## 特集

# 各種がんにおける薬物療法トピックス - 肺がん -

近藤征史\*

## 内容紹介

肺がん、特に非小細胞肺がんの化学療法はこの10年ほどで著しく進歩している。ドライバー遺伝子の変化に対する分子標的薬が次々と開発され、奏効率は60%以上と高く、無増悪生存期間中央値も10カ月を超えるようになり、生存期間中央値も3年以上になっている。また、免疫チェックポイント阻害薬により、腫瘍免疫が作用していることが臨床レベルで明らかにされ、なおかつ10%以上の患者では、長期にその作用が持続し、5年以上の生存が得られるようになった。本稿では、これらの薬剤の現状について概説する。

#### はじめに

従来、肺がんに対する薬物は、細胞障害性抗がん剤による併用療法もしくは単剤療法が基本であったが、2000年代半ばに分子標的薬のゲフィチニブが開発され、その後、種々のドライバー遺伝子の異常に対して分子標的薬が開発されている。分子標的薬は従来の抗がん剤併用療法よりも高い奏効率を示し、一次治療から使用されるようになった。また、2010年代半ばより免疫チェックポイント阻害薬が導入され、単剤もしくは抗がん剤との併用で使用されるようになっている。このような進歩により、2000年代初めは進行非

-Key words

肺がん、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬

小細胞肺がんの生存期間中央値は1年ほどであったが、現在では、EGFR 変異腫瘍においては生存期間中央値が3~5年、または免疫チェックポイント阻害薬は5年生存率が10~20%と推定されており、進行肺がんにおいて長期の生存が見込まれるようになった。このような治療の進歩の恩恵を受けるには、遺伝子診断も含めて、正確な診断、適正な薬剤選択、適切な副作用マネジメントが重要であると思われる。

本稿では、はじめに非小細胞肺がんとその中心として細胞障害性抗がん剤治療に言及し、最近のトピックスである分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬との進歩について概説する。

#### I. 肺がんに対する抗がん剤の発達の歴史

2000年代初頭に確立した白金製剤と第三世代抗が ん剤との2剤併用は、長らく肺がんの標準療法として 使用されてきた。奏効率は約30%で、無増悪生存期 間中央値は約6カ月であり、その後、ペメトレキセド 等の維持療法や血管新生阻害薬のベバシズマブ併用療 法で、若干治療成績は向上してきた。

二次治療としては、長らくドセタキセル単剤治療が標準治療であったが、血管新生阻害薬であるラムシルマブとの併用療法の優越性や、ペメトレキセド、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の非劣性が証明された。

しかしながら、後述の分子標的薬や免疫チェクポイント阻害薬の開発により、これらの抗がん剤と比較して、高い奏効率や長期の生存が得られるようになった。

<sup>\*</sup> Masashi Kondo:藤田医科大学呼吸器内科学 I 講座

表1 主な分子標的薬

遺伝子異常	薬剤名	商品名	承認年	条件	奏効率 (RR)	無増悪生存 期間中央値 (mPFS)	文献
EGFR	ゲフィチニブ	イレッサ	2002 年		73%	10.8 M	1
	エルロチニブ	タルセバ	2007年		78%	11.8 M	2
	アファチニブ	ジオトリフ	2014年		70%	11.0 M	3
	ダコミチニブ	ビジンプロ	2019年		75%	14.7 M	4
	オシメルチニブ	タグリッソ	2016年	T790M 変異	71%	10.1 M	5
	オシメルチニブ	タグリッソ	2018年	一次治療	80%	18.9 M	6
ALK	クリゾチニブ	ザーコリ	2012 年		74%	10.9 M	7
	アレクチニブ	アレセンサ	2015年		92%	34.1 M	8
	セリチニブ	ジカディア	2016年		73%	16.6 M	9
	ロルラチニブ	ローブレナ	2018年	二次治療以降	48%	7.4 M	10
ROS1	クリゾチニブ	ザーコリ	2017年		72%	17.6 M	11
	エヌトレクチニブ	ロズリートレク	2020年		77%	24.6 M	
BRAF	ダブラフェニブ	タフィンラー	2018年	ダブラフェニブ、トラメチニブの併用	64%	10.9 M	12
	トラメチニブ	メキニスト	2018年				
NTRK	エヌトレクチニブ	ロズリートレク	2019年	肺がんだけでなく NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん	57%	11.2 M	13
MET	カプマチニブ	タブレクタ	2020年	エクソン 14 スキッピング変異陽性	41~68%		
	テポチニブ	テプミトコ	2020年	エクソン 14 スキッピング変異陽性	42%		

