

非小細胞肺癌薬物療法の変遷

日本赤十字社和歌山医療センター 呼吸器内科部

杉田 孝和 *Takakazu Sugita*

はじめに

肺癌患者数は人口の高齢化に伴い年々増加してきており、肺癌は1998年以降、胃癌を抜いて悪性新生物の死因の第一位となり、2014年の統計では、肺癌によって年間73,396人の方が亡くなっている。肺癌の早期発見が望まれるところであるが、残念ながら進行した状態で発見され、外科的治療の対象にならないことも多く、治療としては薬物療法が重要となっている。肺癌は非小細胞癌と小細胞癌に分けられるが、非小細胞癌の中で非扁平上皮癌に対しては、効果の優れた薬剤の開発がなされ、遺伝子変異の有無による個別化治療も行われるようになり、治療はこの30年で飛躍的に進化してきている。2016年からは免疫チェックポイント阻害剤も使用可能となり、扁平上皮癌を含めた非小細胞肺癌の治療において新しい時代を迎えようとしている。

1980年代から1990年代

進行非小細胞肺癌に対する抗癌剤には、第1世代、第2世代、第3世代がある。第1世代の抗癌剤では有効性はほとんど示されず、第2世代の抗癌剤から有効性が示されるようになった。1980年代、第2世代のレジメンとしては、cisplatin (CDDP) + vindesine (VDS), CDDP

+ VDS + mitomycinC (MMC), CDDP + etoposide (ETP) といった治療が行われ、奏効率は約20~30%、1年生存率が20~25%程度であった。このころ支持療法は現在ほど確立しておらず、悪心嘔吐に対しては、steroid + 大量 metoclopramide 投与での対処であり、コントロールは不良で、患者さんは非常に辛い思いで治療を受けられていた。また顆粒球コロニー刺激因子製剤もなく、高齢者等では発熱性好中球減少発症ならびに重症化のリスクが高かった。この頃化学療法により本当に生存期間の延長が得られるかどうかは不明であり、多少生存期間の延長が得られるとしても、その間抗癌剤の副作用に苦しめられることを考えると、積極的に化学療法を行った方が良いかどうか疑問を持つ医師もいた。

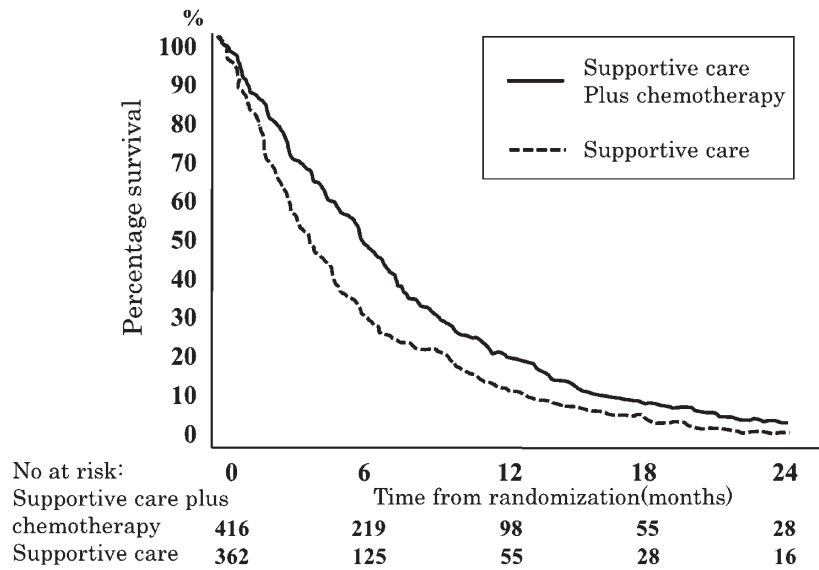
1995年のBritish Medical Journalに非小細胞肺癌に対するCDDPを含む化学療法の延命効果についてのメタアナリシスが発表され¹⁾、IV期非小細胞肺癌に対して、CDDPを含む化学療法を行うことにより、1年生存率は10%改善され、生存期間中央値が1.5ヵ月延長することが報告された (Figure 1)。別の臨床試験では化学療法による患者のQOLや症状の改善効果も示された。また支持療法として5HT₃受容体拮抗剤 (ondansetron, granisetron 等) が登場し、抗癌剤による悪心嘔吐がコントロールされるようになり、また顆粒球コロニー刺激因子製剤も使用可能となり、より安全に治療が出来るようになり、この頃から非小細胞肺癌に対して積極的に化学療法が行われるようになった。

