

はじめに

近年、小細胞肺癌に対する治療は目立った進歩はないが、進行非小細胞肺癌（NSCLC）の治療において、分子生物学的特性を理解したうえで治療戦略を構築する、いわゆる「個別化治療」の重要性が増してきた。2012年に改定された「肺癌診療ガイドライン」<sup>1)</sup>では、より有効で安全な肺癌に対する化学療法のために、組織型あるいは上皮増殖因子受容体（EGFR）遺伝子変異、未分化リンパ腫（ALK）融合遺伝子の情報が治療選択の“鍵”となっている。また、ベバシズマブの併用療法においては、臨床試験の解析から「扁平上皮癌」が肺出血の予測因子として報告され、ペメトレキセド療法においては、複数の臨床試験のサブ解析で「非扁平上皮癌」が効果予測因子として示され、いわゆるNSCLCの診断では標準的治療が実施できない時代となった。本稿では、進行NSCLCの薬物療法に関する知見を概説する。

組織型・遺伝子型によって治療戦略が異なる

2010年までは、進行NSCLCに対する1次治療は、プラチナ製剤と第3世代抗癌剤との2剤併用（プラチナ製剤併用）が標準的治療法とされてきた。しかし、NSCLCの1次治療は、EGFR阻害薬、ALK阻害薬、ベバシズマブ、ペメトレキセドの導入により大きく変貌を遂げた。これまでは腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌がNSCLCとしてほぼ同一に扱われてきたが、現在の肺癌診療においては組織型や異常遺伝子型による患者選択や治療方針の決定が重要になって

いる。これを反映して日本肺癌学会は「肺癌診療ガイドライン2012年版」<sup>1)</sup>を作成した（図1）。

1 非扁平上皮癌・EGFR遺伝子変異陽性例に対する1次治療

EGFR遺伝子変異陽性例の進行NSCLCに対するゲフィチニブの有効性についてこれまでの多くのエビデンスが創出された。日本から発信されたNEJ002<sup>2)</sup>、WJOG3405試験<sup>3)</sup>やIPASS試験<sup>4)</sup>の結果では、全生存期間（OS）に有意差は示されていないものの、プラチナ製剤併用療法よりもゲフィチニブの方が無増悪生存期間（PFS）を有意に延長させることが示された。日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン2012年版（図1）<sup>1)</sup>においてもEGFR遺伝子変異陽性例に対する1次治療に用いるレジメンとしてEGFR阻害薬もしくはプラチナ併用療法（図2、表1、表2参照）が推奨されており、実地医療においても1次治療でEGFR阻害薬が使用されるケースが多くなっている。また、75歳以上の症例やECOGパフォーマンス・ステータスが3あるいは4の症例に対してもゲフィチニブのベネフィットおよび急性肺障害などのリスクについて十分説明したうえで投与を検討する必要がある。

