肺癌治療の展開—バイオマーカーに基づいた肺癌薬物療法の有用性—

中西 洋一

Key words 上皮成長因子受容体, ALK融合遺伝子, 免疫チェックポイント阻害薬, がんゲノム医療

はじめに

今世紀に入り、肺癌の薬物療法は大幅に変容した。従来、肺癌の臨床的分類は治療選択と予後予測に反映されることを目的に作成されてきたなかで、1970年の分類は「小細胞癌」と「非小細胞癌」の二者に過ぎなかった。2000年代に入り、ドライバー遺伝子の発見を契機として分子標的薬の治療効果の正確な予測因子（予測バイオマーカー）が見出された。加えて、血管新生抑制薬や新規細胞障害性抗癌薬についても、組織学的に細分化した方が有効性及び安全性を担保できることが明らかになった。これを受けて、非小細胞肺癌は臨床的に扁平上皮癌及び非扁平上皮癌に分類されるようになった。次いで、数々のドライバー遺伝子が発見され、これに対する分子標的薬が上市されるに及び、遺伝子異常に基づく分類をする時代が訪れた。さらに、免疫チェックポイント阻害薬の上市に伴い、PD-L1（programmed death ligand 1）をはじ

めとした免疫チェックポイント分子の発現による分類が始まろうとしており、薬剤選択の複雑さが増している。

すなわち、病理学的分類よりも、遺伝子異常や蛋白発現に関連するバイオマーカーで分類する方が、個別の患者の肺癌の病態、選択すべき薬剤、予後をより正確に反映できる時代が訪れた。本稿では、肺癌のバイオマーカーについて論じるとともに、それを薬物療法に応用することの臨床的意義、そして、今後、さらに進歩することが予測されるがんゲノム医療・免疫療法とバイオマーカーとの関連について述べる。

1. バイオマーカーとは

1998年、NIH（National Institutes of Health）のBiomarkers Definitions Working Groupは、バイオマーカーを「客観的に測定・評価できるもので、生理的過程、病的過程または治療に対する薬理学的反応の指標となるもの」と定義付けた¹⁾。

九州大学大学院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Invited Lecture : 3. Development of lung cancer therapy—Usefulness of biomarker-based medicine for lung cancer—

Yoichi Nakanishi : Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

本講演は、平成30年4月13日（金）京都市・京都市勤業館（みやこめっせ）/ロームシアター京都にて行われた。

表1 バイオマーカーの分類とその具体例

分類	用途	具体例
予測マーカー	特定の治療による効果を予測する	EGFR 遺伝子異常（肺腺癌）
予後マーカー	特定の治療によらない疾病の経過を予測する	performance status（肺癌全般）・臨床病期
安全性・毒性マーカー	薬物の安全性、毒性を評価	UGT1A1（塩酸イリノテカンの毒性予測）
診断マーカー	疾患の診断に用いる	TTF1（肺腺癌の病理組織診断）
モニタリングマーカー	疾患の判断や、治療への反応を見る	腫瘍マーカー（肺癌全般）・組織亜型
薬力学マーカー	薬剤の作用機序を見る	thymidine synthase (5-FUやペメトレキセド)
代替マーカー	臨床試験の真のエンドポイント（評価項目）を代替する	奏効率（全生存期間の代替）
患者層別マーカー	薬剤に関連した特定の分子を発現している患者を選別する	性別（制吐剤の臨床試験）

バイオマーカーは、その特性や医学・医療への応用の観点から、さまざまな分野で活用されている。血液や組織中に含まれる生体由来の物質だけでなく、心電図やPET（positron emission tomography）画像、骨密度、遺伝子多型等もバイオマーカーに含まれる。また、ゲノム解析やプロテオーム解析の進歩に伴い、DNA（deoxyribonucleic acid）、RNA（ribonucleic acid）、生体蛋白等に関連したさまざまなバイオマーカーが見出されている。表1に示すように、癌領域においても、予測マーカー、予後マーカー、安全性・毒性マーカーをはじめとして、さまざまなバイオマーカーが存在する。

肺癌の領域では、腫瘍マーカーがバイオマーカーとして使用されてきたが、その臨床的意義はさほど大きいものではなかった。また、予後予測因子としてのバイオマーカーには、臨床病期やperformance status（PS）、体重減少等があり、外科治療や細胞障害性抗癌薬の投与決定のための指標として使用されてきたが、薬剤の治療効果を正確に予測できるバイオマーカーは存在しなかった。しかし、今世紀に入り、EGFR遺伝子異常をはじめとしたドライバー遺伝子の異常、PD-L1蛋白発現等が新規バイオマーカーとして開発され、その臨床的意義が飛躍的に向上した。薬剤そのものの治療効果が優れているこ