1990年代には、第3世代抗癌剤、いわゆる新規抗癌剤と言われるirinotecan (CPT-11)、

(平成28年8月31日受付)(平成28年9月15日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
呼吸器内科部

杉田 孝和



【Figure 1】 Survival in trials of supportive care versus supportive care plus chemotherapy (only trials using regimens based on cisplatin)
〔文献1より引用〕

paclitaxel (PTX), docetaxel (DTX), vinorelbine (VNR), gemcitabine (GEM)などが相次いで承認された。第3世代抗癌剤は単剤で20~30%という高い奏効率が報告され、第2世代レジメンとの比較試験のメタアナリシスがなされ、第3世代レジメンによる生存期間の延長が報告された²⁾。第3世代抗癌剤の中で、どれが最も効果が高いかが興味あるところであったが、CDDP+PTXをコントロールにしてCDDP+GEM, CDDP+DTX, CBDCA+PTXを比較した ECOG1594 試験³⁾がなされ、CDDP+GEMで無増悪生存期間が良好であったが、生存期間はどれも同等であることが報告された。我が国でも同様の試験として FACS 試験⁴⁾が

行われ、ステージ IIIB/IV 期を対象に、CDDP+CPT-11をコントロールとしてCBDCA+PTX, CDDP+GEM, CDDP+VNRが比較されたが、奏効率、生存期間とも有意な差はなかった (Table 1)。以降非小細胞肺癌の1次治療としてはプラチナ製剤+第3世代抗癌剤が選択され、使用する第3世代抗癌剤は有効性からはどれでも良いが、併用薬によって毒性のプロファイルが異なり、患者ごとに毒性を踏まえて薬剤を選択するという結論となった。

第3世代抗癌剤の登場によって1次治療の治療成績が改善した一方で、2次治療の臨床試験では良い結果を示す薬剤がなかった。その中で唯一良好な治療成績を示したのがDTXであっ

【Table 1】 第3世代レジメンの比較試験

Trial	Treatment	ORR(%)	TTP(mo)	MST(mo)
ECOG1594 ³⁾	CDDP+PTX	21	3.4	7.8
	CDDP+GEM	22	4.2*	8.1
	CDDP+DTX	17	3.7	7.4
	CBDCA+PTX	16	3.1	8.1
FACS ⁴⁾	CDDP+CPT-11	31.0	4.7	13.9
	CBDCA+PTX	32.4	4.5	12.3
	CDDP+GEM	30.1	4.0	14.0
	CDDP+VNR	33.1	4.1	11.4

*p=0.001

【Table 2】 Bevacizumab の臨床試験

Trial	Treatment	ORR(%)	PFS(mo)	MST(mo)
ECOG4599 ⁸⁾	CBDCA+PTX+BEV	34.9*	6.2*	12.3**
	CBDCA+PTX	15.0	4.5	10.3
JO19907 ⁹⁾	CBDCA+PTX+BEV	60.7***	6.9****	22.8
	CBDCA+PTX	31.0	5.9	23.4

*p<0.001, **p=0.003, ***p=0.0013, ****p=0.009

た。2次治療において best supportive care (BSC) と DTX 75mg/m² および 100mg/m² を比較した試験⁵⁾では、BSC 群に比べ DTX 75mg/m² 群で全生存期間の有意な延長が報告され (4.6ヵ月 vs. 7.5ヵ月, p=0.01), VNR または ifosfamide (IFM) と DTX 75mg/m² および 100mg/m² を比較した試験⁶⁾においても、DTX は VNR または IFM に比し有意に良好な効果が報告された。我が国における承認用量は 60mg/m² であるが、我が国で行われたこの用量における第Ⅱ相試験⁷⁾で奏効率、生存期間とも上記2つの第Ⅲ相試験と同等の効果が報告されている。