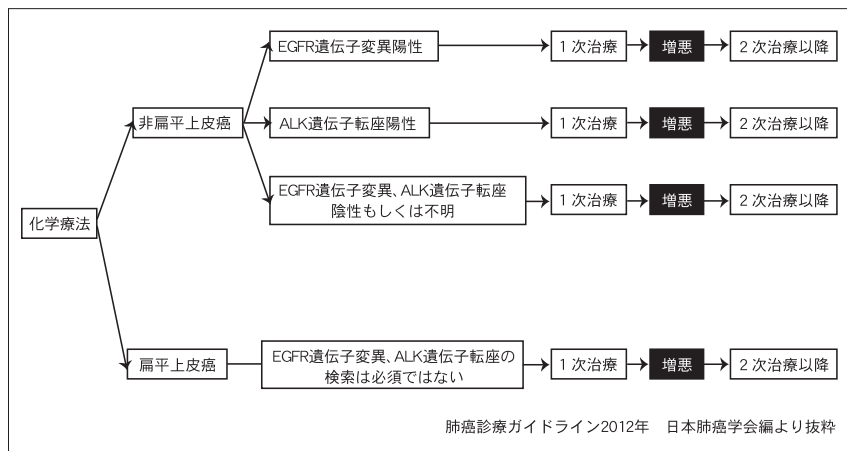


図1 進行非小細胞肺癌の化学療法

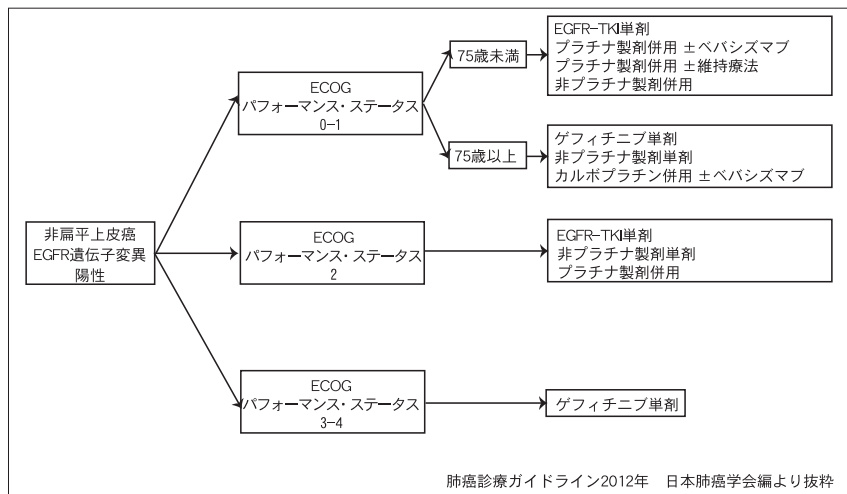


図2 非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性例の1次治療

表1 肺癌の組織型による標準治療と今後の課題

		現在の標準治療	今後の検討課題
非扁平上皮癌	EGFR遺伝子変異陽性例	ゲフィチニブ（あるいはエロロチニブ） プラチナ製剤併用 （+/-ペバシズマブ、+/-維持療法）	EGFR-TKI+プラチナ製剤併用 Beyond PDでの使用 耐性獲得後の治療 新規EGFR-TKIの臨床導入
	ALK遺伝子転座陽性例	クリゾチニブ プラチナ製剤併用 （+/-ペバシズマブ、+/-維持療法）	新規ALK-TKIの臨床導入 耐性獲得後の治療
	その他の遺伝子型	プラチナ製剤併用 （+/-ペバシズマブ、+/-維持療法）	ROS1、RET遺伝子転座の診断と治療 KRAS遺伝子変異に対する分子標的薬の導入
	遺伝子型不明例	プラチナ製剤併用 （+/-ペバシズマブ、+/-維持療法）	免疫療法の有効性を検証
扁平上皮癌	遺伝子型不明例	プラチナ製剤併用	既知の遺伝子型に対する分子標的治療
小細胞癌		プラチナ製剤併用	

表2 プラチナ製剤併用療法（1次治療）で使用される主な抗がん剤

組織型	使用薬剤	投与量	投与間隔
非小細胞肺癌 (ただし扁平上皮癌に対してはペメトレキセド、ペバシズマブは投与しない)	シスプラチン ペメトレキセド	75 mg/m <sup>2</sup> , on day 1 500 mg/m <sup>2</sup> , on day 1	3~4週毎
	シスプラチン ドセタキセル	80 mg/m <sup>2</sup> , on day 1 60 mg/m <sup>2</sup> , on day 1	3~4週毎
	シスプラチン ジェムシタピン	80 mg/m <sup>2</sup> , on day 1 1000 mg/m <sup>2</sup> , on day 1, 8	3~4週毎
	シスプラチン TS1	60 mg/m <sup>2</sup> , on day 8 80-120 mg/body, on day 1-21*	4~5週毎
	カルボプラチン パクリタキセル ペバシズマブ	AUC 6 mg/ml on day 1 200 mg/m <sup>2</sup> , on day 1 15 mg/kg, on day 1	3~4週毎
小細胞癌	シスプラチン イリノテカン	60 mg/m <sup>2</sup> , on day 1 60 mg/m <sup>2</sup> , on day 1, 8, 15	4週毎
	シスプラチン エトポシド	80 mg/m <sup>2</sup> , on day 1 100 mg/m <sup>2</sup> , on day 1, 2, 3	3~4週毎
	カルボプラチン エトポシド	AUC 5mg/ml, on day 1 100 mg/m <sup>2</sup> , on day 1, 2, 3	3~4週毎

