

<特集「がんのゲノム医療」>

非小細胞肺癌のゲノム医療

岩破 將博, 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

Genomic Medicine for Non-small Cell Lung Cancer

Masahiro Iwasaku and Koichi Takayama

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

抄 録

本項では、非小細胞肺癌におけるゲノム医療として遺伝子異常と対応する薬剤の現状に加え、今後期待される薬剤について述べる。

非小細胞肺癌、とくに肺腺癌では、がん化に関連するドライバー遺伝子異常の有無を検査し治療に役立てている。2004年にEGFR遺伝子変異がゲフィチニブの効果予測因子であることが分かり、2007年にはEML4-ALK融合遺伝子が見つかった。以降、急激に肺癌領域における遺伝子異常の発見と薬剤の開発が進んできた。現在では、EGFR、ALKに加えて、MET、BRAF、ROS1、NTRK、RET、KRASの各遺伝子異常とそれに対する分子標的治療薬がすでに臨床において使用可能である。こうした遺伝子異常に対応する分子標的治療薬は、従来の殺細胞性抗がん剤と比較して、劇的な効果を認め、かつ毒性が少ないものが多い。現在、さらなる遺伝子異常と対応する薬剤の開発が進められており、新規薬剤の登場が期待される。

キーワード：非小細胞肺癌、ゲノム、ドライバー遺伝子、分子標的治療薬。

Abstract

In this section, we describe the current status and the future of genetic abnormalities and corresponding drugs as molecular targeted therapy for non-small cell lung cancer.

In advanced non-small cell lung cancer, especially lung adenocarcinoma, the presence of driver oncogene aberrations plays an important role in determining therapeutic strategies. In 2004, mutations in EGFR were found to be a biomarker to predict the efficacy of gefitinib, followed by the discovery of the EML4-ALK fusion gene in 2007. Since then, there has been a rapid progress in the discovery of genetic abnormalities and the development of drugs in the field of lung cancer. Currently, in addition to EGFR and ALK, MET, BRAF, ROS1, NTRK, RET, and KRAS gene aberrations and their molecular targeted therapies are already

令和4年3月2日受付 令和4年3月17日受理

*連絡先 高山浩一 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

takayama@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.04.287

available for clinical use. Many of the molecularly targeted drugs for these genetic abnormalities have shown dramatic efficacy and less toxicity than conventional cytotoxic anticancer drugs. In the near future, it is expected that more drugs will be developed to target the other genetic abnormalities.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Genetic abnormality, Molecular targeted therapy, Driver oncogene.

はじめに

本項では、非小細胞肺癌におけるゲノム医療として遺伝子異常と対応する薬剤の現状について述べる。手術不能な進行非小細胞肺癌の全身化学療法を考える際、とりわけ病巣に腺癌成分を含む肺癌症例においては、がん化に関連するドライバー遺伝子異常を検査することが望まれる。肺癌におけるドライバー遺伝子異常に関連する薬剤は、2002年に承認されたゲフィチニブまでさかのぼる。当時は、十分に薬剤の標的や作用機序は分かっていなかったが、2004年に

EGFR遺伝子変異が効果予測因子であることが発見され、のちに臨床試験でも確認された^{1,3)}。2007年にはEML4-ALK融合遺伝子が見つかり⁴⁾、2011年には同遺伝子異常を標的としたクリゾチニブが承認されるなど、急激に肺癌領域における遺伝子異常の発見と薬剤の開発が進んできた(表1)。

現在では、EGFR、ALKに加えて、MET、BRAF、ROS1、NTRK、RET、KRASの各遺伝子異常とそれに対する分子標的治療薬がすでに上市されている。現在、さらにERBB2などの遺伝子異常と対応する薬剤開発が進められており、

表1 遺伝子異常と対応する分子標的治療薬

遺伝子変異		薬剤名	国内承認年	国際誕生年
EGFR遺伝子変異	第一世代	ゲフィチニブ	2002年	2002年
		エルロチニブ	2004年	2004年
	第二世代	アファチニブ	2014年	2013年
		ダコミチニブ	2019年	2018年
	第三世代	オシメルチニブ	2016年	2015年
ALK融合遺伝子	第一世代	クリゾチニブ	2012年	2011年
	第二世代	アレクチニブ	2015年	2014年
		セリチニブ	2016年	2014年
	第三世代	ロルラチニブ	2018年	2018年
		ブリグチニブ	2021年	2017年
ROS1融合遺伝子		クリゾチニブ	2012年	2011年
		エストレクチニブ	2019年	2019年
BRAF遺伝子V600E変異		ダブラフェニブ	2016年	2013年
		トラメチニブ	2016年	2013年
MET遺伝子ex14 skipping変異		テポチニブ	2020年	2020年
		カプマチニブ	2020年	2020年
RET融合遺伝子 (承認申請中)		セルバルカチニブ	2021年	2020年
KRAS遺伝子G12C変異 (承認申請中)		ソトラシブ	2022年	2021年
NTRK融合遺伝子		エストレクチニブ	2019年	2019年
		ラロトレクチニブ	2021年	2018年

