Springer Medizin

© Springer-Verlag 2017

SpringerMedizin.at/memo_inoncology

02/17

メモ – イン・オンコロジー 特別号

2017年ASCO学会報告書

世界肺癌学会のダイジェスト

2017年6月2日～6日、シカゴ、2017年ASCO学会からの報告書

著作権利者情報/出版者

メディア所有者および出版者：Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria.**電話番号：**+43(0)1/330 24 15-0, **ファックス番号：** +43(0)1/330 24 26-260,
インターネット：www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at.**Copyright:** © 2017 Springer-Verlag GmbH Austria.Springer MedizinはSpringer Natureグループです。
マネージング・ディレクター：Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer.**医療ライター：**Dr. Judith Moser.**共同出版：**Elise Haidenthaller.**レイアウト：**Katharina Bruckner.
出版地：ウィーン**製作地：**フルダ**印刷：**Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
「memo, magazine of european medical oncology」の編集者は、この補足については一切責任を負いません。

出版社は、ここに提供された情報の正確性、完全性、有用性、表現された意見についての法的な責任および義務を負いません。
出版社、その代理人、および従業員は、このレポートから入手した情報の所持、出版、使用、または信頼に直接的または間接的に生じた損失または損害については一切の責任を負いません。黙示的保証を明示せずに誠意を持って提供されます。

特定の商用製品またはサービスへの言及が、出版社による支持および推奨を意味するものではありません。すべての記事は、査読され、商業的影響から保護されています。
本号は、米国、英国、オーストラリア、カナダ以外の医療従事者のみを対象としています。

目次

3 序文

3 EGFR標的化治療：アジュバントから耐性出現環境までを見抜く力

6 ALK*陽性疾患のケア*の新基準

8 進行部位としての中枢神経系に起因する危険を低下させること

11 EGFR変異性疾患の診断：*重大な*臨床的含みのあるバイオマーカー

13 HER2*陽性環境時に定着する*標的化薬剤の確立

15 免疫チェックポイント阻害剤の最適使用のさらなる定義

18 適合した標的療法を確認するためのctDNA NGSの現実的利用

© Imel900 / Fotolia

19 インタビュー：中国における肺癌：ハードルと進歩

19 中皮腫における抗血管新生および免疫療法の取り組み

22 KRAS-変異肺癌の*プロファイル*のさらなる向上

編集委員会：

Alex A. Adjei, MD, PhD, FACP, Roswell Park, Cancer Institute, New York, USA
Maria Rosario Garcia Campelo, MD, Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña, Spain
Federico Cappuzzo, MD, Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italy
Wolfgang Hilbe, MD, Departement of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna, Austria
Maximilian Hochmair, MD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna, Austria
Massimo Di Maio, MD, National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli, Italy
Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italy
Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada
Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa, Israel
Robert Pirker, MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany
Matthias Scheer, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany
Riyaz Shah, PhD, FRCP, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone, UK
Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN, USA
Masahiro Tsuboi, MD, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan
Gustavo Werutsky, MD, Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brazil
Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou, PR China

本号の閲読委員会：
Martin Filipits, MD; Maximilian Hochmair, MD; Anna Nowak, PhD; Egbert Smit, MD, PhD; Johan Vansteenkiste, MD, PhD; Yi-Long Wu, MD.

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheimが無制限の補助金で支援

 © Springer-Verlag

序文

親愛なる皆さん、

イリノイ州シカゴで2017年6月2日～6日まで開催された2017年ASCO会議では、胸部腫瘍学上の観点から、大きなハイライトはありませんでしたが、さまざまな興味深いニュースが提供されました。免疫療法と中皮腫に加え、さまざまな標的手法を取り上げるメモ-イン・オンコロジーの本号では、厳選された発表やポスターの概要が記載されています。

悪性胸膜中皮腫は一般的に予後不良で治療困難です。これらの患者の管理は治療選択肢の不足によって以前は限定的でしたが、最近、注目に値する進展がありました。血管キナーゼ阻害剤であるニンテダニブおよび免疫チェックポイント阻害剤を含む新薬が中皮腫患者で試験されました。更なる試験が必要ですが、有望な結果が得られており、検証的臨床試験が進行中です。

免疫治療は肺癌治療の新たな標準です。これは、ASCO 2017で発表された治験の最新情報により裏付けされており、その多くが長期間にわたる永続的な治療便益を明らかにしています。さらに、チェックポイント阻害剤は、術前補助療法および進行後の状況などのアンメットニーズ領域で評価されています。もう一つの重要なトピックは、さまざまな方向から取り組まれている、免疫治療に対する反応と耐性の決定因子の同定です。もちろん、ここではゲノムマーカーが重要な役割を担っていますが、腫瘍量の力学などの他のパラメータにも重要な役割があります。

EGFR標的療法の分野では、概して、チロシンキナーゼ阻害剤に最初の反応を制限する後天性耐性の克服に向かって、研究はさらに前進しています。臨床検査は、個別の療法に対する耐性の分子機序を解明するものです。*EGFR*変異肺癌に罹患した早期患者の治療はまだ試験中です。第一世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の補助使用が将来検討される可能性があり、ファーストラインの薬剤群にもう一つの薬剤が追加することで補強されると思われます。

肺腫瘍が*EML4-ALK*再構成を示す患者に対して新たな治療標準が定義された一方、HER2を標的化する治療が現在臨床研究の対象になっています。特に注目すべき問題は、中枢神経系への転移性疾患ですが、それは肺癌患者の管理において大きな課題を提起しています。血液脳関門を透過することができる薬剤は優れた効果を発揮しており、予防的頭蓋照射の役割の定義をする試みが続けられています。この適応において、現代の治療選択肢の更なる評価が不可欠です。

© 著者所有

Anna Nowak、小児血液専門医、薬学博士
西オーストラリア、パース、西オーストラリア大学、医学部アスベスト関連疾患センターサーチャールズ・ガードナー病院、腫瘍内科部、オーストラリア、西オーストラリア、パース

EGFR標的化治療：アジュバントから耐性出現環境までを見抜く力

完全切除後のゲフィチニブ

非小細胞肺癌（NSCLC）患者の約20%～25%は、治癒を意図した外科的切除の対象である[1]。現在まで、シスプラチンベースの化学療法は、ステージII～IIIAの完全切除NSCLC患者の補助療法のケアの標準である。第一世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）ゲフィチニブは、進行した*EGFR*変異NSCLC患者における標準的ファーストライン治療として使われている。ゲフィチニブは、第III相ADJUVANT（補助療法）試験の補助療法戦略として有望な結果を示した。ADJUVANTは、完全切除されたステージII～IIIA（N1/N2）の*EGFR*変異NSCLC患者においてゲフィチニブをビノレルビンとシスプラチンとの併用と比較する最初の前向きランダム化試験であった[2]。全体で、患者220名を24か月間のゲフィチニブ250 mg/日投与または最長4サイクルまでの3週毎のビノレルビンとシスプラチンの併用投与のいずれかにランダム化した。

無病生存期間（DFS）であった主要評価項目については、ゲフィチニブは化学療法レジメンに対する有意な優位性を示した（28.7か月対18.0か月、ハザード比0.60、p=0.005）。3年間のDFS率は34%*対*27%であり、サブグループの全てはTKI治療を支持した。有害事象（AE）プロファイルは過去に報告されたものと調和し、ADJUVANT試験中に間質性肺疾患は生じなかった。ゲフィチニブ治療を受けた多くの割合の患者が、本試験中に健康関連の生活の質において臨床的に関連した改善を経験した。著者は、補助療法のゲフィチニブが補助療法の設定で好ましい取り組みと

© Springer-Verlag

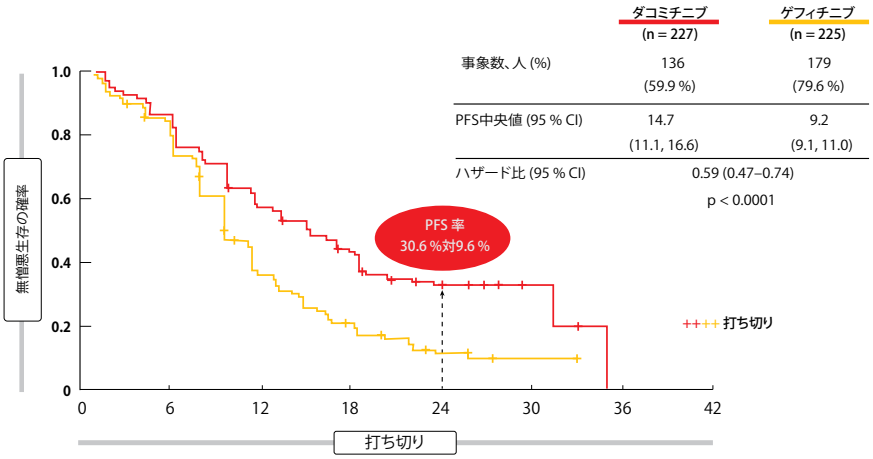


図1：ダコミチニブ*対*ゲフィチニブ：盲検化第三者見直しに従ったPFS

なり得て、ゲフィチニブの2年の治療期間は合理的かつ安全と思われる、と結論づけた。全生存率（OS）については、結果はまだ時期尚早である。

代替えファーストライン薬剤：ダコミチニブ

これと同時に、ゲフィチニブは第二世代の不可逆的なErbBファミリー阻害剤であるダコミチニブによりファーストライン薬剤として取って代わられる可能性がある。第III相ランダム化非盲検ARCHER 1050治験は、進行したNSCLCと*EGFR*活性化突然変異を有する未治療患者452名においてダコミチニブ45 mg/日とゲフィチニブ250 mg/日を比較した[3]。7か国の71施設が本試験に参加した。両群の大部分の患者はアジア系であった。

盲検化第三者見直し従った無増悪生存期間（PFS）の主要評価項目については、ダコミチニブは有意にゲフィチニブを上回った（14.7か月対9.2か月、ハザード比0.59、p<0.0001、**図1**）。これらの曲線は約6か月の治療の後にのみ分離し始め、その後曲線は観察期間全体を通じて分離状態を維持し続けた。24か月時点でPFS率は30.6%*対*9.6%であった。非アジア人を除いて、サブグループの全てに明らかなダコミチニブ関連の便益が観察されたが、それは検体数が少ないことが原因の1つである可能性があった。探索的分析では、治療に反応した非アジア人（n=72）がアジア人に比べて実際に成績が悪かったか否かの質問について言及した。ここではPFS曲線は、0.547のハザード比を有して全母集団の場合と同一の形状を示した。

より良好なダコミチニブ群の反応

客観的な奏効率（ORR）は試験群間で差はなかったが、奏効期間はダコミチニブ投与への奏効者の方が有意に長かった（14.8か月対8.3か月、p<0.0001）。この違いは、試験群の反応がより良好であったことによって説明可能である。

AEに関しては、ダコミチニブ治療では下痢、爪囲炎、発疹および口内炎がより高い割合で生じたが、グレード3の事象はゲフィニチブ群よりもほんの少し多いことにとどまった。一方、ゲフィチニブでは明らかに高い割合でグレード3の事象をともない（8.5%対0.9%）、アラニントランスアミナーゼ（ALT）上昇が生じる傾向があった。AEによる治療中止は、ダコミチニブおよびゲフィチニブでそれぞれ、9.7%*対*6.7%であり、用量調整率は66.1%*対*8.0%であった。ゲフィチニブでは1回の減量が許容されるにとどまった一方、ダコミチニブの用量調整は2回の用量レベルで可能であった。

EORTC-QLQ-C30およびLC13による患者報告の結果が二次評価項目であった。ここでは、2つの薬剤は重大な疾患関連症状において同等の改善をもたらした。著者は、ダコミチニブが進行した*EGFR*突然変異NSCLCのファーストライン治療のための新規治療オプションとして考慮されるべきであると結論づけた。

抗MET治療による後天性耐性の遅化

概して第一世代のEGFR TKIで治療される患者は、10～14か月以内に耐性が生じる[4、5]。*EGFR*変異NSCLCでは受容体チロシンキナーゼMETは症例の約25%から75%までに発現し、EGFR阻害に対する後天性耐性の機序を示す。二価MET抗体であるエミベツズマブは、エミベツズマブをファーストラインのエルロチニブに追加して評価した第II相試験で検討されたが、その目的は*EGFR*変異の転移性NSCLC患者においてエルロチニブへの後天性耐性を遅延させることであった[6]。8週目のエルロチニブ投与後に疾病の制御が明らかになった患者のみをエミベツズマブとエルロチニブの併用（n=71）またはエルロチニブ（n=70）単独のいずかにランダムに割り付けた。

本試験の主要評価項目に関して、ITT解析（intention-to-treat）母集団におけるPFSの違いはなかった（それぞれ併用とエルロチニブ単独では9.3か月対9.5か月）。奏効率およびOSにはいずれも差はなかった。しかしながら探索的METバイオマーカー分析では、MET発現が最大であった患者のサブグループで臨床的に有意義なPFSの組合せ投与時の便益が明らかになった（MET 3+染色で90%以上の細胞）。ここでは、PFSの中央値はエルロチニブ＋エミベツズマブとエルロチニブとではそれぞれ20.7か月*対*5.4か月であった（ハザード比0.39）。

この群のOS結果の中央値は時期尚早ながらも、好ましい傾向を示唆した（OS未到着対20.6か月、ハザード比0.32）。これは、ベースライン時特性または分子異常のアンバランスによっては説明されなかった。AEは両治療群において同程度の頻度で発生した。

T790M陽性腫瘍の力学

エクソン20における二次*EGFR* T790M変異は、後天的に獲得したTKI耐性の50%強を占める[7]。更にこの重要なサブセットの特徴を示す目的で、GautらはTKIと化学療法を用いた治療への反応に関してT790M突然変異患者を検討した[8]。患者のコホートは、第三世代EGFR TKIであるロシレチニブを評価

© Springer-Verlag

したTIGER-2臨床試験およびTIGER-X臨床試験に組み入れられたもののスクリーニングに漏れた患者から得た。これらの患者には、ごく最近のEGFR標的療法に対する疾患進行後にT790M突然変異のエビデンスがあった。治療時点でステージIV疾患に罹患していた患者群(n=97)では、患者69名はT790M陽性、患者28名はT790M陰性であった。

本試験では、T790Mを発現した腫瘍がそれらのT790M陰性腫瘍と比較して無痛性疾患化が多いことを確認した。両方のファーストラインTKI療法については、PFSはT790M陽性群(12.0か月対9.0か月、p=0.021、**表**)および最初の化学療法(5.0か月対4.0か月、p=0.025)において優れていた。TKI再投薬では、その分析で統計学的に有意なPFSの差は示されなかった。TKI再投薬および化学療法の設定では、T790M陽性コホート中により高いORRに向かう傾向があったにもかかわらず、2群間に有意な程度の奏効率の差はなかった。