\* 体表面積に基づきTS-1初回投与量を決定する。

## 2 非扁平上皮癌・ALK遺伝子転座陽性例に対する1次治療

2007年に肺癌組織からEML4-ALK融合遺伝子が発見されてから<sup>9)</sup>、わずか3年後の米国臨床腫瘍学会で、ALK阻害薬の有効性がALK遺伝子転座陽性肺癌において発表され、その分子標的の発見から臨床効果が確認されるまでの最短記録といわれた。ALK遺伝子転座陽性肺癌119人に対するクリゾチニブの臨床第I相試験の結果では、PFS中央値は10.0ヵ月、奏効率は61%であった<sup>9)</sup>。また有害事象は、悪心や嘔吐、下痢などの消化管症状や視力障害が多く観察されたが、いずれも軽度から中等度であった<sup>9)</sup>。これまで散発的に報告されていたクリゾチニブによる「間質性肺疾患・肺障害」について2013年3月にファイザー社から発表された市販後調査結果では、調査対象520人のうち4件の死亡例を含む20件（重篤18件、非重篤2件）の「間質性肺疾患・肺障害」が報告されている<sup>7)</sup>。特にその発症時期は15例（75%）が4週間以内であるためクリゾチニブ導入時は入院あるいはそれに準じた注意深い経過観察が望まれる。このクリゾチニブは、日本では2012年3月に発売承認され発売1年で約900例に処方され数多くの症例に福音をもたらした。

## 3 非扁平上皮癌に対して使用される新規抗がん剤

### 3.1 ペバシズマブの上乗せ効果

近年、抗血管内皮増殖因子抗体であるペバシズマブのNSCLCに対する臨床効果については、多数報告されてきている。ECOG4599試験<sup>8)</sup>、AVAiL試験<sup>9)</sup>にて扁平上皮癌を除く進行・再発NSCLCに対する1次治療としてプラチナ製剤併用療法への上乗せ効果が確認された。北米・欧州での良好な結果を受け、わが国でもカルボプラチン/パクリタキセル（CP）療法へのペバシズマブの上乗せ効果を検討した無作為化第II相試験（JO19907）が実施された。

180例が登録され、CPとCP+アバスチン15 mg/kgの2群に1:2で割りつけられた。除外基準として腫瘍の空洞病変を有する症例が加えられた。

本試験ではペバシズマブ併用群で奏効率60.7%、PFS中央値6.9ヵ月と良好な成績が示されている<sup>10)</sup>。また、毒性は両群ともほぼ同等であったが、ペバシズマブ群でGrade3以上の高血圧を11%に認め、Grade3以上の咯血を1例（0.8%）に認めた<sup>10)</sup>。しかし特にペバシズマブ併用群では奏効率がCP群の約2倍となる点や、PDとなる症例が4.3%と非常に少ない点は特筆すべきである。また、PFSは投与初期より差がみられ、ペバシズマブがあらゆる患者群に効果的である可能性が示唆されており、現在臨床の現場ではペバシズマブは投与可能症例に対しては積極的に使用されている。ただし、咯血（2.5mL以上の鮮血の咯出）の既往を有する患者では出血のリスクを考慮して禁忌とされている。

