

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌診療アップデート：分子標的治療  
(最近の進歩と残された課題)

市原英基<sup>1</sup>

An Update on Targeted Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Eiki Ichihara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — Since the discovery of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations, precision medicine has made rapid progress in non-small cell lung cancer (NSCLC). Currently, inhibitors for 6 types of driver gene alterations are approved in Japan. The response rate of each inhibitor is approximately 60-80%, and progression-free survival is 1-2 years, sometimes exceeding 30 months, which has significantly changed the treatment of NSCLC. On the other hand, there are still some issues. Because the number of genes to be tested increasing and the amounts of samples and time to confirm the diagnosis are finite, it is necessary to establish a testing strategy on how to detect each genetic alteration without omission. In recent years, the advent of immune checkpoint inhibitors has suggested the possibility of curing advanced NSCLC; however, this has not been achieved with existing molecular-targeted therapies.

(JLCC. 2021;61:377-382)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Driver oncogene, Precision medicine, Molecular targeted therapy, Companion diagnostics

Corresponding author: Eiki Ichihara.

**要旨** — 上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の有効性が発見されて以来, NSCLC における個別化医療は急激に進歩をした. 現在, 6 種類のドライバー遺伝子異常に対する阻害薬が承認されている. これらドライバー遺伝子異常に対する各阻害薬の奏効率はおよそ 60~80%, 無増悪生存期間は 1~2 年, 時として 30 カ月を超え, NSCLC の治療を大きく変えた. 一方で課題も残されている. 検査対象となる遺伝子数が

次々と増えている中, 検体量や診断確定までの時間が有限である状況で, ドライバー遺伝子をいかにもれなく検出するのか, 検査そのものの戦略確立が必要となってきた. また, 近年免疫チェックポイント阻害薬では進行 NSCLC の治療の可能性も示唆されているが, 分子標的治療ではいまだそのような可能性を示唆する効果は得られておらず, このことも課題に挙げられる.

**索引用語** — 非小細胞肺癌, ドライバー遺伝子, 個別化医療, 分子標的治療, コンパニオン診断

はじめに

がんゲノム医療とは, がんの遺伝子異常に基づく治療を行う医療であり, 特に非小細胞肺癌 (NSCLC) においてゲノム医療の進歩は目覚ましいものがある. 2002 年, 我が国で初めて epidermal growth factor receptor (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) のゲフィチニ

ブが保険承認された時, まだこの薬剤に対する真のバイオマーカーは明らかではなかった. 2004 年, EGFR-TKI の効果予測因子としての EGFR 遺伝子変異の発見を契機に, anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子, c-ros oncogene 1 (ROS1) 融合遺伝子や RET proto-oncogene (RET) など, いわゆるドライバー遺伝子変異・転座が次々と発見された. それぞれのドライバー遺伝子

<sup>1</sup>岡山大学病院呼吸器アレルギー内科.

論文責任者: 市原英基.

