

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

肺癌の超個別化医療

獨協医科大学 内科学 (呼吸器・アレルギー)

新井 良 清水 泰生 石井 芳樹

はじめに

肺癌は現在最も頻度の高い癌種であり, 世界で毎年 200 万人以上の肺癌患者が新たに発生し, 全癌腫の中で最も多く 11.6% にあたる. 死亡率も 176 万人 (18.4%) を超え第 1 位である¹⁾. 肺癌の少なくとも約 8 割が非小細胞肺癌である²⁾. 欧米において進行非小細胞肺癌を有する患者の予後は悪く, 5 年生存率は 14% である³⁾. 日本での肺癌の死亡数は, 1950 年以降男女とも増加しており, 1970 年には約 10,000 人であったのが, 2010 年には約 70,000 人に達し, 2015 年には約 77,000 人で癌死亡の第 1 位となり続けている⁴⁾. 肺癌の予後は不良であり, さらなる治療開発が望まれるが, 2000 年代以降になると, それまで薬物治療の中心であった細胞障害性抗癌剤に加え, ドライバー遺伝子の発見による分子標的治療の開発が進んできた. さらに腫瘍免疫の解明から, 免疫チェックポイント阻害剤の開発が行われ, 実臨床に導入されている.

1. 細胞障害性抗癌剤

1990 年代に非小細胞肺癌で承認されたビノレルビン (VNR), パクリタキセル (PTX), ドセタキセル (DOC), イリノテカン (CPT-11), ゲムシタピン (GEM) は 1980 年代のいわゆる第 2 世代抗がん剤とは異なる作用機序を有する第 3 世代抗がん剤⁵⁾で, プラチナ製剤との併用投与により第 2 世代抗がん剤の化学療法に比べ, より有用であることが示された. その結果, American Society of Clinical Oncology (ASCO) と National Comprehensive Cancer Network (NCCN) により, プラチナ製剤と第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用投与が進行非小細胞肺癌に対する標準的な治療法として認められた⁶⁾. そのエビデンスが以下に示すメタアナリシスによって証明された.

プラチナ製剤である, シスプラチン (CDDP) もしく

はカルボプラチン (CBDCA) を含む治療が緩和治療に対して有意に生存期間延長が示されている⁷⁾. また, プラチナ製剤併用の薬剤を第二世代と第三世代細胞障害性抗癌剤と比較したメタアナリシスにおいて, 後者が奏効率 (ORR) で 12%, 1 年生存率で 6% 優ると報告されている⁸⁾. 本邦では, 4 種類の第三世代細胞障害性抗癌剤とプラチナ製剤併用の第 III 相試験 (FACS 試験) の結果が報告されており, いずれの効果も同等であった⁹⁾. そのため, 2000 年代はどの薬剤を使用しても生存期間はほぼ変わりなかった. これが 1990 年代から約 20 年の間, 変わることなく行われた標準治療であった.

2000 年代後半になり新規薬剤としてペメトレキセド (PEM) が登場し, 個別化医療のさきがけとなった. ペメトレキセドナトリウム水和物 (商品名: アリムタ) は, チミジル酸シンターゼ (TS), ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR), グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ (GARFT) などの複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより, プリン及びピリミジン・ヌクレオチドの de novo 合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する葉酸代謝酵素で¹⁰⁾, 本邦において 2007 年 1 月に初めて悪性胸膜中皮腫において適応を取得した. 非小細胞肺癌 (NSCLC) においては 2009 年 5 月に本邦で承認を取得しており, 白金製剤と第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用療法より有害事象を減少させ, 非扁平上皮癌で優れた生存期間延長効果があることが示された. PEM+CDDP, GEM+CDDP を比較したランダム化第 III 相試験 (JMDB 試験) では 2 群の非劣性が証明され, 非扁平上皮癌においては CDDP+PEM 群で生存期間 (OS) の有意な延長 (11.8 カ月 vs 10.4 カ月, HR 0.81, 95% CI: 0.70-0.94, P=0.005) が証明された. しかし, 扁平上皮癌においては CDDP+PEM 群で無増悪生存期間 (PFS) が 4.4 カ月 vs 5.5 カ月, HR 1.36, 95% CI: 1.12-1.65, P=0.002 となり, OS は 9.4 カ月 vs 10.8 カ月, HR 1.23, 95% CI: 1.00-1.51, P=0.05 の結果とな

り劣っていた¹¹⁾。

また、CBDCA+PEMは生存期間を主要評価項目とした比較試験がないものの、毒性がCDDPよりも軽度であることから実臨床では頻用されている。CBDCA+PEM群とCBDCA+GEM群を比較した第III相試験の結果が2007年ASCOで報告された¹²⁾。OSは、CBDCA+PEM群で7.3カ月、CBDCA+GEM群で7.0カ月であった。上記のCBDCA+PEMとCBDCA+GEMの比較試験、CBDCA+DTXやCBDCA+PTX+ベバシズマブ(BEV)との比較試験では、生存期間や主要評価項目であった有害事象などで優越性を示せていない¹²⁻¹⁴⁾。しかしながら、CBDCA+PTX+BEVと比較しても生存曲線に大きな差はなく¹⁴⁾、BEVを併用した試験ではCBDCA+PTX+BEVよりPFSが上回る傾向にある¹⁵⁾。これらの比較試験の報告から、CBDCA+PEMは標準治療の一つとされている。

扁平上皮癌に対しては、ネダプラチン+DTXとCDDP+DTXの比較第III相試験が本邦で実施され、OSの有意な延長が認められた(13.6カ月vs11.4カ月、HR0.81, 95%CI:0.65-1.02, P=0.037)。本邦において第三世代以降の細胞障害性抗癌剤併用療法で優越性が示された期待される標準治療である¹⁶⁾。

