

総説

*HER2*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の疫学および治療

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

後 藤 功 一

要 旨

非小細胞肺癌（NSCLC）の薬物療法は大きく進歩し、ドライバー遺伝子の同定と分子標的薬による個別化医療が確立している。しかし*HER2*遺伝子変異陽性NSCLCにおいては、初回から分子標的薬を用いるエビデンスは十分ではなく、*HER2*を標的とする抗体薬物複合体（ADC）のトラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）の二次治療以降の使用が推奨されているのみである。T-DXdは二次治療以降にもかかわらず、一次治療のPD-1/PD-L1阻害薬±プラチナ製剤併用療法に劣らない臨床効果を示しており、一次治療での有用性については現在臨床試験が進行中である。さらに、*HER2*を標的とする複数のチロシンキナーゼ阻害薬（*HER2*-TKI）の臨床試験が進行中であり、T-DXdを超える抗腫瘍効果が期待される薬剤も認められる。今後の臨床試験の結果を踏まえ、*HER2*遺伝子変異陽性NSCLCに対する一次治療として、どの薬剤を選択すべきか慎重に検討することが求められている。

はじめに

非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer : NSCLC）ではこれまで種々のドライバー遺伝子異常が同定されており、それぞれの遺伝子をターゲットとした分子標的薬の治療効果が高いことが示されてきた¹⁾。ドライバー遺伝子のうち*EGFR* (epidermal growth factor

receptor, 上皮成長因子受容体) 変異はNSCLCにおいて20%以上の頻度で認められるが、分子標的薬の治療対象となるその他の遺伝子変化の大部分は5%未満である²⁾。しかし、このような希少頻度のドライバー遺伝子も正確に診断して、適切な治療薬を選択することが求められている。

HER2 (human epidermal growth factor

receptor 2, ヒト上皮成長因子受容体2) 遺伝子変異も希少なドライバー遺伝子の1つであり, NSCLCの約2~4%で認められる³⁾⁴⁾。HER2は, ERBB2 (erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2) と呼ばれる受容体型チロシンキナーゼ (tyrosine kinase: TK) である⁵⁾。HER2はHER familyの1つであり, HER familyには他にEGFR, HER3, HER4が属する。HER2遺伝子は17番染色体長腕(17q11.2-q12)に存在し, HER2蛋白はTK受容体のHER/ERBB familyを構成して細胞表面に存在する⁵⁾⁶⁾。HER2が他のHER familyとは異なるのは既知のリガンドがない点であり, リガンドが結合し活性化した他のERBB受容体とヘテロ2量体を形成することで, 下流経路を活性化させ, 次いで細胞増殖・アポトーシス抑制などに関連したシグナルを活性化するため, 治療の標的とされる^{5)7)~9)}。

しかし, わが国におけるHER2遺伝子変異陽性NSCLCに対する2025年4月現在の初回標準治療は, HER2を標的とする治療法ではなく, PD-1/PD-L1阻害薬 (ペムブロリズマブまたはアテゾリマブ) ±プラチナ製剤併用療法である¹⁰⁾。一方, 二次治療以降の標準治療は, 2023年8月に「がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対して承認された抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) であるトラスツズマブ デルクステカン (trastuzumab deruxtecan: T-DXd) が推奨されている¹⁰⁾。現在さらに, HER2を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の臨床試験が進行中である^{11)~14)}。

本稿では, HER2遺伝子変異陽性NSCLCの疫学のほか, 現在わが国で推奨されている薬物療法や臨床開発中の薬剤について概説し, 薬物療法のパラダイムシフトの可能性について解説する。

疫学~NSCLCとHER2遺伝子異常~

世界における2020年の新規がん患者数は1930万人, がん死亡数は1000万人と推計されている¹⁵⁾。肺癌は, 患者数が221万人とがん全体の11.4%を占めるとともに, がんによる死亡の最も多い原因であり, 死亡数は180万人と推計されている¹⁵⁾。わが国でも, 肺癌の罹患数は2020年には12万759人と大腸癌の次に多く, 2023年の死亡数は男性では5万2908人, 女性では2万2854人であった¹⁶⁾。肺癌の患者数は世界的に増加傾向にあり, 2040年までに300万人以上に上ると予測されている¹⁷⁾。

NSCLCは肺癌患者の約80%を占める¹⁸⁾。NSCLCのHER2遺伝子異常は, 遺伝子変異 [HER2 (ERBB2) 遺伝子の異常], 遺伝子増幅 (HER2遺伝子コピー数の異常増加), 過剰発現 (腫瘍細胞表面のHER2受容体の過剰発現) の3種類が報告されている³⁾⁴⁾。そのうちHER2遺伝子変異はNSCLC患者の約2~4%で認められ³⁾⁴⁾, 主なものはExon20の挿入変異であり, なかでもY772dupYVMAが最も多い¹⁹⁾。HER2遺伝子増幅はNSCLCの2~4%⁴⁾²⁰⁾, HER2過剰発現は2~34%でみられる^{4)21)~24)}。