成功戦略としてのアファチニブ+ベバシズマブ

第二世代の不可逆的に阻害可能なEGFR TKIアファチニブが単独療法として使われたとき、エルロチニブまたはゲフィチニブによって進行した患者では適度の活性が存在するにとどまった[9]。一方、ASCO会議で提示されたデータは、アファチニブとVEGF抗体ベバシズマブの組合せがEGFR TKIに後天性耐性を得た後に臨床的有効性と安全性を示すことを提示した[10]。前向きの、第II相ABC多施設単一群試験はEGFR TKIに対する後天性耐性獲得後の*EGFR*変異NSCLCにおいて、アファチニブ30 mg/日に加えてベバシズマブ15 mg/kg、週3回の臨床的有効性および安全性を評価した。

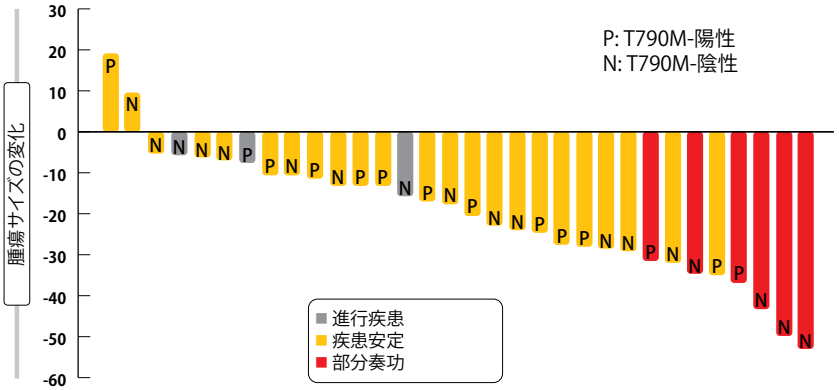


図2:アファチニブ+ベバシズマブに対する反応

患者32名が分析されたが、その内6名(18.8%)は部分寛解を成し遂げた(**図2**)。疾患の安定は71.9%で成し遂げられた、90.7%の疾病制御率(DCR)がもたらされた。T790M陽性およびT790M陰性の状態であった患者は治療が奏効した。PFSの中央値は6.3か月、OSの中央値には解析時に達していなかった。PFSはT790M陽性疾患およびT790M陰性疾患に罹患した患者全体で差がなかった(6.3か月対7.1か月、それぞれp=0.7910)。これは、19欠失を発現している腫瘍とL858R突然変異を発現している腫瘍との間にも当てはまった(6.3か月対5.1か月、p=0.7777)。われわれ著者は、アファチニブさらにベバシズマブがT790M陰性腫瘍患者におけるサルベージ・オプションとして用いられる可能性に注目した。

オシメルチニブ対ドセタキセル+ベバシズマブ

過去にEGFR TKI療法に対してT790M陽性耐性を示した患者は第三世代のCNS-活性化、EGFR TKIオシメルチニブによる治療が適用可能であるが、オシメルチニブは不可逆的に*EGFR*活性化突然変異とT790M抵抗突然変異の双方を阻害する。第III相ランダム化非盲検試験では、腫瘍が*EGFR* T790M突然変異を来したNSCLC患者147名におけるサードライン治療として、ドセタキセル+ベバシズマブに比べてオシメルチニブの優位性が明らかになった。試験結果のほぼ全てはEGFR TKIを支持した[11]。オシメルチニブ治療を受けた群の結果は、PFS(10.2か月対2.3か月、ハザード比0.23、p<0.0001)、ORR(61.6%対8.3%)および臨床的な利益率(CBR87.6%対43.0%)に関してより良好であった。グレード3または4の毒性は、ドセタキセル+ベバシズマブに比べてオシメルチニブでの発生頻度が大幅に低かった。OSの中央値にはいずれの群も達しなかった。T790M突然変異に加えて腫瘍に存在した*EGFR*突然変異サブタイプによる分析では、PFSとOSの双方がエクソン19欠失およびL858R突然変異を来した患者で同等であることが判明した。

ASTRIS:オシメルチニブに関する実際のデータ

多施設非盲検単一群のASTRIS試験が現在までオシメルチニブ最大の現実の治療試験である。オシメルチニブ80 mg/日はT790M陽性の進行NSCLCに罹患した全世界の患者で現在評価されているが、その患者らは過去にEGFR TKIを投与されていた。2週間以内に副腎皮質ステロイドの増量を必要とせず、無症候性かつ中枢神経系転移が安定していた患者が組み入れられた。

2016年11月の中間解析時点で、患者1,217名がオシメルチニブを少なくとも1回服用していた[12]。大多数の患者

表
T790M突然変異ステータスに基づくTKI療法と化学療法を用いたPFS

治療	PFS(月数)		ハザード比	p値
	T790M-陽性患者	T790M-陰性患者		
ファーストラインTKI	12.0	9.0	1.75	0.021
TKI再投与	4.0	3.0	0.97	0.94
化学療法	5.0	4.0	1.95	0.025

© Springer-Verlag

では、T790Mはもう1つの*EGFR*突然変異を来していた。その大部分はエクソン19欠失、L858R突然変異およびエクソン20挿入であった。治験責任医師が評価した奏効率は、奏効が評価可能であった患者では64%であった。29%は疾患の安定化を成し遂げた。OS、PFSおよび治療中止までの時間に関するデータは時期尚早であった。治験責任医師は、オシメルチニブの臨床的活性が臨床試験プログラムで観察されたものに似ていると要約した。新たな安全性のメッセージはなかった。安全性の予備的所見によれば、患者の4%はオシメルチニブの中止をもたらすAEを来し、2%は致死的なAEを来した。間質性肺疾患/肺炎様のイベントは2%に報告され、QTc延長は1%に報告された。2回目のASTRISのあらかじめ定義された中間解析は2017年後半に予定されており、これは患者2,900名超を組み入れる予定である。■

参考文献

1 Arriagada R et al., Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010; 385: 1267-1277

2 Wu YL et al., Gefitinib (G) versus vinorelbine+cisplatin (VP) as adjuvant treatment in stage II-IIIA (N1-N2) non-small-cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-activating mutation (ADJUVANT): a randomized, Phase III trial (CTONG 1104). ASCO 2017, abstract 8500

3 Mok TS et al., Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. ASCO 2017, abstract LBA9007

4 Inoue A et al., Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. J Clin Oncol 2006; 24: 3340-3346

5 Rosell R et al., Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 2009; 361: 958-967

6 Scagliotti G et al., A randomized, controlled, open-label, phase 2 study of erlotinib with or without MET antibody emibetuzumab as first line treatment for EGFR-mutant NSCLC patients who have disease control after an 8-week lead-in treatment with erlotinib. ASCO 2017, abstract 9019

7 Kuiper JL et al., Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC patients. Lung Cancer 2014; 85(1): 19-24

8 Gaut D et al., Clinical implications of the T790M mutation in disease characteristics and treatment response in patients with EGFR-mutated NSCLC. ASCO 2017, abstract 9031

9 Katakami N et al., LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. J Clin Oncol 2013; 31(27): 3335-3341

10 Hata A et al., Afatinib (Afa) plus bevacizumab (Bev) combination after acquired resistance (AR) to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): multicenter single arm phase II trial (ABC-study). ASCO 2017, abstract 9034

11 Nie K et al., Osimertinib compared to docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small cell lung cancer. ASCO 2017, abstract 9017

