

肺癌の分子標的療法

清家 正博

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

Molecular Targeted Therapy of Lung Cancer

Masahiro Seike

Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Key words: lung cancer, molecular targeted therapy, immuno-oncology

はじめに

IV期小細胞肺癌 (NSCLC) においては、2002年に初の分子標的薬ゲフィチニブ、2015年に免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブが使用可能になり、肺癌薬物療法は大きな変革を遂げた。現在のIV期非小細胞肺癌の1次治療は、① 遺伝子変異陽性、② PD-L1 \geq 50%、③ 遺伝子変異陰性/PD-L1 $<$ 50% もしくは不明の3群に分けて、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬または殺細胞性抗癌剤を選択することが2017年肺癌診療ガイドラインにおいても推奨され、信頼度の高いバイオマーカーに基づいた患者選択いわゆる Precision Medicine が実現化した。遺伝子変異陽性群はさらに、EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座、ROS1 遺伝子転座および BRAF 遺伝子変異の4群に分類され、それぞれ対応する分子標的薬が優れた治療成績を示し、患者予後は着実に延長している。

本シンポジウムでは、日進月歩の進歩を遂げている肺癌の分子標的療法、がん免疫療法に関する治療法の現状と課題を概説する。

1. 分子標的薬治療

EGFR 遺伝子は、転写産物 EGFR が増殖刺激を細胞内シグナル伝達系に伝える膜貫通型受容体タンパク質である。シグナルは、主に3つの経路 (PI3K-AKT、

RAS-MAPK および STAT 経路) に伝わり、細胞増殖、血管新生、アポトーシス抑制などが引き起こされる。2002年 NSCLC に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブが日本において発売された。2004年には、EGFR 遺伝子変異を有する症例では EGFR-TKI 感受性が高いという報告がなされ、個別化医療が進むこととなった^{1,2}。EGFR 変異陽性肺癌は、腫瘍の増殖や生存において EGFR シグナルに強く依存しており、このドライバー遺伝子変異を標的とする分子標的薬 EGFR-TKI は劇的な効果をもたらす。EGFR 遺伝子変異は、東アジア人、女性、非喫煙者、腺癌に多く認められる³。EGFR 遺伝子変異は、exon 19 欠失変異 (Ex19del) と exon 21 点突然変異 (L858R) が約9割を占め、EGFR-TKI 感受性の活性型変異 (sensitive mutation) であると報告されている。

EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC を対象にした複数の第III相試験において、EGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ) の使用により無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、プラチナ併用化学療法に比べ9~14カ月 (ハザード比 (HR) 0.16~0.49) と2倍以上延長することが示された⁴⁻⁹。2017年肺癌診療ガイドラインにおいては、活性型 EGFR 変異陽性 NSCLC (PS 0~1) に対して、1次治療における EGFR-TKI 使用を推奨 (1A) している¹⁰。2次治療においても、EGFR T790M 耐性変異陽性例においては、第3世代 EGFR-TKI オシメルチニブの有効性が報告され、PFS

中央値は、オシメルチニブ群 10.1 カ月、化学療法群 4.4 カ月 (HR 0.30, $p < 0.001$) と、オシメルチニブ群で有意な延長を認め¹¹、ガイドラインにおいても推奨度 1B として推奨されている¹⁰。EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の OS に関しても、主にゲフィチニブ、エルロチニブが投与された日本人 1,660 名の実臨床のデータにおいて、OS 29.7 カ月、5 年生存率 21.5% と報告され¹²、さらに現在進行中の EGFR-TKI と殺細胞性抗癌剤併用の第 III 相試験においては、4 年を超える OS データも示されている¹³。現在は 5 年生存または治癒を目指した治療戦略が模索されており、EGFR-TKI と殺細胞性抗癌剤/分子標的薬の併用療法はその有力な治療戦略法の 1 つとして考えられている。

ALK 遺伝子転座は、2007 年に曾田、間野らによって発見された肺腺癌の 5% 程度に存在する肺癌のドライバー遺伝子の 1 つである¹⁴。EML4-ALK 融合遺伝子は、第 2 染色体短腕上に近接して存在する微小管会合蛋白である EML4 と受容体チロシンキナーゼである ALK をコードするそれぞれの遺伝子が染色体転座によって融合したものである。ALK 遺伝子は正常肺組織では発現は認められていないが、染色体逆位によって EML4 プロモーター下に置かれるため、恒常的に活性化する。EML4-ALK キナーゼを肺胞上皮細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスでは、生後数週で多発性の肺癌が発症することが報告されており、強い癌化因子として働く¹⁵。EML4 以外にも KIF5B, KLC1, TFG などが転座パートナーとして報告されている。ALK 遺伝子転座陽性肺癌は EGFR 変異と同様に若年者、女性、非喫煙者に多い傾向にある。EGFR 遺伝子変異とは排他的であると報告されている。EGFR-TKI と同様に、ALK 陽性肺癌に対しては、ALK チロシンキナーゼ阻害薬 (ALK-TKI) であるクリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブの劇的な効果が示されている。アレクチニブとクリゾチニブを直接比較した第 III 相試験 (ALEX, J-ALEX 試験) においては、アレクチニブ群が主要評価項目である PFS を有意に改善し^{16,17}、2017 年肺癌診療ガイドラインにおいては、ALK 陽性 NSCLC (PS 0~1) に対しては、アレクチニブ使用を 1A として推奨している¹⁰。その他、NSCLC のドライバー遺伝子としては、ROS1 遺伝子転座、RET 遺伝子転座や BRAF 遺伝子変異などが報告され、ROS1 遺伝子転座に対してはクリゾチニブ¹⁸、BRAF 遺伝子変異に対しては、ダブラフェニブ/トラメチニブ¹⁹の有効性が示され、保険適応となっている。

