

肺癌におけるドライバー遺伝子変異に対する分子標的薬について

工藤 健一郎

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 呼吸器内科

【要旨】非小細胞肺癌では、アジア人腺癌症例では約 80%の患者に何らかのドライバー変異が認められるとも報告されている。ドライバー遺伝子に対する分子標的薬は、治療標的を有する進行非小細胞肺癌患者の予後を大きく改善した。現在本邦では、9 種のドライバー遺伝子 (EGFR、ALK、ROS1、BRAF、NTRK、MET、RET、KRAS、HER2) に対して 21 の分子標的薬が承認されており、さらに今後新たなドライバー遺伝子に対する薬剤や異なる作用機序を持つ分子標的薬が承認される可能性が高い。分子標的薬に対する耐性機序の解明も進んでおり、今後もドライバー遺伝子変異陽性非小細胞肺癌治療の進歩が期待される。

【キーワード】非小細胞肺癌、肺腺癌、ドライバー遺伝子変異、分子標的薬

1. 分子標的薬

「分子標的薬」とは、癌細胞の持つ特異的な性質を分子レベルでとらえ、それを標的として効率よく作用するようにつくられた薬である。癌細胞を狙って作用するため、副作用をより少なく抑えながら治療効果を高めると期待されている。また癌細胞が増殖するためには、癌細胞が増殖しやすい環境を獲得する必要があることもわかってきている。癌の発生、進行や生存に直接的な役割を果たす遺伝子を「ドライバー遺伝子」と呼ぶ。この意味でのドライバー遺伝子変異は一部の遺伝子変異を除けば肺癌に特異的に存在すると言える。表 1 に主なドライバー遺伝子変異とそれに対して承認された薬剤を示す。

1) EGFR 遺伝子変異

EGFR (epidermal growth factor receptor: 上皮成長因子受容体) とは、細胞の表面に存在し、細胞の増殖に関わるタンパク質である。EGFR は多くの細胞に存在するが、この遺伝子に変異があるとがん化や浸潤、転移に関わるようになる。EGFR は多くの固形癌で高頻度に発現しており、その過剰発現は癌の悪性度や予後と関連がある。EGFR 遺伝子変異は、日本人の非小細胞肺癌の患者全体の 30～40% に認められ欧米人に比べても突出してその比率が高い。EGFR 遺伝子変異には活性型遺伝子変異と後述する耐性遺伝子変異があり、活性型遺伝子変異にはエクソン 19 欠失変異とエクソン 21 点突然変異 L858R があり、この二つの変異がそれぞれ 40% 前後あり、全体の約 80% を占め common mutation と呼ばれる。その他の EGFR 遺伝子変異として、頻度は少ないため uncommon mutation (G719X、G861Q、S768I 等) と呼ばれる遺伝子変異がある。EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の効果が遺伝子変異部位により、また EGFR-TKI の種類により効果が異なる。一般に uncommon mutation は common mutation より EGFR-TKI の効果が低い傾向がある。耐性遺伝子変異には、第一、第二世代耐性後に生じるエクソン 20 点突然変異 T790M 遺伝子変異と初期耐性を生じるエクソン 20 挿入変異がある。

① 第一世代 EGFR-TKI

第一世代 EGFR-TKI はゲフィチニブとエルロチニブの 2 種類がある。ゲフィチニブは 2002 年に世界に先駆けて日本で承認された。2004 年にドライバー遺伝子変異としての EGFR 遺伝子変異が発見され、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対して EGFR-TKI が効果を示すことが明らかになった。ゲフィチニブは本邦では現在まで最もエビデンスが蓄積された薬剤であり、現在でも高齢者、Performance status (PS) 不良患者にしばしば用いられる¹⁾。エルロチニブは皮膚毒性が強くと下痢も発現しやすく、また血管新生阻害剤との併用療法の中心的な薬剤となっている²⁾。