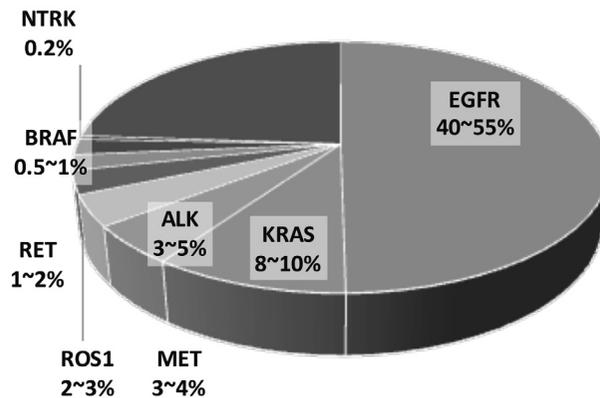


図1 東アジア人肺腺癌における遺伝子異常の頻度

今後の登場が期待される。東アジア人の肺腺癌における遺伝子異常の頻度は、EGFR遺伝子変異が40～55%、と最も多く、続いてKRAS遺伝子変異8～10%、ALK融合遺伝子3～5%、MET遺伝子ex14 skipping変異3～4%、ROS1融合遺伝子2～3%、RET融合遺伝子1～2%、BRAF V600E遺伝子変異0.5～1%と報告されている(図1)⁵⁾⁶⁾。

こうした遺伝子異常に対応する分子標的治療薬は、従来の殺細胞性抗がん剤と比較して、劇的な効果を認め、かつ毒性が少ないものが多く、奏効率の向上、無増悪生存期間(PFS)の延長などの有効性が報告されている。頻度の高いEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子では細胞傷害性抗癌薬と比較した第Ⅲ相試験が実施され、分子標的治療薬が有意差をもって有効であることが認められている⁷⁻¹⁰⁾。EGFRに比べ、頻度の少ないドライバー遺伝子(MET, ROS1, BRAF, RET)異常例では第Ⅱ相試験などで高い有効性が報告されている¹¹⁻¹⁵⁾。

EGFR遺伝子変異

EGFR遺伝子は、7番染色体短腕(7p11.2)に位置し、肺腺癌および膠芽腫で同遺伝子変異を高頻度に認める¹⁶⁾¹⁷⁾。変異に伴い下流のMAPKおよびPI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路が活性化し、細胞増殖、遊走、血管新生、代謝およ

び分化の制御に関与することが知られている。肺腺癌におけるEGFR遺伝子変異は、ex19の欠失変異とex21のL858R変異で約90%を占める。両変異はEGFR-TKIの感受性が高く、これまでEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)開発は両変異を中心に進められてきた¹⁸⁾²⁰⁾。

現在、上市されているEGFR-TKIには第一世代のゲフィチニブ、エルロチニブ、第二世代のアファチニブ、ダコミチニブ、第三世代のオシメルチニブがある。これらEGFR-TKIは、プラチナ製剤併用療法との第Ⅲ相比較試験においてPFSの有意な延長を認めており、QOL指標の改善も報告されている²¹⁾。

とりわけ、第三世代のオシメルチニブは、第Ⅲ相試験(FLAURA試験)で、第一世代(ゲフィチニブまたはエルロチニブ)と比較して、PFSの有意な延長[HR 0.46 (18.9カ月 vs. 10.2カ月, 95% CI: 0.37 - 0.57, P < 0.001)]、全生存期間の有意な延長[HR 0.80 (38.6カ月 vs. 31.8カ月, 95% CI: 0.64 - 1.00, P = 0.046)]を認め、現在の標準治療のひとつとなっている。また、オシメルチニブは、野生型EGFRへの作用が限定的であり、第一/第二世代で課題となる皮膚障害、爪囲炎、下痢などの副作用の多くは軽微である²²⁾。