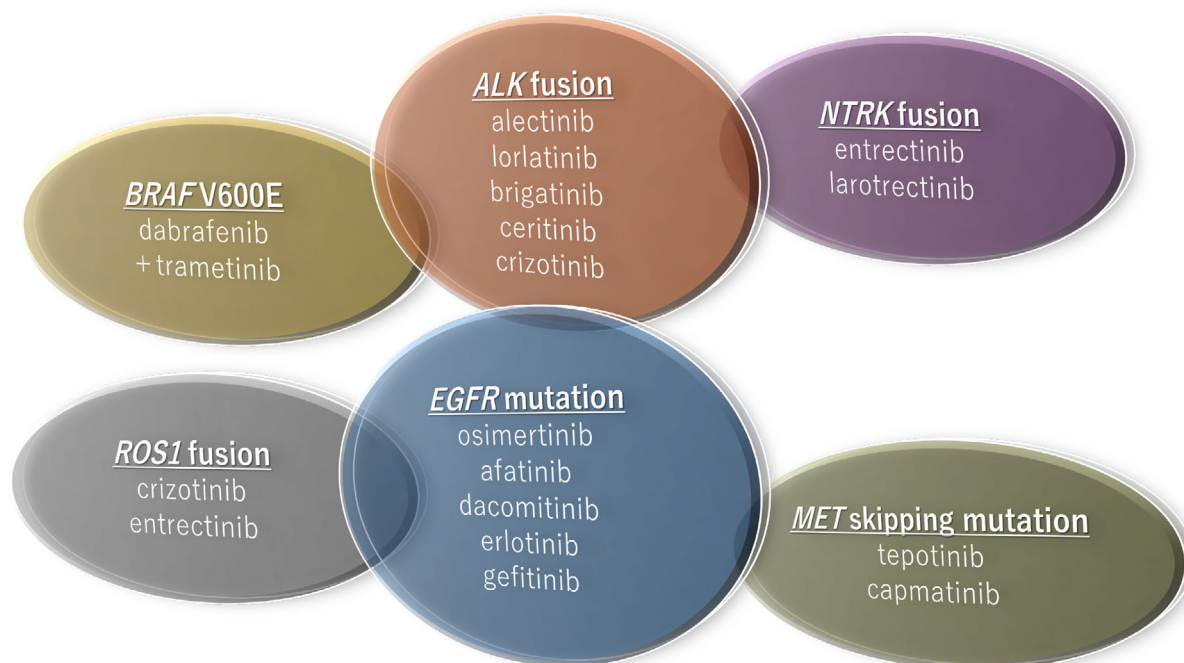


Figure 1. Molecular targeted agents approved in Japan.

を標的とした TKI の有効性が示されている一方で、ドライバー遺伝子があってもそれに対応する薬剤のない NSCLC 患者は、対応する薬剤のある NSCLC 患者に比べ予後で劣ることも報告されている。<sup>1</sup> このように NSCLC の治療においてゲノム医療はまさに基盤をなす治療戦略であり、ドライバー遺伝子の検索なくして治療方針の決定はありえない。近年、進行 NSCLC だけでなく、早期 NSCLC でもゲノム医療の重要性を示唆するデータが出てきているが、<sup>2</sup> 本稿では進行 NSCLC に焦点を当て分子標的治療の現状および残された課題について述べる。

### 保険診療で治療可能な分子標的

保険診療で治療可能なドライバー遺伝子と、それに対応する薬剤を図に示す (Figure 1)。2021 年 7 月時点で保険診療の対象となるドライバー遺伝子は、EGFR 遺伝子変異・ALK 融合遺伝子・ROS1 融合遺伝子・B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase (BRAF) V600E 遺伝子変異・c-Met receptor tyrosine kinase (MET) 遺伝子 ex14 スキッピング変異・neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) 融合遺伝子の 6 種類である。またこれらに対して投与可能な阻害薬は図 (Figure 1) に示す 16 種類 (併用を含む) が挙げられる。(注：さらに 2021 年 9 月、RET 融合遺伝子に対してセルベルカチニブが承認された。)

EGFR 遺伝子変異：EGFR 遺伝子変異の種類は多彩で 600 種類以上の EGFR 遺伝子変異が報告されている。<sup>3</sup>

これらの中で ex19 欠失変異および ex21 L858R 点突然変異がおおよそ 85% を占め、EGFR-TKI に高い感受性を示す。第二世代 EGFR-TKI であるアファチニブ、ダコミチニブは、それまでの標準治療であった第一世代 EGFR-TKI ゲフィチニブと同等かそれを上回る効果を示した。<sup>4,5</sup> また第三世代 EGFR-TKI オシメルチニブも、第一世代 EGFR-TKI を有意に上回る治療効果を示している。<sup>6</sup> さらに血管新生阻害薬や細胞傷害性抗がん剤とエルロチニブとの併用効果も報告されており、<sup>7,9</sup> 状況に応じて様々な治療選択肢が挙げられる。エビデンス上はこれらのいずれを選択しても問題はないが、毒性と効果のバランスからオシメルチニブが第一選択肢とされることが多い。一方でオシメルチニブは、アジア人や L858R に対する効果が劣る可能性や薬剤性肺炎のリスクがやや高い可能性も指摘されており、今後のさらなる検討が待たれる。

ALK 融合遺伝子：ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する ALK-TKI として、クリゾチニブの有効性が最初に報告された。その後、アレクチニブ・ブリグチニブ・ロルラチニブがクリゾチニブと比較し有意に長い無増悪生存期間を示した<sup>10-12</sup> (2021 年 7 月現在、ロルラチニブは初回薬物治療の保険適応はない)。その他、クリゾチニブとの比較ではないが、細胞傷害性抗がん剤との比較でより優れた効果を示したセリチニブも初回薬物療法の適応を持つ。<sup>13</sup> EGFR 遺伝子変異陽性肺癌と同様に ALK 融合遺伝子陽性肺癌にも多くの治療選択肢があるが、効果および