12 de Marinis F et al., ASTRIS, a real world treatment study of osimertinib in patients with EGFR T790M positive non-small cell lung cancer. ASCO 2017, abstract 9036

ALK-陽性疾患のケアの新基準

第一世代のALK阻害剤であるクリゾチニブは、新たに診断され、進行した*ALK*陽性NSCLCに罹患した患者のための現在の標準オプションである。しかしながら、再発の頻度が最も高く、課題の多い部位のうちの1つである中枢神経系（CNS）では、クリゾチニブ治療を受けた患者は常に再発している。第二世代のALK阻害剤アレクチニブは、クリゾチニブよりも強力で［1、2］、クリゾチニブ耐性NSCLCで臨床活性を示す［3-6］。特に、試験データは有意の中枢神経系活性をこれまでに示した。アレクチニブはクリゾチニブを用いた事前治療を受けた*ALK*-陽性NSCLC患者に対する標準的治療になったが、それをファーストラインのオプションとして確立するための研究努力が進行中である。

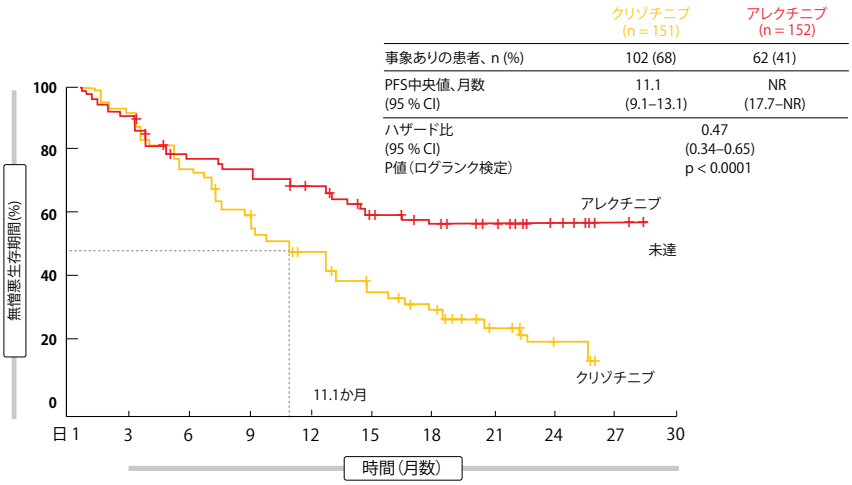


図1：ALEX治験の主要評価項目：アレクチニブおよびクリゾチニブのPFS

ALEXにおけるアレクチニブの優位性

ALEX試験は、進行したか転移性の*ALK*陽性NSCLCに罹患した未治療の患者においてアレクチニブ600 mg1日2回をクリゾチニブ250 mg1日2回に対して評価した［7］。ALEXは、ファーストライン設定で次世代のALK TKIを第一世代のALK TKIと比較するための最初の全世界的な第III相ランダム化試験であった。全体で患者303名が、29か国の98施設全体で1:1に無作為に割り付けされた。無症候性であるか、治療を受けたか、未治療の脳転移がある患者も組み入れられた。それぞれの群の各患者の約40%はCNS転移を来たしていたが、患者の60%ではそれが未治療であった。治験責任医師が評価したPFSは主要評価項目と定義された。

本試験はその主な目的に適合した。解析時点でクリゾチニブ治療群ではPFSの中央値に達しなかった一方、アレクチニブ治療群では11.1か月であった（**図1**）。これは、53%のリスク低下に

© Springer-Verlag

解釈された（ハザード比0.47、p<0.0001）。二次評価項目であった第三者見直し委員会によるPFSは、アレクチニブの方が有意に長かった（25.7か月対10.4か月、ハザード比0.50、p<0.0001）。客観的な反応は統計的有意性に達しなかったにもかかわらず（p=0.09）、それぞれの群の83%対76%で生じた。しかしながら、奏効期間はアレクチニブ群の方が有意に長かった（時期尚早対11.1か月、ハザード比0.36）。OSの中央値にはいずれの群も達しなかった。

アレクチニブはクリゾチニブよりもAEプロファイルが良好であり、嘔気、下痢、嘔吐、末梢性浮腫、味覚不全、トランスアミナーゼ上昇および視覚障害の発生率は低かった。アレクチニブのAEプロファイルには、ビリルビン値、筋肉痛、貧血症および体重の増加があった。減量および治療中止は試験群の方が頻度が低く、治療期間はアレクチニブの方がクリゾチニブよりも長かった。

頭蓋内活性に関する所見

サブグループのほぼ全ては、アレクチニブの方がクリゾチニブからよりも大きなPFSの便益を引き出した。これは、脳転移の有無を問わず、患者が新たなALK TKIでより良好な結果を有することを意味する。ベースライン時にCNS転移を来した患者では、PFS中央値に達しなかった患者に対して7.4か月（ハザード比0.40）であり、ベースライン時にCNS転移がなかった患者では、PFS中央値に達しなかった患者に対して14.8か月（ハザード比0.51）であった。

全人口のCNS進行までの時間は、重要な二次評価項目であった。競合事象としてCNS進行、非CNS進行および死亡を用いた競合リスク分析によって、初のイベントとしてCNS進行のリスクがアレクチニブ治療群で84%も減少した（原因別ハザード比0.16）。12か月時点で、アレクチニブ治療患者のわずか9.4%がCNS進行を示した一方、クリゾチニブ群では41.4%であった。CNSのORRは、全体のORRとは対照的にアレクチニブ療法の有意な便益を示した。ベースライン時に計測可能な病変を有した患者では、アレクチニブとクリゾチニブ投与の奏効率は81%対50%であり、測定可能な病変対測定不能な病変を有したCNS病変が存在した患者では59%対26%であった。完全緩解は計測可能なCNS病変を有した患者では38%対5%、計測不能なCNS病変を有した患者では45%対9%であった。脳の奏効期間中央値はそれぞれ17.3か月対5.5か月であり、時期尚早対3.7か月であった。

著者が要約したように、アレクチニブで観察された大幅良好な便益はファーストラインのアレクチニブがそれに続くクリゾチニブの治療より優れていることを示唆する。全体としてこれらの結果から、これまで未治療かつ進行した*ALK*陽性NSCLC患者に対するケアの新たな標準としてアレクチニブが確立されている。

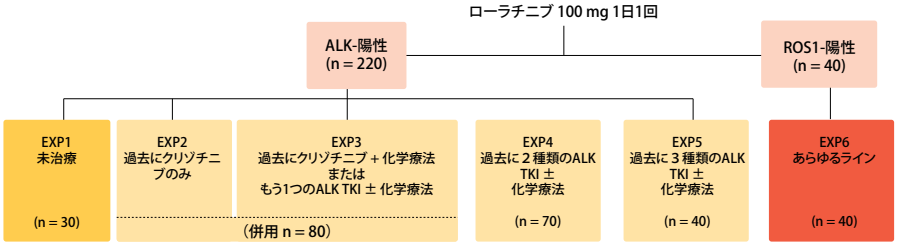


図2：*ALK*陽性および*ROS1*陽性のNSCLCでローラチニブを調査している現在進行中の第I/II相試験の第II相デザインおよび患者母集団

第三世代薬剤ローラチニブ

*ALK*領域の二次突然変異は第一世代および第二世代のALK TKIに対する耐性を誘導する場合があるが、それはさらに他の治療オプションを要求するものである。強力な第三世代TKIローラチニブはALKとROS1の選択的阻害剤であり、G1202Rを含む大部分の既知の*ALK*耐性突然変異に対して広域スペクトル効果を有する[8、9]。またローラチニブは血液脳関門を通過でき、臨床的に有意義なCNS活動を成し遂げる。実際、第I相試験はローラチニブの頭蓋内の有効性を示し、それには測定可能な疾患を有する患者における強い反応が含まれていた[10]。