### 3.2 ペメトレキセドの有効性

ペメトレキセドは進行非小細胞肺癌に対する1次治療、2次治療、維持療法での有効性が第III相臨床試験で示されている。わが国では2007年1月に悪性胸膜中皮腫に対して承認され、2009年5月に非小細胞肺癌に対しても適応が拡大されている。化学療法未治療のIIIB/IV期NSCLCを対象とした海外第III相試験でシスプラチン+ペメトレキセド療法は、シスプラチン/ジェムシタピン療法に対する非劣性を示し、非扁平上皮癌のサブグループ解析ではOSの有意な延長が示唆された。一方、扁平上皮癌ではシスプラチン+ペメトレキセド療法の効果が劣ることが示されている。

すべてサブセット解析の結果であるが、再現性をもってペメトレキセドは扁平上皮癌に対して効果が低いことが、複数の臨床試験の結果から明らかとなっており、その理由として組織型によるチミジル酸シンターゼ（TS）活性の違いと考えられている。扁平上皮癌では腺癌より

TS発現が高く、腺癌では大細胞肺癌よりTS発現が低いことが示されているが<sup>11)12)</sup>、TS発現がペメトレキセドの感受性や薬剤耐性のバイオマーカーになるかについての解析は今後の課題となるであろう。

#### 4 維持療法の重要性

従来は、1次治療としてプラチナ製剤併用療法を4～6サイクル行い、観察休息期間を設け、病勢が進行した時に、さらに2次/3次治療を行っていたが、最近、この観察休息期間を設けず、1次治療で効果の得られた抗がん剤のうち、効果的で副作用の少ない薬剤を継続投与する、いわゆる維持療法が注目されている。

ペメトレキセドを使用した維持療法に、PARAMOUNT試験がある<sup>13)</sup>。未治療進行NSCLCを対象に、ペメトレキセド+シスプラチンによる導入療法を4サイクル行った後に病勢進行(PD)ではなかった患者を、ペメトレキセド群またはプラセボ群にランダム化し、病勢進行まで投与するという試験デザインであった。ランダム化からのOS(中央値)は、プラセボ群が11.0ヵ月だったのに対し、ペメトレキセド群は13.9ヵ月と有意に延長し、これらの結果を受け臨床の現場でも維持療法が行われるようになった。

またベバシズマブは、NSCLCに対してはPDまで投与するというコンセプトで開発されてきた。前項で示したベバシズマブの代表的な臨床試験であるE4599試験、AVAiL試験を含めすべての臨床試験でベバシズマブによる維持療法込みのデザインで行われている。また、ペメトレキセドとベバシズマブの両薬剤を維持療法として投与する試験デザインであるAVAPERL試験の今後の結果が注目される。

#### 5 扁平上皮癌に対する1次治療

扁平上皮癌に対する1次治療は目立った治療の進歩はみられていない。シスプラチンが投与可能であればシスプラチン併用療法を、高齢者、腎機能低下症例に対してはカルボプラチン併用療法が治療の中心となる。これらの治療後の2次治療としては、ドセタキセルあるいはペメトレキセドが考えられる。

### 6 今後の展望

#### 6.1 EGFR阻害薬、ALK阻害薬耐性後の新規治療

EGFR阻害薬投与開始時の著効にもかかわらず平均10ヵ月で腫瘍の再増大を認める<sup>2-4)</sup>。耐性獲得後もEGFR阻害薬を継続することで腫瘍増殖速度を抑えられる可能性があるという報告があり<sup>14)</sup>、今後の検討課題である。また、PFS、OSの延長を目指した戦略としてEGFR阻害薬とプラチナ製剤併用療法の併用や次世代EGFR(EGFRと不可逆的に結合することで耐性変異

