

<特集「肺がんの診断と治療 up-to-date」>

肺がん薬物療法の現状と今後の展望

山田 忠明, 高山 浩一

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Current Status and Future Perspectives of Lung Cancer Drug Therapy

Tadaaki Yamada and Koichi Takayama

*Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

肺がんの薬物治療は近年、個別化医療の進展により劇的に変化している。特に、非小細胞肺がん（NSCLC）では、従来の化学療法に加え、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が治療の中心となり、進行がんだけでなく、早期がんの周術期治療や局所進行がんの地固め療法にも応用されるようになった。

周術期治療では、複数の重要な臨床試験より、術前・術後の ICI や分子標的薬の導入が全生存期間を延長することが証明され、新たな標準治療として確立された。局所進行期では、化学放射線療法後のデュルバルマブ維持療法が標準となり、EGFR 変異陽性例に対するオシメルチニブの有効性が示されている。進行・再発期では、ドライバー遺伝子変異の有無に応じて最適な分子標的薬が選択され、陰性例では ICI を含む併用療法が標準治療となっている。

小細胞肺がんでも、初回治療における化学療法への ICI 併用が標準治療となり、予後の改善に貢献している。今後の展望として、抗体薬物複合体（ADC）や二重特異性抗体などの新規薬剤が臨床に応用され、治療選択肢のさらなる多様化と個別化が進むことが期待される。

キーワード：肺がん薬物療法、個別化医療、免疫チェックポイント阻害薬、がん分子標的治療。

Abstract

Lung cancer treatment has dramatically advanced due to the progress of precision medicine. For non-small cell lung cancer, besides conventional chemotherapy, molecular-targeted therapy and Immuno-checkpoint inhibitors (ICIs) have become central to therapy. These newer agents are now used not only for advanced-stage cancer but also for perioperative treatment in early-stage disease and as consolidation therapy for locally advanced cancer. Significant clinical trials have demonstrated that adding ICIs or targeted therapies in the perioperative setting extends overall survival, establishing new standards of care. In locally advanced NSCLC, durvalumab consolidation therapy after chemoradiotherapy is standard, and osimertinib is a new option for EGFR-mutated cases. For advanced/recurrent NSCLC, treatment is tailored based on driver gene mutations; for mutation-negative cases, ICI-containing combination therapies are the standard.

令和 7 年 8 月 15 日受付 令和 7 年 8 月 15 日受理

*連絡先 山田忠明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

tayamada@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.10.581

In small cell lung cancer, adding ICIs to initial chemotherapy has also become a standard, improving patient prognosis. Looking ahead, the clinical application of new agents like antibody-drug conjugates (ADCs) and bispecific antibodies is expected to further diversify treatment options and enhance personalized therapeutic strategies. These innovations hold great promise for continued improvement in patient outcomes.

Key Words: Lung cancer therapy, Precision medicine, ICI, Molecular targeted therapy.

はじめに

肺がんは高い罹患率と死亡率を伴う予後不良な悪性腫瘍の代表であり、その治療は手術、放射線療法、薬物療法を組み合わせた集学的治療が基本である。近年、特に薬物療法分野では、患者個々の特性に基づいた精密医療（Precision Medicine）の進展により、劇的な治療成績の向上が見られている。本稿では、肺がん薬物療法の最近の進歩と将来展望について概説する。なお、本稿の内容は2025年8月時点の知見に基づくものである。

非小細胞肺がん（non-small cell lung cancer: NSCLC）の薬物療法

NSCLCの薬物治療は、従来の化学療法（殺細胞性抗がん薬）に加え、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬（Immuno-checkpoint inhibitor: ICI）が治療の中心である。最近では、分子標

的薬やICIは進行がんの他、早期がん術前・術後の補助療法、局所進行がん化学放射線療法後の維持治療として用いられ、治療成績の向上に大きく貢献している（図1）。薬物治療介入前のバイオマーカー検索は、遺伝子変異に基づく肺がん個別化治療の実践には必須の検査である。以下にNSCLCにおける病期ごとの薬物治療の位置づけについて示す。

1. 周術期治療

細胞障害性抗がん薬による術前補助化学療法は、術後補助療法の確立と第Ⅲ相試験の早期中止といった背景から、これまで十分なエビデンスが得られていなかった。しかし近年、ICIを術前に導入することで、腫瘍抗原量の多い時期にICIとの併用による治療介入できる利点が注目されている。実際に、CheckMate 816試験にて術前のICI（ニボルマブ）併用¹⁾が、KEYNOTE-671試験にて術前のICI（パンプロリズマブ）併用＋術後ICI維持治療²⁾が、それぞれ有意な治療

病期	治療方法	
	非小細胞肺がん	小細胞肺がん
I期	手術もしくは放射線＋薬物療法	放射線＋薬物療法（手術）
II期	手術＋薬物療法 放射線＋薬物療法	放射線＋薬物療法
III期	手術＋薬物療法 放射線治療＋薬物療法	放射線＋薬物療法
IV期	薬物療法のみ	薬物療法のみ

図1 肺がんにおける薬物治療の位置づけ
現在の肺がん薬物治療は、従来の化学療法（殺細胞性抗がん薬）、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬が治療の中心である。組織型を問わず、進行がんの他、早期がん術前・術後の補助療法、局所進行がん化学放射線療法後の維持治療として用いられている。

効果を示し、術前および周術期肺がんに対する新たな薬物治療として承認されている。一方、術後補助療法としては、テガフル・ウラシル配合剤は、病変径>2cmの症例、特に腺癌に対して推奨されている³⁾。II-III B期肺がんの術後補助化学療法では、シスプラチン(CDDP)+ビンOREルピン(VNR)療法は標準レジメンであり、CDDP+ペメトレキセド(PEM)療法は国内試験にて優越性が示されず国内では未承認のままである(ただし支払基金は保険診療での使用を許可)⁴⁾。さらに、分子標的薬やICIの導入により、バイオマーカーに基づいた術後補助療法の個別化が進んでいる。具体的には、ADAURA試験の結果、EGFR遺伝子変異陽性には第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI):オシメルチニブ⁵⁾、ALINA試験の結果、ALK遺伝子転座陽性にはALK-TKI:アレクチニブ⁶⁾、IMpower010試験の結果、PD-L1高発現例にはICI:アテゾリズマブ⁷⁾が術後薬物療法における選択肢となっている。

肺がんの再発時に使用すべき薬剤を周術期から導入すべきかどうかは、生存期間(OS)を主要評価項目とした試験結果に基づく判断が必要である。これまでに、CheckMate 816試験にて術前のニボルマブ併用¹⁾、KEYNOTE-671試験にて術前のICI併用+術後ICI維持治療²⁾、ADAURA試験にてEGFR変異陽性肺がんにおける術後オシメルチニブ療法⁵⁾により、有意なOS延長効果が示された。これらの試験結果は、早期肺がんの再発リスクを低減し、患者さんの長期的な生存率を向上させる上で極めて重要である。

2. 局所進行期 NSCLC

局所進行期では多様な病態が想定されるため、外科・内科・放射線科の医師によるカンファレンスでの治療方針の決定が必要である。PACIFIC試験の結果より、PS 0-1の症例では、同時化学放射線療法後に地固め療法を行うことが標準治療となり、維持治療として1年間、ICI:デュルバルマブが用いられる⁸⁾。近年、EGFR変異陽性例については、LAURA試験の結果より、地固め療法としてオシメルチニブの継続投与による治療が新たな選択肢として加

わった⁹⁾。

3. 進行・再発 NSCLC

進行・再発 NSCLC の薬物治療の選択には、Driver 遺伝子変異/転座の有無を評価することが肝要である。ドライバー遺伝子変異/転座陽性はそれぞれのドライバー遺伝子/転座に対する標的治療を、陰性では免疫チェックポイント阻害薬を含めた治療法を選択する(図2)。