現在、ローラチニブ100 mg/日は、*ALK*陽性NSCLCの患者220名と*ROS1*陽性疾患の患者40名における進行中の第I相/II相試験で評価されている。第II相試験では、*ALK*再編成患者はその事前治療によって5つの拡大コホートに分けられた（**図2**）。1つのコホートは未治療（EXP1）であった一方、EXP2からEXP5までの群では、クリゾチニブのみを過去に投与（EXP2）、クリゾチニブ+化学療法または化学療法の投与有無にかかわらず他のもうひとつのALK TKIを過去に投与（EXP3）、化学療法の有無にかかわらず過去にALK TKIを2種類を投与（EXP4）または化学療法の有無にかかわらず過去に3種類のALK TKIを投与（EXP5）であった。*ROS1*再構成を有する患者は、どのラインでもローラチニブの投与を受けている（EXP6）。

ASCO会議で提示されたデータはEXP2からEXP5までの群に関連していた。すなわち、試験組み入れ前に少なくとも1種類のALK TKIで治療された*ALK*陽性のコホートであった[11]。共にEXP2とEXP3は患者80名を含む一方、EXP4は患者70名、EXP5は患者40名を含んでいた。試験組み入れ時の上記コホート全体の例で脳転移は55%から71%までに存在した。独立審査委員会によれば、主要評価項目はORR（全奏効率）/頭蓋内ORRであった。

過去に強度の治療をうけている患者における有意義な奏効および永続的な奏効

全コホートでORRは32.9%であった。著効は1.2%、部分奏効は31.7%、そして疾患安定化は32.9%に生じた。12週目のDCR（病勢コントロール率）は56.1%であった。コホートEXP2、EXP3、EXP4とEXP5では、ORRはそれぞれ57.1%、44.4%、25.0%および30.8%であった。大多数の患者は、標的病変サイズの縮小を経験した。EXP4コホート中に完全緩解1例があった。

加えて、ローラチニブ療法は強力かつ臨床的に有意義な頭蓋内活性をもたらしたが、それは過去の治療にかかわりなく頭蓋内での著効を含んだ。標的病変+非標的病変を合算すれば48.1%

© Springer-Verlag

のORRを示し、標的病変のみの場合にはそれは51.4%であった。著効は26.9%に生じ、上記の2群では20.0%に生じた。標的病変患者+非標的病変を有した患者では12週時点で病勢コントロール率は75.0%であった。全身活性および頭蓋内活性に関して、奏効は持続性であると判明した。データカットオフ時に最も長い治療期間は300日を超え、頭蓋内奏効で最も長い期間は7か月であった。

EXP1からEXP6までのコホートに組み入れた全群において、安全性分析では高脂血症を最も頻度が高いAEと特定したが、これは脂質低下剤で良好に治療された。認知効果は19.0%に生じ(すべてのグレード全体)、通常は軽度であり、用量調整に応じて速やかに回復した。服用遅延は29.3%で必要になり、減量は19.8%で実施された。AEのため治療を中止した患者は3.4%にとどまった。

これらのデータに基づいて、ローラチニブは過去に少なくとも1種類のALK TKIで治療された*ALK*陽性の転移性NSCLC患者用に米国食品医薬品局から画期的治療法の指定を受けた。ファーストラインのローラチニブをクリゾチニブと比較している第III相CROWN試験は、現在患者を募集中である。

*EML4-ALK*異型の分析

Ouらは、*EML4-ALK*再構成の特殊な異型を有する*ALK耐性突然変異の関連性を調査した[12]*。患者634名のFoundationCOREデータベースで収集された*ALK*陽性NSCLC患者からの検体が分析された。最も頻度の高い異型は、*EML4-ALK* v1および*EML4-ALK* v3a/bであり、それぞれが症例の32%に認められた。*EML4-ALK* v2は8%、他の*EML4-ALK*異型は12%、そして非-*EML4-ALK*再構成は16%に生じた。

既知の*ALK*耐性突然変異の存在は、v1と比較してv3と有意に関係していた(p=0.0002)。G1202Rは、このデータセットで最も頻度の高い*ALK*耐性突然変異であった。この突然変異も、すべての非v3異型と比較してv3との有意な関連を示した(p=0.0004)。ドロップアウト、切り替えおよび複数の*ALK*耐性突然変異の進化は、逐次的なALK阻害剤治療のコース中に生じた。

著者は、組織ベースおよび血液ベースの次世代シーケンスを実施すれば特異的な*ALK*融合異型の検出が可能になり、*ALK*陽性NSCLCの生物学の理解を向上させると結論づけた。加えて、耐性の潜在的機序を予測して、ALK阻害療法の選択を知らせることは価値がある可能性がある。後天性耐性の非*ALK*機序は、特に非異型3である*ALK*再構成を有する腫瘍で考慮する必要がある。例えば、METキナーゼ領域重複が、*EML4-ALK* v1が存在する患者におけるクリゾチニブとセリチニブの治療後の後天性耐性の新たな機序と確認された。■

参考文献

1 Sakamoto et al., CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. Cancer Cell 2011; 19: 679-690
2 Kodama et al., Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. Cancer Lett 2014; 351: 215-221
3 Ou et al., Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol 2016; 34: 661-668
4 Shaw et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 234-242
5 Yang JC et al., Pooled efficacy and safety data from two phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2016, abstract P3.02a-016
6 Gadgeel et al., Pooled Analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016; 34: 4079-4085
7 Shaw AT et al., Alectinib vs. crizotinib in treatment-naïve advanced ALK+ NSCLC: primary results of the global phase III ALEX study. ASCO 2017, abstract LBA9008
8 Gainor JF et al., Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer Discov 2016; 6: 1118-1133
9 Johnson TW et al., Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. J Med Chem 2014; 57: 4720-4744
10 Solomon BJ et al., Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2016; 34 (suppl; abstr 9009)
11 Shaw AT et al., Efficacy and safety of lorlatinib in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) with one or more prior ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI): A phase I/II study. ASCO 2017, abstract 9006
12 Ou S-H I et al., Association of ALK resistance mutations by EML4-ALK variant (v3 vs. non-v3) in ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2017, abstract 9010

進行部位としての中枢神経系(CNS)に起因する脅威を低下させること

脳転移と軟髄膜疾患は、NSCLC患者の治療で重大な臨床上の問題を意味する。それらは通常予後不良と関係し、その治療は有効な治療オプションの不足のため困難である。さらに、CNS病変を来した患者は臨床試験から除外されることが多い。このため、この領域における進歩は緩やかであり、より多くの治療が緊急に必要である。

NVALT-11:予防照射

ステージIIIのNSCLC患者では、脳は最も重要な治療失敗部位である。予防頭蓋照射(PCI)はNSCLC患者で脳転移の

© Springer-Verlag

発生率を低下させることがこれまでに示されてきたが、手術の有無にかかわらず現代の化学放射線療法スケジュールを受けているステージIIIのNSCLC患者におけるPCIの正確な価値はいまだ明らかでない。第III相NVALT-11治験の治験責任医師たちは、PCIが根治的治療を受けるステージIIIのNSCLCで症候性CNS病変の発生率を低下させると仮定した[1]。

