

# 肺がん薬物療法の歴史とがん免疫療法の発展

川口知哉, 光岡茂樹, 金田裕靖, 鈴木倫弘, 澤兼士,  
渡辺徹也, 浅井一久

<b>Citation</b>	大阪市医学会雑誌.
<b>Issue Date</b>	2018-12-25
<b>Type</b>	Journal Article
<b>Textversion</b>	Publisher
<b>Right</b>	© 大阪市医学会. © Osaka City Medical Association. Osaka City Medical Association. <a href="https://osakashi-igakukai.com/">https://osakashi-igakukai.com/</a> .

Placed on: Osaka City University Repository

## 肺がん薬物療法の歴史とがん免疫療法の発展

川口 知哉<sup>1,2)</sup>, 光岡 茂樹<sup>2)</sup>, 金田 裕靖<sup>2)</sup>, 鈴木 倫弘<sup>2)</sup>, 澤 兼士<sup>2)</sup>, 渡辺 徹也<sup>1)</sup>, 浅井 一久<sup>1)</sup>

大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学<sup>1)</sup>, 臨床腫瘍学<sup>2)</sup>

### History of Lung Cancer Treatment and Immunotherapy

Tomoya Kawaguchi<sup>1,2)</sup>, Shigeki Mitsuoka<sup>2)</sup>, Hiroyasu Kaneda<sup>2)</sup>, Tomohiro Suzumura<sup>2)</sup>, Kenji Sawa<sup>2)</sup>, Tetsuya Watanabe<sup>1)</sup>, and Kazuhisa Asai<sup>1)</sup>

(Departments of Respiratory Medicine<sup>1)</sup> and Clinical Oncology<sup>2)</sup>, Osaka City University Graduate School of Medicine)

#### Abstract

Treatment strategies for lung cancer have been developed based on many clinical trials by the wisdom and efforts of the predecessor. The history of anticancer drugs is exactly the history of clinical trials. Drug therapy for lung cancer is classified as a cytotoxic drug, angiogenesis inhibitor, molecular targeted therapy, immunotherapy. Molecular targeted therapy is a treatment for targeting gene mutations. Several Phase III trials comparing epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors with cytotoxic agents have been reported in lung cancer patients with EGFR mutation, which showed that EGFR inhibitor is significantly better in progression-free survival. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) is also one type of tyrosine kinase involved in cancer proliferation, and the efficacy of ALK inhibitors has also been proven by clinical trials. Immunotherapy is a novel treatment for attacking cancer cells by activating immune cells. An immuno-checkpoint inhibitor is a drug that inhibits a part of the brake called “immuno-checkpoint”, and as results of clinical trials, it exceeds conventional chemotherapy in effect in first and secondary treatments. It is known that the drug has a different mechanism of action from conventional treatment in the course of treatment and adverse events. In particular, for adverse events (immune related adverse events) caused by excessive immune reactions, early detection and appropriate management are necessary. The environment surrounding the treatment of lung cancer has changed dramatically through the introduction of molecular targeted agents and immune-checkpoint inhibitors. There is no doubt that clinical trials will continue to be essential to establishing a more optimal treatment. Regarding immunotherapy, future combination therapy with other drugs, and the identification of more precise biomarker predicting the outcome are required.

#### 要 約

先人の英知と努力による多くの臨床比較試験により、肺がんに対する治療戦略は構築されてきた。薬物療法の歴史は、まさに臨床試験の歴史そのものである。

肺がんの薬物療法は殺細胞性抗がん剤、血管新生阻害剤、分子標的療法、免疫療法に分類される。分子標的療法は、遺伝子変異をターゲットとした治療である。現在までに epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌を対象に EGFR 阻害剤と殺細胞性抗がん剤を比較した第Ⅲ相試験が複数報告されており、EGFR 阻害剤群が無増悪生存期間で有意に良好な結果を示している。Anaplastic lymphoma kinase (ALK) も癌増殖に関わるチロシンキナーゼの1種であるが、臨床試験により ALK 阻害剤の有効性も証明されている。

癌免疫療法は癌細胞による免疫のブレーキを解除することで、免疫細胞の働きを再び活発にして癌細胞を攻撃する新たな治療法である。免疫チェックポイント阻害薬は、「免疫チェックポイント」と呼ばれているブレーキ役部分を阻害する薬で、臨床試験の結果、1次、2次治療において生存期間で従来の化学療法を上回る効果を示している。同薬剤は、従来の治療とは作用機序が異なり、治療の経過・有害事象も異なることが分かってきている。特に、過度の免疫反応に起因する有害事象（免疫関連有害事象）については、早期発見および適切なマネジメントが必要である。分子標的治療薬、がん免疫チェックポイント阻害剤が登場し、肺癌治療をめぐる環境は大きく変化してきた。より最適な治療法の