次に、S-1の登場である。第III相試験であるLETS試験、CATS試験では、CBDCA+S-1、CDDP+S-1の非劣性が示された^{17,18)}。ヒト血清アルブミンとPTXを結合させたナノ粒子製剤であるアブラキサン(nab-PTX)とCBDCAの併用療法は、CBDCA+PTXとの第III相試験で、ORRが有意に上昇した(33.0%vs25.0%, response rate ratio 1.31, 95%CI:1.08-1.59, P=0.005)¹⁹⁾。

さらに、新たなPEM維持療法が確立することになる。これまで、プラチナ製剤併用療法を4~6サイクル施行し、腫瘍が増大するまで化学療法を休薬することが標準治療であった。しかし、初回治療4~6サイクル後も抗癌剤を継続する維持療法が期待され、これまでGEMとbest supportive careを比較した第III相試験でPFSを有意に改善した。サブ解析ではあるが、全身状態KPS80以上ではOSを有意に延長した²⁰⁾。また、2009年にPEM維持療法群とプラセボ群を比較した第III相試験で、PEM維持療法群がOSを有意に延長し、維持療法の有効性が示された²¹⁾。これにより、プラチナ製剤+PEMの初回導入療法4~6サイクル後、PEM維持療法を有害事象が認容できれば腫瘍増大を認めるまで継続することが、標準治療として確立し現在に至る。

本邦では、75歳以下におけるPEM+CBDCAの報告が発表され、PEM 500mg/m²、CBDCA;AUC6が推

奨投与量とされた²²⁾。高齢者においてもPEM+CBDCA併用療法は、化学療法歴のない高齢者進行非小細胞肺癌の非扁平上皮癌に対する標準治療になることが期待された。これまでの報告では、高齢者の進行非小細胞肺癌に対する化学療法に関しては、VNR単剤とBSCとの比較試験(ELVIS study)により化学療法の有用性が認められ、その後VNRとGEM+VNRとの比較試験(SICOG study)及びVNR、GEMとVNR+GEMとの比較試験(MILES study)をふまえて、VNRやGEMなどの単剤による治療、もしくはその併用がエビデンスの示された治療法として主に行なわれてきた²³⁻²⁶⁾。しかし、2002年のECOG-5592のSubset analysisの結果²⁷⁾やCALGBの報告(CALGB-8931, 9130)²⁸⁾、さらには2003年ASCOでECOG-1594のサブ解析の結果²⁹⁾から、高齢者においてもプラチナ製剤を含んだ併用化学療法を行なったほうが良いことが示唆された。その後、海外において、70-89歳のPS0-2を対象にCBDCA+weekly PTX群と、VNR単剤あるいはGEM単剤群の無作為化第III相臨床試験(IFCT-0501)が行われ、併用療法群の生存期間中央値10.3カ月、単剤群が6.2カ月となり、併用療法群で有意に生存期間を延長することが示された³⁰⁾。しかし、併用群で治療関連死が6.62%と単剤群の1.83%より有意に高く(p=0.035)、毒性による死亡が懸念された。日本人と欧米人に同量の抗がん剤を投与した際に、欧米人に比べ日本人での有害事象の発現頻度が高い可能性があるということが報告されており³¹⁾、本邦において高齢者へ併用療法を標準治療にするには、日本人における臨床試験での認容性の確認が必要と考えられる。現在、日本国内では化学療法製剤の進歩と医療設備の充実により患者のQOLを重視した外来化学療法が主流になってきていることが挙げられ、今後、PEMをプラチナ製剤と併用する場合は、より利便性に優れたCBDCAを選択する頻度が多くなっている。そのため、まだ日本における安全性が確立していない高齢者を対象にしたカルボプラチンとの併用に関する治験結果は必要であり、高齢者非小細胞癌患者にPEM+CBDCAを併用する場合の指針となる事が期待されていた。日本人高齢者(70歳以上)でのPEM+CBDCA併用療法の投与量について、当施設で行われた第I相臨床試験の結果、PEM 500mg/m²、CBDCA;AUC5が推奨容量であることを2010年の日本肺癌学会で報告し、高齢者における容量が決定した。その後、本邦で行われたJCOG0803/WJOG4307Lでは、CDDP+DOC(分割)とDOC単剤が比較されたが、中間解析の結果で、CDDP+DOC群の優越性を証明する可能性が低いと判断され早期試験中止となった³²⁾。この結果から高齢者

