

特集 がん薬物療法の最前線

肺がんに対する薬物療法の最前線

昭和大学医学部内科学講座（腫瘍内科学部門）

堀池 篤

1. はじめに

わが国における肺がんの死亡率は、1950年以降、増加の一途をたどり、1993年以降は男性の肺がん死亡数はがん死亡数の第1位となっている。Kanekoらの1952年から2001年の厚生労働省人口動態統計のデータを用いた年齢・時代・コホートモデルで予測した報告では、わが国における肺がん死亡数は今後30年間で男女とも約2倍になると予測している¹⁾。肺がんは、腺がん・扁平上皮がん・大細胞がん分類される非小細胞肺がんと小細胞肺がんの2つに大別される。小細胞肺がんは進行が極めて早く、非小細胞肺がんも初発症状が非常に乏しく、肺がんは多くの患者で根治切除不能の進行がんとして発見される。従って、進行肺がんに対する薬物療法の成績を向上することは、肺がん治療の進歩には不可欠である。図1に肺がん承認された薬剤数の年次推移を示す。1980年代から2000年代までは承認された薬剤の多くが殺細胞性抗がん剤であったが、2010年代に承認された殺細胞性抗がん剤は1剤のみで、分子標的治療薬が13剤、免疫チェックポイント阻害薬が5剤と大半を占め、2010年代に

承認された薬剤数（19剤）は1980～2000年代の30年間で承認された薬剤数（13剤）を大きく上回っており、この10年で進行肺がんの薬物療法は劇的な進歩を遂げている。

2. 非小細胞肺がんに対する薬物療法

非小細胞肺がんは肺がんの約85%を占め、元来、小細胞肺がんに比べ、化学療法への感受性が乏しいとされてきた。1995年に、化学療法とBest supportive careの比較試験のメタアナリシスにて化学療法の延命効果が示され²⁾、非小細胞肺がんに対しても積極的に化学療法が実施されるようになった。その後、シスプラチン、カルボプラチンといったプラチナ製剤と1990年代に開発、臨床導入されたパクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、ゲムシタビン、イリノテカンといった第3世代抗がん剤との併用療法どうしを比較する第Ⅲ相試験が複数実施されたが、大きな差を認めなかった。2000年代後半になると、ペメトレキセド、ナブパクリタキセルといった新規薬剤とプラチナ製剤との併用療法の有用性が証明され^{3,4)}、また、ベバシズマブ、ラムシルマブといった血管新生阻害薬^{5,6)}やEGFR抗体薬であるネシツムマブ⁷⁾との併用療法の有用性も報告され、プラチナ製剤併用化学療法は、全身状態が良好な非小細胞肺がん患者に対する一次化学療法として使用されるようになった。進行非小細胞肺がんの薬物療法を大きく進化させたのは、ドライバー遺伝子変異/転座を標的としたキナーゼ阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬である。現在、肺がん承認されているキナーゼ阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬を表1, 2に示す。現在の進行非小細胞肺がんの薬物療法は、ドライバー遺伝子変異/転座の有無、腫瘍細胞のPD-L1発現により、図2に示すようなアルゴリズムをもとにより最適な治療を選択してい

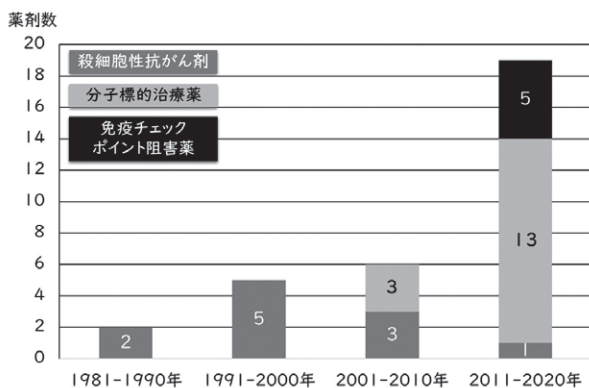


図1 肺がん承認された薬剤の年次推移

表 1 肺がん承認されているキナーゼ阻害薬

EGFR 阻害薬	ゲフィチニブ	エルロチニブ	アファチニブ	ダコチニブ	オシメルチニブ
ALK 阻害薬	クリゾチニブ	アレクチニブ	セリチニブ	ロラチニブ	
ROSI 阻害薬	クリゾチニブ	エヌトレクチニブ			
BRAF 阻害薬	ダブラフェニブ				
MEK 阻害薬	トラメチニブ				
MET 阻害薬	テボチニブ	カプマチニブ			
TRK 阻害薬	エヌトレクチニブ				

表 2 肺がん承認されている免疫チェックポイント阻害薬

抗 PD-1 抗体	ニボルマブ	ペムブロリズマブ
抗 PD-L1 抗体	アテゾリズマブ	デュルバルマブ
抗 CTLA4 抗体	イピリムマブ	

る。ドライバー遺伝子変異/転座の検索は、これまで、それぞれの項目に対するコンパニオン検査が行われていたが、2019年、複数の遺伝子変異/転座を対象にコンパニオン診断機能を有する次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査が承認された。

1) ドライバー遺伝子変異/転座陽性例へのキナーゼ阻害薬による薬物療法

(1) EGFR 遺伝子変異

EGFR は、受容体チロシンキナーゼの1つで、多くの固形がんを高頻度に発現し、がんの増殖・転移・浸潤に深く関与していることから、EGFR を標的とした薬剤が1990年代後半から盛んに開発された。ゲフィチニブは、EGFR のチロシンキナーゼドメインを選択的に阻害するキナーゼ阻害薬で、わが国も参加した既治療進行非小細胞肺がんを対象とした第II相試験 (IDEAL 試験) にて良好な効果を示した⁸⁾ から、2002年、わが国で世界に先駆け承認された。ゲフィチニブは、非小細胞肺がんの中でも腺癌、非喫煙者、女性、アジア人で著効例を認め、2004年、ゲフィチニブの奏効例には、EGFR のチロシンキナーゼに遺伝子変異を認めることが報告された^{9,10)}。わが国をはじめとした東アジアで、腺癌、非ないし軽喫煙者の肺がん患者を対象に1次治療にて、化学療法とゲフィチニブを比較する第III相試験 (IPASS 試験) が実施され、ゲフィチニブ

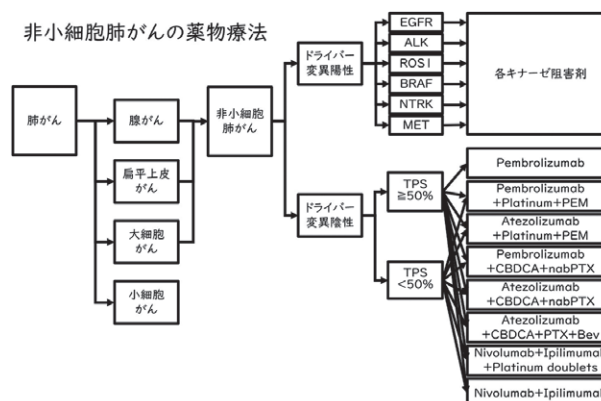


図 2 非小細胞肺がんの薬物療法アルゴリズム

の無増悪生存期間 (PFS) における優越性が証明された。また、EGFR 遺伝子変異の有無でみたサブグループ解析では、EGFR 遺伝子変異陽性でゲフィチニブは奏効を認めるも陰性例ではほとんど奏効を認めないことが示された¹¹⁾。その後、わが国にて、EGFR 遺伝子変異陽性例を対象にゲフィチニブと化学療法を比較する第III相試験が2試験実施され、いずれの試験もゲフィチニブがPFSを有意に延長することが示され^{12,13)}。ゲフィチニブをはじめとしたEGFR 阻害薬は、EGFR 遺伝子変異陽性例の標準治療と考えられるようになった。現在、第3世代のEGFR 阻害薬であるオシメルチニブは、第1, 第2世代のEGFR 阻害薬の耐性機序の約6割を占める T790M 変異に対しても感受性を示し、ゲフィチニブないしエルロチニブと比較した第III相試験 (FLAURA 試験) にて、PFS の有意な延長を示した¹⁴⁾。