確立には引き続き臨床試験が不可欠であることは論を俟たない。免疫療法に関しては、今後、がん免疫療法と他剤の併用療法や、よりの確な効果予測因子の同定が求められる。

**Key Word:** 臨床試験, EGFR, ALK, 免疫療法, 免疫関連有害事象

## 1. はじめに

肺癌は、世界では毎年約180万人、日本では約13万人が罹患している。そして、世界では毎年約160万人、日本では約7万7000人が死亡していると報告されている。進行・再発肺癌に対する治療は過去20年で進歩したものの未だ予後不良であり、より効果的な治療選択肢が求められている。治療戦略は多くの臨床比較試験により構築されてきた。世界初のランダム化比較試験は、1940年代にイギリスにおいて結核患者に対して抗結核薬のストレプトマイシンが効くかどうかを調査するために、Hillらによって行われた。抗がん剤に関しては1954年にその影響を受けた米国国立癌研究所のZubrodにより小児の急性リンパ性白血病に対して初めてランダム化比較試験が行われた。今日まで多くの先人の英知と努力により実に多くの臨床試験が実施されてきた。抗癌剤の歴史はまさに臨床試験の歴史そのものである。薬物療法は殺細胞性抗がん剤、血管新生阻害剤、分子標的薬、免疫療法に分類されるが、本稿では、肺癌全体の85%-90%を占める非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer; NSCLC)に焦点をあてて転移性進行肺癌のこれまでの薬物療法の変遷を重要な臨床試験の結果を取り上げて解説する。最近注目を浴びている免疫療法については、その特徴と有用性、今後の課題についても概説する。

## 2. 殺細胞性抗がん剤

殺細胞性抗がん剤では、アルキル化剤、白金製剤、代謝拮抗薬、トポイソラマーゼ阻害薬、微小管阻害薬、抗腫瘍性抗生物質の6つに分類されている。1970年代後半にシスプラチン(第一世代)が登場して以来、プラチナ製剤が化学療法の中心を担ってきた。1980年代にビンデシン、イフォスマミドなど(第二世代)が、1990年代にゲムシタピン、イリノテカンなど(第三世代)が登場した。2000年代に入ると、アムルピシン、S-1、ペメトレキセドなどの薬剤が使用可能となった。日本肺癌学会の2016年度肺癌診療ガイドラインに基づく、進行肺癌の内科治療はまず組織型別に分類し、その後、epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK)等の遺伝子変異の有無、免疫療法関連タンパクであるprogrammed cell death-Ligand 1 (PD-L1)高発現の有無の結果で初回治療方針を決めることになっている。このことから、殺細胞性抗がん剤は主にEGFR, ALK遺

伝子変異陰性(最近では, ROS1, BRAF 遺伝子変異も測定可能), PD-L1陽性腫瘍細胞割合(Tumor Proportion Score; TPS)50%未満の患者が中心になる(図1)。

### 1) 一次治療

75歳未満の一次治療については、患者の全身状態が良好であれば、標準的治療はプラチナ製剤(シスプラチンあるいはカルボプラチン)を含む二剤併用療法(プラチナ併用療法)である<sup>1)</sup>。プラチナに併用する抗癌薬に関するメタ解析によると第2世代より第3世代の抗癌薬併用の方が奏効割合、生存率ともに優れていることが報告された。その後、シスプラチン+ペメトレキセドとシスプラチン+ゲムシタピンを比較したJMDB試験において、非扁平非小細胞肺癌ではペメトレキセド群が有意に全生存期間を延長することが報告された(11.8カ月vs 10.4カ月, ハザード比=0.81,  $p=0.05$ )<sup>2)</sup>。この試験結果により現在の組織型別の治療戦略が構築され、シスプラチン+ペメトレキセドは非扁平上皮非小細胞肺癌、特に腺癌において最も頻用されるレジメンとなった。