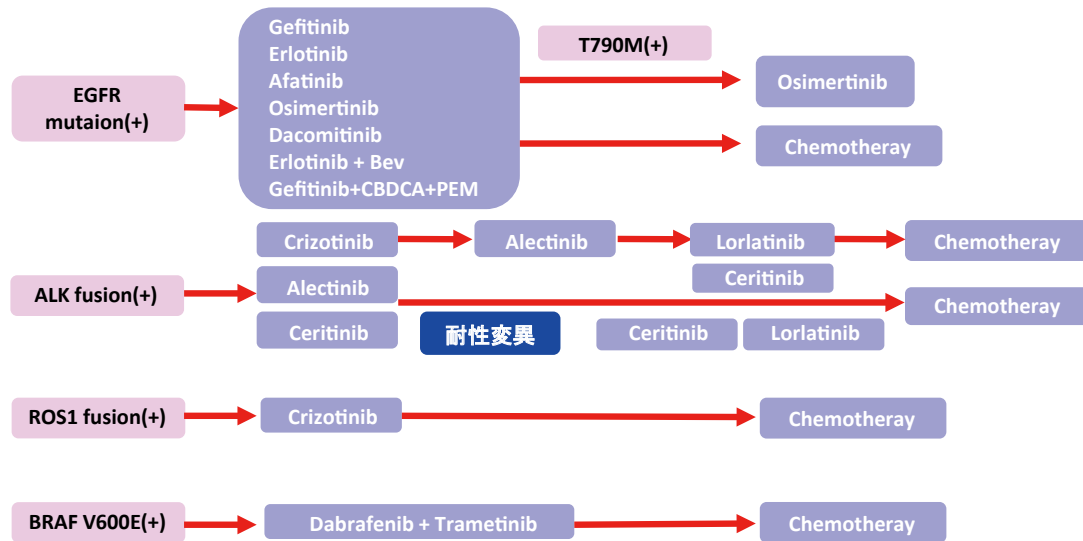


図1 治療ストラテジー

における CDDP 併用療法は推奨されなくなった。一方、CBDCA 併用療法においては、CBDCA+PEM 群と DOC 単剤群の比較試験 (JCOG1210/WJOG7813L) が 2019 年 ASCO で報告された³³⁾。OS は DOC 単剤群が 15.5 カ月、CBDCA+PEM 群が 18.7 カ月で、HR 0.850 (95% CI : 0.684-1.056) となり、CBDCA+PEM 療法の非劣性が証明された。PFS は HR 0.739 (95% CI : 0.609-0.89) で CBDCA+PEM 療法が良好だった。ORR は DOC 単剤群 28.2%、CBDCA+PEM 群 36.8%、 $p=0.0740$ で CBDCA+PEM 群が高かった。副作用は、血液毒性が Grade 3/4 の白血球減少、好中球減少は CBDCA+PEM 群で有意に低く、貧血と血小板減少は有意に CBDCA+EM 群で高かった。非血液毒性では、発熱性好中球減少症が CBDCA+PEM 群で有意低かった。IFCT-0501 試験では治療関連死が懸念されたが、JCOG1210/WJOG7813L では両群それぞれ 2 例ずつであった。FACT-LCS を用いた QOL の評価は、CBDCA+PEM 群の方が良好な傾向だった。よって、CBDCA+PEM 併用療法後の PEM 維持療法は、高齢進行非小細胞肺癌患者において有効で認容性のある標準治療の一つとなった。

2. 分子標的治療

肺癌において分子標的治療の幕開けとなったのが、2002 年本邦で承認されたゲフィチニブである。承認当初はわかっていなかったが、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に高い感受性があることが 2004 年に報告された。その後、急速にバイオマーカー研究が進み、ドライバー遺伝子が続々と発見

されることになる^{34,35)}。現在、保険償還されている治療薬に対するドライバー遺伝子として、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異がある。EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子陽性肺癌では細胞障害性抗癌剤との比較試験が実施され、遺伝子阻害剤の有効性が明らかになっている^{36~42)}。EGFR 遺伝子変異の中で uncommon mutation や、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異陽性例の頻度が低いため、細胞障害性抗癌剤との第 III 相試験は実施されていないが、第 II 相試験や第 III 相試験のサブ解析でそれぞれの遺伝子阻害剤の有効性が示された^{43~47)}。米国で行われた前向き観察研究では、10 遺伝子について解析され、分子標的治療薬を使用した生存期間中央値 (MST) は 3.5 年であった。それに対し、ドライバー遺伝子変異陽性にもかかわらず、分子標的治療薬を投与されていない患者の MST は 2.4 年であった (propensity score-adjusted HR 0.69, 95% CI : 0.53-0.9, $P=0.006$)⁴⁸⁾。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌において、一次から三次治療のエロチニブ単剤の PFS に有意差を認めないことが報告されており⁴⁹⁾、EGFR チロシナーゼ阻害剤 (TKI) と細胞障害性抗癌剤の投与順序に関しては、確固たる結果は出ていないが、毒性では遺伝子阻害剤で軽い傾向にあり、遺伝子阻害剤を初回治療に選択することが実臨床では多い。当科での実臨床での治療ストラテジーを図 1 に示す。

2.1 EGFR 遺伝子変異

EGFR 遺伝子変異 (エクソン 19 欠失または L858R 変異) 陽性、PS 0-1、IV 期非小細胞肺癌患者を対象とし

て、オシメルチニブと第一世代 EGFR-TKI (ゲフィチニブまたはエルロチニブ) を比較する第 III 相試験 (FLAURA 試験) が行われた。主要評価項目である PFS は HR 0.46 (18.9 カ月 vs 10.2 カ月, 95% CI: 0.37-0.57, $P < 0.001$) で、PFS を有意に延長することが示された⁵⁰⁾。毒性では、第一世代 EGFR-TKI で下痢 57%, ざ瘡様皮疹 48%, AST 上昇 25%, 間質性肺疾患 2% であったことに対し、オシメルチニブでは下痢 58%, ざ瘡様皮疹 25%, AST 上昇 9%, 間質性肺疾患 4% であり、皮疹、肝障害はオシメルチニブで軽い傾向であった。また、オシメルチニブでは軽微な骨髄抑制が多い傾向である。

ダコミチニブは、ダコミチニブとゲフィチニブを比較する第 III 相試験 (ARCHER1050 試験) が行われ、主要評価項目である PFS は HR 0.59 (14.7 カ月 vs 9.2 カ月, 95% CI: 0.47-0.74, $P < 0.0001$)、副次評価項目である OS においても、HR 0.760 (34.1 カ月 vs 26.8 カ月, 95% CI: 0.582-0.993, $P = 0.044$) であり、ダコミチニブはゲフィチニブに対し PFS および OS を統計学的に有意に延長することが示された^{51,52)}。しかし、ダコミチニブでは下痢 78%, 爪囲炎 54%, ざ瘡様皮疹 35% を認めており、毒性が強く懸念される結果であった。