1) Driver 遺伝子変異/転座陽性

EGFR エクソン 19 欠失および L858R 陽性 NSCLC の PS 0-1 症例に対しては、オシメルチニブ単剤に加え、EGFR-TKI に細胞障害性抗がん薬や血管新生阻害薬を併用するレジメンが選択される。第一世代 EGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブ) に対する併用療法の優越性が複数の試験で示されており、オシメルチニブ単剤¹⁰⁾、エルロチニブ+血管新生阻害薬(ラムシルマブ:RAM, ベバシズマブ:BEV)¹¹⁾、EGFR-TKI+細胞障害性抗がん剤による3剤併用療法¹²⁾なども良好な成績を示している。近年では、オシメルチニブ+細胞障害性抗がん剤(プラチナ製剤+PEM)¹³⁾、METとEGFRを標的とした新規の二重特異性抗体アミバンタマブ+第3世代EGFR-TKIラゼルチニブ¹⁴⁾といった新たな併用療法も登場しており、治療選択は多様化している。一方、エクソン20挿入変異にはカルボプラチン(CBDCA)+PEM+アミバンタマブの併用が推奨され¹⁵⁾、その他の非典型変異では第二世代EGFR-TKIのアファチニブ、オシメルチニブの有効性が報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。二次治療においては、オシメルチニブ以外の第一、第二世代のEGFR-TKI使用後にT790M変異が検出された場合、オシメルチニブが使用される。T790M陰性や進行症例では細胞障害性抗がん薬またはその併用療法が考慮されるが、ICI単剤の有効性は乏しく、ガイドライン上も推奨されていない。EGFR-TKI後の治療選択肢としては、有意な無増悪生存期間(PFS)の延長が報告されたCBDCA+パクリタキセル(PTX)+BEV+アテゾリズマブによる併用や、有意なOSの延長が報告されたCBDCA+PEM+アミバンタマブが新たな選択肢である¹⁸⁾。

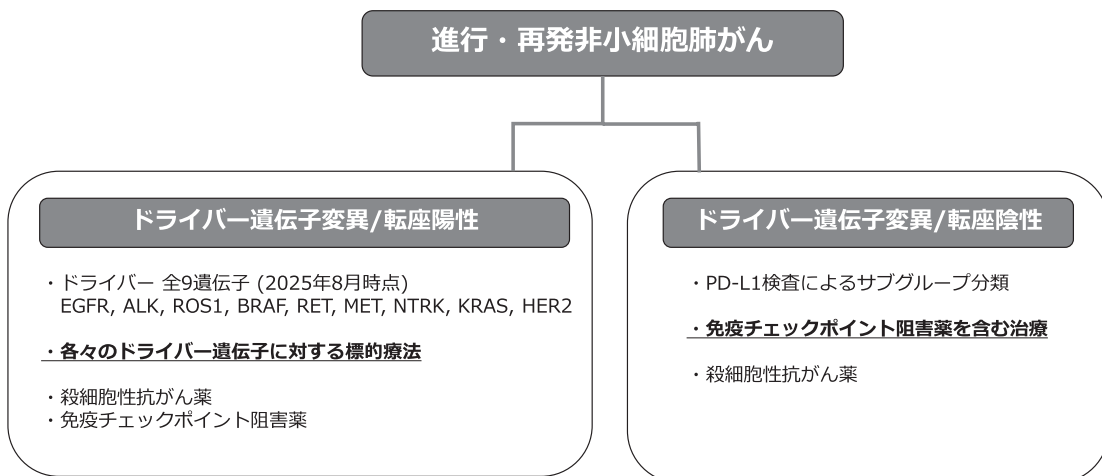


図2 進行・再発非小細胞肺癌における治療の考え方

治療導入前に Driver 遺伝子変異／転座の有無，PD-L1 発現量を評価することが重要である。ドライバー遺伝子変異／転座陽性はそれぞれのドライバー遺伝子／転座に対する標的治療を，陰性では免疫チェックポイント阻害薬を含めた治療法を選択する。