従来、一次治療はプラチナ併用療法を合計4ないし6コース施行し、その後は増悪または再発まで休薬期間をおき、増悪、再発時に二次治療を行うのが標準治療であった。しかし、ペメトレキセドのように毒性が少なく非扁平上皮肺癌に効果が高い抗癌薬が使用可能になり、導入療法後にこれら薬剤を継続投与する維持療法の有用性が試された。PARAMOUNT試験はシスプラチン+ペメトレキセドの導入療法後、ペメトレキセドの維持療法をする群としない群に無作為に割り付け、ペメトレキセドの継続維持療法の有効性を検証した第Ⅲ相ランダム比較試験である。ペメトレキセド維持療法はランダム化からの全生存期間を有意に延長した(全生存期間: 13.9カ月vs 11.0カ月, ハザード=0.78,  $p=0.0195$ )<sup>3)</sup>。この結果から、非扁平上皮肺癌にはシスプラチン+ペメトレキセドによる導入療法後はペメトレキセド単剤の維持療法を増悪まで行うことが推奨されるようになった。

化学療法を選択する上で、高齢者、performance status (PS) 2の化学療法においては別のアプローチが必要である。高齢者は現在、75歳以上を指すことが多いが、もちろん高齢というだけで化学療法を控える必要はなく、PS、主要臓器機能、併存症の有無などを考慮し適応を判断する必要がある。高齢者に対する標準治療はドセタキセルをはじめとした第3世代抗癌剤単剤と考えられている<sup>4)</sup>。

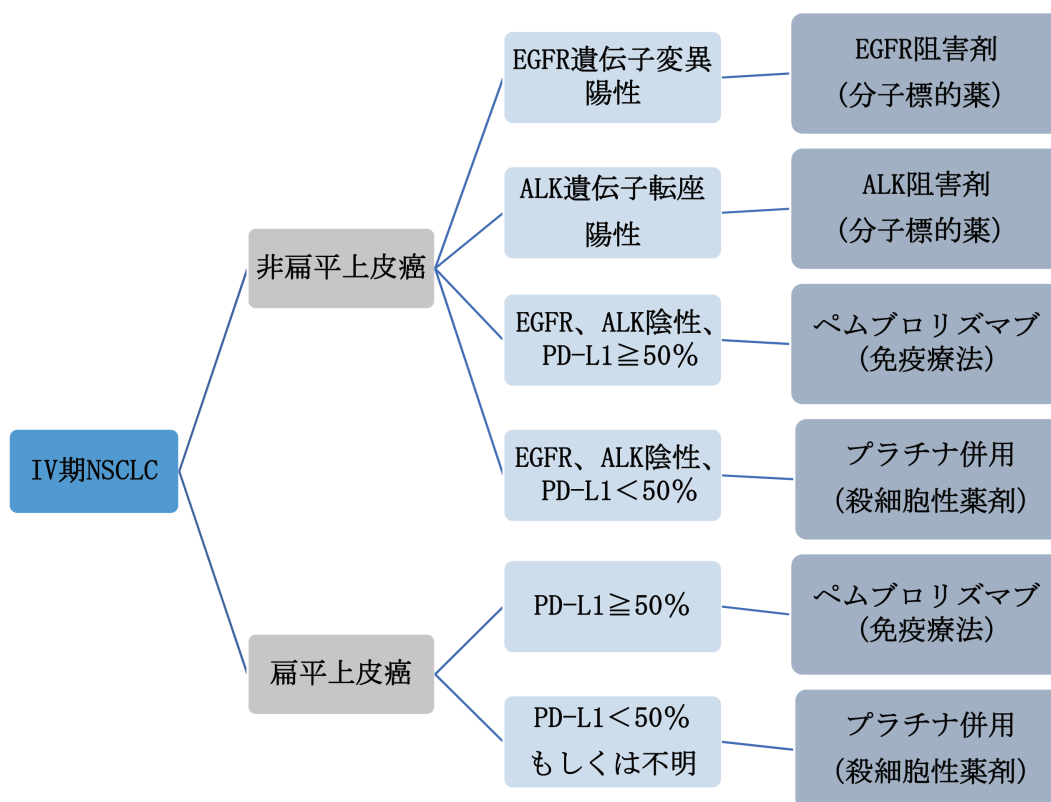


図1 IV期非小細胞肺癌の治療戦略（一次治療）：2016年肺癌診療ガイドラインより

## 2) 二次治療

二次治療についても多くの臨床試験が実施された。プラチナ製剤を含む化学療法無効または奏功後に再発した非小細胞肺癌に対しては、プラチナ二剤併用療法を行うべき明らかなエビデンスはないため単剤治療が標準治療になる。これまでの臨床試験の結果<sup>5)</sup>から、プラチナ製剤を含む治療に不応ないし再発例に対する非小細胞肺癌の二次化学療法としては、本邦では、ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup>の有用性が確立されている。ドセタキセル投与による血球減少は日本人で多くみられることも知られている<sup>6)</sup>。非扁平上皮肺癌症例の二次治療ではペメトレキセドの有用性も証明されている<sup>7)</sup>。

