進行肺癌治療の現状と課題

高橋 和久

〔日内会誌 106：1079～1081，2017〕

Key words 肺癌，分子標的治療，免疫療法，driver oncogene，Lung cancer，molecular target therapy，immunotherapy，driver oncogene

肺癌は現在日本人において癌の死因の第1位であり，今後，人口の高齢化に伴い，その数はますます増加するものと推測される．また，CT（computed tomography）の普及に伴い，早期症例が増加しているが，今なお，診断時，手術可能な症例は40％である．一方，最近の喫煙率の低下に伴い，肺扁平上皮癌や小細胞肺癌に比較して肺腺癌の割合が増加しており，肺腺癌に対する治療戦略は重要である．近年，肺癌，特に肺腺癌において多くのdriver oncogeneが発見され，それらを標的とした分子標的薬の開発が加速している．Driver oncogeneなどの検索は各々の分子異常に応じたコンパニオン診断薬で行われているが，次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析技術であるclinical sequenceもいくつかの施設で始まった．EGFR（epidermal growth factor receptor）遺伝子変異陽性の肺癌に対しては，2002年にgefitinib，2007年にerlotinib，2014年にafatinibなどのEGFR-チロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor：TKI）が上市され，現在多くの患者に恩恵をもたらしている．すなわち，一次治療でEGFR遺伝子

変異陽性の非小細胞肺癌患者に対してEGFR-TKIを用いると，従来の標準的治療であるプラチナ併用化学療法に比べ，無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）を有意に延長することが示されている．一方，これらのEGFR-TKIは従来の殺細胞性抗癌薬と毒性のプロファイルが異なり，皮疹，下痢，間質性肺疾患（interstitial lung diseases：ILD）などに注意が必要である．日本人において，特に間質性肺炎の副作用が約5％と多く，また，死亡例もあることから注意が必要である，また，現在，上市されている3つのEGFR-TKIは作用機序が同じにもかかわらず，副作用が異なり，今後はこれらのEGFR-TKIsを有効性，安全性を考慮していかに使い分けるのか，また，抗癌薬や血管新生阻害薬との併用の有効性と安全性はどうなのかなどを検討する必要がある．2007年に肺腺癌の5％にEML4-ALK（echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase）の融合遺伝子が存在することが間野博士らにより発見され，2012年にEML4-ALK阻害薬であるcrizotinibが日本でも承認，2014年には第2世代の

順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Recent advances in the treatment for lung cancer. Editorial：Current status and issues for advanced lung cancer treatment.

Kazuhiisa Takahashi：Department of Respiratory Medicine, Juntendo University, Graduate School of Medicine, Japan.

*診断が生検や細胞診などの微量の検体の場合においては、腺癌が含まれない組織でもEGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座の検索を考慮する

図 進行非小細胞肺癌の治療選択アルゴリズム (日本肺癌学会：肺癌診療ガイドライン2015年版より抜粋)

ALK阻害薬であるalectinibが、そして2016年にはcrizotinibの耐性例に有効なceritinibが市場に導入された。最近、crizotinibとalectinibを一次治療で使用し、その効果(PFS)を比較した第III試験が実施され、alectinibのPFSがcrizotinibより有意に長いことが明らかになった。EGFR-TKI同様、これらのALK阻害薬も劇的な効果を示すが、EGFR-TKI同様、ILDの副作用報告がある。これらALK阻害薬はプラチナ併用療法よりもPFSを延長することが示されており、*EML4-ALK*融合遺伝子陽性肺癌の初回治療として標準的治療に位置づけられている。肺癌初回治療は、前述のように肺癌の遺伝子プロファイル(driver oncogene)に応じて薬剤選択が決定する。参考までに「肺癌診療ガイドライン2015年版」(日本肺癌学会)に示された治療選択アルゴリズムを図に示す。これら分子標的薬以外にも*RET* (rearranged during transfection)や*ROS-1*などのdriver oncogeneの発見、およびそれら阻害薬の開発が進行中である。特に*ROS-1*陽性肺癌に対してはALK阻害薬であるcrizotinibが高い有効性を示すことが報告され、早期の臨床導入が望まれる。一方で、これらEGFR-TKIやALK阻害薬は9カ月から14カ月すると耐性になることが知られている。すでにgefitinib, erlotinib, afatinibな