ALK 転座陽性に対しては，複数の ALK-TKI が承認され，中でもアレクチニブ，ブリグチニブ，ロルラチニブがクリゾチニブに対する優越性を示し，一次治療として推奨されている¹⁹⁾。CROWN 試験の結果，ロルラチニブは進行期 ALK 陽性症例に対し，PFS 中央値は5年を超える成績が報告された²⁰⁾。各薬剤は有害事象の特徴が異なるため，毒性プロファイルに応じた適切な選択が重要であり，PS 2-4 の症例ではアレクチニブの使用が考慮される。アレクチニブ耐性または増悪後には，ブリグチニブ，ロルラチニブ，クリゾチニブ再投与が治療選択肢となる。

ROS1 融合，BRAF V600E 変異，MET exon14 skipping 変異，RET 融合陽性 NSCLC では，一次治療としてそれぞれに対応した分子標的薬の使用が推奨され，二次治療以降には細胞障害性抗がん薬や ICI との併用が検討される¹⁹⁾。NTRK 融合，KRAS G12C 変異，HER2 変異陽性例に対しては，二次治療以降に分子標的治療を考慮する¹⁹⁾。

2) 進行再発 NSCLC (ドライバー遺伝子変異／転座陰性)

進行再発 NSCLC に対するプラチナ製剤＋第

三代細胞障害性抗がん薬の治療は，2000 年代以降，複数の第Ⅲ相試験によりその有効性が検証されてきた。現在の ICI 併用レジメンは，これら従来の治療を上回る有効性を示し標準治療として位置づけられている²¹⁾。

PS 0-1，PD-L1 0～49% 症例では，PD-(L) 1 阻害薬＋細胞障害性抗がん薬，または PD-(L) 1+CTLA-4 阻害薬の併用が検討される。ただし，本邦の NIPPON 試験ではニボルマブ＋イピリムマブ＋化学療法群で予想を超える死亡率が観察され，慎重な症例選択が求められる²²⁾。PD-L1 50% 以上では，PD-(L) 1 阻害薬単剤または化学療法との併用が選択肢となり，全身状態や腫瘍量を考慮した判断が必要である²¹⁾。

PS 0-1 の症例で，細胞障害性抗がん薬への追加を検討する薬剤としては，BEV が挙げられる。CBDCA+PTX に対する併用では PFS・OS の延長が示されており，75 歳未満の適応例では考慮される。ただし，出血リスクや扁平上皮癌には禁忌である点に留意する必要がある。さらに，CDDP＋ジェムザールと抗 EGFR 抗体ネシツムマブの併用は扁平上皮癌に対する有効性が確認されている。PS 2-4 症例に対する治療エビデンスは限定的であり，特に PS 3-4

では薬物療法よりも緩和医療が推奨される²¹⁾。

進行再発 NSCLC の 2 次治療以降では、ドセタキセル (DOC) 単剤が緩和治療 (BSC) との比較において OS 改善が確認された。PS 0-1 患者を対象とした REVEL 試験では、DOC + RAM 併用療法が DOC 単剤に比べ OS を有意に延長し、併用療法が治療選択肢となっている。さらに、PEM 単剤、DOC 単剤、nab-パクリタキセル単剤はいずれも第Ⅲ相試験で同等の有効性を示している。一次治療で PD-(L) 1 阻害薬を使用していない場合には、PD-(L) 1 阻害薬単剤も検討される²¹⁾。

小細胞肺癌 (SCLC) の薬物治療 (図 1)

1. 限局型 SCLC

限局型 SCLC において、I-IIA 期 (N0 に限る) では外科治療後にプラチナ製剤併用術後補助化学療法が推奨されている。一方、手術不能例や I-IIA 期 (N0 以外) の限局型 SCLC には、CDDP+エトポシド (ETP) を用いた化学放射線療法の早期同時併用 (加速過分割照射 45Gy/30 回, 1 日 2 回投与) が推奨される。初回治療で完全奏効を得た患者には予防的全脳照射 (PCI, 25Gy/10 回分割) が検討されるが、認知機能低下など晩期有害事象のリスクも考慮すべきである。CDDP+ETP の忍容性が低い場合は、CBDCA+ETP と逐次放射線療法の併用も考慮される。さらに、ADRIATIC 試験の結果、同時化学放射線療法後に ICI: デュルバルマブによる維持治療の追加は、有意な OS 延長が報告され、現在の標準治療である²³⁾。肺癌診療ガイドラインに準拠した限局型の定義は、①病変が同側胸郭内に限られ、②リンパ節転移が対側縦隔および対側鎖骨上窩リンパ節までに限定され、③悪性胸水・心嚢水を伴わないこととされている。

2. 進展型 SCLC

進展型小細胞肺癌 (SCLC) の初回治療においては、IMpower133 試験および CASPIAN 試験の結果、プラチナ製剤と ETP を基盤とした化学療法に ICI (アテゾリズマブまたはデュルバルマブ) を併用する化学免疫療法が標準治療

となっている²⁴⁾²⁵⁾。70 歳以上の PS0-2 および 70 歳未満の PS3 患者に対しては、プラチナ製剤+ETP/CPT-11 または分割 CDDP+ETP が治療選択肢となり、PS4 患者には薬物療法は推奨されていない。

2 次治療では、初回治療奏効後の再発期間に基づき、sensitive relapse (一般的に 60~90 日以上) にはノギテカン (NGT)、PEI (CDDP+ETP+CPT-11)、アムルピシン (AMR)、CBDCA+ETP が用いられる。refractory relapse では主に AMR が選択され、臨床試験やシステマティックレビューでその有効性が支持されている。特に NGT は BSC と比較して OS を延長したが、有害事象のため臨床での使用は限られている。3 次治療以降には、2 レジメン以上の治療歴を持つ PS0-1 患者に対して新規 Bispecific T-cell Engager (Bite) であるタルラタマブが登場し、新たな選択肢となっている²⁶⁾。

今後の展望

肺がんの薬物療法における今後の展望として、分子標的治療および免疫療法を基軸とした治療選択肢の多様化と個別化が一層進展すると考えられる。近年、抗体薬物複合体 (ADC) の臨床応用が進み、HER2、HER3、TROP2などを標的とした新規 ADC が NSCLC における有望な治療手段として注目されている。既に一部の薬剤は保険収載されており、今後もさらなる薬剤の開発および適応拡大が期待される。その他に新規抗体医薬品の開発がすすめられ、断片化型あるいは IgG 型の二重特異性抗体 (bispecific antibody) を活用した新規免疫療法や分子標的治療の開発も進展している。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探索に加え、DLL3 や TIGITなどを標的とする二重特異性抗体を用いた免疫療法、さらには既存療法との併用戦略が検討されている。さらに、個別化免疫療法やがんワクチンの実用化に向けた研究開発も進行中である。加えて、進行期に限らず早期肺癌に対しても、術前・術後補助療法として分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の導入が進められてお

り, 早期段階における個別化医療の進展により, 治療成績のさらなる向上が期待される。

ま と め

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により, 肺がんの薬物療法は患者個々の遺伝子特性に基づいた精密医療へと大きく進展した。これらの新規薬剤は, 早期肺がんの周術期補助療法から進行期の標準治療に至るまで広く

応用され, 治療成績の劇的な向上をもたらしている。今後, 抗体薬物複合体 (ADC) や二重特異性抗体などの新規治療法が臨床に広く導入され, 治療選択肢が多様化し, 個別化治療戦略がより強固に確立されることで, 予後改善へのさらなる貢献を期待したい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文

- 1) Forde PM, Spicer JD, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Wang C, Lu S, Felip E, Swanson SJ, Brahmer JR, Kerr K, Taube JM, Ciuleanu TE, Tanaka F, Saylor GB, Chen KN, Ito H, Liberman M, Martin C, Broderick S, Wang L, Cai J, Duong Q, Meadows-Shropshire S, Fiore J, Bhatia S, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *N Engl J Med*, doi: 10.1056/NEJMoa2502931, 2025.
- 2) Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Chen KN, Dooms C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodríguez-Abreu D, Chaft JE, Novello S, Yang J, Arunachalam A, Keller SM, Samkari A, Gao S; KEYNOTE-671 Investigators. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 404: 1240-1252, 2024.
- 3) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, Wada H. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 23: 4999-5006, 2005.
- 4) Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, Goto K, Daga H, Ikeda N, Sugio K, Seto T, Toyooka S, Date H, Mitsudomi T, Okamoto I, Yokoi K, Saka H, Okamoto H, Takiguchi Y, Tsuboi M. Randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus vinorelbine plus cisplatin for completely resected stage II to IIIA nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 38: 2187-

献

- 2196, 2020.
- 5) Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, Kato T, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Yu CJ, Vu HV, Lu S, Lee KY, Mukhametshina G, Akewanlop C, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Urban D, Huang X, Bolanos A, Stachowiak M, Tsuboi M. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-III A non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol*, 41: 1830-1840, 2023.
- 6) Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ; ALINA Investigators. Alectinib in Resected *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 390: 1265-1276, 2024.
- 7) Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 398: 1344-1357, 2021.
- 8) Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimner A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, de Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after

- chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 40: 1301-1311, 2022.
- 9) Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, Inoue T, Wang CL, Huang M, Yang JC, Cobo M, Özgüroğlu M, Casarini I, Khiem DV, Sriuranpong V, Cronemberger E, Takahashi T, Runglodvatana Y, Chen M, Huang X, Grainger E, Ghiorghiu D, van der Gronde T, Ramalingam SS; LAURA Trial Investigators. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*, 391: 585-597, 2024.
 - 10) Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Inamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenzov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 382: 41-50, 2020.
 - 11) Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, Chiu CH, Park K, Novello S, Nadal E, Inamura F, Yoh K, Shih JY, Au KH, Moro-Sibilot D, Enatsu S, Zimmermann A, Frimodt-Møller B, Visseren-Gruel C, Reck M; RELAY Study Investigators. 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*, 20: 1655-1669, 2019.
 - 12) Miyauchi E, Morita S, Nakamura A, Hosomi Y, Watanabe K, Ikeda S, Seike M, Fujita Y, Minato K, Ko R, Harada T, Hagiwara K, Kobayashi K, Nukiwa T, Inoue A; North-East Japan Study Group. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated *EGFR*. *J Clin Oncol*, 40: 3587-3592, 2022.
 - 13) Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, Sugawara S, Yu Y, Fan Y, Geater SL, Laktionov K, Lee CK, Valdiviezo N, Ahmed S, Maurel JM, Andrasina I, Goldman J, Ghiorghiu D, Rukazenzov Y, Todd A, Kobayashi K; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 389: 1935-1948, 2023.
 - 14) Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, Lee SH, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Besse B, Lee KH, Xiong H, How SH, Cheng Y, Chang GC, Yoshioka H, Yang JC, Thomas M, Nguyen D, Ou SI, Mukhedkar S, Prabhaskar K, D'Arcangelo M, Alatorre-Alexander J, Vázquez Limón JC, Alves S, Stroyakovskiy D, Peregudova M, Şendur MAN, Yazici O, Califano R, Gutiérrez Calderón V, de Marinis F, Passaro A, Kim SW, Gadgeel SM, Xie J, Sun T, Martinez M, Ennis M, Fennema E, Daksh M, Millington D, Leconte I, Iwasawa R, Lorenzini P, Baig M, Shah S, Baum JM, Shreeve SM, Sethi S, Knoblauch RE, Hayashi H; MARIPOSA Investigators. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 391: 1486-1498, 2024.
 - 15) Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, Kitazono S, Thiagarajan M, Goldman JW, Sabari JK, Sanborn RE, Mansfield AS, Hung JY, Boyer M, Popat S, Mourão Dias J, Felip E, Majem M, Gumus M, Kim SW, Ono A, Xie J, Bhattacharya A, Agrawal T, Shreeve SM, Knoblauch RE, Park K, Girard N; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*, 389: 2039-2051, 2023.
 - 16) Miura S, Tanaka H, Misumi T, Yoshioka H, Tokito T, Fukuhara T, Sato Y, Shiraishi Y, Naoki K, Akamatsu H, Yamaguchi O, Yokoyama T, Kuyama S, Nishino K, Furuya N, Kurata T, Kato T, Ikeda S, Horinouchi H, Ichihara E, Mori M, Takiguchi Y, Tanaka K, Goto Y, Okamoto H; Thoracic Oncology Research Group and all ACHILLES investigators. Pragmatic Randomized Study of Afatinib Versus Chemotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: ACHILLES/TORG1834. *J Clin Oncol*, 43: 2049-2058, 2025.
 - 17) Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ, Choi YH, Ahn MS, Lee MH, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon *EGFR* Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*, 38: 488-495, 2020.
 - 18) Borgeaud M, Olivier T, Bar J, Saw SPL, Parikh K, Banna GL, De Vito C, Feldman J, Le X, Addeo A. Personalized care for patients with *EGFR*-mutant nonsmall cell lung cancer: Navigating early to advanced disease management. *CA Cancer J Clin*, doi: 10.3322/caac.70024, 2025.