第一世代の EGFR-TKI 同士を直接比較した第 III 相試験で優越性が示されたものはない⁵³⁾。また、アファチニブがゲフィチニブに対して PFS の延長を示したが、毒性はより高度であったという報告がある⁵⁴⁾。

エルロチニブ+ベバシズマブは本邦で行われた第 III 相試験で、PFS が HR 0.605 (16.9 カ月 vs 13.3 カ月, 95% CI: 0.417-0.877, $P = 0.01573$) であり、エルロチニブに対し PFS を有意に延長することが示された⁵⁵⁾。毒性では、併用群で高血圧や尿蛋白、出血などの BEV による有害事象が認められていた。また、ランダム化第 II 相試験では、PFS が HR 0.54 (16.0 カ月 vs 9.7 カ月, 95% CI: 0.36-0.79) と有意に延長を示したが、OS では有意差を示せなかった^{56,57)}。

ゲフィチニブ+CBDCA+PEM 併用療法とゲフィチニブの第 III 相試験で、主要評価項目の 1 つである PFS が、HR 0.484 (20.9 カ月 vs 11.2 カ月, 95% CI: 0.391-0.625, $P < 0.010$) であったが、PFS2 において HR 0.966 (20.9 カ月 vs 20.7 カ月, 95% CI: 0.766-1.220, $P = 0.774$) となり有意差を認めなかった。OS は HR 0.695 (52.2 カ月 vs 38.8 カ月) であった。毒性は、併用群で Grade 3 以上の血液毒性の頻度が高かった⁵⁸⁾。

これらの結果から、有効性や毒性のプロファイルを考慮し、実臨床ではオシメルチニブを一次治療として選択することが多い。

2.2 ALK 融合遺伝子

一次治療として ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌に対して、アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブが使用可能である。クリゾチニブ、セリチニブはプラチナ製剤併用療法との第 III 相試験で、プラチナ製剤併用療法に対する ORR, PFS の有意な改善が報告された^{59,60)}。

アレクチニブはクリゾチニブとの第 III 相試験で、PFS が HR 0.38 (25.9 カ月 vs 10.2 カ月, 95% CI: 0.26-0.55, $P < 0.0001$) であり、海外の試験ではアレクチニブの投与量が 600 mg であったが、HR 0.47, 95% CI: 0.34-0.65, $P < 0.001$ であった⁶¹⁻⁶³⁾。また Grade 3 以上の有害事象はクリゾチニブ群 52% vs アレクチニブ群 26% であった⁶¹⁾。毒性も少なく有効性も高いことから、アレクチニブによる一次治療が行われることが多い。また、クリゾチニブ耐性後にもアレクチニブの有効性が示されている⁶⁴⁻⁶⁶⁾。

セリチニブは第 III 相試験 (ASCEND-5) において、PFS が HR 0.49 (5.4 カ月 vs 1.6 カ月, 95% CI: 0.36-0.67, $P < 0.001$) であり、細胞障害性抗癌剤 (PEM または DTX) に対し PFS を有意に延長することが示された⁶⁷⁾。

ロルラチニブは第 I 相試験で、ALK-TKI 既治療で ORR 46%, PFS 9.3 カ月であった⁶⁸⁾。また、ALK 融合遺伝子陽性肺癌を対象としたロルラチニブの第 II 相試験で、クリゾチニブ既治療で、ORR 72.9%, PFS 11.1 カ月であった¹⁶⁾。また、クリゾチニブ以外の ALK-TKI 治療後では、ORR 42.9%, PFS 5.5 カ月であり、良好な有効性が示されている⁶⁹⁾。

これらの結果から、毒性が少なく PFS 25.9 カ月という驚異的な結果から、実臨床ではアレクチニブを選択することが多い。しかし、その後の ALK 獲得耐性が問題となっている。基礎研究ではあるが、獲得耐性に対してそれぞれの ALK-TKI に感受性を示す報告がある⁷⁰⁾ (図 2)。これらの獲得耐性を同定し治療薬を選択するストラテジーが理想的な超個別化医療と考えられ、今後の研究課題である。

2.3 ROS1 融合遺伝子

ROS1 融合遺伝子陽性肺癌において、クリゾチニブが奏効する報告がある。海外の試験で、ORR 72%, PFS 19.2 カ月であった⁷¹⁾。東アジアで行われた試験では、ORR 69.3%, PFS 13.4 カ月であった⁷²⁾。ROS1 融合遺伝子陽性肺癌では、クリゾチニブが第一選択となる。

Cellular ALK phosphorylation mean IC₅₀ (nmol/L)

Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lotlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
EML4-ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
EML4-ALK C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
EML4-ALK I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
EML4-ALK I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
EML4-ALK I1171T	51.4	1.7	33.6 ^a	6.1	11.5
EML4-ALK F1174C	115.0	38.0 ^a	27.0	18.0	8.0
EML4-ALK L1199M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
EML4-ALK L1199F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
EML4-ALK G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
EML4-ALK G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
EML4-ALK D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
EML4-ALK E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
EML4-ALK G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
EML4-ALK D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
EML4-ALK D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

IC₅₀ ≤ 50 nmol/L

IC₅₀ > 50 < 200 nmol/L

IC₅₀ ≥ 200 nmol/L

図2 ALK-TKI獲得耐性
文献70より

2.4 BRAF 遺伝子変異

BRAF 遺伝子変異は、BRAF V600E 遺伝子変異陽性既治療例を対象に、ダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法の第II相試験が行われた。ORR 66.7%, PFS 9.7カ月であった⁷³⁾。未治療 BRAF V600E 遺伝子変異陽性肺癌における第II相試験では、ORR 64%, PFS 10.9カ月であり⁷⁴⁾、有効性が示されており、第一選択となる。

2.5 次世代シーケンサー (NGS)

これまで遺伝子診断方法として、一度に調べられるのは一つの遺伝子異常で、一つの遺伝子異常がなかった場合に次の遺伝子検査をしており、時間と費用がかかり検体量を消費していた。しかし、新しい遺伝子診断方法として、NGSを用いて一度に多数の遺伝子異常を調べることが可能となった。サーモフィッシュサイエンティフィック社の「オンコマイン Dx Target Test マルチCDx システム」がマルチプレックスコンパニオン診断システムとして承認され、2019年6月に保険償還され

た。これは非小細胞肺癌においてドライバー遺伝子であるEGFR, ALK, ROS1, BRAFをすべて網羅し、コンパニオン診断システムとして承認された。また、未承認部分を含む46遺伝子変異を同時に測定される。これにより、非小細胞肺癌の分子標的治療薬の同時適応判定が可能になった。また、厚生労働省がすすめるがんゲノム医療として、NGSを用いた遺伝子パネル検査の開発が進んでいる。国立がん研究センターが開発した「OncoGuide TM NCC オンコパネルシステム」と、Foundation Medicine Inc. (米国)が開発した「FoundationOne CDx」が承認され、2019年5月に保険償還された。これらは癌腫を問わず固形癌において、診断や治療薬の選定などに有用なゲノム情報を網羅的に検索でき、ゲノム医療を提供することが実現可能となった。しかし、プロフィール検査とコンパニオン検査の違いから適応が限定され、未治療の診断時には検査できず、標準治療終了後の全身状態良好である症例が適格基準となっている。FoundationOne CDxにおいては、一部コンパニオン検査として承認されており、2019年6月にはNTRK融合

表1 非小細胞肺癌の1次治療における免疫チェックポイント阻害剤単剤の臨床試験

Study	ORR	PFS	OS
NSCLC PD-L1 \geq 50% ** Pembrolizumab vs chemotherapy <KEYNOTE-024 >	46% vs 30%	* 10.3 m vs 6.0 m HR = 0.50 (95% CI : 0.37-0.68, p < 0.001)	30.0 m vs 14.2 m HR = 0.63 (95% CI : 0.41-0.89, p = 0.002)
NSCLC PD-L1 \geq 1% ** Pembrolizumab vs chemotherapy (CBDCA + PTX/PEM) <KEYNOTE-042 >			
PD-L1 \geq 1%	27% vs 27%	5.4 m vs 6.5 m HR = 1.07 (p = NA)	* 16.7 m vs 12.1 m HR = 0.81 (p = 0.0018)
PD-L1 \geq 20%	33% vs 29%	6.2 m vs 6.6 m HR = 0.94 (p = NA)	* 17.7 m vs 13.0 m HR = 0.77 (p = 0.002)
PD-L1 \geq 50%	40% vs 32%	7.1 m vs 6.4 m HR = 0.81 (p = 0.017)	* 20.0 m vs 12.2 m HR = 0.69 (p = 0.0003)

* Primary endpoint

** 承認

遺伝子陽性固形癌に対する ROS1/TRK 阻害剤であるエヌトレクチニブのコンパニオン診断として追加承認された。NTRK 融合遺伝子以外のコンパニオン診断としては、非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子変異・ALK 融合遺伝子、悪性黒色腫における BRAF V600E 変異、乳癌における HER2 遺伝子増幅、直腸・結腸癌における KRAS/NRAS 野生型がある。非小細胞肺癌においては、EGFR 遺伝子変異と ALK 融合遺伝子の2つのみがコンパニオン検査となっており、すべてを網羅しているわけではない。それぞれの遺伝子パネル検査には利点・欠点があり、それらの特徴を把握し、患者さんの状況に合わせた使い分けが必要である。最大の目的は、ゲノム情報によりの確な治療薬を患者さんに届けることである。

3. がん免疫療法

進行非小細胞肺癌の治療において、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) はすでに標準治療の一つである。2015年12月にニボルマブ、2016年12月にペンブロリズマブ、2018年1月にアテゾリズマブが承認され、2次治療以降で使用可能となった。一次治療における ICI 単剤の臨床試験を表1に示す。Programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) 発現50%以上の症例には一次治療からペンブロリズマブが使用可能で有効性が確立している。PD-L1 発現50%以上の非小細胞肺癌患者を対象として、ペンブロリズマブとプラチナ製剤併用療法を比較する第III相比較試験 (KEYNOTE-024 試験) が行われ⁷⁵⁾、PFS、OSを有意に延長することが示された。Grade 3以上の毒性はペンブロリズマブ群で有意に少なかった (26.6% vs 53.3%)。ペンブロリズマブ群で甲状

腺機能障害、肺臓炎、皮疹、大腸炎などの免疫関連有害事象の報告がされており、それらの毒性管理には注意が必要である。また、PD-L1 発現1%以上の非小細胞肺癌に対するペンブロリズマブの一次治療を評価する第III相試験 KEYNOTE-042 試験が行われ、PD-L1 発現1%以上のOSはペンブロリズマブ群16.7カ月、化学療法群12.1カ月と、有意にペンブロリズマブ群で延長した。探索的解析ではあるが、PD-L1 発現1~49%のOSはペンブロリズマブ群13.4カ月、化学療法群12.1カ月であった。これにより、PD-L1 発現が1%以上あれば、一次治療からペンブロリズマブでの治療が可能になった。実臨床において、細胞障害性抗がん剤のリスクがあり投与できないが、ICIであれば投与できる症例が適応になるだろう。