どの第1, 2世代EGFR-TKIの耐性の50%に関与する*T790M*変異(耐性遺伝子)に対する特異的阻害薬、いわゆる第3世代のEGFR-TKIであるosimertinibも使用可能になり、その優れた有効性が報告されている。最近、*T790M*耐性例に対して二次治療で同剤とプラチナ併用療法との比較試験が報告され、有意にPFSを延長することが示され、*T790M*耐性例に対する標準的治療になった。しかし、それ以外の耐性遺伝子に対する阻害薬は存在せず、また、約25%の耐性機序が未知である。現在、*T790M*以外の耐性機序について研究が進行中である。また、血管新生阻害薬に関しても抗VEGF (vascular endothelial growth factor)抗体であるbevacizumabがCBD-CA+PACとの併用より、PFSを有意に延長することが示されている。さらに、VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) 2に対する中和抗体であるramucirumabもdocetaxelとの併用で承認され、EGFR遺伝子変異がない非小細胞肺癌の二次治療として標準的治療となっている。強い骨髄抑制には注意が必要である。さらに期待されるのは、2016年12月に非小細胞肺癌二次治療で使用可能となった免疫チェックポイント阻害薬、抗PD-1 (programmed cell death 1)抗体(nivolumab)と呼ばれる免疫療法薬であ

る。Nivolumabはリンパ球表面に発現するcostimulatory moleculeの1つであるPD-1に対する中和抗体である。PD-1は腫瘍表面に発現しているリガンドであるPD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1) と結合することによりリンパ球の活性化を負に制御している。Nivolumabは、PD-1のPD-L1との結合を阻害することでCTL (cytotoxic T-lymphocyte)などのリンパ球を活性化させ、抗腫瘍効果を発揮する。プラチナ併用化学療法後の二次治療で標準的治療であるdocetaxelとnivolumabとの比較試験が行われ、扁平上皮癌、非扁平上皮癌ともに有意に生存期間を延長することが報告され、二次治療の標準的治療となった。2016年12月に2つ目の抗PD-1抗体であるpembrolizumabがPD-L1強陽性進行非細胞肺癌で承認となった。本剤はnivolumabと異なり、PD-L1が50%以上とPD-L1強陽性の非小細胞肺癌のみが適用である。また、海外ではPD-L1が50%以上の非小細胞肺癌を対象に一次治療でプラチナ併用化学療法と比較する第III相試験が報告され、統計学的に有意に化学療法よりも長いPFSと全生存期間を示したことから、将来的に日本でも一次治療で使用可能になると思われる。また、リガンドであるPD-L1に対する抗体製剤であるatezolizumabとMEDI14736に関する治験も進行中である。免疫チェックポイ

ント阻害薬におけるGrade3以上の副作用は10%以下とdocetaxelよりも少ない。しかし、免疫関連有害事象として、内分泌機能異常（甲状腺機能異常、下垂体機能異常、I型糖尿病）、大腸炎、重症筋無力症などが報告され、注意が必要である。また、頻度の詳細は不明だが、間質性肺炎も報告されている。

一方、最近承認されたこれら薬剤はいずれも極めて高価であり、医療保険制度、高額療養費制度、薬価の在り方が問題となっている。2017年2月からはnivolumabの薬価が50%引き下げられた。また、厚生労働省において高額医薬品を対象に「最適使用推進ガイドライン」の導入が検討されており、費用対効果の概念を保険償還、薬価の決定に反映するべきか否かの検討も中央社会保険医療協議会で開始されている。本特集では、エキスパートの先生方に肺癌の最新治療の現状と問題点を概説していただいた。本特集が1人でも多くの先生方の役に立つことを願っている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：高橋和久；講演料（アストラゼネカ、小野薬品工業、中外製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム）、寄附金（アステラス製薬、大鵬薬品工業、中外製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム）