセドの比較、SQUIRE試験では未治療stageⅣ扁平上皮NSCLC患者に対してシスプラチン+ゲムシタビン+ネシツムマブとシスプラチン+ゲムシタビンの比較が行われた。いずれの試験も主要評価項目はOSであった。

本稿では、これら2つの臨床試験結果を振り返り、その意義と今後の展望について考察する。

ネシツムマブに関する基本的知識

ネシツムマブは完全ヒト型免疫グロブリンG(IgG)1モノクローナル抗体で、EGFRの細胞外ドメインⅢに結合することで受容体とリガンドの結合が阻害され抗腫瘍効果を呈する⁸⁾¹⁰⁾。また、抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cellular cytotoxicity ; ADCC)活性があることや、キメラ型抗体であるセツキシマブと異なり完全ヒト型抗体であるため、抗体惹起性細胞性免疫による過敏反応のリスク軽減

が期待されるといった特徴をもつ。

60例の固形がん患者を対象に行われた第Ⅰ相臨床試験の結果、800mg毎週もしくは隔週投与が最大耐用量(maximum tolerated dose ; MTD)となった¹¹⁾。

INSPIRE試験¹²⁾

INSPIRE試験は、未治療stageⅣ非扁平上皮NSCLC患者に対するシスプラチン+ペメトレキセド+ネシツムマブとシスプラチン+ペメトレキセドの無作為化比較第Ⅲ相臨床試験である(NCT00982111)。患者はシスプラチン75mg/m²、ペメトレキセド500mg/m²をday1に(3週ごと)、最大6サイクルまで投与された。ネシツムマブ併用群ではネシツムマブ800mgをday1、8に投与し、シスプラチン+ペメトレキセド6サイクル終了後も病勢進行(PD)もしくは毒性中止となるまでネシツムマブの投与は継続された。当初予定されていたサンプルサイズは947例であったが、ネシツムマブ併用群で血栓塞栓症が有意に増加したことから、本試験は633例が登録された時点で早期中止となった。315例がネシツムマブ併用群に、318例が化学療法単独群に割り付けられ、両群間でOS(ネシツムマブ併用群11.3ヵ月 vs. 化学療法単独群11.5ヵ月、ハザード比(HR)1.01、95%信頼区間(CI) : 0.84~1.21, p=0.96)および無増悪生存期間(PFS)(ネシツムマブ併用群5.6ヵ月 vs. 化学療法単独群5.6ヵ月、HR 0.96、95%CI : 0.80~1.16, p=0.66)の有意な改善は認めなかった(図1A, B)。

Grade 3以上の副作用はネシツムマブ併用群で多く(皮疹 : ネシツムマブ併用群15% vs. 化学療法単独群<1%、低マグネシウム血症 : ネシツムマブ併用群8% vs. 化学療法単独群2%、静脈血栓塞栓症 : ネシツムマブ併用群8% vs. 化学療法単独群4%)、治療関連死は化学療法単独群では3%であったが、ネシツムマブ併用群では5%であった(表1)。