肺癌は世界で罹患数が 2 番目に多く、癌による死亡者数が最も多い癌であり、2020 年には約 220 万人が新たに診断され、死亡者数は約 180 万人に達すると報告されている[1]。本邦でも、肺癌は罹患数が約 13 万人（第 3 位）かつ死亡者数が約 7.6 万人（第 1 位）に達する[2,3]。非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）は肺癌の組織学的分類の一つであり、肺癌と診断された患者の約 85%を占める[4]。従来、NSCLC の一次治療として白金製剤を含む併用化学療法が標準的に使用されてきたが、2000 年代以降は上皮細胞増殖因子受容体等の様々なドライバー遺伝子に対する分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤が承認されており、NSCLC の予後を大きく改善した。様々な治療薬の開発が進む一方、国内における肺癌と診断された患者の 5 年相対生存率は、肺癌全体で 34.9%であり、転移性肺癌に絞るとわずか 6.4%と、アンメットニーズが最も高い癌の一つである[5]。

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）遺伝子変異は NSCLC の約 3%に報告されており[6,7,8]、HER2 遺伝子変異と他のドライバー遺伝子変異は相互排他的と報告されている[6,7,9,10,11]。非臨床試験では、HER2 遺伝子変異が NSCLC や乳癌への癌化に関与していることが示唆されている[12,13,14]。加えて、HER2 遺伝子変異を有する NSCLC 患者の予後が不良という臨床報告もあり[7,15,16]、他のドライバー遺伝子と同様に NSCLC の治療標的として考えられている。

NSCLC に対する治療方針は国内外で同様であり、国内外の肺癌診療ガイドラインにおいて、治療選択時に programmed cell death ligand 1（PD-L1）の発現及びドライバー遺伝子変異／転座の有無を検査することが推奨されている。ドライバー遺伝子変異／転座陽性の患者にはそれぞれに対する分子標的治療薬の使用、標的となるドライバー遺伝子変異／転座陰性の場合は免疫チェックポイント阻害薬±白金製剤併用療法の使用が推奨されている[17,18,19]。

HER2 遺伝子変異は NSCLC の治療標的の一つとされており、最新の National Comprehensive Cancer Network ガイドラインでは、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC の二次治療以降の治療としてトラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（trastuzumab deruxtecan: T-DXd、エンハーツ®）の使用が推奨されている[18]。しかし、現在国内で HER2 遺伝子変異を標的とした有効な治療薬は承認されていない。そのため、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対しては、ドライバー遺伝子変異／転座陰性の患者と同様に、一次治療として免疫チェックポイント阻害薬±白金製剤併用療法の使用が推奨される。二次治療以降の治療選択肢としては、ドセタキセル±ラムシルマブ、ペメトレキセド単剤、S-1 単剤等の化学療法があるが、いずれも十分な治療成績は得られていない[20,21,22,23,24,25]。一次治療で免疫チェックポイント阻害剤未使用の NSCLC 患者では抗 programmed cell death protein 1（PD-1）又は PD-L1 抗体の単剤療法が推奨されるが、HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者では一般に PD-L1 の発現が低いことが報告されており[26,27]、加えて抗 PD-(L)1 抗体による治療効果が乏しいことが報告されている[15,27]。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の治療成績を明らかにするために実施した、[redacted] を用いた 20[redacted] 年以降の HER2 遺伝子変異陽性又は陰性の NSCLC 患者のデータの解析では、進行又は転移性の非扁平上皮

NSCLC 患者の二次治療におけるリアルワールド（real-world: rw）無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）は HER2 遺伝子変異陽性患者では[redacted]ヵ月（n = [redacted], 95% CI: [redacted]～[redacted]）、HER2 遺伝子変異陰性患者では[redacted]ヵ月（n = [redacted], 95% CI: [redacted]～[redacted]）であった（非公開資料）。また、本申請で参照することとした LC-SCRUM-Japan（Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan）データベースを用いた研究の主解析では、進行又は転移性 NSCLC 患者の二次治療における rw PFS の中央値は HER2 遺伝子変異陽性患者では 3.0 ヵ月（n = 122, 95% CI: 2.4～4.1）、HER2 遺伝子変異陰性患者では 4.6 ヵ月（n = 2805, 95% CI: 4.3～4.9）であった（ハザード比 1.47; 95% CI: 1.21～1.80）（5.3.5.4-3）。

以上より、現在国内で HER2 遺伝子変異を標的とした有効な標的治療は承認されておらず、標準治療による治療効果も限定的であることから、高い臨床的有用性を示す治療法に対するアンメットニーズが存在し、新たな治療薬が早期に臨床現場に提供されることが望まれている。