患者は、併用または順次的な化学放射線療法を受けるか、試験組み入れ前の導入補助化学療法と切除の有無にかかわらず併用化学放射線療法を受けた。患者らが根治的治療完了から2週間～3週間後に0-2のWHOパフォーマンスステータスを有し、疾患進行の臨床徴候がない場合には、いずれかのPCIに無作為に割り付けされた(18画分で36Gy、12画分で30Gy、10画分で30Gy)または経過観察。PCIは、根治的治療の完了後4週間内に開始された。症候的な脳転移を来した患者の比率は、主要評価項目として定義された。患者86名がPCIを受けた一方、患者88名は経過観察コホートを形成した。

実際、PCIで治療された患者比が少ないことは、経過観察と比較して症候的な脳転移を来したからであった(4.6%対28.4%、p<0.001)。PCIは症候的な脳転移の発達時間も有意に延長させた(ハザード比0.25、p=0.001)。これは症状にかかわりなく、脳転移の発達時間に対しても該当した(ハザード比0.26)。しかしながら、PCIはOSを延長せず、経過観察と比較して、実験的治療ではPCIの3か月後に有意に全体的な生活の質が低下した(p=0.02)。その後、生活の質の違いは示されなかった。すべての神経症状までの時間は、これらの試験群全体で異ならなかった。

脳転移へのアファチニブ浸透

最大40%の*EGFR*突然変異陽性NSCLC患者が、その疾患の経過中に脳転移を来す[2]。血液脳関門(BBB)を透過する薬剤の失敗が、脳疾患における治療失敗の大きな原因の場合がある。低用量放射線療法がBBBを崩壊させる可能性が示唆されてきたことから、治験責任医師が主導するCamBMT1治験は、低分子、不可逆的、ErbBファミリー遮断抗体アファチニブがBBBを交差する範囲

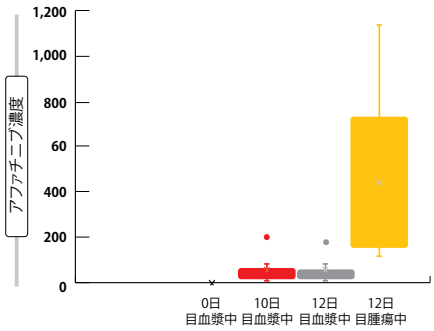


図1:血漿中のアファチニブ濃度と放射線療法によって強化された術前治療後に切除された脳転移

を現在探索中であり、そしてそれは脳転移中にアファチニブが達するか否かの質問に答えるための試みである。

胸部または肺を起源とする手術可能な脳転移を来した患者が、二相性のデザインを有するタイミングの良い機会であるこの試験に参加している。患者を現在組み入れている主要な試験は、術前アファチニブ単独群、または2Gyか4Gyのいずれかとして投与される1画分の放射線療法をアファチニブと併用した群を比較する3群からなる第II相ランダム化試験である。これは、11日にわたってアファチニブを試験するための、安全性の慣らし相Ib試験の後に実施した。10日目に、アファチニブがその時点で定常状態のレベルにあると思われたことから、2Gy(群A)か4Gy(群B)のいずれかの単回放射線照射が適用された。神経外科手術は12日目に行われた。

ASCO会議で、Bairdらは第Ib相の結果を提示した[3]。試験のこの部分では、アファチニブの3種類の予め計画した投与レベルによる加速漸増デザインを使用した。2Gyと4Gyのコホートの各々において、全体で患者10名の集団に対して患者1名は20 mg、患者1名は30 mg、患者3名は40 mgの用量レベルの治療を受けた。患者6名は、肺癌起源の脳転移を来した。第Ib相試験の目的は、この放射線療法との組合せに対して実現可能性および推奨された第II相の用量を確立することであった。

明らかな脳への蓄積

術前になされる放射線療法の単回の2Gyまたは4Gyと併用したアファチニブの第II相時の推奨用量は、1日40 mgとして確立された。統合した双方のコホートに対する薬物動態学的結果から、切除された脳病変のアファチニブ濃度が血漿中濃度よりも平均して15倍を超えて高いことが明らかになった。12日目に、血漿中および腫瘍のアファチニブ濃度中央値はそれぞれ22.7 ng/mlおよび405 ng/g(**図 1**)。治療の忍容性は高く、用量規定毒性は起こらなかった。

著者が認めたように、本試験に含まれた患者数は少なく、脳転移における高濃度アファチニブが放射線療法なしで成し遂げられる可能性があるかはまだ確かではない。一方、ラットの前臨床試験ではアファチニブが組織に蓄積することが示唆されたが、ラット脳のアファチニブ濃度は他の組織では20倍から50倍低く、それはBBBの効果を示唆するものであった[4]。さらに、ラットの正常な脳組織中のアファチニブ濃度は、血漿濃度と比較して3倍から4倍高いにとどまった。現在進行中であるCamBMT1試験の第II相は、放射線療法によって脳転移中にアファチニブの送達を促進する直接的確認を提供するものである。

AURA3におけるオシメルチニブの頭蓋内活性

AURA3試験はファーストラインEGFR TKI治療後のT790M陽性の設定でプラチナ・ベースの化学療法と比較してオシメルチニブ80 mg/日の有意に良好な有効性を明らかにした[5]。AURA3データに基づいてMokらは、第III相ランダム化試験からCNS転移においてオシメルチニブ活性を最初に比較したエビデンスを提示した[6]。安定した無症候性脳病変を有する患者は、AURA3に対して適格であった。

2つの分析が行われた。最初の分析対象は、「CNSフル・アナリシス・セット」、すなわち測定可能および/または測定不可能なCNS疾患患者であった。これらは全体の集団の28%に相当した。ここでは、それぞれ75名と41名の被験者がオシメルチニブとプラチナ・ペメトレキセド化学療法を受けた。このフル・アナリシス・セットの主要評価項目はCNS PFSであった。2番目のコホートには、少なくとも1つの測定可能なCNS病変を有する患者のみが含まれた(全体の集団の11%)。この群の患者30名と16名

© Springer-Verlag

は、それぞれオシメルチニブと化学療法で治療された。CNSの客観的奏効率とCNSの奏効期間はこのコホートの目的であり、それは「奏効セットに対して評価可能なCNS」として指定された。

長期CNS PFSおよびCNS ORR高値

反応セットに対して評価可能なCNS ORRは、それぞれオシメルチニブと化学療法で治療された患者で70%と31%であった（オッズ比5.13、p=0.015）。それぞれ奏効は8.9か月と5.7か月持続した。CNS疾病の制御は93%*対*63%で達成された。オシメルチニブへのCNSの反応は6.1週から始まったが、それは最初の放射線学的評価に相当した。過去の脳放射線療法の状況に関係なく、治療の効果は観察された。オシメルチニブ治療を受けている患者では、ランダム化6か月以内に放射線療法を受けた患者*に対して*過去に脳照射なしの患者またはランダム化6か月以上前に放射線療法を受けた患者のCNS ORRは64%*対*34%であった。化学療法ではこれは22%*対*16%であった。大多数の患者は脳転移の縮小を経験したが、反応はオシメルチニブ群でより高頻度かつ強度に思われた。