エルロチニブは分子標的薬に分類されるが、二次治療としてのエルロチニブ単剤療法についてもいくつかの第Ⅲ相試験が実施された。BR21試験<sup>8)</sup>、TAILOR試験<sup>9)</sup>、本邦で行われたDELTA試験<sup>10)</sup>が有名であるが、現在は、EGFR遺伝子変異陰性患者の二次治療としては殺細胞性抗がん剤の方がエルロチニブより効果が高いと結論付けられている。

以上の結果より、プラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者には二次治療としてドセタキセルあるいはペメトレキセド単剤の投与を行うよう勧められる。また、経口抗がん薬であるS-1単剤が、日本を中心に東アジア諸国で

行われた臨床試験により、再発治療選択のひとつとなることが証明された<sup>11)</sup>。一方後述するが、最近のデータから免疫療法がドセタキセルに比べて全生存期間で治療成績が上回っており、2次治療には免疫療法が中心になってきている。三次、四次治療以降ではどの抗がん剤薬が最適であるかを示した明確なデータはなく、生存期間延長よりも症状やQOLの改善・維持により重点を置く必要があり患者選択にも注意が必要である。他の考慮すべき抗がん剤として、ゲムシタビン、ビノレルビン、アムルピシン、ネダプラチン、ナブパクリタキセル等がある。いずれも、第Ⅱ相試験、後向き研究等であるが、有効性は証明されている。

## 3. 血管新生阻害剤

癌細胞は増殖に必要な酸素や栄養素の供給の為、自ら血管を新生することが知られているが、この血管新生に必要な因子が血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）である。ベバシズマブはリガンドであるVEGFに対するモノクローナル抗体で、その働きを阻害することにより、血管新生を抑えたり腫瘍の増殖や転移を抑えたりする作用を持つ。ECOG4599試験は、未治療進行期NSCLC（扁平上皮癌を除く）を対象として、カルボプラチン+パクリタキセル併用療法とカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法を比較検討した第Ⅲ



相試験である。主要評価項目である全生存期間に加え (12.3 カ月 vs 10.3 カ月, ハザード=0.79,  $p=0.003$ ), 副次評価項目である無増悪生存期間 (6.2 カ月 vs 4.5 カ月, ハザード=0.66,  $p<0.001$ ), 奏効率 (35% vs 15%,  $p<0.001$ ) のいずれにおいてもベバシズマブ併用群が有意に優れていた<sup>12)</sup>。この結果から, カルボプラチン+パクリタキセルとベバシズマブの併用療法は, 進行非扁平上皮 NSCLC の初回治療における標準治療の 1 つと位置づけられた。その後, プラチナ併用療法とプラチナ併用療法+ベバシズマブの比較試験のメタ解析が報告され全生存期間を有意に延長することが示された。なお本剤の投与は, 扁平上皮癌には適応外, 喀血の既往がある患者には禁忌となっており, VEGF 阻害剤に特徴的な有害事象としては喀血, 高血圧, 蛋白尿などに注意が必要である。

その後, VEGF 受容体 (VEGFR-2) の細胞外ドメインをターゲットにしたラムシルマブが本邦で承認された。REVEL 試験は二次治療で NSCLC を対象に実施された第Ⅲ相試験で, ラムシルマブ+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルが比較された<sup>13)</sup>。その結果, ラムシルマブ+ドセタキセルの併用療法は, 二次治療において生存期間を延長することが証明された (生存期間: 10.5 カ月 vs 9.1 カ月, ハザード=0.86,  $p=0.023$ )。

#### 4. 分子標的療法

ガイドラインにもあるように治療選択を考えるうえで, EGFR (上皮成長因子受容体) と ALK 遺伝子変異を測定することは重要である (図 1)。最近では, ROS1, BRAF の遺伝子変異の測定も可能である。遺伝子変異をターゲットとした治療を分子標的療法という。本邦では EGFR 遺伝子変異の頻度が欧米より高く, 著者らが行った多数の遺伝子変異解析を組み入れた大規模分子疫学研究でも, 非喫