ALK融合遺伝子

ALK遺伝子は、2番染色体短腕(2p23.2-p23.1)に位置し、未分化大細胞型リンパ腫や神経芽腫など他がん腫でも、染色体再構成、変異などの活性化変異が認められる。融合遺伝子異常には10種類以上のバリエーションがあるが、肺癌ではEML4-ALK融合遺伝子が最も多く、約60%を占める²³⁾。融合遺伝子により、本来活性化に必要なリガンド結合なしに恒常的な活性化が起こると考えられている。

現在、本邦で使用可能なALK阻害剤は、第一世代のクリゾチニブ、第二世代のアレクチニブ、セリチニブ、第三世代のロルラチニブ、ブリグチニブがある。EGFR-TKIと同様ALK-TKIも、第Ⅲ相比較試験でプラチナ製剤併用療法に対して有意なPFSの延長を認めている¹⁰⁾²⁴⁾。

最初に登場したクリゾチニブは、プラチナ製剤併用療法との第Ⅲ相比較試験(PROFILE1014試験)で、PFSの有意な延長[HR 0.45 (10.9カ月 vs. 7.0カ月, 95% CI: 0.35 - 0.60, P < 0.001)]を認めた¹⁰⁾。クリゾチニブは、ALKのほかROS1などのチロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害剤であり、後述のとおりROS1融合遺伝子異常に対しても適応症を取得している。

第二世代ALK-TKIであるアレクチニブは、ALKを特異的に阻害する選択的ALK-TKIであり、クリゾチニブと比較した複数の第Ⅲ相比較試験でPFSの有意な延長が報告されている²⁵⁾²⁶⁾。国内試験(J-ALEX試験)ではPFSの延長[HR 0.34 (未到達 vs. 10.2カ月, 95% CI: 0.17 - 0.71, P < 0.0001)]とともに、Grade3以上の有害事象も、アレクチニブのほうが低頻度(26% vs. 52%)であった²⁶⁾。

その他、第三世代ALK-TKIであるブリグチニブ、ロルラチニブも、クリゾチニブとの第Ⅲ相比較試験で、PFSの有意な延長が報告されている²⁷⁾²⁸⁾。

MET遺伝子 ex14 skipping 変異

MET遺伝子は7番染色体長腕(7q31.2)に位

置し、増幅・過剰発現が様々な癌腫(大腸癌、胃癌、肝癌、肉腫)で認められ、腫瘍の増殖、抗アポトーシス、転移と関与することが知られている²⁹⁾。MET遺伝子 ex14 skipping 変異では、ex14自体の欠失や、イントロン/エクソン部分の欠失/変異によるスプライス部位の異常を認める⁹⁾。変異によりex14の欠失した転写物が生成されることで、ユビキチン化やそれに伴う分解が抑制され、その結果METの異常集積が生じる²⁹⁾。

治療薬であるテボチニブとカプマチニブの両者は、いずれも単群の第Ⅱ相試験で高い効果が報告されており、テボチニブは第Ⅱ相試験(VISION試験)で、奏効率46%(95% CI: 36 - 57%)、PFS中央値は8.5カ月(95% CI: 6.7 - 11.0カ月)であった¹³⁾。カプマチニブは、第Ⅱ相試験(GEOMETRYmono-1試験)の化学療法未治療患者を対象としたコホート5bで、奏効率68%(95% CI: 48 - 84%)、PFS中央値は12.4カ月(95% CI: 8.2カ月 - 未到達)であった¹⁴⁾。

BRAF 遺伝子変異

BRAF遺伝子は、7番染色体長腕(7q34)に位置し、肺癌だけでなく、悪性黒色腫や大腸癌等でも変異が認められる。悪性黒色腫ではBRAF遺伝子変異のほとんどがV600E変異であるが、肺癌の場合V600E変異が約半数、その他の変異タイプ(non-V600E変異)が残り占める³⁰⁾。

BRAFを標的とした治療開発は、V600Eを中心にに行われており、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の有効性が示されており、実臨床で用いられている。第Ⅱ相試験(BRF113928試験)で、未治療のBRAF V600E陽性非小細胞肺癌に対してダブラフェニブとトラメチニブの併用療法(コホートC)が行われ、奏効率は64%(95% CI: 46 - 79%)、PFS中央値は10.9ヶ月(95% CI: 7.0 - 16.6ヶ月)であった¹²⁾。