2000 年以降

【Bevacizumab】

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 bevacizumab (BEV) が登場し従来の化学療法との併用の臨床試験が行われた。BEV は VEGF-A が受容体 (VEGFR-1, VEGFR-2, Neuropilin 1) に結合するのを阻害し、腫瘍新生血管の増殖抑制、血管の正常化により腫瘍間質圧が低下し抗癌剤の作用を高めるなどの機序が推定されている。米国で実施された ECOG4599 試験⁸⁾では CBDCA+PTX に BEV 15 mg/kg を併用したところ、主要評価項目の全生存期間において有意な延長が認められ (12.3ヵ月 vs 10.3ヵ月, p=0.003), 生存期間中央値が1年を超える成績が報告された。奏効率 (34.9% vs 15.0%, p<0.001), 無増悪生存期間中央値 (6.2ヵ月 vs 4.5ヵ月, p<0.001) においても BEV 併用群で有意に良好な効果が

認められた。我が国においても同様な試験として、CBDCA+PTX と BEV の併用を検討した JO19907 試験⁹⁾が実施され、奏効率 (60.7% vs 31.0%, p=0.0013), 無増悪生存期間中央値 (6.9ヵ月 vs 5.9ヵ月, p=0.009) において BEV 併用群で有意に良好であることが確認された (Table 2)。ただ BEV は扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、そのほか喀血の既往、コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるものなどが高リスクであることが報告されている。

【Pemetrexed】

pemetrexed (PEM) に関する臨床試験結果が相次いで報告され、組織型を考慮し薬剤の選択が行われるようになった。まず2004年に非小細胞肺癌の2次治療における PEM と DTX の比較試験が報告された。治療効果は、奏効率、生存期間中央値が PEM 群で 9.1%, 8.3ヵ月、DTX 群で 8.8%, 7.9ヵ月であり主要評価項目である生存期間中央値において同等の効果が報告された。毒性に関しては、好中球減少、発熱性好中球減少の発現が PEM 群で有意に少なかった¹⁰⁾。組織型別に解析した結果、生存期間中央値は扁平上皮癌では DTX 群で良好であったが、非扁平上皮癌では PEM 群で有意に良好であった。

次に1次治療でⅢB/Ⅳ期の非小細胞肺癌を対象に、初回治療で CDDP+PEM と第3世代抗癌剤レジメの代表格である CDDP+GEM を比較した臨床試験¹¹⁾が行われた。その結果、生存期間中央値が両群とも 10.3ヵ月で差がなかつ

【Table 3】 Pemetrexed による維持療法の臨床試験

Trial	Induction	Maintenance	PFS(mo)	MST(mo)
PARAMOUNT ¹²⁾	CDDP+PEM	PEM	4.1*	13.9**
		placebo	2.8	11.0
AVAPERL ¹³⁾	CDDP+PEM+BEV	PEM+BEV	7.4*	17.1
		BEV	3.7	13.2

*p<0.0001, **p=0.0195,

たが、組織型別で解析した結果、扁平上皮癌では CDDP+GEM の方が勝っていたが、非扁平上皮癌である腺癌と大細胞癌の症例では CDDP+PEM で有意な全生存期間の延長が報告された (11.8ヵ月 vs 10.4ヵ月, p=0.005)。さらに毒性に関しても CDDP+PEM 群が比較的軽度であることが示されており、これらの報告から非扁平上皮非小細胞肺癌に対しては PEM が使用されることとなった。

PEM に関しては維持療法の有用性を証明した試験もなされた。1次治療として CDDP+PEM 施行後に維持治療として PEM を継続する群と BSC を比較した PARAMOUNT 試験¹²⁾ がそうである。維持療法として PEM を継続する群で、有意な無増悪生存期間の延長 (4.1ヵ月 vs 2.8ヵ月, p<0.0001) とランダム化からの全生存期間の延長 (13.9ヵ月 vs 11.0ヵ月, p=0.0195) が報告された。この結果に基づき、CDDP+PEM 施行後 PEM による維持療法が推奨されることとなった。

さらに非扁平上皮非小細胞癌を対象に、1次治療で CDDP+PEM+BEV 併用療法による導入療法後、維持療法として BEV と PEM の併用投与を行う群と BEV 単独による維持療法を行う群とを比較検討した AVAPERL 試験¹³⁾ が行われた。ランダム化からの無増悪生存期間中央値は BEV+PEM 併用群で有意な延長が報告され (7.4ヵ月 vs 3.7ヵ月, p<0.0001)、導入療法開始時からの無増悪生存期間も有意に BEV+PEM 併用群で良好であった (10.2ヵ月 vs 6.6ヵ月 p<0.0001)。ランダム化からの全生存期間中央値 (17.1ヵ月 vs 13.2ヵ月, p=0.29)、導入療法開始時からの全生存期間中央値 (19.8