近年, HER2遺伝子変異が存在するのがTKドメイン内外のどこなのかに着目した研究も行われており, HER2バリエーションが「oncogenic (癌化に関与する)」「likely oncogenic (癌化の関与が示唆される)」である割合は, TKドメイン内のバリエーション (n=243) [それぞれ76% (n=184), 6% (n=14)] のほうがTKドメイン外のバリエーション (n=346) [13% (n=46), 6% (n=21)] より高かったと報告されている²⁵⁾。この研究は進行/転移性NSCLC患者14768例を対象にしており, HER2遺伝子変異を有したのは3.8% (559例) で, そのうち43% (239例) ではTKドメイン内 (Exon 18~21) に変異があり, 57% (320例) ではTKドメイン外に変異があると報告されている²⁵⁾。

*HER2*変異を有するNSCLCの予後は明らかではないが、*HER2*遺伝子変異を有するⅣ期または再発/転移性NSCLC患者の19%が診断時に脳転移を有し（*KRAS*変異を有する場合と有意差がなく、*EGFR*変異を有する場合より低い）、治療中に脳転移が生じた割合は28%と*KRAS*変異より有意に高く、*EGFR*変異より高い傾向が報告されている²⁶⁾。また、*HER2*遺伝子変異を有する肺癌は、がん免疫治療薬に対する感受性が低い可能性も示唆されている²⁷⁾²⁸⁾。

NSCLCの薬物療法の現状

1. 概要

過去20年間でNSCLCの薬物療法は大きく進歩した¹⁰⁾。従来、細胞傷害性抗癌薬が用いられてきたが、2004年に*EGFR*変異が、2007年に*ALK*融合遺伝子が発見された²⁾ことを契機に、ドライバー遺伝子の同定とその変異・転座に対する分子標的薬を用いた個別化医療が拡大した。一方、2014年には免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）が登場して、分子標的薬とともに肺癌領域の薬物療法の中心を担っているが、一般的にドライバー遺伝子陽性肺癌に対する効果が乏しいことが報告されている²⁷⁾²⁸⁾。

分子標的薬の多くはドライバー遺伝子変異・転座を標的とする薬剤であり¹⁰⁾、*EGFR*遺伝子変異^{29)~32)}や*ALK*融合遺伝子^{33)~35)}、*RET*融合遺伝子³⁶⁾に対する分子標的薬は、初回治療において、細胞傷害性抗癌薬よりも有効性が高いことが報告されており、また、*KRAS*遺伝子G12C変異³⁷⁾に対する分子標的薬では、二次治療において細胞傷害性抗癌薬を上回る効果が報告されている。頻度の少ないドライバー遺伝子（*ROS1*^{38)~47)}、*BRAF*^{48)~50)}、*MET*⁵¹⁾⁵²⁾、*NTRK*^{53)~57)}および*HER2*⁵⁸⁾⁵⁹⁾）の変異/転座陽性例における標的療法の有効性は、第Ⅱ相試験などで示されており、現在、

様々な第Ⅲ相試験が進行中である。

日本肺癌学会による「肺癌診療ガイドライン2024年版」¹⁰⁾においては、Ⅳ期NSCLCのドライバー遺伝子変異/転座陽性例では、各ドライバー遺伝子に対する標的療法を適切なタイミングで検討することが推奨されている。しかし、2025年4月現在、Ⅳ期NSCLCの*HER2*遺伝子変異陽性患者に対する一次治療は確立しておらず、ドライバー遺伝子変異/転座陰性NSCLC患者に対する一次治療に準ずるとされている。T-Dxdは*HER2*を標的としたADCであるが、現時点では、二次治療以降の標準治療として推奨されている。

2. *HER2*を標的とした治療：トラスツズマブデルクステカン（T-Dxd）

T-Dxdは、抗*HER2*抗体であるトラスツズマブにトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を結合させたADCである。腫瘍細胞の細胞膜上に発現する*HER2*に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用およびアポトーシス誘導作用を示す⁶⁰⁾。通常、1回5.4mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。前述のとおりわが国のガイドラインでは*HER2*遺伝子変異陽性Ⅳ期NSCLCの二次治療以降の標準治療として推奨されている。

*HER2*遺伝子変異陽性の既治療NSCLC患者を対象とした第Ⅱ相試験であるDESTINY-Lung01（6.4mg/kg）およびDESTINY-Lung02（5.4mg/kg，6.4mg/kg）においてT-Dxd単剤療法の有効性が示されている。DESTINY-Lung02³⁹⁾において、わが国の承認用量である5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した102例では、主要評価項目である独立効果判定機関の評価に基づく奏効率（ORR）は49.0% [95%信頼区間：39.0~59.1%]、病勢コントロール率（disease control rate：DCR）は93.1% [86.4~97.2%]、奏効期間（duration of response：DoR）中央値は16.8カ月 [6.4カ月～

推定不能 (not estimable : N.E.)] であった。データカットオフ時点の追跡期間中央値は11.5カ月、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は9.9カ月 [7.4カ月～N.E.]、全生存期間 (OS) 中央値は19.5カ月 [13.6カ月～N.E.] であった。

この試験において、腫瘍縮小は*HER2*遺伝子変異の種類や*HER2*遺伝子増幅を問わず認められた。*HER2*変異の位置がキナーゼドメインのサブグループでは、ORRは48.5% [38.3～58.7%] であった。また、全身抗がん治療の回数や種類、ベースラインにおける中枢神経系 (central nervous system : CNS) への転移の有無を問わず奏効が認められ、ORRは、CNS転移を有するサブグループでは60.0% [42.1～76.1%]、CNS転移を有しないサブグループでは43.3% [31.2～56.0%] であった。

治療関連有害事象 (treatment-related adverse event : TRAE) の発現率 (全Grade/Grade 3以上, 以下同順) は96.0/38.6%であり、主なものは悪心 (67.3/4.0%)、好中球減少症 (42.6/18.8%)、疲労 (44.6/7.9%)、食欲減退 (39.6/2.0%)、貧血 (36.6/10.9%)、嘔吐 (31.7/3.0%)、便秘 (36.6/1.0%)、白血球減少症 (28.7/5.0%)、血小板減少症 (27.7/5.9%)、下痢 (22.8/1.0%)、脱毛症 (21.8/0%)、トランスアミナーゼ上昇 (21.8/3.0%) であった。死亡に至ったTRAEとして間質性肺疾患が1例 (<1%) で報告された。中止に至ったTRAEは13.9%であり、主なものは間質性肺疾患5.9%、肺臓炎5.0%であった。治療に関連した間質性肺疾患の発現率は12.9/2.0%であった。

開発段階のTKI

*HER2*遺伝子変異陽性NSCLCに対する複数のTKIが開発段階にある。

1. pyrotinib

不可逆的TKIで、*HER2*特異的ではなく、*HER*蛋白全般を阻害するpan-*HER*阻害薬である⁶¹⁾。1日1回経口投与する。

ⅢB～Ⅳ期の*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC患者78例を対象とした第Ⅱ相多施設共同単群試験 (ChiCTR1800020262) において、pyrotinibの有効性および安全性が検討され、その結果が2022年に報告された¹¹⁾。追跡期間中央値は10.5カ月間であり、pyrotinibの投与は、一次治療29.5%、二次治療以降70.5%であった。主要評価項目である6カ月PFS率は49.5% [95%信頼区間 : 39.2～60.8%] で、ORRは19.2% [11.2～30.0%]、PFS中央値は5.6カ月 [2.8～8.4カ月]、OS中央値は10.5カ月 [8.7～12.3カ月]、DoR中央値は9.9カ月 [6.2～13.6カ月]、DCRは74.4% [63.2～83.6%] であった。ORRは、pyrotinib投与を一次治療で受けた患者では30.4% (7/23例) であり、二次治療以降で投与を受けた患者における14.5% (8/55例) より高かった (PFSとOSにおいては有意な差が認められなかった)。

ORRは、*HER2*変異がExon20以外にある患者では25.0% [7.3～52.4%] (4/16例) であり、*HER2*変異がExon20にある患者の17.7% [9.2～29.5%] (11/62例) との間に有意な差はなかった。またORRは、ベースライン時に脳転移を有した患者では15.0% [3.2～37.9%] (3/20例) であり、脳転移を有しなかった患者の20.7% [11.2～33.4%] (12/58例) との間に有意な差は認めなかった。

TRAEの発現率 (全Grade/Grade 3以上, 以下同順) は91.0/20.5%で、主なものは下痢 (85.9/16.7%)、疲労 (57.7/1.3%)、貧血 (35.9/2.6%)、めまい (33.3/0%)、食欲減退、手足症候群、悪心 (それぞれ32.1/0%) であった。Grade 4以上のTRAEは報告されなかった。中止に至ったTRAEは78例中4例 (5.1%) で報告された (2例はGrade 3の下痢、1例はGrade 2の疲労、1例はGrade 2の食欲減退、悪心および嘔吐)。

2. BAY-2927088¹²⁾

Exon20挿入変異 (ex20ins) を含む*HER2*および*EGFR*遺伝子活性化変異を阻害する可

逆的TKIで⁶²⁾，1日2回経口投与する。

第I/II相多施設共同非盲検試験であるSOHO-01試験(NCT05099172)が進行中で，*HER2*遺伝子活性化変異を有する進行NSCLC患者(1種類以上の全身療法後に病勢進行を確認)44例にBAY-2927088を投与した結果が報告されている。追跡期間中央値は10.9カ月間で，ORRは72.1% [95%信頼区間：56.3～84.7%]，有効性の評価対象43例のうち1例で完全奏効が得られた。*HER2* YVMA挿入変異の有無別の検討もされており，ORRは，同変異を有する患者(30例)では90.0% [73.5～97.9%]，有しない患者(13例)では30.8% [9.1～61.4%]であった。また，脳転移を有する患者(8例)では，ORRは62.5% [24.5～91.5%]であった。DoR中央値は8.7カ月 [4.5カ月～N.E.]，PFS中央値は7.5カ月 [4.4～12.2カ月]であった。