現在、各遺伝子異常検査に対しては、各薬剤に対す

るコンパニオン診断薬を用いて個々に遺伝子/分子診断を行っているが、臨床の現場から切実に求められていることは、治療選択に必要な遺伝子/分子検査を一度で検査可能な包括的解析、いわゆる Multiplex 診断薬の開発である。Multiplex 診断薬の開発は現在国内外で試みられており、2019 年度には臨床の現場に登場することが予想されている。真の個別化医療実現のためには欠かせないツールと考えられる。

2. がん免疫療法

肺癌は元々免疫原性が低く、免疫療法は期待できないと考えられていたが、細胞障害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) や programmed cell death 1 (PD-1) およびそのリガンドである PD-L1 と PD-L2 などの免疫回避を誘導する免疫チェックポイントに対する抗体の有効性が近年複数の臨床試験で報告された²⁰⁻²⁴。既治療進行肺扁平上皮癌に対して、抗 PD-1 抗体ニボルマブとドセタキセル (DTX) を比較する国際共同第 III 相試験: CheckMate-017 試験の結果が報告され²⁰、主要評価項目である OS は 9.2 カ月と 6.0 カ月 (HR 0.59, $p = 0.0002$) と有意差を認め、PD-L1 発現有無に関わらずニボルマブが明らかな優位性を示した。既治療進行非扁平上皮癌に対するニボルマブと DTX を比較する国際共同第 III 相試験: CheckMate-057 試験の結果にても、OS は 12.1 カ月と 9.4 カ月で、ニボルマブ群の優越性が示された (HR 0.73, $p = 0.0015$)²¹。これらの結果を元に、2015 年ニボルマブが既治療進行期 NSCLC に対して国内で承認となり、NSCLC の 2 次治療以降の標準治療になった¹⁰。1 次治療においては、PD-L1 高発現 (TPS 50% 以上) の IV 期 NSCLC において、ペムプロリズマブ単剤と化学療法を比較した KEYNOTE-024 試験が報告され、PFS の HR 0.50 ($p < 0.001$)、OS の HR 0.60 ($p = 0.005$) とペムプロリズマブの優越性が示され²²、EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子転座のない PD-L1 $\geq 50\%$ (PS 0~1) に対する 1 次治療としては、ペムプロリズマブ単剤療法を行うよう推奨されることとなった (1B)¹⁰。さらに 2018 年には、NSCLC 2 次治療としてアテゾリズマブ²³、III 期 NSCLC の同時化学放射線療法後の地固め療法としてデュルバルマブの有効性²⁴が示され、標準治療の 1 つとなった¹⁰。2018 年米国癌学会 (AACR) では、1 次治療でのペムプロリズマブと殺細胞性抗癌剤の併用療法の有効性が報告され²⁵、米国 FDA はこの併用治療をすでに承認した。来年度には本邦においても免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗癌剤の併用療法

が承認となる見込みであり、併用療法の時代に突入することになる。

おわりに

2002年の分子標的薬登場前のIV期NSCLCのOSは1年足らずであったが、EGFR肺癌においては4年を超えるOS、ニボルマブ投与を受けた既治療歴進行NSCLC患者の5年生存率は16%²⁶と、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬の登場により、IV期NSCLCにおいても、5年生存を目指せる時代に突入した。現在も更なる臨床試験およびバイオマーカー研究が行われ、肺癌診療および研究は日進月歩に進歩している。

文献

- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y: Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 190-198.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N 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 (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-128.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-742.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais 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.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al.: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al.: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213-222.
- 日本肺癌学会編: EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版 ver1. 金原出版.
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al.: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-640.
- Okamoto I, Morita S, Tashiro N, et al.: Real world treatment and outcomes in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Long-term follow-up of a large patient cohort. *Lung Cancer* 2018; 117: 14-19.
- Nakamura A, Inoue A, Morita S, et al.: Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ 009). 2018 ASCO Annual Meeting .
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al.: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-566.
- Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al.: A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 19893-19897.
- Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al.: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 29-39.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al.: Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; e-pub ahead of print 6 Jun 2017.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al.: Crizotinib in ROS 1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963-1971.
- Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307-1316.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.: 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.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-1929.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-2092.
- Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al.: Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1675-1684.

(受付: 2018年9月25日)

(受理: 2018年9月27日)