ヵ月 vs 15.9ヵ月, p=0.32) も BEV+PEM 併用群で統計学的に有意ではなかったが良好であった。いずれも BEV+PEM 併用群は BEV 単独群に比べて 4ヵ月近く全生存期間を延長しており、非常に良好な無増悪生存期間と合わせ、非扁平上皮非小細胞肺癌に対しては、CDDP+PEM+BEV 併用療法が最も有効性の高いレジメではないかと考えられている (Table 3)。

【上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI)】

分子生物学の進歩に伴って、発癌や癌の増殖、転移に関わる遺伝子変異が次々に発見され、それらをターゲットとした分子標的治療薬の開発が行われた。2002年に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) である gefitinib が進行非小細胞肺癌で初めて承認された。gefitinib は女性、腺癌、非喫煙者、アジア人に効果が高いことが報告されていたが、当初は効果を予測する分子生物学的マーカーは不明であった。しかし 2004年に EGFR 遺伝子変異を有する症例に対して gefitinib が著明な抗腫瘍効果を示すことが報告されて^{14) 15)} 以後、EGFR 遺伝子変異の有無によって EGFR-TKI の使用を検討するという個別化治療が行われるようになった。2007年には erlotinib, 2014年には第2世代 EGFR-TKI である afatinib が承認された。

EGFR 遺伝子変異を有する症例に対して EGFR-TKI 抗腫瘍効果は高いが、殺細胞性抗癌剤と比較して無増悪生存期間や全生存期間の延長をもたらすのかは不明であったため、さまざまな臨床試験が行われた。gefitinib におい

ではアジア人、非喫煙者/軽喫煙者、腺癌の進行非小細胞肺癌、すなわち EGFR 遺伝子変異を有する可能性の高い症例に対する 1 次治療として gefitinib と CBDCA+PTX の比較試験¹⁶⁾が行われた。その結果、主要評価項目の無増悪生存期間で gefitinib の CBDCA+PTX に対する非劣性が証明された。サブグループ解析において EGFR 遺伝子変異陽性例においては gefitinib は CBDCA+PTX と比べて無増悪生存期間を有意に延長した。一方 EGFR 遺伝子変異陰性例では CBDCA+PTX の有効性を下回る結果であった。

引き続き我が国で 75 歳以下の EGFR 遺伝子変異陽性の進行/再発非小細胞肺癌を対象に、1 次治療で gefitinib と CDDP+DTX を比較した WJTOG3405 試験¹⁷⁾が行われ、gefitinib 群で無増悪生存期間の有意な延長が報告された (9.2ヵ月 vs 6.3ヵ月, $p < 0.0001$)。一方、全生存期間中央値は、gefitinib 群 34.8ヵ月、CDDP+DTX 群 37.3ヵ月で、両群間に有意差はみられなかった。全生存期間に差がなかった理由として後治療で CDDP+DTX 群で EGFR-TKI

が、gefitinib 群で殺細胞性抗癌剤が使用されているためと考えられた。同様の試験として EGFR 遺伝子変異陽性例に対する 1 次治療で gefitinib と CBDCA+PTX を比較した NEJ002 試験¹⁸⁾が行われ、同様に gefitinib 群で無増悪生存期間の有意な延長が報告された。全生存期間に関してはやはり WJTOG3405 試験と同様に治療薬のクロスオーバーがあるため差はみられなかった。erlotinib でも EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした比較試験が実施され、EGFR 遺伝子変異陽性例を対象に 1 次治療として erlotinib とプラチナベースの化学療法を比較した OPTIMAL 試験¹⁹⁾および EURTAC 試験²⁰⁾が行われ、いずれにおいても erlotinib で無増悪生存期間の有意な延長が報告された。

afatinib は、EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした LUX-Lung3 試験²¹⁾において CDDP+PEM に比べ有意に無増悪生存期間を延長が報告され、LUX-Lung6 試験²²⁾においても CDDP+GEM に比べ有意な無増悪生存期間の延長が報告された。さらに、これら 2 試験の統合解析では、プラチナ併用化学療法に比し