TRAEの発現率(全Grade/Grade 3以上，以下同順)は95.5/40.9%で，主なものは下痢(86.4/25.0%)，発疹(43.2/0%)，爪周膜炎(25.0/0%)であった。Grade 4以上のTRAEは報告されなかった。中止に至ったTRAEは3例(6.8%)で報告された。

3. zongertinib¹³⁾

*HER2*のTKドメインに選択的に共有結合する*HER2*特異的TKIであり，野生型EGFRを回避することからEGFRに関連する有害事象が生じにくい機序を有する。1日1回経口投与する。

第I a/I b相試験であるBeamion LUNG-1試験(NCT04886804)が進行中である。第I a相では*HER2*異常を有する固形癌患者，第I b相は*HER2*遺伝子変異陽性進行/転移NSCLC患者を対象としている。第I b相のコホート1(既治療患者132例)について，2024年5月の中間解析の結果が報告され，カットオフ時点で治療期間中央値は7.6カ月間であり，主要評価項目であるORRは72.0%，DCRは95.5%であった(完全奏効：2.3%，部分奏効：

69.7%，安定：23.5%，進行：2.3%，N.E.：2.3%)。奏効例の63.2%は治療中であり，副次評価項目であるDoRおよびPFSは得られていなかったが，同年8月での解析(治療期間中央値8.5カ月間)⁶³⁾にて，6カ月DoR，PFS率はそれぞれ73% [95%信頼区間：56～84%]，69% [57～79%]と報告された。

TRAEの発現率(全Grade/Grade 3以上，以下同順)は95.5/18.2%であった¹³⁾。主なTRAEは下痢(55.3/1.5%)，発疹(26.5/0%)，ALT上昇(22.7/9.1%)，AST上昇(22.7/6.1%)であった。重篤なTRAEが10例(7.6%)で，中止に至ったTRAEは4例(3.0%)で報告された。

4. ELVN-002¹⁴⁾

*HER2*の選択的かつ不可逆的TKIで，経口投与する。非臨床のデータから，ELVN-002の*HER2*に対する選択性はEGFRの100倍を超えることが示唆されている。

*HER2*変異，増幅，*HER2*過剰発現のいずれかを有する固形癌患者(*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC患者を含む)を対象とした，第I a/I b相多施設共同非盲検用量漸増・用量拡大試験のELVN-002-001(NCT0565087)が進行中で，本剤の安全性などについて評価される予定である。

*HER2*遺伝子変異を有するNSCLCに対する治療のパラダイムシフト

*HER2*遺伝子変異を有するNSCLCに対しては，初回から分子標的薬を用いるエビデンスが不十分であり，既治療例に対する臨床試験の結果に基づいて，二次治療以降のT-DXdのみ推奨されている。また，*HER2*遺伝子変異を有するNSCLCは，免疫チェックポイント阻害薬の有効性が乏しい可能性や²⁷⁾²⁸⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾，脳転移の頻度が高く，予後不良である可能性も報告されていることから²⁶⁾，新たな治療薬の開発が望まれている。現在唯一の承認薬で

あるT-Dxdは、臨床試験において、二次治療以降の使用にもかかわらず、一次治療のPD-1/PD-L1阻害薬±プラチナ製剤併用療法に劣らない臨床効果を示しており、一次治療における有用性は、現在進行中の臨床試験で明らかになると思われる。

一方、HER2を標的とする複数のTKI (HER2-TKI) の臨床試験が現在進行中である(表1)。これらのHER2-TKIは、それぞれ異なる有効性と安全性の特徴を有する可能性がある^{11)~14)}。ORRはT-Dxdでは49.0%であるのに対し、BAY-2927088とzongertinibでは70%を超えており、さらに高い抗腫瘍効果が期待されている。しかしHER2-TKIのPFSやOSなどの成績は未成熟であり、生存期間における効果が長期に維持されるのか、今後の評価が必要である。安全性においても、投与中止に至ったTRAEの発現率はHER2-TKIでは3.0%(zongertinib)~6.8%(BAY-2927088)であったが、T-Dxdでは13.9%と報告されており、T-Dxdによる間質性肺疾患や肺臓炎に対して慎重な管理が必要となる。一般的に分子標的治療薬の毒性は細胞傷害性抗癌薬よりも低いとされているが¹⁰⁾、T-Dxdは細胞傷害性成分としてトポイソメラーゼⅠ阻害剤を含有することが安全性の結果の違いに影響している可能性があり、主なTRAEとして、HER2-TKIでは消化器毒性や皮膚毒性を認めるのに対し、T-Dxdでは消化器毒性に加え血液毒性も報告されている。さらに、T-Dxdが静脈内投与であるのに対してHER2-TKIは経口投与であり、投与方法の点でも利便性が異なる。

今後、HER2遺伝子変異を有するNSCLCに対するT-DxdとHER2-TKIの使い分けに関する議論が活発となり、さらに複数のHER2-TKIの使い分けに関する検討も必要となる。特に、今後の臨床試験の結果に基づいて、HER2遺伝子変異陽性NSCLCに対する一次治療としてどの薬剤を選択すべきか慎重に検討していく必要がある。