(2) ALK 融合遺伝子

ALK は、受容体チロシンキナーゼの1つで、2007年、曾田らは肺癌細胞中に EML4 と ALK 遺

伝子による融合遺伝子を発見した¹⁵⁾。EML4-ALK 融合遺伝子は、coiled-coil ドメインを介して二量体化することで恒常的に活性化し、癌化に寄与することが示され、また、ALK 融合遺伝子陽性例は肺腺癌の約5%を占め、比較的若年者に多く、EGFR 遺伝子変異、KRAS 遺伝子変異と相互排他的であるとされている。クリゾチニブは、当初、c-MET と NPM-ALK を標的としたキナーゼ阻害薬として開発が進められていたが、曾田らの発見を受け、クリゾチニブの第Ⅰ相試験 (PROFILE1001 試験) の enriched population コホートに、ALK 融合遺伝子陽性肺癌 82 例が登録され、奏効率 57% と良好な結果が報告された¹⁶⁾。その後、2 次治療、1 次治療で化学療法とクリゾチニブを比較する第Ⅲ相試験が実施され、いずれの試験においてもクリゾチニブは、主要評価項目である PFS の有意な延長を示した^{17,18)}。アレクチニブは、わが国で創薬された ALK 阻害薬で、わが国 (J-ALEX 試験) と北米 (ALEX 試験) で実施されたクリゾチニブと比較する 2 つの第Ⅲ相試験にて、有意な PFS の延長を示した^{19,20)}。ロラチニブは、ALK キナーゼ領域における耐性変異の克服および中枢神経系への移行の改善を目的に開発された ALK 阻害薬で、ALK 阻害薬既治療例を対象とした第Ⅱ相試験にて、奏効率 47.0% (クリゾチニブ既治療例 69.5%) と良好な効果を示し²¹⁾、ALK 阻害薬既治療例に対する治療薬として、2018 年 9 月に世界に先駆けてわが国で承認された。

(3) ROS1 融合遺伝子

ROS1 は、インスリン受容体ファミリーの膜貫通型チロシンキナーゼである。2007 年に肺がん細胞株から 2 つの ROS1 融合遺伝子 (SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1) が報告された²²⁾。ROS1 融合遺伝子陽性肺がん症例は肺腺癌の約 1% を占め、比較的若年者に多いとされている。ROS1 は ALK とアミノ酸レベルでの相同性が高く、クリゾチニブの第Ⅰ相試験 (PROFILE1001 試験) の enriched population コホートに ROS1 融合遺伝子陽性肺がん 50 例が登録され、奏効率 72% と良好な結果が報告され²³⁾、2017 年 5 月、クリゾチニブは ROS1 融合遺伝子陽性肺がんに対する治療薬として適応拡大された。また、NTRK 融合遺伝子陽性の固形がんの治療薬として 2019 年に承認されたエヌトレクチニブは ROS1 融合遺伝子陽性肺がんへの有効性も認め、

2020 年 2 月適応追加を取得した。

(4) BRAF 遺伝子変異

RAF は、セリン/トレオニンキナーゼの一種で、3 種類のサブタイプがあり、2 量体を形成して下流の MAPK にシグナルを伝える。BRAF 遺伝子変異陽性肺がんは、肺がん全体の約 2%~4% で検出され、そのうち、BRAF V600E 変異は約半分程度を占める。組織型は腺がんが大多数を占め、喫煙者に多く、EGFR、ALK 等の遺伝子変異とは排他的であると考えられている。BRAF 遺伝子変異陽性非小細胞肺がんを対象とした多コホートのダブルフェニブの第Ⅱ相試験にて、ダブルフェニブ単剤 (コホート A)、ダブルフェニブ+トラメチニブ併用療法 (既治療: コホート B, 未治療: コホート C) の奏効率はコホート A: 33%, コホート B: 63.2%, コホート C: 64% と良好な効果を示し、ダブルフェニブ+トラメチニブ併用療法は、2018 年 3 月承認された。

(5) MET 遺伝子変異

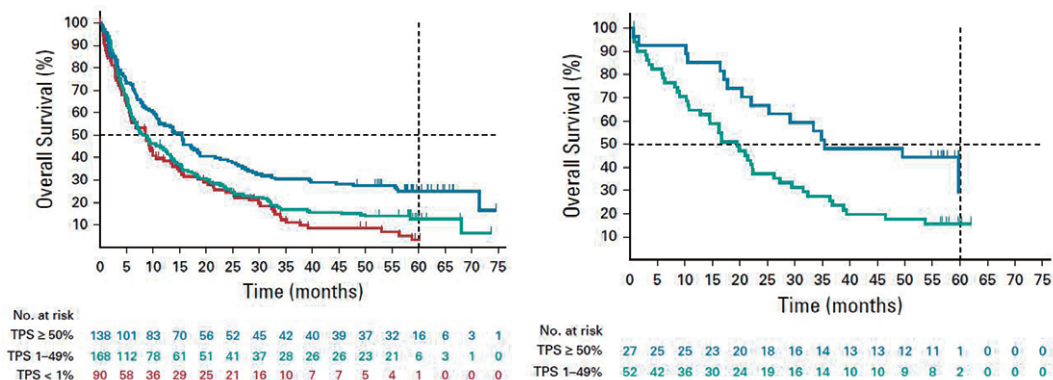
MET は受容体型チロシンキナーゼの 1 つで、MET およびそのリガンドである HGF は、癌細胞の増殖、生存、遊走および浸潤、並びに腫瘍血管新生を促進し、他の癌治療への抵抗性を媒介することにより、発癌および腫瘍の進行に関与していると考えられている。MET 遺伝子変異陽性例は非小細胞肺がんの約 2% に認め、他の既知のドライバー変異とは排他的で予後不良因子と考えられている²⁴⁾。MET 遺伝子 exon14 skipping 変異陽性非小細胞肺がんを対象にテポチニブ、カプマチニブの第Ⅱ相試験が実施され、奏効率はそれぞれ 44.5%, 41% と良好な効果を示し^{25,26)}、テポチニブ、カプマチニブとも、2020 年 6 月に承認された。