ROS1 融合遺伝子

ROS1遺伝子は、6番染色体長腕(6q22.1)に位置し、ALK融合遺伝子と同様に、染色体の転

座や部分的欠失によって遺伝子再構成が起こることが知られている。ROS1と融合するパートナー遺伝子は多く存在するが、肺癌では、4種のパートナー遺伝子（CD74, EZR, SLC34A2, SDC4）との融合遺伝子異常が約7割を占める³¹⁾。

ROS1はタンパク質の構造上、ALKのチロシンキナーゼ領域と高い相同性を有しており、ALK-TKIであるクリゾチニブはROS1チロシンキナーゼの阻害活性も有する。そのため、ROS1遺伝子転座に対して、ALK阻害薬であるクリゾチニブの有効性が報告されており、第II相試験（OO12-01試験）で、奏効率71.7%（95%CI：63.0 - 79.3%）、PFS中央値は15.9カ月（95%CI：12.9 - 24.0カ月）であった³²⁾。

ほかに、NTRK融合遺伝子異常に対して用いられるエヌトレクチニブも、ROS1融合遺伝子に対して承認されており、こちらは第I相試験（ALKA-372-001試験, STARTRK-1試験）と第II相試験（STARTRK-2試験）の統合解析で、奏効率77%（95%CI：64 - 88%）、PFS中央値は19.0カ月（95%CI：12.2 - 36.6カ月）であった³³⁾。

RET融合遺伝子

RET遺伝子は、10番染色体長腕（10q11.21）に位置し、肺癌や甲状腺がん塩基置換変異や融合遺伝子異常を認める。肺癌においては、KIF5B, CCDC6, NCOA4等との融合遺伝子異常が知られており、セルベルカチニブの効果が報告され、2021年11月に保険収載、販売が開始された。第I/II相試験（LIBRETTO-001試験）の初回治療例コホートでは、奏効率が85%（95%CI：70 - 94%）、PFS中央値は未到達（95%CI：13.8カ月 - 未到達）であった¹⁵⁾。

KRAS遺伝子G12C変異

KRAS遺伝子は、12番染色体短腕（12p12.1）に位置し、すい臓がんや大腸がんなど多くのがん腫で遺伝子異常が認められる。ホットスポット変異として12番目および13番目のアミノ酸変異が知られており、そのうちG12C変異に対してソトラシブの薬剤開発が進められ、2022年1月に製造販売承認がおりている。KRAS遺伝子

G12C変異陽性の既治療非小細胞肺癌を対象とした第II相試験（CodeBreak100試験）では、奏効率37.1%（95%CI：28.6 - 46.2%）、PFS中央値は6.8カ月（95%CI：5.1 - 8.2カ月）であった³⁴⁾。

NTRK融合遺伝子異常

NTRK遺伝子ファミリーとして、NTRK1~3が知られており、頻度は低いものの幅広いがん腫においてNTRK融合遺伝子が認められる。前述までの遺伝子異常と異なり、NTRK融合遺伝子異常を認めた場合は、肺癌に限らずがん腫横断的に対応する薬剤（エヌトレクチニブ, ラロトレクチニブ）を使用することができる。

エヌトレクチニブは、第I相試験（ALKA-372-001試験, STARTRK-1試験）と第II相試験（STARTRK-2試験）の統合解析で、10例の肺癌を含むNTRK融合遺伝子陽性の固形癌に対して、奏効率57%（95%CI：43.2 - 70.8%）、PFS中央値は11カ月（95%CI：8.0 - 14.9カ月）であった³⁵⁾。また、ラロトレクチニブも同様に肺癌（20例）を含め癌腫横断的に行われ、第I/II相試験の統合解析で、奏効率79%（95%CI：72 - 85%）、PFS中央値は28.3カ月（95%CI：22.1カ月 - 未到達）であった³⁶⁾。

遺伝子異常と検査

これまで述べてきたドライバー遺伝子異常の有無は、各々の分子標的治療薬に対応するコンパニオン診断薬（特定の薬剤の使用を前提に予め定められた体外診断薬、原則的には薬剤と1:1対応）を用いて評価する必要がある。そのため、複数の遺伝子を検査するためには、多くの検体量が必要であった。

2019年、次世代シーケンサー（NGS）を用いて複数遺伝子（EGFR, ALK, BRAF, ROS1, RET）を一度に検査するコンパニオン診断薬、オンコマインDx Target TestマルチCDxシステムが登場した。これにより、治療開始時に複数の遺伝子異常を検索することが可能となった。また、2022年には、同様に複数遺伝子（EGFR, ALK, BRAF, ROS1, MET）を測定し、コンパニオン診