と、バイオマーカーとしての治療効果予測が正確であることがその背景にある。

2. ドライバー遺伝子（EGFR, ALK, ROS1, BRAF）と阻害薬

今世紀に入り、肺癌における上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）に対するチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor：TKI）が開発された。有効なバイオマーカーがないなかで、肺癌に対する最初の分子標的薬であるゲフィチニブの臨床開発は進められた。その結果、アメリカ、欧州では、有効性を検証することができず、薬事承認は得られなかった。しかし、我が国においては、従来の薬物療法が無効な症例に対しても十分な薬効が証明され、その臨床成績をもって上市されることになった。すなわち、欧米とアジアでは、肺癌に対する有効性に相当な違いがあることが明確に示されたのである。EGFRを阻害するという作用機序から推測すると、免疫組織化学法でEGFRの発現をみることやFISH（fluorescence in situ hybridization）法によりEGFRのコピー数を検出することで、治療効果の予測ができるのではないかと考えられたが、その試みは成功しなかった。しかし、薬剤上市後に、EGFR-TKIは

表2 EGFR 阻害薬の発見と実用化がもたらした影響

EGFR-TKI 開発を契機に始まった動き	解説
著効例とその臨床背景	EGFR-TKI に対する著効例が存在すること、その臨床背景は女性・腺癌・非喫煙者・アジア人に多いことが判明した。
有効例と遺伝子異常	EGFR 遺伝子異常を有する症例のみで EGFR-TKI が奏効することが判明した。
人種差とアジアスタディ	EGFR 遺伝子異常はアジア人に多いことが判明し、アジア人を対象とした臨床試験が活性化した。
アジアからのエビデンスが欧米の患者に恩恵	アジア人対象の臨床試験結果を下に、非アジアではマイノリティに属する患者に対してゲフィチニブが承認された。
個別化医療(biomarker-based medicine)	EGFR 遺伝子異常の有無に基づいて薬剤選択を行う、真の意味での個別化医療が始まった。Biomarker-based medicine ということができる。
全生存期間か、無増悪生存期間か？	EGFR-TKI は無増悪生存期間を有意に延長させるが、使用しさえすれば、タイミングにかかわらず、全生存期間は不変であった。臨床試験の評価項目の在り方に対する議論が生じた。
アジアの臨床試験グループの勃興と業績増加	アジアで多くの臨床試験グループが誕生し、一流誌への掲載が一気に増加した。
多くの薬剤耐性機序の解明	EGFR-TKI の薬剤耐性機序が次々に判明した。その後の耐性克服薬の開発につながった。
肺臓炎の発生と安全性への留意	我が国を中心に致死的な薬剤性肺臓炎が頻発し、社会問題となった。薬剤の安全性に対する注目が高まった。
ガイドライン作成と利益相反への注目	副作用頻発を受け、学会に対して当局からガイドライン作成の依頼があった。その際、利益相反に対する批判が生じ、社会的に注目されることとなった。

EGFR遺伝子に変異がある症例でのみ著効すること²⁾が発見され、これを皮切りに、固形腫瘍に対する本格的な個別化医療が開始されることとなった。EGFR遺伝子変異の存在によって選択された場合の薬効が驚くほど高いために、肺癌の薬物療法の実診療は大幅に変容した。また、遺伝子異常を有する患者に投与した場合の生存予後が大幅に伸びたこと、遺伝子異常をバイオマーカーとして薬剤選択を行うこと、アジア人に多いことからアジアにおける臨床試験が活性化したこと、間質性肺炎という予期せぬ重篤副作用が頻発したこと等、医学的にも、臨床的にも、社会的にも多くの影響を与えることになった(表2)。我が国において、EGFR遺伝子異常を有する肺癌患者発生は推定で30,000人/年と極めて多い。治療薬としては、現在、第一世代と呼ばれる薬剤であるゲフィチニブとエルロチニブに加え、第二世代のアファチニブ、第三世代のオシメルチニブが上市されている。副作用のプロフィールの違い、遺伝子異常の種類及び部