化学療法と比較すると、フル・アナリシス・セットはオシメルチニブ治療から統計学的に有意なPFSの便益をもたらした（11.7か月対5.6か月、ハザード比0.32、p=0.004）。この患者コホートに対する競合リスク分析によれば、CNS進行イベントを経験する確率は、3か月と6か月時点の化学療法よりもオシメルチニブの方が低かった（**図2**）。6か月時点で、脳転移の累積発生率はそれぞれオシメルチニブと化学療法に対して11.5%対28.2%であった。同等のリスクの低下は、非CNS進行のパターンに関して発生した。さらに、有望な活性が軟髄膜疾患を来した患者に認められ、ここでは被験者7名中4名が奏効を経験し、2名は完全寛解を成し遂げた。

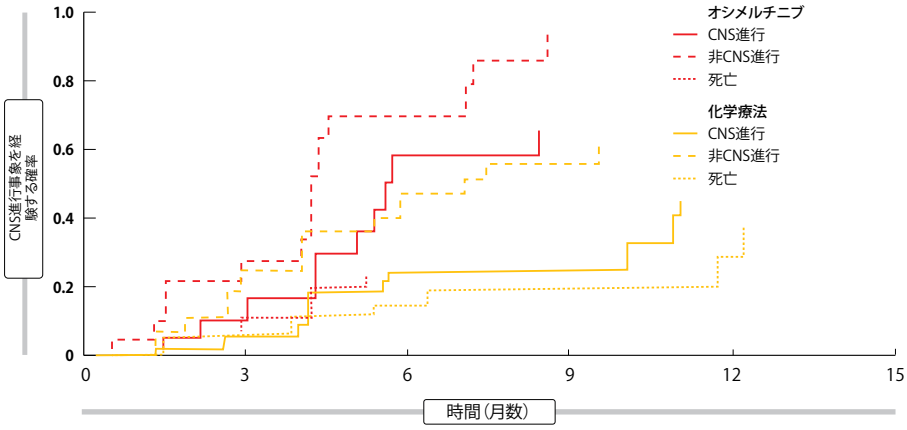


図2：CNS進行の可能性の観点からのオシメルチニブ*対*化学療法に対する競合リスク解析

BLOOM試験：軟髄膜疾患におけるオシメルチニブ

Yangらは、過去のEGFR TKI治療で進行して、軟髄膜疾患を来した進行*EGFR*突然変異陽性のNSCLC患者においてオシメルチニブ160 mg/日を調査した第I相BLOOM試験からの最新のデータを提示した[7]。患者は、T790M陽性コホートまたはT790M任意抽出コホートのいずれかに組み入れられた。ASCOで提示された結果は、T790M陽性コホートからの患者集団がまだ結果を出す時期には達していなかったことから、任意抽出の個体群（n=21）のみが言及された。

治験責任医師の評価による全体の軟髄膜の反応は上記の患者21名中43%で認められ、反応期間中央値は18.9か月であった。患者全員は神経学的検査を受けた。「正常」なベースライン時評価がなされた患者11名のうち、10名には神経学的所見の変化はなく、1名は悪化した（「正常」から「軽度異常」への変化）。ベースライン時に神経学的評価が「正常」であった患者10名のうち7名が改善を経験した。データは患者3名が「欠測」と記録された。

患者1名の除外後の脳脊髄液（CSF）の評価によれば、患者の30%にはCSF反応が確認されている。薬物動態学的分析でオシメルチニブ160 mg/日がBBBを透過することを明らかにしたが、それにより7.5 nMの平均CSFオシメルチニブ濃度の結果となった。CSF：遊離血漿比率は16.4%であった。安全性および耐性のプロフィールは、オシメルチニブ160 mg/日の既知のプロフィールにマッチした。全体として、これらのデータはオシメルチニブには軟髄膜疾患患者用に可能性があることを示唆するが、これらの所見を確認するためにはより大規模な臨床研究による更なる評価が必要である。■

参考文献

1 Groen HJM et al., Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus observation in radically treated stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized phase III study (NVALT-11). ASCO 2017, abstract 8502
2 Rangachari D et al., Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer 2015; 88(1): 108-111
3 Baird R et al., Cambridge Brain Mets Trial 1 (CamBMT1): A proof of principle study of afatinib penetration into cerebral metastases for patients undergoing neurosurgical resection, combined with low-dose, targeted radiotherapy - Phase 1b results.ASCO 2017, abstract 2008
4 CHMP assessment report EMA/491185/2013
5 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376(7): 629-640
6 Mok T et al., CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: data from a randomized phase III trial (AURA3). ASCO 2017, abstract 9005
7 Yang J C-H et al., Osimertinib for patients with leptomeningeal metastases from EGFR-mutant non-small cell lung cancer: updated results from the BLOOM study. ASCO 2017, abstract 2020

 © Springer-Verlag

*EGFR*変異疾患の診断：重要な臨床的意味合いを有するバイオマーカー

複数の発癌性経路の変化が進行をもたらす

進行した*EGFR*変異NSCLCにおける付加的な遺伝子変化の臨床的関連性は明白ではない。Blakelyらは、癌関連の遺伝子において同時に起こっているゲノム変化がEGFR TKI治療への*新*たな耐性をもたらす変異*EGFR*と協同することがあると仮定した[1]。治験責任医師は、既知の臨床歴がある患者81名から採取された検体86件中で、血漿中遊離DNA（cfDNA）の標的エクソン領域のシーケンシングを行った。彼らは変更を*TP53*、*WNT*、*PI3K*と*MYC*に加えて細胞周期遺伝子（例えば*CDK4/6*、*Cyclin D/E*）を含む複数の並列する発癌経路中に変化を認めたが、それは腫瘍進行と薬剤耐性において協力して機能するように思われた。同時に生じている異常はEGFR-TKI不応患者でいっそう多く観察され、その異常は治療のそれぞれのラインで増加した。これらの所見に起因する*EGFR*変異NSCLCの病因の提唱された新規モデルは、*TP53*、*RTK*および*RAS-MAPK*が最も一般に同時変化した機能的遺伝子であることを示唆する。細胞周期遺伝子の変化はEGFR TKI治療への無反応と最も強い相関を示し、そしてそれは更なる調査を正当化するものである。著者が注目したように、これらの所見は単独療法への一遺伝子ベースの分子層化の現行のパラダイムの再評価を必要とし、肺癌進行および治療耐性の決定因子として遺伝子集団に代わるモデルを強調するものである。

早期血漿クリアランスの予想される影響

リキッドバイオプシーは、NSCLCの臨床的に関連した*EGFR*突然変異の検出のための代替方式として承認された。2つの分析は、血漿中の分子反応の早期評価がEGFR標的療法の臨床的便益を予測することができるか否かを評価した。Otsuboらは、40 mg/日のアファチニブ単独療法を受けた患者57名によるリキッドバイオプシーの前向き多施設試験を実行した[2]。分子遺伝学的完全寛解（CMR）は、デジタルPCRにより陽性に対するカットオフ値未満のエクソン19欠失またはエクソン21 L858Rの変異対立遺伝子イベント/頻度と定義された。ベースライン時に血漿における*EGFR*変異が陽性であった患者では、60.6%および87.5%がそれぞれ2週目と4週目にCMRを達成した。2週目にCMRを達成した患者は、達成しなかった患者よりもPFS期間が長期であった（13.6か月対7.5か月、p=0.11）。4週目にCMRを達成しなかった集団と比較して、達成した群を支持した有意なPFS上の便益があった（13.6か月対5.1か月、p=0.03、**図1**）。