2018年12月には、細胞障害性抗がん剤とICIの併用療法が承認され、PD-L1 発現にかかわらず一次治療で使用可能となった。まず、非扁平上皮癌における併用療法の臨床試験を表2に示す。CDDP or CBDCA + PEM + ペンブロリズマブの有効性を評価した第III相試験 (KEYNOTE-189 試験) が行われた⁷⁶⁾。CDDP or CBDCA + PEM + ペンブロリズマブ併用療法で、PFS、OSを有意に延長することが示された。Grade 3以上の毒性はプラチナ製剤群と比較し頻度は同等であった (67.2% vs 65.8%) が、ペンブロリズマブ併用群で急性腎障害が5.2%にみられ、Grade 3以上の免疫関連有害事象が8.9%と報告された。肺臓炎3例の治療関連死が報告されており、免疫関連有害事象には注意が必要である。

アテゾリズマブの第III相試験 (IMpower150 試験)

表2 非扁平上皮癌の1次治療における免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗癌剤併用療法の臨床試験

Study	ORR	PFS	OS
非扁平上皮癌 CDDP or CBDCA + PEM + Pembrolizumab → PEM + Pembrolizumab **	47.6%	* 8.8 m	* NR
CDDP or CBDCA + PEM → PEM <KEYNOTE-189 >	18.9%	4.9 m HR=0.52 (95% CI : 0.43-0.64, p<0.001)	11.3 m HR=0.49 (95% CI : 0.38-0.64, p<0.001)
非扁平上皮癌 Atezolizumab + CBDCA/PTX (A群)	40%	* —	* 19.4 m
Atezolizumab + CBDCA/PTX/BEV (B群) **	56%	8.3 m	19.2 m
CBDCA/PTX/BEV (C群)	41%	6.8 m	14.7 m
		<u>B群 vs C群</u> HR=0.62 (95% CI : 0.52-0.74, p<0.001)	<u>B群 vs C群</u> HR=0.78 (95% CI : 0.64-0.96, p=0.02)
			<u>A群 vs C群</u> HR=0.88 (95% CI : 0.72-1.08, p=0.2041)
<IMpower150 >			
非扁平上皮癌 CDDP or CBDCA + PEM → PEM	32%	* 5.2 m	* 13.6 m
CDDP or CBDCA + PEM + Atezolizumab → PEM + Atezolizumab	47%	7.6 m	18.1 m
		HR=0.60 (95% CI : 0.49-0.72, p<0.0001)	HR=0.81 (95% CI : 0.64-1.03, p=0.0797)
<IMpower132 >			

* Primary endpoint

**承認

表3 扁平上皮癌の1次治療における免疫チェックポイント阻害剤と殺細胞性抗癌剤併用療法の臨床試験

Study	ORR	PFS	OS
扁平上皮癌 CBDCA + PTX/nab-PTX + Pembrolizumab **	58%	* 6.4 m	* 15.9
CBDCA + PTX/nab-PTX	38%	4.8 m	11.3 m
		HR=0.56 (95% CI : 0.45-0.70, p<0.0001)	HR=0.64 (95% CI : 0.49-0.85, p=0.0008)
<KEYNOTE-407 >			
扁平上皮癌 CBDCA + nab-PTX + Atezolizumab **	49%	* 6.3 m	* 14.0 m
CBDCA + nab-PTX	41%	5.6 m	13.9 m
		HR=0.71 (95% CI : 0.60-0.85, p=0.001)	HR=0.96 (95% CI : 0.78-1.18, p=0.6931)
<IMpower131 >			

* Primary endpoint

**承認

が行われ、アテゾリズマブ+CBDCA/PTX/BEV 併用療法と CBDCA/PTX/BEV 療法が比較された⁷⁷⁾。アテゾリズマブ+CBDCA/PTX/BEV 併用療法がPFS, OSを有意に延長した。免疫関連有害事象として、皮疹、肝機能障害、甲状腺障害、肺臓炎、大腸炎が報告されてお

り、やはり免疫関連有害事象には注意が必要である。また、CDDP or CBDCA + PEM + アテゾリズマブの第III相試験 (IMpower132) が行われた。アテゾリズマブ併用療法群のPFSを有意に延長したが、OSについてはまだ中間解析であり統計学的な有意差は得られていない。

表4 非小細胞肺癌の1次治療における Nivolumab の臨床試験

Study	ORR	PFS	HR
<CheckMate-227 >			
NSCLC, PD-L1 問わず TMB \geq 10 mut/mb Nivolumab + Ipilimumab chemotherapy	45.3% 26.9%	7.2 m 5.5 m	HR = 0.58 (97.5% CI : 0.41-0.81, p<0.001)
NSCLC, PD-L1<1% Nivolumab + chemotherapy chemotherapy	36.7% 23.1%	5.6 m 4.7 m	HR = 0.74 (95% CI : 0.58-0.94)
NSCLC, PD-L1<1% TMB \geq 10 mut/mb Nivolumab + Ipilimumab		7.7 m	HR = 0.48 (95% CI : 0.27-0.85)
Nivolumab + chemotherapy chemotherapy		6.2 m 5.3 m	HR = 0.56 (95% CI : 0.35-0.91)