位等によって有効性及び安全性の面で特徴があり、使い分けられている。

その後、ALK融合遺伝子及びROS1融合遺伝子の発見^{3,4)}とその阻害薬の開発が続いた。とりわけ、ALK融合遺伝子は我が国で初めて発見された遺伝子であり、発見から阻害薬上市に至る時間が極めて短期間であったこと、稀少癌に対する診断や開発の迅速化への取り組みのあり方等、その後の癌治療薬開発の推進に大きな影響を及ぼす契機となった。現時点では、ALK阻害薬は3剤が国内承認されており、その使い分けや使用順位に関する配慮が必要である。さらに、ROS1融合遺伝子阻害薬であるクリゾチニブの承認、BRAF遺伝子異変異に対するダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の承認がなされる等、肺癌領域では、ドライバー遺伝子の発見及びこれに対する阻害薬の開発が相次いでいる。

「肺癌診療ガイドライン」(日本肺癌学会、2017年)⁵⁾に記載があるように、日常診療に際して調べておくべきバイオマーカーとしてのド

表3 治療効果予測因子としての肺癌ドライバー遺伝子

ドライバー遺伝子	異常の種類	異常部位	日本人での頻度	開発状況
EGFR	変異	7p11.2	30～40%	承認済
ALK	融合	2p23.2～p23.1	3～4%	承認済
ROS1	融合	6q22.1	1%	承認済
BRAF	変異	7q34	1～3%	承認済
RET	融合	10q11.21	2%	開発中
HER2	変異	17q12	2%	開発中
MET	増幅	7q31.2	2～4%	開発中
FGFR1	増幅	8p11.23	20%	開発中
PDGFRA	増幅	4q12	ごくわずか	開発中
KRAS	変異	12p12.1	10%	開発中
PIK3A	変異	3q26.32	2%	開発中
PTEN	変異	10q23.31	ごくわずか	開発中
H3F3A	変異	1q42.12	ごくわずか	開発中

ライバー遺伝子は、EGFR、ALK、ROS1、BRAFと多岐に及んでおり、今後、RET、HER2、MET等、さらに増えるのは必至である（表3）。その背景には、高い有効性が期待される薬剤の開発が急ピッチで進んでいることが挙げられる。そのため、多くのバイオマーカーを効率的かつ低コストで測定する必要に迫られている。

3. 分子標的治療と薬剤耐性

ドライバー遺伝子を標的とした分子標的薬は、対象を適切に選べば、非常に高い奏効率を発揮する。一方で、一旦奏効が得られても、多くの症例では1年程度で薬剤耐性が生じてしまう。そこで、対応する薬剤耐性機序の解明も非常に勢いで進んでいる。

EGFR-TKIを例にとっても、多くの耐性の分子機構の発見が続いている（図1）。大別すると、TKI結合部位の変化とバイパス経路の活性化が主要な原因である。なかでも、最も高頻度に見られるのは、アミノ酸置換（T790M）によるTKI結合部位の三次元構造の変化である。この構造変化が生じると、EGFR-TKIは癌細胞のEGFRに結

合できなくなるために耐性化が生じることが知られている。この薬剤耐性は第一世代、第二世代EGFR-TKI投与症例の過半数にみられる⁶⁾。最近、我々は高精度の検出法を用いることで、このアミノ酸置換が末梢血中から検出可能であること、EGFR-TKI投与前から存在すること、治療により耐性細胞が一定の割合を超えたときに薬剤耐性が臨床的に顕性化することを報告した⁷⁾。一方、耐性機序が判明すれば、耐性克服のための対応も可能となる。最近、T790M遺伝子異常にも奏効する治療薬としてオシメルチニブが上市された。この薬剤は三次元構造が変化したチロシンキナーゼにも結合できるよう設計されたものである。本薬剤の薬事承認と連動し、T790M遺伝子異常の測定も保険収載されたが、その後（組織ではなく）末梢血からの遺伝子検査（リキッドバイオプシー：liquid biopsy）も承認された。一方、T790Mのアミノ酸置換を有する肺癌に対してオシメルチニブを投与すると、さらに別の遺伝子異常（C797Sアミノ酸置換等）が生じることが報告された。現在では、C797Sアミノ酸置換を生じた肺癌に対しても、有効な治療法の開発が進んでいる。

図1 EGFR-TKI 耐性の分子機序

薬剤結合部位の遺伝子変異，下流シグナル（Ras-Raf-MAPK 経路や PI3K-AKT 経路等）の活性化，バイパス経路の活性化，癌細胞の形質転換等が耐性機序として報告されている。