結 語

HER2を標的とするT-DxdやHER2-TKIなどの新薬の登場によって、HER2遺伝子変異陽性NSCLCの治療法の選択において、近い将来パラダイムシフトが生じると推察される。現在、HER2変異陽性NSCLCに対する様々な臨床試験が進行中であり、臨床試験の結果に注意が必要である。

<謝辞>

本論文のメディカルライティングはEMC株式会社 LESPEDEZA 事業部の鈴木恵美が支援した。

利益相反

著者は、医学雑誌編集者国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE)の勧告における著者資格の基準を満たしている。著者は本稿の作成に関連して報酬を受け取っていない。

著者には開示すべき利益相反関係にある企業として、iTeos Therapeutics, Inc., AccuraGen, Inc., アストラゼネカ株式会社, アッヴィ合同会社, Amgen, Inc., アムジェン株式会社, Amoy Diagnostics CO., Ltd., ArriVent Biopharma, Inc., AnHeart Therapeutics, Inc., Ignyta, Inc., エーザイ株式会社, MSD株式会社, 小野薬品工業株式会社, GUARDANT HEALTH AMEA, INC., ガーダントヘルスジャパン株式会社, 海和製薬株式会社, 株式会社医学生物学研究所, 株式会社メルス, 株式会社理研ジェネシス, 協和キリン株式会社, Craif, Inc., グラクソ・スミスクライン株式会社, サーマフィッシャーサイエンティフィック株式会社, シスメックス株式会社, Spectrum Pharmaceuticals, Inc., 住友ファーマ株式会社, Turning Point Therapeutics, Inc., 第一三共株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, 武田薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 日本化薬株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, ノバルティス ファーマ株式会社, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc., バイエル薬品

表1 *HER2*遺伝子変異陽性NSCLC患者を

薬剤	試験の概要
ADC T-DXd ⁵⁹⁾	第Ⅱ相試験 DESTINY-Lung02 ・対象： <i>HER2</i> 遺伝子変異陽性の既治療NSCLC患者102例 ・5.4mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注 ・追跡期間中央値：11.5カ月間
HER2-TKI （2025年5月時点で以下の薬剤はいずれも本邦未承認で、臨床試験が進行中）	
pyrotinib ¹¹⁾	第Ⅱ相多施設共同単群試験 ・対象：ⅢB～Ⅳ期の <i>HER2</i> 遺伝子変異陽性NSCLC患者78例 ・1日1回経口投与 ・追跡期間中央値：10.5カ月間
BAY-2927088 ¹²⁾	第Ⅰ/Ⅱ相多施設共同非盲検試験 SOHO-01 ・対象： <i>HER2</i> 遺伝子活性化変異を有する進行NSCLC患者（1種類以上の全身療法後に病勢進行を確認）44例 ・1日2回経口投与 ・追跡期間中央値：10.9カ月間
zongertinib ^{13) 63)}	第Ⅰa/Ⅰb相試験 Beamion LUNG-1の第Ⅰb相 ・対象： <i>HER2</i> 遺伝子変異陽性進行/転移NSCLC患者のうち既治療患者132例 ・1日1回経口投与 ・治療期間中央値：7.6カ月間（2024年5月）、8.5カ月間（同年8月）
ELVN-002 ¹⁴⁾	第Ⅰa/Ⅰb相多施設共同非盲検用量漸増・用量拡大試験 ELVN-002-001 ・対象： <i>HER2</i> 変異，増幅， <i>HER2</i> 過剰発現のいずれかを有する固形癌患者（ <i>HER2</i> 遺伝子変異陽性NSCLC患者を含む）

[]：95%信頼区間

ADC：抗体薬物複合体，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスferチロシンキナーゼ阻害薬，N.E.：推定不能，NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：奏効率，OS：全生存期間，TRAE：治療関連有害事象