各薬剤は、肺がんにおいて承認・効能追加になった年を記載。奏効率や無増悪生存期間中央値は引用した文献などから記載しており、試験の背景が異なるため、薬剤ごとの効果の違いを正確に反映したものではない。複数の試験の結果があるため、日本肺癌学会のガイドラインなどを参照のこと。

(文献1~13より筆者作成)

## Ⅱ.分子標的薬

EGFR 阻害薬のゲフィチニブは、世界に先駆けて、2012年に本邦で使用可能となった。その後、EGFR 遺伝子に変異が見つかり、変異を有する症例に特異的に効果があることが明らかとなった。これにより肺がんにおいてもドライバー遺伝子異常の検索とそれに対する阻害薬の開発が加速され、2020年の時点では、6種類の遺伝子異常に対して、10種類以上の薬物が日常臨床で使用可能になった(表1)。今後も、新たな治療標的に対する薬剤の開発は持続していくと思われる。

しかしながら、分子標的薬には特有の副作用があり、 当初に開発されたゲフィチニブでは、一定の割合で薬 剤性肺障害が生じ、致死的になることが明らかとなっ ている。また、皮膚障害や下痢などの消化器の副作用 が高率に発生するため、そのマネジメントも重要であ る。これらの副作用に対する対策(症例の選択、副作 用のモニター、薬剤の中止、減量)が進歩して、比較 的安全に薬剤投与が行われるようになった。しかしな がら一定の割合で重篤な副作用が生じるため、使用に あたっては、適切な患者説明と同意、教育が必要であ ると考えられる。

#### 1. EGFR 遺伝子異常

EGFR 遺伝子変異のパターンは90%以上がエクソン19欠失とエクソン21の点突然変異であり、それらはコモン変異と言われ、EGFR 阻害薬に高い感受性がある。一方、それ以外の変異においては、薬剤ごとに感受性が異なる可能性がある。特にEGFR 阻害薬の使用中に生じる耐性変異であるT790Mに対して、オシメルチニブが高い感受性をもち、当初はT790Mを有する症例において承認された。

ゲフィチニブ、エルロチニブ(第一世代)は、一次治療において、白金併用療法に比して奏効率70~80%で、無増悪生存期間中央値は12ヵ月ほどとよい治療成績を示し、標準療法として使用されてきた<sup>1,2)</sup>。その後、第二世代のEGFR 阻害薬として、アファチニブ、ダコミチニブが第一世代と同等以上の治療成績を示した<sup>3,4)</sup>。さらに第三世代のオシメルチニブは、当初はEGFR 阻害薬の耐性の機序として、EGFR 遺伝子に耐性変異のT790Mに対して有効性が示された<sup>5)</sup>が、その後の臨床試験において、第一世代EGFR 阻害薬を上回る治療成績を示した<sup>6)</sup>。その結果、EGFR 変異腫瘍の一次治療としては、オシメルチニブが第一選択薬とされている。また、ゲフィチニブ、エルロチニブ

と抗がん剤,血管新生阻害薬との併用で有望な結果が出ており、どのような順序、組み合わせで、EGFR阻害薬を使用するかが議論されている。また従来、薬剤の効果が乏しいとされている頻度の少ない EGFR 遺伝子変化(エクソン 20 の挿入変異など)において、新規の薬剤が開発中である。

#### 2. ALK 遺伝子融合

ALK遺伝子が他の遺伝子(EML4 など)と融合することにより活性化することが見つかり、その阻害薬であるクリゾチニブの効果が示された $^{7}$ 。その後、複数のALK阻害薬(PV)クチニブ、セリチニブ)が開発され、クリゾチニブに対する優位性が示されている $^{8.9}$ 。クリゾチニブの使用により、ALK遺伝子に耐性変異が生じたり、ALK以外の情報伝達系が活性化されたりして、耐性が生じることが知られている。その耐性にも、第二世代以降のALK阻害薬は活性があることが示されている。ロルラチニブが、ALK阻害薬耐性になった症例で承認されている $^{10}$ 0。EGFR阻害薬と同様に、どのような阻害薬を、どの順序で使用するかが議論されているが、ガイドラインなどでは、本邦で開発されたアレクチニブを一次治療で使用することが推奨されている。