断薬として用いる AmoyDx[®] 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルが発売された。多くの遺伝子異常とそれに紐づく薬剤が見つかる中で、複数遺伝子を一度に検査することが標準的となりつつある。

がんゲノムプロファイリング検査

さらには一度に100以上のがん関連遺伝子を網羅的に検査する、がんゲノムプロファイリング検査が2019年に保険適用となっている。標準治療終了後の患者が対象であるが、同検査では約半数の患者でがん関連遺伝子異常を認め、約1割の患者で遺伝子異常に紐づく治療薬（治験を含む）が見つかっている。また、本検査の対象は固形がん全てであり、全がん腫において遺伝子異常を検索することの意義が高まっている証左である。検査可能な施設が、がんゲノム医療中核拠点/拠点/連携病院230施設（2021年12月

時点）に限られている点や、出口戦略としての治療が治験や患者申出療養制度が中心となるなど、課題はあるが、ますます盛んになるであろう。

2020年には、非小細胞肺癌を含む6癌腫（非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん、胆道がん）を対象に、初回治療の段階で、がんゲノムプロファイリング検査として、124遺伝子を評価する OncoGuide[™] NCC オンコパネルシステムを行うことが、先進医療Bの適用を受けた。今後は、初回治療時に複数の遺伝子を網羅的に検査し治療薬の選択に活かすことが期待され、それに加えて新規薬剤の開発促進が進むことが望まれる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. 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.
- 2) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304: 1497-1500, 2004.
- 3) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361: 947-957, 2009.
- 4) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448: 561-566, 2007.
- 5) Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, Tsuchihara K, Matsumoto S, Yoh K, Goto K. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 4: 156-164, 2015.
- 6) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*, 511: 543-550, 2014.
- 7) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. 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.
- 8) Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. 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.
- 9) Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bannouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. 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.
 - 10) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PRO-FILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 371: 2167-2177, 2014.
 - 11) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 371: 1963-1971, 2014.
 - 12) Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone V, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. 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.
 - 13) Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, Mazieres J, Viteri S, Senellart H, Van Meerbeek J, Raskin J, Reinmuth N, Conte P, Kowalski D, Cho BC, Patel JD, Horn L, Griesinger F, Han JY, Kim YC, Chang GC, Tsai CL, Yang JC, Chen YM, Smit EF, van der Wekken AJ, Kato T, Juraeva D, Stroh C, Bruns R, Straub J, Johne A, Scheele J, Heymach JV, Le X. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with *MET* Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*, 383: 931-943, 2020.
 - 14) Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or *MET*-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383: 944-957, 2020.
 - 15) Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, McCoach CE, Gautschi O, Besse B, Cho BC, Peled N, Weiss J, Kim YJ, Ohe Y, Nishio M, Park K, Patel J, Seto T, Sakamoto T, Rosen E, Shah MH, Barlesi F, Cassier PA, Bazhenova L, De Braud F, Garralda E, Velcheti V, Satouchi M, Ohashi K, Pennell NA, Reckamp KL, Dy GK, Wolf J, Solomon B, Falchook G, Ebata K, Nguyen M, Nair B, Zhu EY, Yang L, Huang X, Olek E, Rothenberg SM, Goto K, Subbiah V. Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383: 813-824, 2020.
 - 16) Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*, 5: 2892-2911, 2015.
 - 17) Jiang H, Gao H, Kong J, Song B, Wang P, Shi B, Wang H, Li Z. Selective Targeting of Glioblastoma with EGFRvIII/EGFR Bitargeted Chimeric Antigen Receptor T Cell. *Cancer Immunol Res*, 6: 1314-1326, 2018.
 - 18) Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*, 107: 1179-1186, 2016.
 - 19) Wu JY, Yu CJ, Chang YC, Yang CH, Shih JY, Yang PC. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 17: 3812-3821, 2011.
 - 20) Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, Heeroma K, Itoh Y, Cornelio G, Yang PC. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, 9: 154-162, 2014.
 - 21) Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Okinaga S, Kato T, Harada T, Gemma A, Saijo Y, Yokomizo Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist*, 17: 863-870, 2012.
 - 22) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana

- T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378: 113-125, 2018.
- 23) Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 46 (10): 1773-1780, 2010.
- 24) Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr. 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.
- 25) Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 377: 829-838, 2017.
- 26) Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. 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.
- 27) Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Gupta N, Hanley MJ, Ni Q, Zhang P, Popat S. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*, 38: 3592-3603, 2020.
- 28) Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon BJ; CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383: 2018-2029, 2020.
- 29) Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer*, 18: 341-358, 2018.
- 30) Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, Minari R, Conti A, Friboulet L, Tiseo M, Planchard D. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat Rev*, 66: 82-94, 2018.
- 31) Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist*, 18: 865-75, 2013.
- 32) Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, Yang JJ, Yamamoto N, Ahn MJ, Takahashi T, Yamanaka T, Kemner A, Roychowdhury D, Paolini J, Usari T, Wilner KD, Goto K. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 36: 1405-1411, 2018.
- 33) Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, de Braud F, Rolfo C, Ahn MJ, Wolf J, Seto T, Cho BC, Patel MR, Chiu CH, John T, Goto K, Karapetis CS, Arkenau HT, Kim SW, Ohe Y, Li YC, Chae YK, Chung CH, Otterson GA, Murakami H, Lin CC, Tan DSW, Prenen H, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Doebele RC; trial investigators. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*, 21: 261-270, 2020.
- 34) Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, Takahashi T, Besse B, Anderson A, Ang A, Tran Q, Mather O, Hearn H, Ngarmchamnanrith G, Friberg G, Velcheti V, Govindan R. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*, 384: 2371-2381, 2021.
- 35) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakhri M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*,

- 21: 271-282, 2020.
- 36) Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Georger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drlon A. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*, 21: 531-540, 2020.

著者プロフィール



岩破 將博 Masahiro Iwasaku

所属・職：京都府立医科大学呼吸器内科学・助教

略 歴：2005年4月 岡山大学医学部医学科 卒業

2005年4月 雪の聖母会 聖マリア病院

2007年4月 倉敷中央病院 呼吸器内科

2013年4月 京都大学医学部大学院医学研究科

社会医学系専攻 薬剤疫学・臨床試験管理学

2019年4月～10月

国立がん研究センター中央病院呼吸器内科 医員

クロスアポイント

2019年4月～

京都府立医科大学呼吸器内科学 助教

現職

専門分野：呼吸器内科，がんゲノム，臨床研究

- 主な業績：1. Onoi K, Chihara Y, Uchino J, Shimamoto T, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Immune Checkpoint Inhibitors for Lung Cancer Treatment: A Review. *J Clin Med*, **9**: 1362, 2020.
2. Hamashima R, Uchino J, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Association of immune checkpoint inhibitors with respiratory infections: A review. *Cancer Treat Rev*, **90**: 102109, 2020.
3. Kitagawa C, Iwasaku M, Kogure Y, Ando M, Yoshioka H, Nishiyama A, Watanabe N, Kunimasa K, Tsubouchi K, Oka S, Saka H. Phase II Study of Weekly Amrubicin for Refractory or Relapsed Non-small Cell Lung Cancer. *In Vivo*, **33**: 163-166, 2019.
4. Iwasaku M, Tanaka S, Shinzawa M, Kawakami K. Impact of underlying chronic adrenal insufficiency on clinical course of hospitalized patients with adrenal crisis: A nationwide cohort study. *Eur J Intern Med*, **64**: 24-28, 2019.
5. Iwasaku M, Uchino J, Yamada T, Chihara Y, Shimamoto T, Tamiya N, Kaneko Y, Kiyomi F, Takayama K. Rationale and design of a phase II study to evaluate prophylactic treatment of dacomitinib-induced dermatologic adverse events in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small cell lung cancer (SPIRAL-Daco study). *Transl Lung Cancer Res*, **8**: 519-523, 2019.
6. Iwasaku M, Shinzawa M, Tanaka S, Kimachi K, Kawakami K. Clinical characteristics of adrenal crisis in adult population with and without predisposing chronic adrenal insufficiency: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*, **17**: 58, 2017.
7. Hamada S, Tokumasu H, Sato A, Iwasaku M, Kawakami K. Asthma Controller Medications for Children in Japan: Analysis of an Administrative Claims Database. *Glob Pediatr Health*, **2**: 2333794X15577790, 2015.
8. Iwasaku M, Yoshioka H, Korogi Y, Kunimasa K, Nishiyama A, Nagai H, Ishida T. Pneumatosis cystoides intestinalis after gefitinib therapy for pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, **7**: 257, 2012.