対象とした，HER2を標的とする薬剤の臨床成績

有効性	安全性
・ 主要評価項目 盲検下独立効果判定機関での評価に基づく ORR：49.0% [39.0～59.1%] ・ DCR：93.1% [86.4～97.2%] ・ DoR 中央値：16.8 カ月 [6.4 カ月～N.E.] ・ PFS 中央値：9.9 カ月 [7.4 カ月～N.E.] ・ OS 中央値：19.5 カ月 [13.6 カ月～N.E.]	・ TRAE の発現率（全 Grade/Grade 3 以上，以下同順）：96.0/38.6% ・ 主な TRAE：悪心（67.3/4.0%），好中球減少症（42.6/18.8%），疲労（44.6%/7.9%），食欲減退（39.6/2.0%），貧血（36.6/10.9%），嘔吐（31.7/3.0%），便秘（36.6/1.0%），白血球減少症（28.7/5.0%），血小板減少症（27.7/5.9%），下痢（22.8/1.0%），脱毛症（21.8/0%），トランスアミナーゼ上昇（21.8/3.0%） ・ 死亡に至った TRAE：間質性肺疾患が 1 例（<1%） ・ 中止に至った TRAE：13.9%（主なものは間質性肺疾患 5.9%，肺臓炎 5.0%） ・ 治療に関連した間質性肺疾患の発現率：12.9/2.0%
・ 主要評価項目 6 カ月 PFS 率：49.5% [39.2～60.8%] ・ ORR：19.2% [11.2～30.0%] ➢ pyrotinib を一次治療で投与された患者：30.4% ➢ 二次治療以降で投与された患者：14.5% ➢ HER2 変異が Exon20 にある患者と Exon20 以外にある患者で有意差なし ➢ ベースライン時に脳転移を有した患者と有しなかった患者で有意差なし ・ PFS 中央値：5.6 カ月 [2.8～8.4 カ月] ・ OS 中央値：10.5 カ月 [8.7～12.3 カ月] ・ DoR 中央値：9.9 カ月 [6.2～13.6 カ月] ・ DCR：74.4% [63.2～83.6%]	・ TRAE の発現率（全 Grade/Grade 3 以上，以下同順）：91.0/20.5% ・ 主な TRAE：下痢（85.9/16.7%），疲労（57.7/1.3%），貧血（35.9/2.6%），めまい（33.3/0%），食欲減退，手足症候群，悪心（それぞれ 32.1/0%） ・ Grade 4 以上の TRAE：報告なし ・ 中止に至った TRAE：78 例中 4 例（5.1%）（2 例は Grade 3 の下痢，1 例は Grade 2 の疲労，1 例は Grade 2 の食欲減退，悪心および嘔吐）
・ ORR：72.1% [56.3～84.7%] ➢ HER2 YVMA 挿入変異を有する患者：90.0% [73.5～97.9%] ➢ 同変異を有しない患者：30.8% [9.1～61.4%] ➢ 脳転移を有する患者：62.5% [24.5～91.5%] ・ DoR 中央値：8.7 カ月 [4.5 カ月～N.E.] ・ PFS 中央値：7.5 カ月 [4.4～12.2 カ月]	・ TRAE の発現率（全 Grade/Grade 3 以上，以下同順）：95.5/40.9% ・ 主な TRAE：下痢（86.4/25.0%），発疹（43.2/0%），爪周囲炎（25.0/0%） ・ Grade 4 以上の TRAE：報告なし ・ 中止に至った TRAE：3 例（6.8%）
・ 主要評価項目 ORR：72.0% ・ DCR：95.5%（CR：2.3%，PR：69.7%，SD：23.5%，PD：2.3%，N.E.：2.3%） ・ 6 カ月 DoR 率[*]：73% [56～84%] ・ 6 カ月 PFS 率[*]：69% [57～79%] [*]：2024 年 8 月の解析時	・ TRAE の発現率（全 Grade/Grade 3 以上，以下同順）：95.5/18.2% ・ 主な TRAE：下痢（55.3/1.5%），発疹（26.5/0%），ALT 上昇（22.7/9.1%），AST 上昇（22.7/6.1%） ・ 重篤な TRAE：10 例（7.6%） ・ 中止に至った TRAE：4 例（3.0%）
（未公表）	（未公表）

フェラーゼ，CR：完全奏効，DCR：病勢コントロール率，DoR：奏効期間，HER2-TKI：HER2を標的とする PD：進行，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効，SD：安定，T-DXd：トラスツズマブ デルクステカン，

株式会社, BillionToOne, Inc., Pharma Mar, S.A., ファイザー株式会社, Blueprint Medicines Corporation, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社, Boehringer Ingelheim Taiwan, メルクバイオファーマ株式会社, ヤンセンファーマ株式会社, Lunit, Inc., Loxo Oncology, Inc.がある。

Boehringer Ingelheim International GmbHは、自社の製剤に関連する医学的および科学的な正確性ならびに知的財産権の観点から、本稿を確認する機会を与えられた。