#### 3. ROS1 遺伝子融合

ROSI 遺伝子融合に対してもクリゾチニブの有効性活性が示され,ALK 遺伝子異常と同様に日常臨床においても使用されている  $^{11)}$ 。他の ROS1 阻害薬も開発されつつあり,耐性化の機序の解明やその克服が試みられている。2020 年にはエヌトレクチニブも承認された。

## 4. BRAF 遺伝子変異

BRAF遺伝子にも多くの部位に変異がみられ、肺がんも含めて、メラノーマなどの多くのがんで報告されているが、多くは V600E 変異である。肺がんにおいては、BRAF 阻害薬に加えて、MEK 阻害薬を併用することにより高い奏効率が示され、この 2 剤の併用療法が承認されている 12)。

#### 5. NTR 遺伝子変異

肺がんだけでなく、NTR 遺伝子異常を有する多様ながんにおいて臨床試験が実施され、がん種の限定はなく、NTR 遺伝子変異に対して、エヌトレクチニブが承認された  $^{13)}$ 。

#### 6. MET 遺伝子変異

MET 遺伝子のエクソン 14 のスキッピング変異に対して、2020 年に 2 種類の薬剤が承認された。

#### 7. 遺伝子検査

これらの遺伝子異常に対する阻害薬の使用に関しては、対応する遺伝子異常の検出が重要であり、薬剤が 承認された試験に使用された検査方法および診断薬は コンパニオン診断薬と言われている。現状では、ドラ イバー遺伝子異常の症例に、それに対する分子標的薬 を使用するには、コンパニオン診断薬による診断が必 要である。

しかしながら、近年多くの遺伝子異常を包括的に診 断する方法として、次世代シークエンサー (NGS)を 用いたゲノムプロファイリング検査が開発され、2019 年には保険適用となった。しかしながら、その使用は 標準療法が完了した患者などの制約があり、多くの場 合は一次治療の前に実施はできない。ただ、BRAF の遺伝子異常の検出におけるコンパニオン診断は、オ ンコマインというゲノムプロファイリング検査に含ま れており、この検査は、EGFRやALKの遺伝子異常 の診断においてもコンパニオン診断薬の承認を得たた め、一次治療前のドライバー遺伝子の診断にも使用で きる。NGS 検査である FoundationOne® CDx がんゲ ノムプロファイル検査も同様に、ゲノムプロファイリ ング検査とコンパニオン検査の両面をもっている。単 一の遺伝子異常検出の検査と、NGS を用いた複数遺 伝子検査では、必要とする DNA 量や検査の感度に違 いがあり、その使い分けが問題となる。またゲノムプ ロファイリング検査と、特定の遺伝子異常を検出する ためのコンパニオン診断としての検査では、同じ検査 でも保険点数が異なっており、どのように使用するか は重要な課題である。

## 8. 課題

分子標的薬は高い奏効率を有するが、耐性が生じることが知られており、その克服が課題である。機序としては、標的である遺伝子の薬剤耐性となる変化が生じること、別の経路が活性化されることなどにより、がん細胞がふたたび増殖可能になることが知られている。現時点では、EGFR遺伝子の耐性変異であるT790M以外は日常診療では測定できない。他の薬剤が耐性変異に感受性があることが知られており、それらの研究成果が臨床応用されると、より長い生存期間が得られると思われる。また、耐性を阻止するような分子標的薬と、他の薬剤との併用の開発が進められている。