② 第二世代 EGFR-TKI

第二世代 EGFR-TKI の特徴は EGFR の ATP 結合ポケットに不可逆的に共有結合し効果増強を狙った薬剤で、EGFR 以外に ERBB2、ERBB3、ERBB4 のシグナルをブロックし pan-HER 阻害剤としての効果をもつ。第二世代 EGFR-TKI にはアファチニブとダコチニブがあり、主に先発のアファチニブが使われている。第一世代と比較して下痢をはじめとした毒性が強く、無増悪生存期間の延長効果は第一世代と比較して十分に延長することはできず、uncommon mutation の肺癌に用いられることが多い。アファチニブと化学療法を比較する大規模臨床試験のサブグループ解析で uncommon mutation に対しアファチニブの効果が示されている³⁾。もう 1 つの第二世代 EGFR-TKI ダコチニブは初回治療としてゲフィチニブと比較した第 III 相試験において EGFR-TKI 同士の比較で初めて PFS を有意に延長した⁴⁾。アファチニブと同様の効果・副作用をもつと考えられているが、EGFR-TKI のうち、売上シェア 0.1%、数量シェア 0.3% と低く、2024 年 4 月には肺癌学会から 2026 年末には供給停止予定となる旨が発表されている。

③ 第三世代 EGFR-TKI

オシメルチニブは野生型 EGFR に比べて活性型変異 (エクソン 19 欠失変異とエクソン 21 点突然変異 L858R など) と T790M 型 EGFR の阻害に必要な薬剤濃度が数十倍以上低い、選択的な活性化型 EGFR 阻害薬であることで

ある。さらに、第一世代 EGFR-TKI とオシメルチニブを、EGFR 変異陽性肺癌の初回治療薬として比較する臨床試験の結果、オシメルチニブが有意に長い無増悪生存期間を示した⁵⁾ことから、2018 年からは EGFR 変異陽性肺癌の初回治療からの使用も承認された。日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインで EGFR 変異陽性肺癌の一次治療において最も優先順位の高い推奨薬剤となっている⁶⁾。

④ EGFR-TKI と血管新生阻害薬との併用

エルロチニブと血管新生阻害薬の併用に関する III 相臨床試験があり、VEGF 阻害剤であるベバシズマブとエルロチニブの併用による主要評価項目である PFS の有意な延長効果があったが、生存期間の延長効果が認められなかった⁷⁾。また、もう一つの III 相臨床試験では VEGFR-2 受容体の阻害剤であるラムシルマブとエルロチニブの併用とエルロチニブ単剤が比較され、同様に長期の PFS 延長効果が認められた⁸⁾。

2) ALK 融合遺伝子

ALK 融合遺伝子は、ALK 遺伝子と EML4 遺伝子を代表とする他の遺伝子が融合することで生じ、細胞増殖を異常に活性化させて癌の原因となる ALK 融合タンパク質を作る。2007 年に本邦より 2 番染色体の微小な転座により引き起こされる EML4-ALK 融合遺伝子の存在が報告された。強力なドライバー遺伝子変異であり、融合パートナーは EML4 だけでなく 20 種類以上の遺伝子が報告されている。2024 年現在、計 5 種類の ALK 阻害薬が承認されている。

本邦で開発されたアレクチニブが効果や毒性において優れ、肺癌診療ガイドラインでは ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対しての 1 次治療として最優先に推奨されている。本邦とグローバルそれぞれで第 III 相試験が行われ、それぞれ 34 カ月の無増悪生存期間を示している⁹⁾¹⁰⁾。アレクチニブ以外には、ロルラチニブ、ブリガチニブ¹¹⁾がここ数年で使用可能となり、特にロルラチニブはクリゾチニブと比較した試験においてロルラチニブ投与群では 5 年以上の観察期間でも PFS の中央値が未達であり NSCLC においてこれまでの最長の OS 延長が期待されている¹²⁾。

3) その他のドライバー遺伝子変異

EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子変異以外の遺伝子変異は KRAS を除くといずれも 2%未満であることが多く、希少癌と言える。ALK 融合遺伝子の発見後に ROS1 融合遺伝子と RET 融合遺伝子が続いて発見された。ROS1 融合遺伝子は肺癌ではクリゾチニブ¹³⁾が承認され、その後エヌトレクチニブ¹⁴⁾が承認された。RET 遺伝子陽性肺癌に対してはセルペルカチニブ¹⁵⁾が承認された。この薬剤は RET 特異的に阻害するよう開発された薬剤で、これまでの保険適用外で用いられてきたバンデタニブなどのマルチキナーゼ阻害剤と比べ特異的に RET 遺伝子変異に働き、