煙者を多く含んだ腺癌患者の 68% に EGFR 遺伝子変異を認めた<sup>14)</sup>。

##### 1) EGFR 阻害剤

EGFR は, 癌の細胞増殖・転移など生存シグナルに関わる受容体である。EGFR 阻害剤にはゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブがあるが, EGFR の ATP 結合部位に特異的に結合することにより EGFR のリン酸化を阻止し, EGFR 由来の細胞増殖シグナルを抑制する。これによって, がん細胞の増殖, 進展に関わるシグナル伝達が遮断され, 抗腫瘍効果を発揮する。EGFR 阻害剤に特徴的な有害事象としては間質性肺炎, 皮疹, 下痢などがある。当初, EGFR 阻害剤の効果予測因子は, 女性, 腺がん, 非喫煙者, 東アジア人と考えられていたが, 2004 年に EGFR 遺伝子変異が発見され, この EGFR 遺伝子変異を有する肺癌に対して EGFR 阻害剤が薬剤感受性を有することが報告された。その後, 日本を含むアジア各国で, 喫煙歴のないまたは軽度の未治療進行肺腺癌を対象として, ゲフィチニブと従来の標準化学療法であるカルボプラチン+パクリタキセル併用療法を比較した IPASS 試験が実施された<sup>15)</sup>。本試験は, これまでの抗癌剤開発の歴史の中でも重要な試験である。同試験のサブグループ解析で EGFR 遺伝子変異を有する症例においてゲフィチニブ群が無増悪生存期間および奏効率で, 有意に良好な結果を示した (無増悪生存期間中央値: 9.5 カ月 vs 6.3 カ月, HR=0.48,  $p<0.001$ ; 奏効率: 73.2% vs 47.3%,  $p<0.001$ )。この結果を基に EGFR 遺伝子変異を有する症例のみを対象にした第Ⅲ相試験が日本で 2 つ行われ (NEJ002<sup>16)</sup> および WJTOG3405<sup>17)</sup>), いずれの試験においてもゲフィチニブ群が, それまでの標準治療であったプラチナ併用療法群に対して無増悪生存期間で有意に良好な結果を示した。これらの結果から, EGFR 遺伝子変異が EGFR 阻害剤の効果予測因子と認識される

試験の名称	症例数	薬剤	無増悪生存期間 (月)	ハザード比	生存期間 (月)	ハザード比
IPASS	132	ゲフィチニブ	9.5	0.48	21.6	1
	129	カルボプラチン+パクリタキセル	6.3		21.9	(0.76-1.33)
NEJ002	98	ゲフィチニブ	10.8	0.357	27.7	
	96	カルボプラチン+パクリタキセル	5.4	(0.25-0.51)	26.6	
WJOG3405	77	ゲフィチニブ	9.6	0.52	35.5	1.185
	82	シスプラチン+ドセタキセル	6.6	(0.528-0.715)	36.8	(0.767-1.829)
OPTIMAL	82	エルロチニブ	13.7	0.168	22.7	1.04
	72	カルボプラチン+ゲムシタピン	4.6	(0.105-0.256)	28.9	(0.69-1.58)
EURTAC	86	エルロチニブ	9.7	0.37	19.3	1.04
	87	プラチナタブレット	5.2	(0.25-0.54)	19.5	(0.65-1.68)
LUX Lung3	230	アファチニブ	11.1	0.58	28.2	0.88
	115	シスプラチン+ペメトレキセド	6.9	(0.43-0.78)	28.2	(0.66-1.17)
LUX Lung6	242	アファチニブ	11	0.28	23.1	0.93
	124	シスプラチン+ゲムシタピン	5.6	(0.20-0.39)	23.5	(0.72-1.22)

図 2 EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の初回治療で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤とプラチナ併用療法を比較した第Ⅲ相試験。

こととなった。

現在までに EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC を対象として EGFR 阻害剤とプラチナ併用療法を比較した第Ⅲ相試験が複数報告されている。

いずれの試験においても EGFR 阻害剤群が無増悪生存期間で有意に良好な結果であった。そのため肺癌診療ガイドラインでは、EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC に対する初回治療は EGFR 阻害剤を標準治療として推奨している。

一方で、EGFR 阻害剤は奏効したほとんどすべての患者で投与開始 1～数年前後で耐性を示すため、耐性克服の治療戦略が新たな問題となっている。EGFR 阻害剤の耐性機序として T790M における EGFR 遺伝子変異の関与が 50%-60% に及ぶと報告されている。オシメルチニブは、この耐性化の克服のために開発された第三世代の EGFR 阻害剤で、T790M 変異を有する非小細胞肺癌に対して効果が示された<sup>18)</sup>。EGFR 阻害剤に耐性となり、腫瘍再生検で T790M の耐性変異を認めた症例に対してオシメルチニブの安全性および有効性を検証した AURA1 試験および AURA2 試験でその奏効率は 66.1%、無増悪生存期間の中央値は 9.7 カ月であった。また、オシメルチニブは脳血液関門を通ることができるため、脳転移を有する症例においても有効性があることが示唆されている。これらの結果を踏まえて初回治療におけるオシメルチニブの有効性を検証する FLAURA 試験が実施された。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌を対象に、標準治療であるゲフィチニブあるいはエルロチニブとオシメルチニブを head to head で比較した第Ⅲ相試験である<sup>19)</sup>。主要評価項目の無増悪生存期間は有意にオシメルチニブ群で良好であった (18.9 カ月 vs 10.2 カ月、ハザード=0.50,  $p<0.001$ )。本試験の結果から、現在では EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の 1 次療法としてオシメルチニブが使用可能となっている。

## 2) ALK 阻害剤

ALK も癌増殖に関わるチロシンキナーゼの 1 種である。ALK 阻害剤は、ALK の ATP 結合部位に特異的に結合することにより、ALK のリン酸化を阻害し、ALK 由来の生存シグナル伝達を抑制する薬剤である。ALK 遺伝子転座を有する割合は NSCLC 全体の約 4% と言われている。

ALK 阻害剤の中で、本邦において初めて承認されたのはクリゾチニブであるが、ALK キナーゼ活性を選択的かつより強力に阻害する第二世代の ALK 阻害薬アレクチニブが開発された。本邦での ALK 遺伝子転座陽性肺癌を対象にしたアレクチニブの第Ⅰ/Ⅱ相試験 (AF-001JP 試験) では、46 例全例で腫瘍縮小を認め、奏効率は 93.5% (95% 信頼区間: 82.1%-98.6%) と極めて良好な抗腫瘍効果を示した<sup>20)</sup>。二つ目の第二世代の ALK 阻害薬であるセリチニブも、高い抗腫瘍効果が示されている<sup>21)</sup>。その後、本邦で

未治療 ALK 陽性肺癌を対象としたクリゾチニブに対するアレクチニブの効果を検証する head to head の第Ⅲ相試験 J-ALEX 試験が行われ、アレクチニブの優越性が証明された<sup>22)</sup>。本試験は世界に先駆けて ALK 阻害剤どうしの直接比較試験の結果を日本から発信し、標的 (ALK) の同じ阻害剤でも、その薬の特性によって臨床効果に大きな差を認めることを実証した。

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌が EGFR 阻害剤に奏効後、不応になると同様にアレクチニブも一定期間奏功したあとにやがて治療抵抗性となる。アレクチニブに対する耐性獲得のメカニズムとしては、ALK 融合遺伝子そのものによる耐性、二次的な耐性遺伝子の出現や ALK 融合遺伝子のコピー数の増加などが知られている。その他の機序としては ALK 以外のバイパス経路の活性化による耐性も報告されている。今後、ALK 阻害剤に耐性後の再生検の研究が必要になってくると考えられる。

## 3) 新しい治療標的と分子標的薬の開発

EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子が発見されてから、治療標的となる新たなドライバー遺伝子変異を同定する試みが世界中で行われている。発癌能がきわめて強いがん遺伝子の場合には細胞の生存・増殖が、がん遺伝子産物の機能に依存しており、そのような遺伝子産物の機能を阻害する薬剤は、EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤のように、従来の抗癌剤を凌駕する治療効果を発揮することがわかってきた。最近では、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異、RET 融合遺伝子など新たな治療標的となり得るドライバー遺伝子が相次いで同定されており、臨床試験において分子標的薬の有効性が示されている。ALK 阻害剤として開発されたクリゾチニブは、ALK 阻害活性以外に ROS1 阻害活性も有しているため、ROS1 融合遺伝子に対してクリゾチニブの有効性が第Ⅱ相試験で示され、すでに臨床導入されている。

## 5. がん免疫療法

数年前から癌免疫療法という新しい治療が台頭してきた。癌細胞は免疫機能にブレーキをかけて免疫細胞からの攻撃を阻止していることが分かっている。そこで、癌細胞によるブレーキを解除することで免疫細胞の機能を再び活性化して癌細胞を攻撃できるようにする新たな治療法が考えられた。免疫チェックポイント阻害薬は、「免疫チェックポイント」と呼ばれているブレーキ役部分の PD-1 とそのリガンドの PD-L1 との結合を阻害するモノクローナル抗体である。