【Table 4】 EGFR-TKI の臨床試験

Trial	Treatment	ORR(%)	PFS(mo)	MST(mo)
WJTOG3405 ¹⁷⁾	gefitinib	62.1*	9.2*	34.8
	CDDP+DTX	32.2	6.3	37.3
NEJ002 ¹⁸⁾	gefitinib	73.7**	10.8**	27.7
	CBDCA+PTX	30.7	5.4	26.6
OPTIMAL ¹⁹⁾	erlotinib	82.9*	13.1*	22.7
	CBDCA+GEM	36.1	4.6	28.9
EURTAC ²⁰⁾	erlotinib	58.1*	9.7*	19.3
	Platinum-doublet	14.9	5.2	19.5
LUX-Lung3 ²¹⁾	afatinib	56.1***	11.1***	28.2
	CDDP+PEM	22.6	6.9	28.2
LUX-Lung6 ²²⁾	afatinib	66.9*	11.0*	23.1
	CDDP+GEM	23.0	5.6	23.5
WJOG5108 ²⁴⁾	erlotinib	43.9	7.5	24.5
	gefitinib	46.1	6.5	22.8
LUX-Lung7 ²⁵⁾	afatinib	70.0****	11.0*****	-
	gefitinib	56.0	10.9	-

** $p < 0.0001$, * $p < 0.001$, *** $p = 0.001$, **** $p = 0.008$, ***** $p = 0.0165$

afatinib の全生存期間の延長効果が示され、第一世代 EGFR-TKI に比し有効性が高い可能性が示唆された²³⁾。

EGFR-TKI どうしの比較試験として、WJOG 5108 試験²⁴⁾と、LUX-Lung7 試験²⁵⁾が行われた。WJOG5108 試験ではプラチナ併用療法既治療の進行肺腺癌において、gefitinib の erlotinib に対する無増悪生存期間の非劣性の検証が行われた。その結果 gefitinib の erlotinib に対する非劣性は示されなかったが、無増悪生存期間、奏効率、全生存期間に関する統計学的な有意差は認められなかった。LUX-Lung7 試験は EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌の 1 次治療として、afatinib と gefitinib を比較する試験であり、主要評価項目の 1 つである無増悪生存期間で、afatinib において有意な延長が報告された (Table 4)。ただこれら 3 つの EGFR-TKI は毒性のプロファイルがやや異なっており、治療薬の選択は毒性を加味して行われている。

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対しては、上記 EGFR-TKI の効果は高いが約 1 年程度で耐性が出現し腫瘍の再増大がみられるようになる。耐性機序としては T790M 遺伝子変異の発現によるものが最も頻度が高く、約 50% に認められるようになると言われている。そこで第 3 世代 EGFR-TKI である osimertinib が開発され、T790M 遺伝子変異陽性肺癌に対する有効性が報告され²⁶⁾、2016 年 6 月から臨床使用可能となっている。

【ALK 阻害剤】

EML4-ALK 融合遺伝子は 2007 年に初めて報告された²⁷⁾。ALK 融合遺伝子は非小細胞肺癌の約 5% に認められ、非小細胞肺癌の中でも腺癌に特異的に認められる。2012 年に crizotinib が ALK 遺伝子転座陽性肺癌に対する治療薬として初めて我が国で承認された。ALK 遺伝子転座陽性の進行非小細胞肺癌を対象とした PROFILE1014 試験²⁸⁾では、1 次治療として crizotinib とプラチナ製剤+PEM が比較され、crizotinib 群でプラチナ製剤+PEM 群に比べ無増悪生存期間の有意な延長が報告された (10.9 ヶ月 vs 7.0 ヶ月, $p < 0.0001$)。この結果 crizotinib は ALK 遺伝子転座陽性進行非小細胞肺癌に対する 1 次治療の標準治療となっている。

その後新たな ALK 阻害剤として、2014 年に alectinib が、2016 年に ceritinib がわが国で承認された。alectinib は第 I / II 相試験²⁹⁾で ALK 遺伝子転座陽性で ALK 阻害剤未治療の進行非小細胞肺癌に対し奏効率 93.5% と非常に良好な結果が報告された。また crizotinib 既治療例で crizotinib 抵抗性肺癌にも有効性が報告された。そこで ALK 遺伝子転座陽性の未治療進行非小細胞肺癌を対象に alectinib と crizotinib を直接比較する J-ALEX 試験³⁰⁾が行われ、alectinib 群で crizotinib 群に比べ無増悪生存期間の有意な延長が報告されている (Table 5)。ただ全生存期間の結果はまだ報告されておらず、crizotinib 群では後治療で alectinib が投与されており、初回治療で crizotinib を使用し crizotinib 抵抗性になった後に alectinib を投与する方が、初回治療で alectinib を投与するより