ALK-TKIについても，さまざまな耐性機序⁸⁾が発見された。EGFR-TKI耐性同様，TKI結合部位の構造変化とバイパス経路の活性化が報告されている。また，二次的，三次的に生じるTKI結合部位の構造変化に対して有効な薬剤が報告されている。すなわち，肺癌の治療薬と薬剤耐性の関係は，さながら感染症領域における抗菌薬と細菌の薬剤耐性のような様相を呈してきた。

4. がんゲノム医療の今後

前述のように，肺癌の領域では次々にドライバー遺伝子が発見され，これに対する治療薬も開発されつつある。これに伴い，診療ガイドラインでは，薬物療法開始前にEGFR, ALK, ROS1, BRAFの遺伝子異常と後述するPD-L1の発現を調べるのが推奨されている⁵⁾。今後，さらに多くのドライバー遺伝子とこれに対する標的薬が上市される見込みであるため，現場は検査費

用，時間ならびに検査試料の消費等，さまざまな課題に直面することは必至である。

そこで，現在，注目を集めているのが遺伝子パネル検査である。これは，次世代シーケンサー（next generation sequencer：NGS）を使用し，数百の遺伝子異常を網羅的に解析する検査法である。まさにバイオマーカー測定のパネルともいうことができる。これが実用化されれば，時間，コストならびに医療資源を大幅に節約し，稀少な遺伝子異常を検出することも可能となることが期待される。これをがん医療に広く普及させるべく，「がんゲノム医療推進コンソーシアム」という国家プロジェクトが動き始めている。これは，第3期がん対策推進基本計画（図2）の根幹の方針である「がん医療の充実」の第一にがんゲノム医療が挙げられたことを受けて開始されたものである。すなわち，がんゲノム医療を「がん患者の腫瘍部および正常部のゲノム情報を用いて治療の最適化・予後予

第1 全体目標

「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す。」

①科学的根拠に基づくがん予防・がん検診の充実 ②患者本位のがん医療の実現 ③尊厳を持って安心して暮らせる社会の構築

第2 分野別施策

第3 がん対策を総合的かつ計画的に推進するために必要な事項

1. 関係者等の連携協力の更なる強化	5. 必要な財政措置の実施と予算の効率化・重点化
2. 都道府県による計画の策定	6. 目標の達成状況の把握
3. がん患者を含めた国民の努力	7. 基本計画の見直し
4. 患者団体等との協力	

図2 第3期がん対策推進基本計画の概要

「第2分野別施策」の「2. がん医療の充実」において、がんゲノム医療が掲げられている。

測・発症予防をおこなう医療」と定義したうえで以下の点について検討が開始された。

◆がんゲノム医療中核病院を指定し、適切なゲノム医療が実施できる体制を構築する。

◆がんゲノム医療のマスターデータベースを公的機関に構築し、運営・管理する。

◆個別患者に合った治療法選択の基礎となる知識データベースを構築する。

◆がんゲノム医療提供に向け、医療機関や情報センター、国民が参画する共同体を構築する。

がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療連携病院において、遺伝子パネル検査を実施するうえでの具体的な流れを図3に示す。膨大なゲノム情報量から有効な治療法をいかに選択

するか、有効性が期待される薬剤の開発をどう進めるか、個人情報保護しながら、この情報をいかに有効活用するか、偶発的に見つかる遺伝性腫瘍の問題を含め、患者の不安にどう向き合うか等、活発に議論されている。

発展の著しいがんゲノム医療分野ではあるが、がんの予後は未だ不良であり、国民の命を奪う第一の疾患である。この分野の医療がさらに発展し、最新・最良の医療が患者・家族のもとに一刻も早く届けられることを期待する。

5. 免疫チェックポイント阻害薬

肺癌領域におけるもう1つの大きな飛躍は、

図3 遺伝子パネル検査の流れ図

がんゲノム医療のうち、遺伝子パネル検査及びこれに基づく治療等のフロー図を示した。

免疫チェックポイント阻害薬の開発である。2015年、PD-1 (programmed cell death-1) 阻害薬のニボルマブが肺癌で承認され、その後、ペンプロリズマブも承認された。近い将来、PD-L1 阻害薬、CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) 阻害薬をはじめ、多くの免疫チェックポイント阻害薬が上市される可能性がある。従来の免疫療法が抗腫瘍効果の増強に力点が置かれていたのに対し、PD-1 阻害薬やPD-L1 阻害薬は「がんによる免疫監視機構からの逃避」をブロックする点が大きく異なる⁹⁾。且つ、このアプローチこそが有効な免疫療法であることを示した薬剤でもある。最近の報告では、標準的治療とされる細胞障害性抗癌薬との比較において、生存期間が有意に優れていたとの報告、細胞障害性抗癌薬との併用で有効性が大きく改善したという報告、他の薬剤が奏効し