本論文の作成および投稿に関する費用は日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社が負担した。

文 献

- 1) Wang M, Herbst RS, Boshoff C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2021 ; **27** : 1345-1356.
- 2) 後藤功一, 松本慎吾, 泉 大樹. 進行非小細胞肺癌における個別化医療の確立を目指した遺伝子検査の進歩. 日本内科学会雑誌 2023 ; **112** : 945-954.
- 3) Zhao J, Xia Y. Targeting HER2 Alterations in Non-Small-Cell Lung Cancer : A Comprehensive Review. *JCO Precis Oncol*. 2020 ; **4** : 411-425.
- 4) Yu X, Ji X, Su C. HER2-Altered Non-Small Cell Lung Cancer : Biology, Clinicopathologic Features, and Emerging Therapies. *Front Oncol*. 2022 ; **12** : 860313.
- 5) 須田健一, 畑中 豊. 4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常. 4-8. HER2. In : 日本肺癌学会バイオマーカー委員会編, 肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き. 東京, 日本肺癌学会 ; 2024.
- 6) Mishra R, Hanker AB, Garrett JT. Genomic alterations of ERBB receptors in cancer : clinical implications. *Oncotarget*. 2017 ; **8** : 114371-114392.
- 7) Bai X, Sun P, Wang X, et al. Structure and dynamics of the EGFR/HER2 heterodimer. *Cell Discov*. 2023 ; **9** : 18.
- 8) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021 ; **2** : 127-137.
- 9) Lemmon MA, Schlessinger J, Ferguson KM. The EGFR family : not so prototypical receptor tyrosine kinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 ; **6** : a020768.
- 10) 第1部. 肺癌診療ガイドライン, II. 非小細胞肺癌 (NSCLC), 7 IV期非小細胞肺癌. In : 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む—2024年版 (WEB版). 金原出版 ; 2024.
<https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/1/2/240102070100.html> (2025年4月3日閲覧)
- 11) Song Z, Li Y, Chen S, et al. Efficacy and safety of pyrotinib in advanced lung adenocarcinoma with HER2 mutations : a multicenter, single-arm, phase II trial. *BMC Med*. 2022 ; **20** : 42.
- 12) Le X, Girard N, Jänne PA, et al. Safety and Efficacy of BAY 2927088 In Patients with HER2-Mutant NSCLC : Expansion Cohort from the Phase I/II SOHO-01 Study. *J Thorac Oncol*. 2024 ; **19** : S4.
- 13) Ruiter G, Tu HY, Ahn MJ, et al. Primary Phase Ib Analysis of Beamion LUNG-1 : Zongertinib (BI 1810631) in Patients with HER2 Mutation-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2024 ; **19** : S4-5.
- 14) Bowyer S, Spira A, Patil T, et al. Trials in Progress : Phase 1a/b study of ELVN-002, in Solid Tumors with HER2 Mutations, Amplification or Overexpression. *J Thorac Oncol*. 2023 ; **18** : S342-343.
- 15) 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** : 209-249.

- 16) 国立がん研究センター. がん情報サービス.
<https://ganjoho.jp/public/index.html> (2025
年4月21日閲覧)
- 17) International Agency for Research on Cancer,
World Health Organization. Rates of trachea,
bronchus and lung cancer.
<https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> (Accessed
March 2024)
- 18) American Cancer Society. Cancer Facts &
Figures 2024.
[https://www.cancer.org/content/dam/
cancer-org/research/cancer-facts-and-
statistics/annual-cancer-facts-and-figures/
2024/2024-cancer-facts-and-figures-acf.pdf](https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-acf.pdf)
(Accessed April 2025)
- 19) Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, et
al. Pan-Cancer Landscape and Analysis of
ERBB2 Mutations Identifies Pozitotinib as a
Clinically Active Inhibitor and Enhancer of
T-DM1 Activity. *Cancer Cell*. 2019 ; **36** : 444-
457.e7.
- 20) 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** : 1997-
2003.
- 21) Li BT, Ross DS, Aisner DL, et al. HER2
Amplification and HER2 Mutation Are
Distinct Molecular Targets in Lung Cancers.
J Thorac Oncol. 2016 ; **11** : 414-419.
- 22) Oh DY, Bang YJ. HER2-Targeted Therapies—
A Role Beyond Breast Cancer. *Nat Rev Clin
Oncol*. 2020 ; **17** : 33-48.
- 23) Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, et al.
HER2 Status in Lung Adenocarcinoma : A
Comparison of Immunohistochemistry,
Fluorescence in Situ Hybridization (FISH),
Dual-ISH, and Gene Mutations. *Lung Cancer*.
2014 ; **85** : 373-378.
- 24) Kuyama S, Hotta K, Tabata M, et al. Impact
of HER2 Gene and Protein Status on the
Treatment Outcome of Cisplatin-Based
Chemoradiotherapy For Locally Advanced
Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*.
2008 ; **3** : 477-482.
- 25) Le X, Baik CS, Nagasaka M, et al.
Epidemiological and genomic features of
patients (pts) with advanced/metastatic (a/
m) non-small cell lung cancer (NSCLC) with
HER2/ERBB2 mutations within and outside
the tyrosine kinase domain (TKD). *Ann Oncol*.
2024 ; **35** : S826.
- 26) Offin M, Feldman D, Ni A, et al. Frequency
and outcomes of brain metastases in patients
with HER2-mutant lung cancers. *Cancer*.
2019 ; **125** : 4380-4387.
- 27) Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy
and safety of Anti-PD-1 immunotherapy in
patients with advanced NSCLC with BRAF,
HER2, or MET mutations or RET translocation :
GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol*. 2020 ; **15** : 628-
636.
- 28) Mazieres 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** : 1321-1328.
- 29) Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. 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*. 2012 ; **17** : 863-
870.
- 30) Wu YL, Hirsh V, Sequist LV, et al. Does EGFR
mutation type influence patient-reported
outcomes in patients with advanced EGFR
mutation-positive non-small-cell lung cancer?
Analysis of two large, phase III studies
comparing afatinib with chemotherapy (LUX-
Lung 3 and LUX-Lung 6). *Patient*. 2018 ; **11** :