【Table 5】 ALK 阻害剤の臨床試験

Trial	Treatment	ORR(%)	PFS(mo)	MST(mo)
PROFILE1014 ²⁸⁾	crizotinib	74.4*	10.9*	NR
	Platinum+PEM	45.0	7.0	NR
J-ALEX ³⁰⁾	crizotinib	70.2	10.2	-
	alectinib	85.4	20.3<*	-

* $p < 0.0001$

全生存期間が良い可能性もあるとされている。ceritinib も crizotinib 投与後の ALK 遺伝子転座陽性肺癌に対しての有効性が報告され³¹⁾、crizotinib 抵抗性の ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌に対して使用可能となっている。

【Ramucirumab】

ramucirumab (RAM) は血管内皮増殖因子受容体 2 (VEGFR-2) に対するヒト型モノクローナル抗体で、VEGF-A, VEGF-C 及び VEGF-D の VEGF-2 への結合を阻害することにより、VEGF-2 の活性化を阻害し、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害する。プラチナ製剤を含む 1 次化学療法施行中又は施行後に進行した IV 期非小細胞肺癌を対象に、2 次治療の標準治療の 1 つである、DTX 群と DTX に RAM を併用した群の比較試験である REVEL 試験³²⁾が行われ、DTX + RAM 群で有意な生存期間の延長が報告された (10.5 ヶ月 vs 9.1 ヶ月, $p=0.024$)。RAM は扁平上皮癌でも使用可能で、非小細胞肺癌の 2 次治療で DTX + RAM が新たな標準治療となっている。

【免疫チェックポイント阻害剤】

体の中では癌化した細胞を見つけて排除する免疫監視機構が働いている。癌細胞を攻撃する T 細胞の表面には免疫を負に調整する重要な受容体である免疫チェックポイント分子 PD-1 が発現している。癌細胞はその表面に PD-L1 を発現させ、PD-L1 は T 細胞の PD-1 と結合することにより T 細胞の活性化を抑制し、癌細胞は免疫監視機構から逃避することが確認されて

いる³³⁾。PD-1 と PD-L1 の結合を阻害すれば免疫抑制状態を解除できると考えられ抗 PD-1 抗体薬である nivolumab が開発された。nivolumab は免疫チェックポイント分子の 1 つである PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 に強力に結合し PD-L1 からの活性化抑制シグナルを阻害することで T 細胞を再活性化させ、T 細胞が癌細胞を攻撃出来るように仕向け抗腫瘍効果を発揮する。

nivolumab は、まず悪性黒色腫を対象とした国内第 II 相試験において有効性が認められ、2014 年にわが国において悪性黒色腫の治療薬として承認された。肺癌に対しても、プラチナ併用化学療法に抵抗性の III B/IV 期又は再発の扁平上皮癌を対象とした ONO-4538-05 試験、プラチナ併用化学療法に抵抗性の III B/IV 期又は再発の非扁平上皮癌を対象にした ONO-4538-06 試験で評価され、有用性と安全性が報告された。さらに海外第 III 相試験 CheckMate 017 試験³⁴⁾ではプラチナ併用化学療法後に再発・進行が認められた扁平上皮癌に対して nivolumab と DTX の比較がなされ、主要評価項目である生存間中央値は nivolumab 群で有意な延長 (9.2 ヶ月 vs 6.0 ヶ月 $p=0.0002$) が報告された。また CheckMate 057 試験³⁵⁾では、非扁平上皮癌に対する nivolumab と DTX が比較され、全生存期間の中央値は同様に nivolumab 群で有意な延長 (12.2 ヶ月 vs 9.4 ヶ月, $p=0.0015$) が報告された (Table 6)。これらの結果に基づき、我が国では 2015 年 12 月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対しての 2 次治療薬として承認された。ただ免疫療法にはこれまでの化学療法で経験したことの無い免疫関連有害事象