2) 免疫チェックポイント阻害薬による薬物療法

キナーゼ阻害薬はドライバー遺伝子変異/転座陽性症例の治療を大きく変えたが、ドライバー遺伝子変異/転座陰性症例の治療を大きく転換させたのは、免疫チェックポイント阻害薬である。2019 年、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ、ペムブロリズマブの第Ⅰ相試験の長期生存成績が相次いで報告され、ニボルマブの 5 年生存率は 15.6%、ペムブロリズマブの 5 年生存率は未治療例 23.2%、既治療例 15.5%、PD-L1 陽性腫瘍細胞 (Tumor Proportion Score: TPS) 50% 以上で未治療例 29.6%、既治療例 25.0%

と良好な成績が示された (図3)^{27, 28)}. 特筆すべきは, 全生存期間 (OS) のKaplan-Meier 曲線が時間経過とともになだらかになっており (Kangaroo-Tail 現象), 免疫チェックポイント阻害薬による薬物療法は長期生存が実現できる可能性が示唆された. 既治療進行非小細胞肺癌を対象にニボルマブ, ペムプロリズマブ, 抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブは, ドセタキセルと比較する第Ⅲ相試験が実施され, いずれもドセタキセルに比べ有意に生存を延長することが示され²⁹⁻³²⁾, 2015年にニボルマブ, 2016年にペムプロリズマブ, 2017年にアテゾリズマブが承認された. 未治療PD-L1陽性進行非小細胞肺癌を対象にペムプロリズマブの2つの第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 試験) が実施された. TPS50%以上の未治療進行非小細胞肺癌を対象に実施されたKEYNOTE-024 試験では, 主要評価項目であるPFSが化学療法に比べ有意に延長することが報告された³³⁾. TPS1%以上の未治療進行非小細胞肺癌を対象に実施されたKEYNOTE-042 試験では, TPS50%以上, TPS20%以上, TPS1%以上いずれのサブグループにおいても主要評価項目のOSが化学療法に比べ有意に延長することが報告された³⁴⁾. しかしながら, KEYNOTE-042 試験でのTPS50%以上の症例の奏効率は39%であったが, 病勢進行 (PD) 率も18%と高く, PD-L1高発現であってもペムプロリズマブが無効な症例が存在することも報告されている. ニボルマブは腫瘍細胞上のPD-L1発現が5%以上の未治療例を対象に化学療法と比較する第Ⅲ相試験 (CheckMate026 試験) が実施されたが, 有意な生存の延長を認めな

かった³⁵⁾. 一方, アテゾリズマブも未治療例を対象とした化学療法と比較する第Ⅲ相試験 (IMpower110 試験) が実施され, 腫瘍細胞ないし腫瘍細胞浸潤免疫細胞でのPD-L1高発現症例にて有意にPFS, OSを延長すること示されている³⁶⁾. 免疫チェックポイント阻害薬は, 画期的な効果を認めるが, 単剤療法で恩恵を受ける症例は一部に限られていることから, 他の薬剤と併用したさまざまな免疫複合療法が積極的に検証されている. なかでも, 化学療法との併用は, 複数の試験が実施され, すでに臨床導入されている. ペムプロリズマブは非扁平上皮癌に対しシスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセドへの上乗せを検証したKEYNOTE-189 試験, 扁平上皮癌に対しカルボプラチン+ナブパクリタキセルへの上乗せを検証したKEYNOTE-407 試験にて有意にPFS, OSを延長することが報告されている^{37, 38)}. アテゾリズマブも非扁平上皮癌に対しシスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセドへの上乗せを検証したIMpower132 試験, カルボプラチン+ナブパクリタキセルへの上乗せを検証したIMpower130 試験が実施され, PFSは両試験とも有意に延長し, IMpower130 試験ではOSも延長していた^{39, 40)}. 免疫チェックポイント阻害薬と化学療法を併用すると免疫チェックポイント阻害薬単剤に比べ, PDの割合は減るが, 毒性の強い殺細胞性抗がん剤との併用では, 毒性の軽微な免疫チェックポイント阻害薬のメリットが活かしていないだけでなく, KEYNOTE-024 試験でのペムプロリズマブ単剤の2年生存率は51.5%, KEYNOTE-189 試験でのTPS50%以上のペムプロリズマブ+化学療法併用の