X2										
抗体種類	薬剤名	商品名	承認, 効能 追加年月	条件	主な効果	文献				
PD-1 抗体	ニボルマブ	オプジーボ	2015年12月	二次治療 単独	扁平上皮がん mOS 9.2 M	14				
			2015年12月	二次治療 単独	非扁平上皮がん mOS 12.2 M	15				
PD-1 抗体	ペムブロリズマブ	キイトルーダ	2017年2月	二次治療 単独 PD-L1 1 %以上	$\begin{array}{c} {\rm mOS~10.4~M~(2mg/m^2)}\;,\\ {\rm 12.7~M~(10mg/m^2)} \end{array}$	17				
			2018年12月	一次治療 単独 PD-L1 1 %以上	mPFS 5.4 M, mOS 16.7M	18				
			2018年12月	一次治療 抗がん剤併用	扁平上皮がん mPFS 6.4 M, mOS 15.9 M	19				
			2018年12月	一次治療 抗がん剤併用	非扁平上皮がん mPFS 8.8 M, mOS 22.0 M	20				
PD-L1 抗体	アテゾリズマブ	テセントリク	2018年4月	一次治療 単独	mPFS 2.8 M, mOS 13.8 M	21				
			2018年12月	一次治療 抗がん剤併用	非扁平上皮がん mPFS 8.3 M, mOS 19.2 M	22				
			2019年8月	一次治療 抗がん剤平癒	小細胞肺がん	23				
PD-L1 抗体	デュルバルマブ	イミフィンジ*	2018年8月	放射線化学療法後維持療法	mPFS 168 M	24				

表2 主な免疫チェックポイント阻害薬(2020年 11 月時点)

免疫チェックポイントの薬剤が肺がんで承認された年月、もしくは併用療法などの効用追加がされた年月を記載。効果(無増悪生存期間中央値: mPFS, 生存期間中央値: mOS)は、主として引用した文献より記載した。

(文献 14, 15, 17~24 より筆者作成)

## Ⅲ. 免疫療法

#### 1. 二次治療

免疫を制御する分子である CTLA-4,PD-1 などの 免疫チェックポイントを阻害する抗体が、メラノーマ に効果があることが示され、肺がんにおいては PD-1 抗体のニボルマブが、それまで二次治療の標準治療で あったドセタキセルに対して優位性が示され、日常臨 床に使用されるようになった<sup>14,15)</sup>。奏効率は20%ほ どでドセタキセルとほぼ同様であったが、長い生存期 間中央値を示し、最近のデータでは5年生存率が 10%以上と良好な治療成績が示されている。その後, 他の PD-1 抗体や PD-1 のリガンドである PD-L1 に対 する抗体も開発されている 16~24)。 肺がんにおいては、 PD-L1 の発現と薬剤の効果が高いことが知られている が、発現が検出できない腫瘍にも効果が認められ、分 子標的薬における遺伝子異常のような、特異性の高い、 優れた効果予測のバイオマーカーは現時点では存在し ない。

### 2. 一次治療

PD-L1 の発現を有する腫瘍に対し、一次治療において従来の白金製剤併用療法と比較すると、ペムブロリズマブ単独療法は良好な無増悪生存期間が示され、PD-L1 が腫瘍細胞の1%以上で陽性であれば、一次治療においても使用可能となった <sup>17.18)</sup>。薬剤の副作用と

しては、従来の抗がん剤とは異なり、免疫が活性化され、種々の自己免疫疾患と類似した副作用が生じる(免疫関連副作用)。具体的には、甲状腺、肝臓、胃腸、副腎などが障害される。発症時期は投与直後起きることもあるが、長期投与後にも生じるため注意を要する。さらに、症状は倦怠感など非特異的なものが多く、多様な免疫関連の副作用が生じることを念頭に置き、治療には副作用対策を行う必要がある。

さらに一次治療において、抗がん剤療法に免疫チェクポイント阻害薬を併用することにより、有意に無増悪生存期間、生存期間の延長が示され、2018年より、日常臨床においても使用可能となった 19,20,220。これらの一次治療における免疫チェクポイント阻害薬併用療法は、主としては EGFR 変異や ALK 遺伝子異常を除いた患者集団の治療成績であり、ドライバー遺伝子を有する症例の一次治療においては、対応する分子標的薬の使用が推奨されている。