毒性プロファイルからアレクチニブが第一選択として選ばれることが多い。

**ROS1 融合遺伝子：**クリゾチニブおよびエヌトレクチニブが ROS1 融合遺伝子を持つ肺癌に対して承認されている。<sup>14,15</sup>

**BRAF V600E 遺伝子変異：**ダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法の有効性が報告されている。<sup>16</sup> 本治療の保険上の適応は BRAF 遺伝子変異陽性例であるが、V600E 以外の BRAF 遺伝子変異例に対する分子標的治療は確立していないことに注意する。

**MET 遺伝子 ex14 スキッピング変異：**MET-TKI であるテボチニブやカブマチニブの有効性が示されており、これら薬剤による無増悪生存期間中央値は 8.5~12.6 カ月であった。<sup>17,18</sup>

**NTRK 融合遺伝子：**NSCLC を含む NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌に対し、NTRK-TKI であるエヌトレクチニブが承認された。<sup>19</sup> また最近、NTRK 阻害作用を持つラロトレクチニブも NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌に対し保険承認された。<sup>20</sup>

## 今後登場が期待される標的

これまでに挙げた 6 つの遺伝子異常に加えて、近い将来日常診療に加わってくるであろう遺伝子異常を以下に挙げる。

**RET 融合遺伝子：**RET 融合遺伝子は NSCLC の 1~2% に認め、RET-TKI としてセルベルカチニブが期待されている。<sup>21</sup> 奏効率 64% (未治療症例では 85%) を示し、アメリカ食品医薬品局 (FDA) が迅速承認している。

**Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) G12C 遺伝子変異：**KRAS 遺伝子変異は治療標的として 40 年間研究されてきたにも関わらず、なかなか治療法が確立しなかった。NSCLC において最も頻度の高い KRAS 遺伝子変異は G12D であるが、今回開発が進んだのは 2 番目に頻度の高い G12C である。日本人非扁平上皮癌の 4.5% に認める。KRAS G12C に対する治療薬として最も開発が進んでいるソトラシブは、奏効率 32%、無増悪生存期間 6 カ月と報告された。<sup>22</sup> これらの結果は他の遺伝子異常に対する分子標的治療薬の効果と比較すると見劣りする感も否定できないが、これまで分子標的治療が確立していなかった KRAS を標的とした治療としてのソトラシブの意義は大きい。

**EGFR ex20 挿入変異：**EGFR-TKI が有効である ex19 欠失変異および ex21 L858R 点突然変異と異なり、EGFR ex20 挿入変異は既存の EGFR-TKI に耐性であり、EGFR 遺伝子変異全体の約 10% に認める。近年、EGFR ex20 挿入変異に対する治療開発が盛んに行われており、特に EGFR/MET に対する bispecific 抗体であるアミバンタ

マブは EGFR ex20 挿入変異陽性 NSCLC に対して奏効率 40%、無増悪生存期間 11 カ月を示している。<sup>23</sup>

## ドライバー遺伝子検索の新たな課題

既述のように現在の NSCLC、特に肺腺癌はそれぞれのドライバー遺伝子異常の有無により治療方針が細分化されている。これら細分化された NSCLC の治療決定に、コンパニオン診断という概念が登場した。コンパニオン診断とは分子標的治療薬の効果・副作用を予測するために承認された各種遺伝子検査を指し、コンパニオン診断なしでは分子標的治療薬を用いることができない。しかし、コンパニオン診断をめぐってはいくつか問題点が指摘されている。そのひとつが、各コンパニオン診断と対応するのがバイオマーカーであるそれぞれの遺伝子異常ではなく、各薬剤となっている点である (Figure 2)。たとえば therascreen EGFR 変異検出キット RGQ を用いて EGFR 遺伝子変異を検出した場合、therascreen と対応したダコミチニブは使用可能であるが、対応していないオシメルチニブは使用できない。オシメルチニブを使用するには、コバス EGFR 変異検出キット v2.0 などオシメルチニブに対応したコンパニオン診断を行う必要がある。治療薬開発段階の効果を臨床で再現するためには、開発時に用いられた診断薬を用いるべきであり、遺伝子異常ではなく各分子標的治療薬をコンパニオン診断と対応させることの必然性は理解できる。しかし実際の診療では診断に用いる検体量・治療開始までに待てる時間ともに有限であり、ひとつの遺伝子異常に対し場合には複数の診断が必要となるコンパニオン診断のシステムは課題が残る。