既治療例

未治療例

図3 ペムプロリズマブ長期生存成績 (KEYNOTE-001 試験)

2年生存率は51.9%と極めて近似しており、免疫チェックポイント阻害薬と化学療法との併用の長期生存への寄与は限定的な可能性がある。血管新生阻害剤は、化学療法への上乗せ効果だけでなく、VEGFシグナルによる免疫逃避機構を阻害作用が報告され⁴¹⁾、免疫チェックポイント阻害薬との併用効果が期待されている。アテゾリズマブは、未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした第Ⅲ相試験（IMpower150試験）にて、アテゾリズマブ+ペバシズマブ+カルボプラチン+パクリタキセルは、カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブに比べ、有意にPFS、OSを延長することが報告されているが、アテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセルとは差異を認めず⁴²⁾、ペバシズマブとアテゾリズマブの併用が有効性に寄与している可能性が考えられた。ニボルマブはCTLA4抗体であるイピリムマブの併用が検証されている。化学療法とニボルマブ+イピリムマブを比較したCheckMate227試験、化学療法とニボルマブ+イピリムマブ+化学療法を比較したCheckMate9LA試験にて、ニボルマブ+イピリムマブ（+化学療法）は化学療法より有意に生存を延長することが報告されている⁴³⁾。

3. 小細胞肺癌に対する薬物療法

小細胞肺癌は肺がんの約15%を占め、増殖速度が速く早期にリンパ節転移や遠隔転移を認めるが、放射線治療や薬物療法に対する感受性が高いとされ、以前より積極的に治療介入されてきた。早期でも局所療法のみは不十分で、どの病期であっても化学療法を行うことが推奨される。病期分類も多くのがん腫で使用されるUICC-TNM分類の他に世界肺癌学会が提唱した、限局型（limited disease；LD）、進展型（extensive disease；ED）が使用され、LDは化学放射線療法、EDは化学療法単独が選択される。

EDに対する治療は薬物療法単独であるが、2002年、わが国から、それまでの標準治療であるシスプラチン+エトポシドとシスプラチン+イリノテカンを比較する第Ⅲ相試験（JCOG9511試験）が報告され、シスプラチン+イリノテカンが有意にOSを延長することが報告された⁴⁴⁾。その後、北米を中心にJCOG9511の追試が複数行われたが、いずれの試験もOSに有意差を認めることはできなかった^{45,46)}。

わが国では、シスプラチン+イリノテカンとシスプラチン+アムルビシンの非劣性を検証する第Ⅲ相試験（JCOG0509試験）が行われたが、非劣性は証明できなかった⁴⁷⁾。

2018年、カルボプラチン+エトポシドにアテゾリズマブの上乗せを見る第Ⅲ相試験（IMpower133試験）の結果が報告され、アテゾリズマブ併用群は主要評価項目であるOSを有意に延長することが報告された⁴⁸⁾。また、2019年にシスプラチンないしカルボプラチン+エトポシドに抗PD-L1抗体であるデュルバルマブ単剤とデュルバルマブ+トレメリムマブ（CTLA4抗体）の上乗せを検証した第Ⅲ相試験（CASPIAN試験）の結果が報告され、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用群では有意差を認めなかったが、デュルバルマブ併用群は主要評価項目であるOSを有意に延長することが報告された^{49,50)}。以上の結果を受け、アテゾリズマブは2019年、デュルバルマブは2020年、進展型小細胞肺癌に対する治療薬として、適応拡大された。