T-DXd は、HER2 を標的とする抗体にトポイソメラーゼ I 阻害作用を有する薬物が結合する抗体薬物複合体であり、第一三共株式会社が創製した。

T-DXd は日本では 2020 年 3 月に「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」（注: 条件付き早期承認対象）の効能・効果で製造販売承認された後、2022 年 11 月に「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果で製造販売事項一部変更承認された。また、2020 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果で承認された。米国では、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌に対し、2 つ以上の抗 HER2 療法を受けた患者に対する適応で 2019 年 12 月に迅速承認された後、2022 年 5 月に二次治療を含む適応[i]で一部変更承認された。また、2021 年 1 月にトラスツズマブを含む前治療を受けた HER2 陽性の局所進行性又は転移性の胃癌に対する適応[ii]、2022 年 8 月に HER2 低発現の手術不能又は転移性乳癌に対し、化学療法を受けた患者に対する適応[iii]で一部変更承認された。さらに、2022 年 8 月に全身治療歴のある活性型 HER2 遺伝子変異を有する切除不能・転移性非小細胞肺癌に対する適応[iv]で迅速承認された。欧州では、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌（2 つ以上の抗 HER2 療法を受けた患者）に対する適応[v]で、2021 年 1 月に製造販売承

[i]効能・効果は「ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received a prior anti-HER2-based regimen either:
・in the metastatic setting, or
・in the neoadjuvant or adjuvant setting and have developed disease recurrence during or within six months of completing therapy.」
[ii]効能・効果は「ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.」
[iii]効能・効果は「ENHERTU for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received a prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy.」
[iv]効能・効果は「ENHERTU is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have activating HER2 (ERBB2) mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received a prior systemic therapy.」
[v]効能・効果は「ENHERTU as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens.」

認された後、2022 年 7 月に 1 つ以上の抗 HER2 療法を受けた患者に対する適応[vi]で一部変更承認された。2022 年 10 月時点で、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌に関する適応で 10 以上の国又は地域、HER2 陽性の局所進行性又は転移性の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌に関する適応で 5 つの国又は地域で承認されている。2022 年 10 月時点で、米国を除き、肺癌に関する適応で承認されている国又は地域はない。

今般、HER2 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U206 試験）の中間解析の結果、T-DXd は転移性 NSCLC 患者に対する二次治療以降の既存治療の有効性を上回る、臨床的に意義のある高い抗腫瘍効果を示した。中間解析のデータカットオフ時点では多くの被験者が治療を継続中であったため奏効期間の中央値は推定できなかったが、HER2 過剰発現／遺伝子変異を認める切除不能／転移性 NSCLC を対象とした国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U204 試験）のコホート 2（HER2 遺伝子変異陽性の患者を対象としたコホート）の成績から、臨床的に意義のある奏効率が認められ、高い奏効率が持続することが示された。また、化学療法歴のある HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念はみられず、良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、「がん化学療法後に増悪した HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

[vi]効能・効果は「ENHERTU as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens.」

参考文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）[Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
3. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）[Internet]. [cited 2022 Jun 10]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
4. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, et al. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. Lung Cancer. 2013;82(2):179-89.
5. 全国がん罹患モニタリング集計　2009-2011 年生存率報告（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2020）
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 22 年度報告書　[Internet]. [cited 2022 Jun 10]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
6. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543-50.
7. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer. 2017;123(21):4099-105.
8. Tomizawa K, Suda K, Onozato R, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. Lung Cancer. 2011;74(1):139-44.
9. Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature. 2004;431(7008):525-6.
10. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):175-80.
11. Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol. 2013;31(16):1997-2003.
12. Greulich H, Kaplan B, Mertins P, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(36):14476-81.
13. Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Cancer Cell. 2006;10(1):25-38.
14. Perera SA, Li D, Shimamura T, et al. HER2^{YVMA} drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(2):474-9.

15. Udagawa H, Matsumoto S, Ohe Y, et al. OA07.03 Clinical outcome of non-small cell lung cancer with EGFR/HER2 exon 20 insertions identified in the LC-SCRUM-Japan. J Thorac Oncol. 2019;14(10 suppl): S224.
16. Mazières J, Barlesi F, Filleron T, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Ann Oncol. 2016;27(2):281-6.
17. 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2021 年版 [Internet]. [cited 25 Sep 2022] Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2022. NCCN.org. Accessed 2022 Sep 25.
19. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
20. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-62.
21. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18(10):2095-103.
22. Mukohara T, Takeda K, Miyazaki M, et al. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/m^2) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2001;48(5):356-60.
23. 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(9944):665-73.
24. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.
25. Nokihara H, Lu S, Mok TSK, et al. Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer). Ann Oncol. 2017;28(11):2698-706.
26. Lai WCV, Feldman DL, Buonocore DJ, et al. PD-L1 expression, tumor mutation burden and response to immune checkpoint blockade in patients with HER2-mutant lung cancers. J Clin Oncol [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 02];36(15 Suppl): 9060. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9060

27. Mazières J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019;30(8):1321-8.