【Table 6】 Nivolumab の臨床試験

Trial	Treatment	ORR(%)	PFS(mo)	MST(mo)
CheckMate 017 ³⁴⁾ (SQ)	nivolumab	20.0*	3.5**	9.2***
	DTX	8.8	2.8	6.0
CheckMate 057 ³⁵⁾ (Non-SQ)	nivolumab	19.2****	2.3	12.2*****
	DTX	12.4	4.2	9.4

* $p=0.0083$, ** $p=0.0004$, *** $p=0.0002$, **** $p=0.0246$, ***** $p=0.0015$

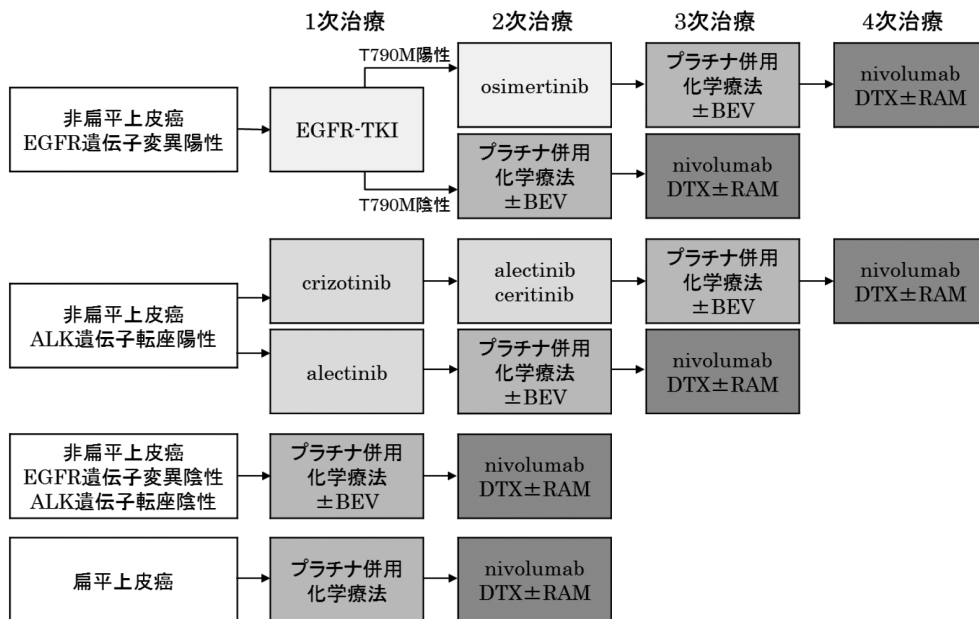
(間質性肺炎, 大腸炎, 肝機能障害, 腎障害, 副腎障害, 甲状腺機能障害, 下垂体炎, 皮膚障害, 1型糖尿病, 重症筋無力症等)が報告されている。

これらの試験での結果を解析すると, EGFR 遺伝子変異陰性肺癌, 扁平上皮癌で nivolumab の効果がより期待される結果であり, これまで殺細胞性抗癌剤しか選択肢がなかったこれらの肺癌に対して新たな治療戦略が加わったことになる。nivolumab は PD-L1 の発現の有無に関わらず効果がみられたとされ, 現在非小細胞肺癌であれば使用可能であるが, 非扁平上皮癌では PD-L1 の発現率の高いとより効果は高いとされており, 治療効果を予測するために今後 PD-L1 の測定が行われるようになるかも知れない。

個別化治療

これまでの臨床試験の結果から, 非小細胞肺癌をまず非扁平上皮癌と扁平上皮癌に分け, さらに非扁平上皮癌を EGFR 遺伝子変異陽性肺癌, ALK 遺伝子転座陽性肺癌, どちらも陰性の肺癌に分けて治療の選択が行われるようになって

た。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における初回治療は EGFR-TKI の単独治療が推奨され, 2次治療では T790M 陽性が認められれば, osimertinib が, T790M 陰性であれば, プラチナ製剤と第3世代以降の抗癌剤併用±BEV が考慮され, 3次治療以降では, nivolumab, あるいは DTX±RAM が考慮されることになる。ALK 遺伝子転座陽性肺癌であれば, 初回治療は crizotinib あるいは alectinib の単独治療が推奨され, 2次治療では初回治療で crizotinib が使用された場合は, alectinib あるいは ceritinib の使用を考慮し, それ以降はプラチナ製剤と第3世代以降の抗癌剤併用±BEV, さらに nivolumab, DTX±RAM が考慮されることになる。非扁平上皮癌で EGFR 遺伝子変異, ALK 遺伝子転座どちらも陰性であれば, 初回治療はプラチナ製剤と第3世代以降の抗癌剤併用±BEV を行い, 2次治療以降は nivolumab, DTX±RAM が考慮されることになる。扁平上皮癌であれば, 初回治療はプラチナ製剤と第3世代以降の抗癌剤併用±BEV を行い, 2次治療以降は nivolumab, DTX±RAM が考慮されることになる (Figure 2)。