また細分化した NSCLC において、ドライバー遺伝子をおいかに効率的かつ確実に検出していくのかもひとつの課題である。このため、限られた微小検体を用いることの多い肺癌診療では、遺伝子検査そのものに対する戦略が必要とされる。従来は単一遺伝子検査を遺伝子毎に行っていたが、対象遺伝子が増えてきた現在、すべてを単一遺伝子検査の組み合わせで行うには必要検体量・結果が得られるまでの時間の面から現実的でない。近年次世代シーケンサーを用いて複数の遺伝子異常を同時に解析する遺伝子パネル検査が急速に普及しており、NSCLC の初回治療決定にはオンコマイン Dx Target Test が用いられることが多くなってきた。本検査は EGFR・ALK・ROS1・BRAF V600E のコンパニオン診断として使用できる。また、コンパニオン診断の扱いはないが、研究目的として MET・NTRK も網羅している。一方で、オンコマイン Dx Target Test の課題として、検体提出から結果が返ってくるまでにある程度時間を要すること、検査を出しても一定の割合で判定不能の結果と

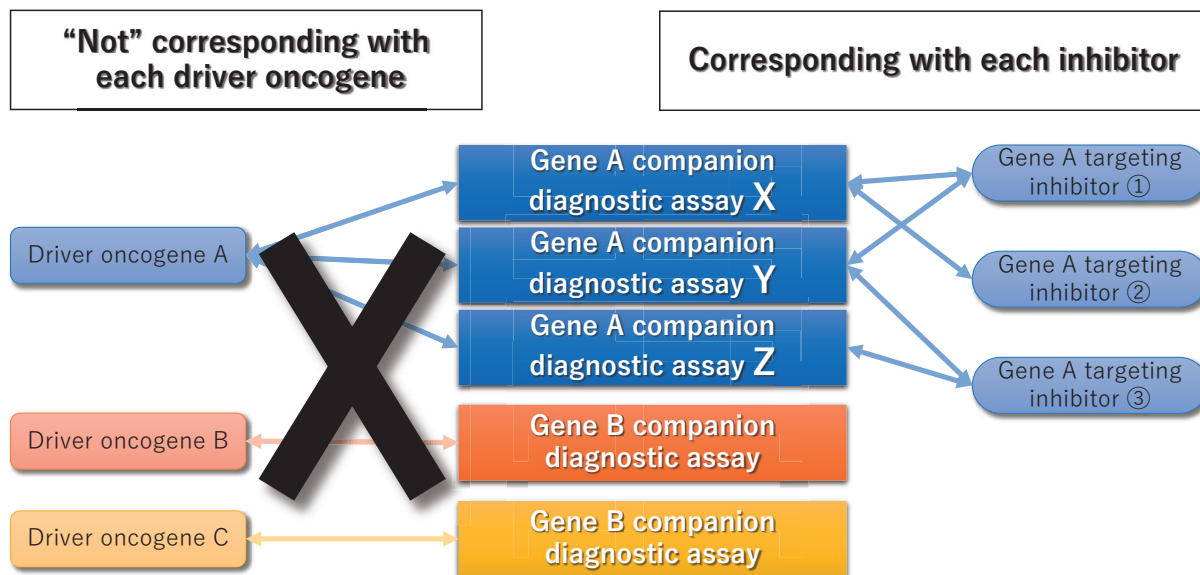


Figure 2. Diagnostic assay corresponding with each inhibitor.

なることなどが挙げられる。また、EGFR 遺伝子変異の頻度が他遺伝子に比べて圧倒的に多い本邦において、全例に網羅的な遺伝子検査が必要なのかについても議論を要する。私見ではあるが、肺腺癌の約 45% が EGFR 遺伝子変異陽性例である本邦では、まず PCR 法による EGFR 遺伝子検査を行い陰性例のみ網羅的解析を行う方が、EGFR 検査の成功率およびコストの面からも効率が良いのではないかと考えている。ただし、このような検査方法だと、現在のシステムではオンコマイン Dx Target Test と EGFR 単一遺伝子検査は同時に保険請求できないため、費用の一部が病院負担になってしまう点が問題である。その他、2021 年 6 月に AmoyDx®肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルがコンパニオン診断薬として承認された。本検査は multiplex PCR 法を用いた複数の遺伝子異常の同時 PCR 検査であり、短期間での結果判定・高い検査感度などが期待されている。今回は EGFR・ALK・ROS1・BRAF V600E を標的とした分子標的薬に対するコンパニオン診断薬として承認されているが、今後さらなる適応の拡大が期待される。既述のように、RET 融合遺伝子・KRAS G12C など今後さらに治療標的となる遺伝子異常の種類が増えてくるため、いかに適切にドライバー遺伝子の検索をすすめていくのか、治療と同様に検査そのものに戦略が求められきている。