ない進行期非小細胞肺癌においても、15%以上の症例で5年生存が達成されたとの報告、化学放射線療法の対象となるIII期症例に対しても生存予後を延長させたという報告等が相次いでいる。まさに肺癌薬物療法にパラダイムシフトが訪れた感がある。

この免疫チェックポイント阻害薬においても、バイオマーカー開発が喫緊の課題である。というのも、有効症例は肺癌患者全体の30%程度に過ぎず、どのように有効症例を抽出するかが、生存予後、QOL (quality of life) の面からのみならず、医療経済の観点からも注目されているためである。現状においては、腫瘍におけるPD-L1の発現の多寡がその1つとなっている。ただし、薬剤開発のプロセス、選択する抗体の種類、PD-L1発現のカットオフポイント・測定時期の相違等で、薬剤毎に背景が異なっており

表4 免疫チェック阻害薬と効果予測のためのPD-L1 IHC 検査

(日本肺癌学会：肺癌患者におけるPD-L1 検査の手引き 第1版より)

薬剤	ニボルマブ	ペンブロリズマブ	アテゾリズマブ	デュルバルマブ	アベルマブ
製造会社	BMS	MERCK	ROCHE	アストラゼネカ	ファイザー
抗体クローン	Dako 28-8	Dako 22C3	ventana SP142	ventana SP263	Dako 73-10
免疫染色プラットフォーム	Link 48	Link 48	BenchMark ULTRA	BenchMark ULTRA	Link 48
評価細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞
陽性細胞カットオフ	≥1% ≥5% ≥10%	≥50% (1次治療) ≥1% (2次治療以降)	TC1/2/3 or IC1/2/3 ≥1%	≥25%	≥1%
米国での承認	コンプレメンタリー診断薬	コンパニオン診断薬	コンプレメンタリー診断薬	未承認	未承認
本邦での承認	体外診断薬	コンパニオン診断薬	未承認*	未承認†	未承認

*：2018年1月承認，†：2018年7月承認

(表4)，一定の見解は得られていない。一般に，PD-L1発現が高いほど，PD-1阻害薬の効果は高い傾向がみられるものの，発現陽性でも無効なケース，発現陰性でも有効なケース，細胞重型によっては発現と効果に関連がないケース等，ドライバー遺伝子ほどに決定的なバイオマーカーということはできない。そこで，より正確に有効性を予測する因子を探索する研究が積極的に推進されている。例えば，NGSを使用し，腫瘍全体の遺伝子変異の量（tumor mutation burden：TMB）を測定する試み¹⁰⁾，PD-1/PD-L1以外の免疫チェックポイント分子や，腫瘍細胞ではなく免疫細胞の免疫チェックポイント分子のバイオマーカーとしての有用性を検討する試みが行われている（表5）。

コストが問題視される本薬剤ではあるが，特異性と感度を兼ね備えたバイオマーカーの開発が進めば，医療費削減への大きな推進力となる。

6. 診療ガイドラインへの反映

前述のように，肺癌の薬物療法は，病理学的分類に基づいて細胞障害性抗癌薬を選択する時代から，遺伝子異常や免疫関連蛋白の発現に基

づいて分子標的薬，免疫チェックポイント阻害薬，細胞障害性抗癌薬を選択する時代に移行した。しかし，その変化は極めて急速であり，「肺癌診療ガイドライン」⁵⁾も毎年バージョンアップする必要に迫られている。また，その内容も極めて複雑化しつつある。図4に示したバイオマーカーに基づく治療選択のアルゴリズムについても，これに伴い，修正を重ねていく必要がある。そのような背景もあり，エビデンスの集積への迅速な対応を可能とするために，「肺癌診療ガイドライン」はバージョンアップのたびに，日本肺癌学会ホームページにおいて，誰でも無料で閲覧できるようになっている。ぜひ診療にご活用いただきたい。