T790Mに対して有効とされる)の臨床試験結果が期待される。

EGFR阻害薬の例と同様、クリゾチニブ投与のおよそ10ヵ月後に耐性を獲得し腫瘍は再増殖することが知られており、これらの耐性獲得後の治療戦略は今後の課題であるが、ALK阻害薬効果が強い、いわゆる「第2世代」のALK阻害薬が現在臨床研究中で近い将来臨床に導入されることになるだろう。

#### 6.2 腺癌に対する分子標的薬

ROS1遺伝子転座に対してはクリゾチニブが有効であることが報告されている<sup>15-17)</sup>。また、2011年にRET遺伝子転座が発見され<sup>18,19)</sup>、これに対しては既存のスニチニブやソラフェニブが有効であるとの報告がある。さらにKRAS遺伝子変異に対してはMEK阻害薬とドセタキセルの併用療法がドセタキセル単剤より有効であるという臨床研究結果が発表されており<sup>20)</sup>、今後は日本でも安全性・有効性が検証されるであろう。

#### 6.3 扁平上皮癌に対する分子標的薬

扁平上皮癌も肺腺癌と同様に治療の標的となりうるFGFR1遺伝子増幅、DDR2遺伝子変異などが同定されつつあり<sup>21)</sup>、これらに対する分子標的治療が開発中である。

#### おわりに

近年、進行期非小細胞肺癌に対する抗がん剤治療は、2000年以降に開発された新規抗がん剤の登場によって生存期間延長に寄与している。この過程で、これらの抗がん剤は、組織型によって抗腫瘍効果や副作用のプロファイルが異なることが臨床情報から明らかにされてきた。さらに「個別化医療」を進めていくためには、こうした組織型・遺伝子型を診断できる十分な肺癌組織の採取が重要となってくる。また、より詳細な患者背景・組織型・遺伝子型の情報を共有するために、これまで以上に肺癌診断医(呼吸器内科・内視鏡科など)・病理医・肺がん治療科(呼吸器内科・呼吸器外科・腫瘍内科など)の連携が重要になってくると思われる。今後、これらの抗がん剤の作用機序に基づいた効果予測バイオマーカーの探索、薬剤耐性の機序解明を含め基礎研究との連携が一層重要となってくる。

#### 文献

- 1) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2012年版. 2012.
- 2) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New England Journal of Medicine* 2010;362:2380-8.



- 3) 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. *The lancet oncology* 2010;11:121-8.
- 4) Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2009;361:947-57.
- 5) Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
- 6) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *The lancet oncology* 2012;13:1011-9.
- 7) ファイザー株式会社、安全管理責任者。ザークリ®市販後調査結果のお知らせ。2013.
- 8) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2006;355:2542-50.
- 9) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Annals of Oncology* 2010.
- 10) Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al. 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;76:362-7.
- 11) Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006;107:1589-96.
- 12) Sigmond J, Backus HH, Wouters D, Temmink OH, Jansen G, Peters GJ. Induction of resistance to the multitargeted antifolate Pemetrexed (ALIMTA) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochem Pharmacol* 2003;66:431-8.
- 13) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, 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. *The lancet oncology* 2012;13:247-55.
- 14) Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Beyond Progressive Disease: A Retrospective Analysis for Japanese Patients with Activating EGFR Mutations. *Journal of Thoracic Oncology* 2012;7:1722-7  
10.097/JTO.0b013e31826913f7.
- 15) Ou SH, Bartlett CH, Mino-Kenudson M, Cui J, Iafrate AJ. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. *Oncologist* 2012;17:1351-75.
- 16) Komiya T, Thomas A, Khozin S, Rajan A, Wang Y, Giaccone G. Response to crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3425-6; author reply 6.
- 17) Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S, Costa DB. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1086-90.
- 18) Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nature medicine* 2012;18:382-4.
- 19) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nature medicine* 2012;18:378-81.
- 20) Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *The lancet oncology* 2013;14:38-47.
- 21) Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *The lancet oncology* 2012;13:e418-26.