- 131-141.
- 31) Sato Y, Miura S, Misumi T, et al. Survival outcomes and subgroup analyses derived from a phase III randomized trial comparing afatinib to chemotherapy in treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation (ACHILLES/TORG1834). *J Clin Oncol.* 2024 ; **42** : 8588.
- 32) Miura S, Tanaka H, Misumi T, et al. 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.* 2025 ; **43** : 2049-2058.
- 33) 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.
- 34) 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.* 2017 ; **389** : 917-929.
- 35) Wu YL, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in east Asian patients with alk-positive advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018 ; **13** : 1539-1548.
- 36) Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in *RET* fusion-positive NSCLC. *N Engl J Med.* 2023 ; **389** : 1839-1850.
- 37) de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS^{G12C} mutation : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 ; **401** : 733-746.
- 38) 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.
- 39) Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019 ; **30** : 1121-1126.
- 40) Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018 ; **36** : 1405-1411.
- 41) Wu YL, Lu S, Yang JC, et al. Final Overall survival, safety, and quality of life results from a phase 2 study of crizotinib in east Asian patients with ROS1-positive advanced NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2022 ; **3** : 100406.
- 42) Michels S, Massutí B, Schildhaus HU, et al. Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS) : a European phase II clinical trial. *J Thorac Oncol.* 2019 ; **14** : 1266-1276.
- 43) Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in *MET*-deregulated or *ROS1*-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS) : a phase II , prospective, multicenter, two-arms trial. *Clin Cancer Res.* 2019 ; **25** : 7312-7319.
- 44) Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC : results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol.* 2019 ; **30** : 1985-1991.
- 45) Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer : integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 ; **21** : 261-270.
- 46) Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et

- al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021 ; **39** : 1253-1263.
- 47) Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in *ROS1* fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2024 ; **390** : 118-131.
- 48) 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.* 2016 ; **17** : 984-993.
- 49) 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.* 2017 ; **18** : 1307-1316.
- 50) Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC : updated 5-year survival rates and genomic analysis. *J Thorac Oncol.* 2022 ; **17** : 103-115.
- 51) 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.
- 52) Yu Y, Zhou J, Li X, et al. Gumarontinib in patients with non-small-cell lung cancer harbouring *MET* exon 14 skipping mutations : a multicentre, single-arm, open-label, phase 1b/2 trial. *EClinicalMedicine.* 2023 ; **59** : 101952.
- 53) Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib : combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017 ; **7** : 400-409.
- 54) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours : integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 ; **21** : 271-282.
- 55) Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2022 ; **28** : 1302-1312.
- 56) Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours : a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 ; **21** : 531-540.
- 57) Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive lung cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022 ; **6** : e2100418.
- 58) Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in *HER2*-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2022 ; **386** : 241-251.
- 59) Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with *HER2*-mutant metastatic non-small-cell lung cancer : primary results from the randomized, phase II DESTINY-lung02 trial. *J Clin Oncol.* 2023 ; **41** : 4852-4863.
- 60) 第一三共株式会社. エンハーツ®点滴静注用 100mg 添付文書, 2025年3月改訂 (第11版).
- 61) Wang Y, Jiang T, Qin Z, et al. *HER2* exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann Oncol.* 2019 ; **30** : 447-455.

- 62) Loong HHF, Daniele G, Yang TY, et al. 1320MO Early evidence of efficacy in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) with HER2 exon20 insertion (ex20ins) mutations treated in a phase I study with BAY 2927088. *Ann Oncol.* 2023 ; **34** : S761-762.
- 63) Yamamoto N, Tu H, Ahn MJ, et al. LBA5 Zongertinib in patients with HER2-mutant NSCLC : Updated analysis of beamion LUNG-1. *Ann Oncol.* 2024 ; **35** : S1623-1624.
- 64) Marchal M, Leroy V, Behal H, et al. Histomolecular Factors of Response to Combined Chemotherapy and Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancers. *Target Oncol.* 2023 ; **18** : 927-939.
- 65) Li J, Xie M, Zhao R, et al. Anti-angiogenic therapy or immunotherapy? A real-world study of patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR/HER2 exon 20 insertion mutations. *Front Oncol.* 2024 ; **14** : 1357231.

Epidemiology and Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with *HER2* Mutations

Koichi Goto

Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East

6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa-shi, Chiba 277-8577, Japan

E-mail : kgoto@east.ncc.go.jp

Abstract

Major advances have been made in drug therapies for non-small cell lung cancer (NSCLC), and the identification of driver genes and the scope of precision medicine with molecular-targeted drugs have expanded. For *HER2*-mutant NSCLC, however, there is no evidence for the use of molecular-targeted drug as first-line therapy, and the *HER2*-targeted antibody-drug conjugate (ADC) trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) is currently only recommended for use as second-line or subsequent therapy. Despite its use as second-line or subsequent therapy, T-Dxd demonstrated clinical efficacy comparable to that of first-line programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor ± platinum combination therapy, and clinical studies are currently investigating the usefulness of T-Dxd as first-line therapy. Clinical studies of multiple *HER2*-targeted tyrosine kinase inhibitors (*HER2*-TKIs) are also underway, and some *HER2*-TKIs potentially have an antitumor effect exceeding that of T-Dxd. Therefore, the results of ongoing clinical studies should be carefully considered when selecting which drug to use as the first-line therapy for *HER2*-mutant NSCLC.

(受理日 : 2025年6月26日)