4. 今後の展望

進行肺がんの薬物療法はキナーゼ阻害薬の進歩、免疫チェックポイント阻害薬の登場により大きな進展を遂げている。しかし、キナーゼ阻害薬の多くは、いずれ耐性化し、延命はできても根治を目指すことは難しい。一方、免疫チェックポイント阻害薬は、Kangaroo-Tail現象という長期奏効例をもたらし、がん薬物療法を、根治を目指す治療に変える可能性がある。しかしながら、これまでの治療開発は開発製薬企業が中心に行われており、ほぼ類似の治療法が複数存在し、それらを選別するバイオマーカーも確立していない。現在、当科では、筆者が責任医師として、「特定臨床研究：抗PD-1抗体耐性の進行・再発非小細胞肺癌に対する抗PD-L1抗体の有効性の検討（jRCTs031180055）」、「特定臨床研究：未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するABCP（Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel）療法の日本人における有効性、忍容性の検討およびMicrobiotaによるバイオマーカーの探索（jRCTs031200088）」、昭和大学主導初の医師主導治験として、「PD-L1高発現未治療進行非小細胞肺癌に対するネシツムマブ+ペムプロリズマブ療法の第Ⅱ相試験（jRCT2031200248）」

を実施している。これらの試験は当科だけでなく、呼吸器アレルギー内科や周辺の基幹病院、大学病院と協働して実施し、当科の強みである腫瘍免疫学の基礎研究も附随研究として実施する予定である。今後、がん薬物療法を進化、発展するためには、アカデミアが果たす役割は大きく、微力ながらもその一翼を担い、がん薬物療法の進展に寄与していきたいと考えている。

文 献

- 1) Kaneko S, Ishikawa KB, Yoshimi I, *et al.* Projection of lung cancer mortality in Japan. *Cancer Sci.* 2003;94:919-923.
- 2) Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, *et al.* Meta-analysis of randomised trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1995;12 Suppl 1:S147-S154.
- 3) 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. *Lancet Oncol.* 2012;13:247-255.
- 4) Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, *et al.* Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2055-2062.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, *et al.* Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:763-774.
- 8) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol.* 2003;21:2237-2246.
- 9) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129-2139.
- 10) Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
- 11) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-566.
- 16) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-1703.
- 17) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-2177.
- 18) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-2394.
- 19) 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 15.
- 20) Peters S, Camidge DR, Shaw AT, *et al.* Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:829-838.

- 21) Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, *et al.* Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;**19**:1654-1667.
- 22) Rikova K, Guo A, Zeng Q, *et al.* Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 2007;**131**:1190-1203.
- 23) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;**371**:1963-1971.
- 24) Tong JH, Yeung SF, Chan AW, *et al.* MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016;**22**:3048-3056.
- 25) Paik PK, Felip E, Veillon R, *et al.* Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med.* 2020;**383**:931-943.
- 26) Wolf J, Seto T, Han JY, *et al.* Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;**383**:944-957.
- 27) Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, *et al.* Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol.* 2019;**37**:2518-2527.
- 28) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, *et al.* Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *JAMA Oncol.* 2019;**5**:1411-1420.
- 29) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;**373**:1627-1639.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;**393**:1819-1830.
- 35) Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, *et al.* First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;**376**:2415-2426.
- 36) Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-Selected patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;**383**:1328-1339.
- 37) 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.
- 38) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;**379**:2040-2051.
- 39) West H, McCleod M, Hussein M, *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;**20**:924-937.
- 40) Nishio M, Barlesi F, West H, *et al.* Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous non-small cell lung cancer: results from the randomized phase 3 IMpower132 trial. *J Thorac Oncol.* 2021;**16**:653-664.
- 41) Shrimali RK, Yu Z, Theoret MR, *et al.* Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer. *Cancer Res.* 2010;**70**:6171-6180.
- 42) 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.
- 43) Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019;**381**:2020-2031.
- 44) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, *et al.* Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;**346**:85-91.
- 45) Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, *et al.* Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with pre-

- viously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;**24**:2038–2043.
- 46) Lara PN, Jr, Natale R, Crowley J, *et al*. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;**27**:2530–2535.
- 47) Satouchi M, Kotani Y, Shibata T, *et al*. Phase III study comparing amrubicin plus cisplatin with irinotecan plus cisplatin in the treatment of extensive-disease small-cell lung cancer: JCOG 0509. *J Clin Oncol*. 2014;**32**:1262–1268.
- 48) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, *et al*. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;**379**:2220–2229.
- 49) Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, *et al*. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;**394**:1929–1939.
- 50) Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, *et al*. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;**22**:51–65.



堀池 篤

昭和大学医学部内科学講座（腫瘍内科学部門）