#### 3. 適応の拡大

手術不能な局所進行肺がんには化学放射線療法が行われているが、治療後に PD-L1 抗体であるデュルバルマブ(維持療法)を使用すると生存期間が延長することが示され、日常臨床においても使用されるようになった<sup>24</sup>。さらに、小細胞肺がんにおいてもアテゾリズマブと抗がん剤との併用が承認された<sup>23</sup>。今後は、手術の前後に免疫チェックポイント阻害薬

<sup>\*</sup>本薬剤は、小細胞肺がんにも適応拡大されている。

の効果を検証する臨床試験を行うことが進行しており,進行肺がんだけでなく,早期肺がんの治療戦略にも,免疫チェックポイント阻害薬が組み込まれる可能性がある。

#### 4. 課題

2016年末に本邦において、初めて免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが二次治療として承認されてから、次々と複数の薬剤が、一次治療、併用療法、維持療法としても承認されるようになった。実際の臨床においても、ニボルマブ、ペムブロリズマブで治療した患者が3年以上無再発の状態を保っている場合がみられるようになってきた。長期の生存が得られる場合は、薬剤を休止することの可否を検討することが重要な課題になると思われる。

さらに、他の免疫チェックポイント阻害薬や分子標 的薬との併用が検討されている。非小細胞肺がん全体 においては、二次治療の長期フォローのデータより、 免疫チェックポイント阻害薬によって 10~20% に長 期の病勢制御が報告されている。現在のPD-1/PD-L1 抗体と他の免疫チェックポイント阻害薬との併用療法 が開発されている。CTLA4 抗体であるイピリムマブ は、すでにメラノーマでは承認されているが、肺がん においても PD-1 や抗がん剤との併用にて効果が示さ れており、日常臨床で使用されることが期待されてい る。また、他の免疫チェックポイント阻害薬に関連し た分子を標的とした薬剤の臨床試験が進められている。 今後は、PD-1 抗体単独で達成している 10~20%の 5 年生存を超えるような免疫療法の開発が望まれる。さ らには、より詳細な予測(最適な薬剤選択など)が可能 となるようなバイオマーカーの開発が望まれる。

## おわりに

これらの薬剤の開発は今後も継続され、より多くの 進行肺がんの患者に、5年以上の生存もしくは治癒が 得られることが期待される。そのためには、正確な病 理・遺伝子診断、適切な薬剤選択、副作用のマネジメ ントが重要であると思われる。

### 利 益 相 反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

#### 文 献

1) Maemondo M, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; **362**: 2380-2388.

- 2) Rosell R, et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012: 13: 239-246.
- 3) Park K, et al: Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; **17**: 577-589.
- 4) Wu YL, et al: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017: **18**: 1454-1466.
- 5) Mok TS, et al: Osimertinib or platinum- pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; **376**: 629-640.
- 6) Soria JC, et al: Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; **378**: 113-125.
- 7) Solomon BJ, et al: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014; **371**: 2167-2177.
- 8) Hida T, et al: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an openlabel, randomised phase 3 trial. Lancet 2017; **390**: 29-39.
- 9) Soria JC, et al: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2017; **389**: 917-929.
- 10) Besse B, et al: Lorlatinib in patients (pts) with previously treated ALK + advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updated efficacy and safety. 2018 ASCO annual meeting. J Clin Oncol 2018; **36** (suppl): abstr 9032.
- 11) Shaw AT, et al: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; **371**: 1963-1971.
- 12) Planchard D, et al: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; **17**: 984-993.
- 13) Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. 2018 ESMO Congress (Abstract LBA17)
- 14) Brahmer J, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015: **373**: 123-135.
- 15) Borghaei H, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; **373**: 1627-1639.
- 16) Herbst RS, et al: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; **387**: 1540-1550.
- 17) Reck M, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; **375**: 1823-1833.
- 18) Mok TS, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a

- randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; **393**: 1819–1830.
- 19) Paz-Ares L, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; **379**: 2040-2051.
- 20) Gandhi L, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; **378**: 2078-2092.
- 21) Rittmeyer A, et al; OAK Study Group: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;

**389** : 255-265.

- 22) Jotte RM, et al: Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. JTO 2020; **15**: 1351-1360.
- 23) Horn, L, et al : First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229.
- 24) Scott J, et al : Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage Ⅲ NSCLC. N Engl J Med 2018; 379: 2342-2350.