### 分子標的治療薬でなぜ肺癌は治癒しないのか

分子標的治療薬の特徴として、高い奏効率・長期間の進行抑制が挙げられる。一方で、治癒には至らず、ほぼ全例で耐性を獲得することが課題である。実診療で分子

標的治療薬を用いた場合、腫瘍縮小は認めるものの腫瘍が完全に消失することは極めてまれで、多くの場合腫瘍の一部が残存する。なぜ分子標的薬の強力な腫瘍抑制作用の下、一部の腫瘍が残存できるのかはほとんどわかっていない。ひとつの仮説として、腫瘍内細胞の不均一性が挙げられる。すなわちひとつの腫瘍内に様々な特徴を持ったがん細胞が存在するため、単一の分子標的薬ではすべてのがん細胞を根治することができないことになる。実際に分子標的治療薬による治療の前から腫瘍は不均一であると報告されており、<sup>24</sup> 腫瘍内不均一性は分子標的での治癒的效果を阻害する一因と考えられる。一方で、比較的均一と考えられる細胞株を用いた研究でも、分子標的薬単独では細胞の根絶に至らず一部細胞が残存する。<sup>24</sup> このことは、腫瘍の不均一性以外にもがん細胞の根絶を阻害するメカニズムが存在することを示唆する。基礎研究では、ドライバー遺伝子シグナルが抑制されるとその他の様々な細胞内シグナルが補完的に活性化することでがん細胞の治癒的抑制効果を阻害しているのではないかと考えられている。<sup>25-27</sup> 分子標的治療による進行肺癌の根治には、腫瘍内の不均一性や補完的に活性化される細胞内シグナルなど克服すべき課題が多いが、今後の研究開発が期待される。

### おわりに

多くのドライバー遺伝子異常の発見および対応する阻害薬の開発は、予後不良であった進行 NSCLC の治療の在り方を大きく変えた。その一方で、分子標的治療の非根治性、獲得耐性の問題、間質性肺炎など分子標的治療

薬が使いにくい合併症症例に対する治療法の確立など、課題は多い。また新たな課題として、無数のドライバー遺伝子候補の中から治療標的をどのように効率的に検索していくのかも、今後の課題と言える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：市原英基 [日当・講演料] ベーリンガーインゲルハイム [研究費・助成金などの総額] 小野薬品工業, MSD

## REFERENCES

1. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014;311:1998-2006.
2. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1711-1723.
3. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;61:167-179.
4. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36:2244-2250.
5. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, 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.
6. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382:41-50.
7. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:1655-1669.
8. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:1236-1244.
9. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol*. 2020;38:115-123.
10. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2018-2029.
11. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, 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.
12. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:3592-3603.
13. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, 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.
14. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-1971.
15. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21:261-270.
16. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, 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.
17. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020;383:931-943.
18. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:944-957.
19. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21:271-282.
20. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020;21:531-540.
21. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:813-824.
22. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS G12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020;383:1207-1217.
23. Park K, John T, Kim SW, Lee JS, Shu CA, Kim DW, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl):abstr 9512.
24. Nahar R, Zhai W, Zhang T, Takano A, Khng AJ, Lee YY, et al. Elucidating the genomic architecture of Asian

- EGFR-mutant lung adenocarcinoma through multi-region exome sequencing. *Nat Commun.* 2018;9:216.
25. Wang R, Yamada T, Kita K, Taniguchi H, Arai S, Fukuda K, et al. Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer. *Nat Commun.* 2020;11:4607.
  26. Taniguchi H, Yamada T, Wang R, Tanimura K, Adachi Y, Nishiyama A, et al. AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells. *Nat Commun.* 2019;10:259.
  27. Ichihara E, Westover D, Meador CB, Yan Y, Bauer JA, Lu P, et al. SFK/FAK signaling attenuates osimertinib efficacy in both drug-sensitive and drug-resistant models of EGFR-mutant lung cancer. *Cancer Res.* 2017;77:2990-3000.