A Progression-free Survival

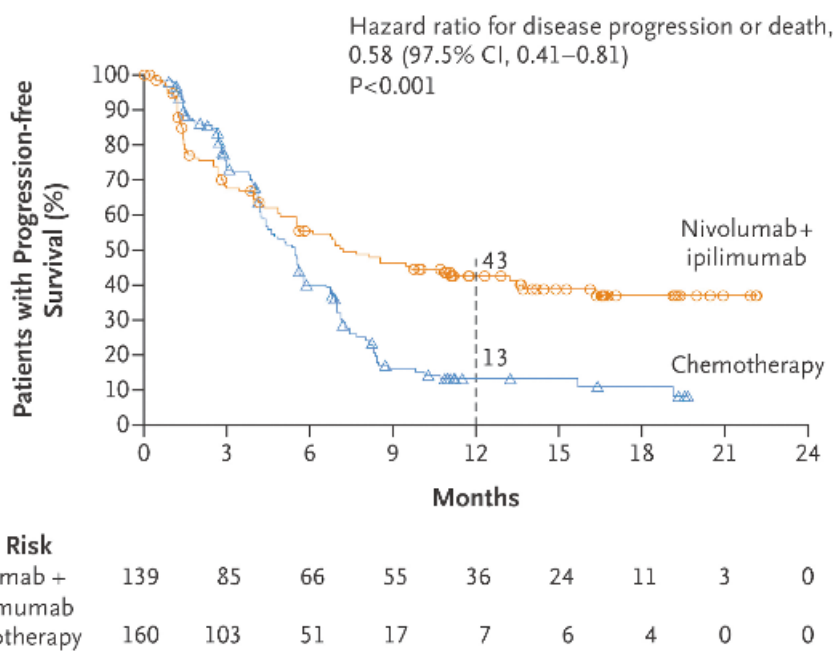


図3 CheckMate-227 の PFS

これらの報告から、PFS, OSとも統計学的に有意差が得られた CDDP or CBDCA + PEM + ペンプロリズマブ併用療法と、アテゾリズマブ + CBDCA/PTX/BEV併用療法が本邦で承認された。

次に、扁平上皮癌における併用療法の臨床試験を表3に示す。CBDCA + PTX/nab-PTX + ペンプロリズマブの第III相試験 (KEYNOTE-407試験) が行われ⁷⁸⁾、PFS, OSともに有意に延長を示した。しかし、治療関連死がペンプロリズマブ併用群で3.6%と高い傾向をみ

とめ注意を要する。

CBDCA + nab-PTX + アテゾリズマブの第III相試験 (IMpower131試験)⁷⁹⁾では、PFSを有意に延長することが示されたが、OSは中間解析で有意差は認めなかった。そのため、PFS, OSとも統計学的に有意差が得られた CBDCA + PTX/nab-PTX + ペンプロリズマブ併用療法が承認された。

ニボルマブの一次治療における臨床試験を表4に示す。ニボルマブ + イピリムマブ併用療法と化学療法が比

較され、PD-L1 発現率に関わらず、tumor mutation burden (TMB) ≥ 10 mutation/mb において、PFS が有意に延長を示した (図 3)⁸⁰⁾。本邦においてははまだ未承認であるが、OS について今後の結果が期待される。

おわりに

このように、肺癌の領域では細胞障害性抗癌剤、分子標的治療、がん免疫療法の治療開発がめまぐるしく進んでおり、とくに分子標的治療、がん免疫療法については刻々と標準治療が変遷していく。腫瘍免疫という新たな領域の研究が進む中、臨床医も免疫機序とそれぞれの薬剤の特性を理解し、治療薬を使いこなす必要がある。分子標的治療薬による有害事象や、がん免疫療法による免疫関連有害事象のマネジメントができてこそ、患者さんに最善の治療法を届けることができる。今後も新たな治療開発により生存期間の延長が期待され、がんの根治へむけ進んでいくものと思われる。

最後に、当講座の石井芳樹主任教授が2019年3月17日にご逝去されました。先生はこれまで呼吸器領域全般の診療・研究・教育に尽力され、医局員を呼吸器内科専門医に育てあげていただきました。医学に対する追求心は最期までゆるぎないものでした。この紙面をおかりして、故石井芳樹教授、ご家族様に対し、謹んで哀悼の意を捧げます。

文 献

- 1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al : Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **68** : 394-424, 2018.
- 2) Novello S, Le Chevalier T : Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 1 : Early-stage disease. *Oncology (Williston Park)* **17** : 357-364, 2003.
- 3) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J : Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **49** : 33-64, 1999.
- 4) Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan
- 5) Joss RA, Alberto P, Obrecht JP, et al : Combination chemotherapy for non-small cell lung cancer with doxorubicin and mitomycin or cisplatin and etoposide. *Cancer Treat Rep* **68** : 1079-1084, 1984.
- 6) Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al : American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : update 2003. *J Clin Oncol* **22** : 330-353, 2004.
- 7) Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* : CD007309, 2010.
- 8) Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al : Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *J Thorac Oncol* **2** : 845-853, 2007.
- 9) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al : Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer : Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* **18** : 317-323, 2007.
- 10) Shih C, Chen VJ, Gossett LS, et al : LY231514, a pyrrolo [2,3-d] pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res* **57** : 1116-1123, 1997.
- 11) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al : Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **26** : 3543-3551, 2008.
- 12) Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, et al : Phase III study by the Norwegian lung cancer study group : pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **27** : 3217-3224, 2009.
- 13) Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, et al : A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* **6** : 1907-1914, 2011.
- 14) Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, et al : PRO-NOUNCE : randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* **10** : 134-142, 2015.
- 15) Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al : Point-Break : a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by

- maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **31** : 4349-4357, 2013.
- 16) Shukuya T, Yamanaka T, Seto T, et al : Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG5208L) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **16** : 1630-1638, 2015.
 - 17) Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al : Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol* **28** : 5240-5246, 2010.
 - 18) Kubota K, Sakai H, Katakami N, et al : A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer : TCOG0701 CATS trial. *Ann Oncol* **26** : 1401-1408, 2015.
 - 19) 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* **30** : 2055-2062, 2012.
 - 20) Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al : Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer : A phase III trial. *Lung Cancer* **52** : 155-163, 2006.
 - 21) Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al : Maintenance Pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC : A Phase III study in NSCLC. *J Clin Oncol* **27** : 183, abstract CRA8000, 2009.
 - 22) Okamoto I, Aoe K, Kato T, et al : Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *New Drugs* **31** : 1395-1396, 2013.
 - 23) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group : Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **91** : 66-72, 1999.
 - 24) Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al : Gemcitabine Plus Vinorelbine Versus Vinorelbine Alone in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung cancer. *J Clin Oncol* **18** : 2529-2536, 2000.
 - 25) Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al : Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* **95** : 362-372, 2003.
 - 26) Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al : Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : A multicenter phase II study : *Lung Cancer* **27** : 75-80, 2000.
 - 27) Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al : Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : implications of Eastern Cooperative Oncology group 5592, a randomized trial : *J Natl Cancer Inst* **94** : 173-181, 2002.
 - 28) Rocha Lima CM, Herndon JE 2nd, Kosty M, et al : Therapy choices among older patients with lung carcinoma : an evaluation of two trials of the cancer and leukemia group B. *Cancer* **9** : 181-187, 2002.
 - 29) Langer CJ, Vangel M, Schiller JH, et al : Age-specific subanalysis of ECOG1594 : Fit elderly patients (70-80 YRS) with NSCLC do as well as younger pts (< 70). *J Clin Oncol* **22** : 639, abstract 2571, 2003.
 - 30) Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al : Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : IFCT-0501 randomised, phase III trial. *Lancet* **378** : 1079-1088, 2011.
 - 31) Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley JJ, et al : Pharmacogenomic (PG) analysis of Japan-SWOG common arm study in advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) : A model for testing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol* **25**(18S) : 385s, abstract 7500, 2007.
 - 32) Abe T, Takeda K, Ohe Y, et al : Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol* **33** : 575-581, 2015.
 - 33) Okamoto I, Nokihara H, Yoh K, et al : Randomized phase III study comparing carboplatin plus pemetrexed followed by pemetrexed versus docetaxel in elderly patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (JCOG1210/WJOG7813L).

- 2019 ASCO Annual Meeting, Abstract #9031.
- 34) 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* **350** : 2129-2139, 2004.
- 35) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304** : 1497-1500, 2004.
- 36) 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* **11** : 121-128, 2010.
- 37) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* **362** : 2380-2388, 2010.
- 38) Zhou C, Wu YL, Chen G, et al : Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* **12** : 735-742, 2011.
- 39) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, 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* **13** : 239-246, 2012.
- 40) Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al : Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* **31** : 3327-3334, 2013.
- 41) Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al : Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **15** : 213-222, 2014.
- 42) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al : First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* **371** : 2167-2177, 2014.
- 43) Yang JC, Sequist LV, Geater SL, 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* **16** : 830-838, 2015.
- 44) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al : Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **371** : 1963-1971, 2014.
- 45) Goto K, Yang JCH, Kim DW, et al : Phase II study of crizotinib in east Asian patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* **34** : 9022, 2016.
- 46) Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al : Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small cell lung cancer : an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* **17** : 984-993, 2016.
- 47) Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al : Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small-cell lung cancer : an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **18** : 1307-1316, 2017.
- 47) Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al : Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* **311** : 1998-2006, 2014.
- 49) Rosell R, Moran T, Queralt C, et al : Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* **361** : 958-967, 2009.
- 50) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al : FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **378** : 113-125, 2018.
- 51) Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al : Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **18** : 1454-1466, 2017.
- 52) Mok TS, Cheng Y, Zhou X, 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* **36** : 2244-2250, 2018.
- 53) Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al : A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer* **116** : 568-574, 2017.
- 54) Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al : Afatinib versus

- gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7) : a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **17** : 577-589, 2016.
- 55) Furuya N, Fukuhara T, Saito H, et al : Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations : NEJ026. *J Clin Oncol* **36** : abstract 9006, 2018.
- 56) Seto T, Kato T, Nishio M, et al : Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567) : an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* **15** : 1236-1244, 2014.
- 57) Yamamoto N, Seto T, Nishio M, et al : Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) : Survival follow-up results of JO25567. *J Clin Oncol* **36** : abstract 9007, 2018.
- 58) Nakamura A, Inoue A, Morita S, et al : Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *J Clin Oncol* **36** : abstract 9005, 2018.
- 59) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al : PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* **371** : 2167-2177, 2014.
- 60) Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al : First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* **389** : 917-929, 2017.
- 61) Hida T, Nokihara H, Kondo M, 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* **390** : 29-39, 2017.
- 62) Takiguchi Y, Hida T, Nokihara H, et al : Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+NSCLC). *J Clin Oncol* **35** : abstract 9064, 2017.
- 63) Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al : Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **377** : 829-838, 2017.
- 64) Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al : Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer : A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* **34** : 661-668, 2016.
- 65) Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al : Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG) : results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* **15** : 1119-1128, 2014.
- 66) Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al : Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer : a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **17** : 234-242, 2016.
- 67) Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al : Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **18** : 874-886, 2017.
- 68) Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al : Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement : an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* **18** : 1590-1599, 2017.
- 69) Besse B, Solomon BJ, Felip E, et al : Lorlatinib in patients (Pts) with previously treated ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Updated efficacy and safety. *J Clin Oncol* **36** : abstract 9032, 2018.
- 70) Gainor JF, Shaw AT, Yoda S, et al : Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* **6** : 1118-1133, 2016.
- 71) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al : Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **371** : 1963-1971, 2014.
- 72) Goto K, Yang JCH, Kim DW, et al : Phase II study of crizotinib in East Asian patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* **34** : abstract 9022, 2014.

- 73) Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al : Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small cell lung cancer : an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* **17** : 984-993, 2016.
- 74) Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al : Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small-cell lung cancer : an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **18** : 1307-1316, 2017.
- 75) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al : Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **375** : 1823-1833, 2016.
- 76) Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al : KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **378** : 2078-2092, 2018.
- 77) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al : IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* **378** : 2288-2301, 2018.
- 78) Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, et al : Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* **36** : abstract 105, 2018.
- 79) Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al : IMpower131 : Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* **36** : abstract LBA9000, 2018.
- 80) Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al : Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* **378** : 2093-2104, 2018.