これまでの免疫チェックポイント阻害剤の臨床開発の経緯から、まず 2 次療法から筆を進めたい。

### 1) 2 次療法

Checkmate017 は進行扁平上皮癌に対する二次治療と

して、抗PD-1抗体であるニボルマブとドセタキセルを比較した第Ⅲ相試験である<sup>23)</sup>。主要評価項目の全生存期間は有意にニボルマブ群で良好であった(9.2カ月 vs 6.0カ月, ハザード=0.59,  $p=0.00025$ )。奏効率は20%, 9%とニボルマブ群において有意に高く( $p=0.0083$ )。無増悪生存期間もニボルマブ群で有意に良好であった(3.5カ月 vs 2.8カ月, ハザード=0.62,  $p=0.0004$ )。毒性に関しては、grade3以上の有害事象は7%と57%で、ニボルマブ群において頻度が少ない結果であった。PD-L1陽性細胞を28-8抗体にて評価したPD-L1発現割合のサブグループ解析において、PD-L1発現の有無・程度にかかわらず、全生存期間と無増悪生存期間ともにニボルマブ群で良好な結果であった。

その後、KEYNOTE-010試験でもうひとつの抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの有用性が<sup>24)</sup>、OAK試験では抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブの有効性がいずれもドセタキセルと比較して生存延長効果が証明された<sup>25)</sup>(図3)。

ニボルマブとは対照的に、ペムブロリズマブとアテゾリズマブの治療においては、PD-L1発現評価がバイオマーカーとして有用であることが示唆された。PD-L1陽性細胞は、22C3抗体(ペムブロリズマブ)、SP142抗体(アテゾリズマブ)にて評価された。

## 2) 1次療法

KEYNOTE-010試験の結果から、22C3抗体によるPD-L1陽性腫瘍細胞(tumor proportion score; TPS)割合50%以上の腫瘍を有する患者を対象とした1次療法で、ペムブロリズマブ単独とプラチナ併用療法を比較する第Ⅲ相試験のKEYNOTE-024試験が実施された。主要評価項目の無増悪生存期間は有意にペムブロリズマブ単独群で良好であった(10.3カ月 vs 6.0カ月, ハザード=0.50,  $p<0.001$ )<sup>26)</sup>。奏効率は44.8% vs 27.8%とペムブロリズマブ

単独群において有意に高く、PD後にはクロスオーバーが許容されており、化学療法群は再発治療でペムブロリズマブを使用したにもかかわらず全生存期間でもペムブロリズマブ単独群が有意に良好であった(ハザード=0.60,  $p=0.005$ )。本結果から、EGFR、ALK陰性、PD-L1TPS 50%以上の非小細胞肺がんの1次療法として、ペムブロリズマブ単独が勧められるようになった。

## 3) 併用療法

PD-L1発現の有無に関わらず、さらに1次療法の治療成績の向上を目指して、化学療法との併用による臨床試験が多く実施されている。2018年米国臨床腫瘍学会で示されたように(図4に示すように)、複数の臨床試験で免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の併用療法が生存期間あるいは無増悪生存期間の延長に関して化学療法を凌駕した結果であった<sup>27-29)</sup>。今後、免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法が1次治療の中心になっていくことが予想される。

## 4) 副作用

免疫チェックポイント阻害剤は、従来の化学療法と比べて重篤な有害事象の頻度は低いと言われているが、今まであまり経験することがなかった、過度の免疫反応に起因する有害事象(免疫関連有害事象 immune-related AE; irAE)が発現することがあり、早期発見および適切なマネジメントが必要である。特に注意を要する副作用として、間質性肺炎、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎、神経障害、重度の皮膚障害、infusion reaction、重症筋無力症・筋炎、1型糖尿病、甲状腺機能障害、腎障害、脳炎、静脈血栓塞栓症などがある。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合は、他の要因を除外すること、また副作用の重篤度に基づいて、免疫チェックポイント阻害剤の投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与を検討し、必要であればホルモン補充療法等を開始する必要がある。

試験の名称	症例数	薬剤	生存期間(月)	ハザード比	無増悪生存期間(月)	ハザード比
Checkmate 017 (扁平上皮癌)	135	ニボルマブ	9.2	0.59	3.5	0.62
	137	ドセタキセル	6.0		2.8	
Checkmate 057 (非扁平上皮癌)	292	ニボルマブ	12.2	0.73	2.3	0.92
	290	ドセタキセル	9.4		4.2	
KEYNOTE 010 (全症例)	344	ペムブロリズマブ 2 mg/kg	10.4	0.71	3.9	0.88
	346	ペムブロリズマブ 10 mg/kg	12.7		4.0	
	343	ドセタキセル	8.5		4.0	
KEYNOTE 010 (PD-L1 $\geq$ 50%)	139	ペムブロリズマブ 2 mg/kg	14.9	0.54	5.0	0.59
	151	ペムブロリズマブ 10 mg/kg	17.3		5.2	
	152	ドセタキセル	8.2		4.1	
OAK	425	アテゾリズマブ	13.8	0.73	2.8	0.95
	425	ドセタキセル	9.6		4.0	