おわりに

肺癌の薬物療法は，バイオマーカーとこれに基づく新規医薬の開発によって飛躍的に変容しつつある。従来，進行期非小細胞肺癌の中央生存期間は，ベストサポートブケアで6カ月，細胞障害性抗癌薬で12カ月，血管新生阻害薬の併用で15カ月であった。また，5年生存率は1～3%程度に過ぎなかった。これに対し，ドラ

表 5 免疫チェックポイント阻害薬に対するバイオマーカーの候補*

バイオマーカー	解説
PD-L1 (programmed death-ligand 1) (腫瘍による発現)	Dako 22C3 はコンパニオン診断薬として国内承認済み。それ以外の PD-L1 抗体については表 4 を参照。
喫煙歴	喫煙に伴う遺伝子異常の蓄積が後述の TMB と関連していると思われる。
病理組織像	ニボルマブの臨床試験において肺扁平上皮癌は PD-1 抗体の効果が高い傾向がみられた。喫煙との関連が示唆されている。
PD-L1 (programmed death-ligand 1) (免疫細胞による発現)	アテゾリズマブ (抗 PD-L1 抗体) の臨床試験では、浸潤した免疫細胞の PD-L1 発現も評価対象とされた。ただし、肺癌においては PD-L1 発現との関連は高くないという結果であった。
PD-L2 (programmed death-ligand 2)	抗 PD-1 抗体は PD-L2 の結合も阻害するがその評価は確定していない。
TMB (total mutation burden)	TMB が高い癌種はネオ抗原も多くなるため免疫チェックポイント阻害薬の効果が高い傾向にあるという報告が多い。末梢血でも測定可能との報告もある。
MSI (microsatellite instability)	大腸癌ではマイクロサテライト不安定性と免疫チェックポイント阻害薬の効果が関連している。一方、肺癌では MSI は必ずしも高くない。
TIL (tumor infiltrating lymphocyte)	腫瘍内に多数あると免疫チェックポイント阻害薬が奏効しやすいとの報告。
TIM3	リンパ球における発現があると、腫瘍縮小に寄与するとの報告。
TAM (tumor associated macrophage)	腫瘍に浸潤したマクロファージの一部は、免疫を抑制することで腫瘍増殖や免疫系からの回避に寄与しているとの報告。

*：上記バイオマーカー候補のうち、Dako 22C3 による PD-L1 発現以外は、コンパニオン診断としての承認は受けておらず、未だ研究中である。

図 4 進行期肺癌の治療選択

進行期肺癌の薬物療法選択に際しては、まずドライバー遺伝子と PD-L1 発現を検査し、その結果に応じて最適な薬剤を選択する。二次治療においては、症例や一次治療の内容によっては、バイオマーカーを再度検査することもある。

イバー遺伝子陽性患者では、生存期間中央値は3年に迫ろうとしており、5年生存率は30%にまで延長した。また、ドライバー遺伝子変異がない症例においても、免疫チェックポイント阻

害薬の登場により、5年生存率が15%を超える時代となった。

この治療成績をさらに向上させるためにも、また、適切な医薬品を適切な患者に提供するこ

とにより、副作用と医療コストを減らすためにも、バイオマーカーの開発は極めて重要である。まさに、現在の肺癌医療は“biomarker-based medicine”ということができる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：中西洋一；講演料（アストラゼネカ，小野薬品工業，日本イーライリリー，ベーリンガーインゲルハイム），寄附金（小野薬品工業，第一三共，中外製薬，ファイザー）

文献

- 1) Biomarkers Definitions Working Group : Biomarkers and surrogate endpoints : preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 69 : 89–95, 2001.
- 2) Lynch TJ, et al : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 20 : 2129–2139, 2004.
- 3) Soda M, et al : Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 448 : 561–566, 2007.
- 4) Rikova K, et al : Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell 131 : 1190–1203, 2007.
- 5) 日本肺癌学会：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版。2017. http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3
- 6) Kobayashi S, et al : EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 352 : 786–792, 2005.
- 7) Iwama E, et al : Highly sensitive and quantitative evaluation of the EGFR T790M mutation by nanofluidic digital PCR. Oncotarget 6 : 20466–20473, 2015.
- 8) Sharma GG, et al : Tumor Resistance against ALK Targeted Therapy-Where It Comes From and Where It Goes. Cancers (Basel) 10 : 2018.
- 9) Iwai Y, et al : Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. Proc Natl Acad Sci USA 99 : 12293–12297, 2002.
- 10) Rizvi NA, et al : Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science 348 : 124–128, 2015.