毒性が低く効果が高い。悪性黒色腫で有名な BRAF V600E 遺伝子変異は 1~3%程度の頻度であるが肺癌でも認められる。BRAF V600E 陽性非小細胞肺癌に対して BRAF 阻害薬ダブラフェニブと MEK 阻害薬トラメチニブの併用療法が承認されている¹⁶⁾。METexon14 skipping 変異陽性非小細胞肺癌に対してはテポチニブ¹⁷⁾・カプマチニブ¹⁸⁾・グマロンチニブ¹⁹⁾が承認されている。またこれまで治療薬の開発が難しかった KRAS について日本人での頻度が 4%程度と予測される KRAS G12C 変異に対するソラシブが承認された²⁰⁾。HER2 遺伝子変異および遺伝子増幅に対する抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate ADC) の薬剤開発が行われ、トラスツズマブ デルクステカンが承認されている²¹⁾。

4) 最後に

肺癌診療の進歩は目覚ましく、肺癌にドライバー遺伝子変異が発見されることで大きな進歩を遂げた。近年の肺癌薬物療法のトピックスはこれら分子標的治療薬と免疫チェックポイント阻害薬の開発である。ドライバー遺伝子変異陽性癌に対する免疫チェックポイント阻害薬単剤の効果は概して乏しく、肺癌による腫瘍免疫の抑制や、腫瘍の免疫原性が低いことなどが原因として挙げられている。ドライバー遺伝子陽性肺癌の治療における分子標的治療薬の役割は大きく、我々臨床医にはこれら薬剤を最大限活かすことが求められている。

【利益相反】

なし

【引用文献】

- 1) M Fukuoka, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 2866-74.
- 2) R Rosell, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 ;13 :239-46.
- 3) Yang JC, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations : a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 830-838.
- 4) Mok TS, 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) J Soria, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 ; 378 :113-125.

6) 肺癌診療ガイドライン 2023 年版

7) Saito H. et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026) : interim analysis of an open-label randomized multicenter phase 3 trial. Lancet Oncol 2019 ; 20 : 625-635.

8) Nakagawa K, 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.

9) Hida 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.

10) Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017 ; 377 : 829-838.

11) D Camidge, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 ; 379 :2027-2039.

12) Solomon BJ, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. J Clin Oncol. 2024 : JCO2400581.

13) A shaw, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated

results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol.2019; 30 :1121-1126.

14) A Drilon, 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.

15) A Drilon, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 ; 41 :385-394.

16) D Planchard, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 ; 18 :1307-1316.

17) P Paik, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020 ; 383 :931-943.

18) J Wolf, 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) Y Yu, et al. Gumarontinib in patients with non-small-cell lung cancer harbouring MET exon 14 skipping mutations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 1b/2 trial. EClinicalMedicine . 2023 : 59 :101952.

20) A Langen, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 ; 401 :733-746.

21) K Goto, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. J Clin Oncol. 2023 ; 41 :4852-4863.

【図説】

遺伝子変異	頻度 (%)	治療薬
EGFR	40～50	ゲフィチニブ、エルロチニブ アファチニブ、ダコミチニブ オシメルチニブ
ALK	4～5	クリゾチニブ、アレクチニブ セリチニブ、ロルラチニブ ブリガチニブ
ROS-1	1～2	クリゾチニブ、エヌトレクチニブ
BRAF	1～3	ダブラフェニブ/トラメチニブ
MET	3～4	テポチニブ、カプマチニブ、グマロンチニブ
RET	1～2	セルペルカチニブ
KRAS	4～5	ソトラシブ
HER2	3～5	トラスツズマブ デルクステカン
NTRK	0.1	エヌトレクチニブ、ラロレクチニブ

表1 肺癌に承認された分子標的薬