図3 免疫チェックポイント阻害剤の2次療法の有用性。免疫チェックポイント阻害剤とドセタキセルを比較した第Ⅲ相試験。



試験の名称	症例数	薬剤	生存期間 (月)	ハザード比	無増悪生存期間 (月)	ハザード比
Checkmate 227		ニボルマブ			7.2 (TMB $\geq$ 10/Mb)	
		ニボルマブ+イビリマブ				
	177	ニボルマブ+プラチナ併用			5.6	0.74
	186	プラチナ併用			4.7	
KEYNOTE 189	410	ペムプロリズマブ+プラチナ /PEM	NR	0.49	8.8	0.52
	206	プラチナ /PEM	11.3		4.9	
KEYNOTE 407	278	ペムプロリズマブ+CBDCA/PTX (nabPTX)	15.9	0.64	6.4	0.56
	281	CBDCA/PTX (nabPTX)	11.3		4.8	
IMpower131	343	アテゾリズマブ+CBDCA/PTX (nabPTX)	14.0	0.96	6.3	0.71
	340	CBDCA/PTX (nabPTX)	13.9		5.6	
Impower150	359	アテゾリズマブ+CBDCA/PTX+Bev	19.2	0.78	8.3	0.59
	337	アテゾリズマブ+CBDCA/PTX CBDCA/PTX+Bev	14.7		6.8	

図4 免疫チェックポイント阻害剤の併用療法の有用性. 免疫チェックポイント阻害剤の併用療法とプラチナ併用療法を比較した第Ⅲ相試験.

## 5) 今後の展望

免疫チェックポイント阻害剤は、従来の治療とは作用機序が異なり、治療の経過・有害事象も異なることが分かってきている。非小細胞肺癌の標準治療である分子標的薬は、投与初期に非常に高い効果が認められるが、1年前後で再発するケースが多い。一方、免疫チェックポイント阻害薬は患者自身の免疫機能を利用して癌を攻撃するため、投与初期の効果はそれほど高くないものの、一度効果が発現するとその効果が長期に持続するという特徴がある。

免疫チェックポイント阻害剤は、有効かつ有望な薬剤であるが、効果の乏しい症例があること、また予想困難で多彩な副作用が発現する点や、今後増大が予想される医療費の問題から、同薬剤のバイオマーカーを見つけるのは喫緊の課題である。対象選択におけるPD-L1発現評価の有用性は示されてきているが、tumor mutation burdenなどもバイオマーカーとして有望であり<sup>30)</sup>、さらなる検討や解析が必要である。

## 6. おわりに

これまでの肺がんの治療について概説した。2002年に分子標的治療薬が、2015年にがん免疫チェックポイント阻害剤が登場し、肺癌治療をめぐる環境は大きく変化してきた。より最適な治療法の確立には引き続き臨床試験が不可欠であることは論を俟たない。免疫療法に関しては、今後より高い効果を目指したがん免疫療法と他剤の併用療法や、よりの確な効果予測因子の同定が進められている。

## 文 献

1) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*

2002;346:92-98.  
 2) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.  
 3) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-1440.  
 4) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006;24:3657-3663.  
 5) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, 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) Hasegawa Y, Kawaguchi T, Kubo A, et al. Ethnic difference in hematological toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy: a pooled analysis on Asian versus non-Asian in phase II and III clinical trials. *J Thorac Oncol* 2011;6:1881-1888.  
 7) 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.  
 8) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.  
 9) Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients



- with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981-988.
- 10) Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2014;32:1902-1908.
  - 11) Nokihara H, Lu S, Mok TSK, et al. Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer). *Ann Oncol* 2017;28:2698-2706.
  - 12) 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;355:2542-2550.
  - 13) 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;384:665-673.
  - 14) Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, et al. Prospective analysis of oncogenic driver mutations and environmental factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2247-2257.
  - 15) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
  - 16) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-2388.
  - 17) 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. *Lancet Oncol* 2010;11:121-128.
  - 18) Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-1699.
  - 19) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
  - 20) Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) 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;14:590-598.
  - 21) Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34:2866-2873.
  - 22) Nokihara H, Hida T, Kondo M, et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl).
  - 23) 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.
  - 24) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
  - 25) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265.
  - 26) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
  - 27) Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104.
  - 28) Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
  - 29) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-2301.
  - 30) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-128.