【Figure 2】非小細胞肺癌の個別化治療 (例)

おわりに

IV期非小細胞肺癌，特に非扁平上皮癌の治療は，1980年代は化学療法を行っても生存期間は1年以内であったものが，現在遺伝子変異陽性肺癌であれば，3年を超える治療成績も報告されるようになってきている．癌の発生，増殖に関わる遺伝子をターゲットとした薬剤として，現在EGFR遺伝子変異と，ALK融合遺伝子に対する薬剤が登場しているが，その他にも希少な遺伝子変異が確認されており，それらに対する薬剤も開発されようとしてきており，遺伝子変異別に個別化治療がさらに進むことになると思われる．遺伝子変異の検査は現在組織，あるいは胸水や気管支鏡下の擦過検体，洗浄検体などからの細胞で検査を行っているが，今後はリキッドバイオプシーすなわち血液での遺伝子変異の検査が可能になると言われている．そうなれば侵襲的検査を行うことなく個別化治療を提供できるようになるかも知れない．

肺癌の治療として，これまで外科的切除，放射線治療，化学療法の3つが治療の柱であったが，それに免疫療法が新たに加わった．IV期の非小細胞肺癌に対しての治療として，殺細胞性抗癌剤，分子標的治療薬，そして免疫療法により，非小細胞肺癌の予後のさらなる改善が期待される場所である．

文 献

- 1) Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995; 311: 899-909.
- 2) Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12(5): CD 007309.
- 3) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346: 92-98.
- 4) Ohe, Y, Ohashi, Y, Kubota, K et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007; 18: 317-323.
- 5) Shepherd FA, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
- 6) Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens: The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
- 7) Mukohara T, Takeda K, Negoro S, et al. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/m²) docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001; 48: 356-360.
- 8) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung

- cancer. *N Engl J Med.* 2006 ; 355(24) : 2542-2550.
- 9) Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al ; JO 19907 Study Group. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012 ; 76(3) : 362-367.
- 10) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1589-1597.
- 11) Scagliotti G, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26(21) : 3543-3451.
- 12) Paz-Ares L, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT) : a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 (3) : 247-255.
- 13) Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014 ; 25 (5) : 1044-1052.
- 14) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 : 2129-2139.
- 15) 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.
- 16) Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009 ; 361(10) : 947-957.
- 17) Mitsudomi T, 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(2) : 121-128.
- 18) Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010 ; 362(25) : 2380-2388.
- 19) Zhou C, 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(8) : 735-742.
- 20) 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(3) : 239-246.
- 21) Sequist LV, 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.
- 22) 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.
- 23) Yang JCH, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut) : Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). *ASCO* 2014 ; abstract No.8004.
- 24) Nobuyuki Katakami, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA) : WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 32 : 5s, 2014 (suppl ; abstr 8041).
- 25) K. Park, et al. “Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL 7). *ESMO Asia* 2015 ; abstract No. LBA2_PR.
- 26) Jänne PA, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30 ; 372(18) : 1689-1699.
- 27) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-smallcell lung cancer. *Nature* 2007 ; 448(7153) : 561-566.
- 28) Mok T, Kim DW, Wu YK, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients with advanced ALK-positive Non-squamous cell lung cancer : results of a phase III study (PROFILE 1014). *J Clin Oncol.* 32, 2014 (suppl ; abstr 8002).
- 29) Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH 5424802 (RO 5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study) : a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013 ; 14(7) : 590-598.
- 30) Nokihara H, et al. Alectinib versus Crizotinib in ALK Inhibitor Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer : Primary Results from the J-ALEX Study. *ASCO* 2016 ; abstract No. 9008.
- 31) Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Mar 27 ; 370(13) : 1189-1197.
- 32) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for

second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL) : a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 ; 384(9944) : 665-673.

- 33) Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. : Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis : A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002 ; 8 : 793-800.
- 34) 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.
- 35) 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.