- 19) Reuss JE, Kuruvilla S, Ismaila N, Azar IH, Feldman J, Furuya N, Wheatley-Price P, Roof L, Velazquez AI, Wang Y, Leighl NB. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. *J Clin Oncol*, 17: JCO2501061, 2025.
- 20) Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, Shaw AT, de Marinis F, Goto Y, Wu YL, Kim DW, Martini JF, Messina R, Paolini J, Polli A, Thomaidou D, Toffalorio F, Bauer TM. 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*, 42: 3400-3409, 2024.
- 21) Owen DH, Halmos B, Puri S, Qin A, Ismaila N, Abu Rous F, Alluri K, Freeman-Daily J, Malhotra N, Marrone KA, Bazhenova L. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. *J Clin Oncol*. JCO2501062, doi: 10.1200/JCO-25-01062, 2025.
- 22) Shiraishi Y, Nomura S, Sugawara S, Horinouchi H, Yoneshima Y, Hayashi H, Azuma K, Hara S, Niho S, Morita R, Yamaguchi M, Yokoyama T, Yoh K, Kurata T, Okamoto H, Okamoto M, Kijima T, Kasahara K, Fujiwara Y, Murakami S, Kanda S, Akamatsu H, Takemoto S, Kaneda H, Kozuki T, Ando M, Sekino Y, Fukuda H, Ohe Y, Okamoto I. Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naïve advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007) : an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 12: 877-887, 2024.
- 23) Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, Zenke Y, Lee KH, Wang Q, Navarro A, Bernabe R, Buchmeier EL, Chang JW, Shiraishi Y, Sezgin Goksu S, Badzio A, Shi A, Daniel DB, Hoa NTT, Zemanova M, Mann H, Gowda H, Jiang H, Senan S; ADRIATIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 391: 1313-1327, 2024.
- 24) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinnar F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 379: 2220-2229, 2018.
- 25) Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators. 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*, 394: 1929-1939, 2019.
- 26) Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, Juan-Vidal O, Handzhiev S, Izumi H, Lee JS, Dziadziuszko R, Wolf J, Blackhall F, Reck M, Bustamante Alvarez J, Hummel HD, Dingemans AC, Sands J, Akamatsu H, Owonikoko TK, Ramalingam SS, Borghaei H, Johnson ML, Huang S, Mukherjee S, Minocha M, Jiang T, Martinez P, Anderson ES, Paz-Ares L; DeLLphi-301 Investigators. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 389: 2063-2075, 2023.

著者プロフィール



山田 忠明 Tadaaki Yamada

所属・職：京都府立医科大学呼吸器内科・准教授

略 歴：1999年3月 川崎医科大学医学部卒業

1999年4月 京都府立医科大学第二内科

2003年4月 京都府立医科大学大学院（呼吸器病態制御学）

2006年4月 徳島大学大学院分子制御内科学特別研究派遣学生

2008年4月 金沢大学附属病院がん高度先進治療センター助教

2012年4月 金沢大学附属病院がん高度先進治療センター講師

2013年8月 米国オハイオ州立大学腫瘍内科客員研究員

2017年4月 京都府立医科大学呼吸器内科講師

2018年4月 京都府立医科大学呼吸器内科病院准教授

2021年4月～現職

専門分野：呼吸器病学，臨床腫瘍学，肺がん薬剤耐性

- 主な業績：1. Katayama Y, Yamada T, Tanimura K, Kawachi H, Ishida M, Matsui Y, Hirai S, Nakamura R, Morimoto K, Furuya N, Arai S, Goto Y, Sakata Y, Nishino K, Tsuchiya M, Tamiya A, Saito G, Muto S, Takeda T, Date K, Fujisaka Y, Watanabe S, Fujimoto D, Uehara H, Horinaka M, Sakai T, Yano S, Tokuda S, Takayama K. YAP Regulates HER3 Signaling-Driven Adaptive Resistance to RET Inhibitors in RET-Aberrant Cancers. *Clin Cancer Res*, **31**: 1127-1141, 2025.
2. Yamada T, Goto Y, Tanaka H, Kimura H, Minato K, Gyotoku H, Honda T, Watanabe S, Morimoto K, Kiyomi F, Uchino J, Takayama K. A phase 2 trial of durvalumab treatment following radiation monotherapy in patients with non-small cell lung cancer ineligible for stage III chemoradiotherapy: The SPIRAL-RT study. *Eur J Cancer*, **195**: 113373, 2023.
3. Kawachi H, Yamada T, Tamiya M, Negi Y, Goto Y, Nakao A, Shiotsu S, Tanimura K, Takeda T, Okada A, Harada T, Date K, Chihara Y, Hasegawa I, Tamiya N, Ishida M, Katayama Y, Morimoto K, Iwasaku M, Tokuda S, Kijima T, Takayama K. Concomitant Proton Pump Inhibitor Use With Pembrolizumab Monotherapy vs Immune Checkpoint Inhibitor Plus Chemotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open*, **6**: e2322915, 2023.
4. Wang R, Yamada T, Kita K, Taniguchi H, Arai S, Fukuda K, Terashima M, Ishimura A, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Ohtsubo K, Yamashita K, Yamano T, Yoshimura A, Takayama K, Kaira K, Taniguchi Y, Atagi S, Uehara H, Hanayama R, Matsumoto I, Han X, Matsumoto K, Wang W, Suzuki T, Yano S. Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer. *Nat Commun*, **11**: 4607, 2020.
5. Taniguchi H, Yamada T, Wang R, Tanimura K, Adachi Y, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Araujo LH, Boroni M, Yoshimura A, Shiotsu S, Matsumoto I, Watanabe S, Kikuchi T, Miura S, Tanaka H, Kitazaki T, Yamaguchi H, Mukae H, Uchino J, Uehara H, Takayama K, Yano S. AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells. *Nat Commun*, **10**: 259, 2019.