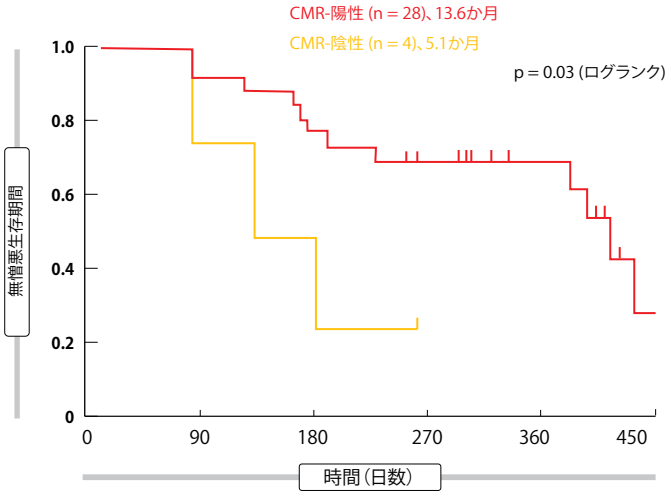


図1：4週間のアファチニブ治療後の分子遺伝学的完全寛解（CMR）の有無にかかわらず患者間にはPFSの違いはない

Thressらによる探索的解析によれば、オシメルチニブ療法開始から6週以内の血漿中*EGFR*突然変異の欠損または存在は、T790M陽性の進行NSCLC患者におけるその後の転帰を予測するために用いられ得る[3]。第I相AURA試験に参加した患者143名の血漿サンプルは、ベースライン時およびオシメルチニブ療法から6週後に検出可能な*EGFR*突然変異に対して分析された。*EGFR*活性型変異およびT790M変異の双方が6週目に消えた患者は、検出可能な突然変異を有した患者に比べて有意に長いPFSを経験した（10.8か月対4.2か月、p<0.0001）。これも、ORRに該当した（74%対41%、p<0.0001）。

これらの結果は、オシメルチニブをセカンドライン療法として投与されたAURA2試験およびAURA3試験からの患者の独立コホートでも確認された。繰り返せば、6週目に血漿中*EGFR*突然変異クリアランスを達成した患者は、PFS（11.1か月対5.7か月、p=0.001）およびORR（87%対53%、p=0.001）の双方に関して有意な改善を示した。更なる研究が、6週目の突然変異の継続的な検出が異質な耐性機序の存在を示す可能性があるか否かの理解を向上させるが、そのことは併用療法の標的とされる可能性がある。

*呼気凝縮液における*EGFR T790M検出

この*EGFR* T790M体細胞突然変異は、NSCLCのEGFR TKIに対する抵抗の最も頻度が高い機序である。進行疾患を来した患者が更なる分子分析のために反復組織生検には必ずしも従わないことから、組織がない場合にcfDNA中のT790M突然変異を検出する微小浸

© Springer-Verlag

潤性方法の開発が活発に続けられている。パイロット試験では、T790M検出の新たな方法として呼気凝縮液分析の可能性が探られた[4]。呼気凝縮液は容易に採取可能な検体源であって、肺癌突然変異を含むcfDNAを含むことが知られている。患者26名が組み入れされ、第一世代または第二世代のEGFR TKI治療も受けたが、オシメルチニブ治療の前かその最中にT790M突然変異をすでに来していた。
実際、呼気凝縮液におけるT790M変異の検出は市販の標的検定法を使用して可能であった。これらの結果は、呼気凝縮液試験がTKI治療に生じて、認められた動的な分子変化に反応することを示唆している。著者は、呼気凝縮液分析がリキッドバイオプシーでT790M突然変異の検出を最適化するための将来の試験に対して魅力的な代替えの可能性があると提案した。

第三世代TKIに対する耐性：オシメルチニブ…

後天性*EGFR*C797S/G突然変異は第三世代EGFR TKIオシメルチニブに対する主要な耐性機序と確認された、しかし、オシメルチニブに対する他の機序はまだ広く知られていない。このためZhouらは、患者93名のオシメルチニブ耐性突然変異に対して、標的化次世代-シーケンスベースの突然変異プロファイリングおよび*in-vitro*検査を実施した[5]。これらのほとんどは腺癌でステージIVの疾患であった。29%のオシメルチニブ耐性腫瘍は、*EGFR*のC797、L792またはL718の残基に二次変異を示した。その*in-vitro*データは、L792およびL718の突然変異がオシメルチニブに対する耐性を誘発することを明らかにした。このように、これらの突然変異は良く知られたC797S突然変異に加えた代わりの耐性機序を意味する。著者は

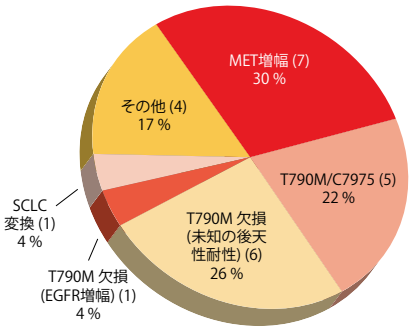


図2：オシメルチニブへの耐性機序の分布

C797、L792およびL718の野生型を有する患者では*MET*および*KRAS*のコピー数増加がバイパス耐性機序としての役割を果たす可能性に注目した。

実際に第I相AURA試験から患者23名の後向き分析によって明らかにされたように、*MET*の増殖はオシメルチニブ治療への主要耐性機序を意味する[6]。すべての患者は、オシメルチニブに対する進行時に組織生検および/または血漿中を流動する腫瘍のDNA分析を受けた。それらのいずれも、オシメルチニブ治療開始前の*MET*増殖を示さなかった。この分析によれば、患者全員はオシメルチニブ試験後に当初の*EGFR*突然変異を保持した。*MET*増殖は組織分析または血漿分析によって症例の30%に観察され、このコホートで最も一般的な耐性機序であった（**図2**）。*EGFR* T790M/C797S突然変異は症例の22%に現れた。概して同定された耐性機序なしに、T790Mの「欠損」も一般に認められた（26%）。METの増殖を来した患者が、*MET*阻害剤を含有する以降の治療に反応したことに著者は注目した。MET阻害剤およびEGFR阻害剤の双方を試験する臨床試験は現在実施中である。しかしながら、本試験の患者の少数はオシメルチニブに対する耐性の確認可能な原因をもたず、そのことはこの領域での更なる研究努力を必要としている。

… そしてナザルチニブ

第三世代EGFR TKIナザルチニブは、*EGFR*活性化突然変異とT790M耐性突然変異に対して非常に効果的である。第I相用量漸増治験では良好な結果を得たが、ORRは47%、DCRは87%およびPFS中央値は9.7か月であった[7]。しかしながら、耐性が生じた。Tanらが実施した分析では、耐性の機序を同定するために第I/II相試験でナザルチニブを用いて治療された患者からベースライン時および腫瘍進行時に得た腫瘍の生検の遺伝特性を評価した[8]。ASCO会議で提示されたデータは、第I相用量漸増試験の一部からもたらされた。

ベースライン時の最も頻繁な遺伝子変化は、*TP53*突然変異と*CDKN2A/2B*欠損であった。T790Mの対立遺伝子頻度の割合または奏効期間の間に関連性は観察されなかった。いかなる遺伝子変化とPFSの間にも相関はなかった。進行後に、ベースライン時にT790M陽性であった腫瘍においてT790Mは8例中5例（62.5%）で検出不可能であったが、それはナザルチニブが非常に活性度の高いT790M陽性クローンであることを示唆している。一方、この集団では同時に*EGFR* G724S突然変異、*MET*増殖、*BRAF*融合および*mTOR*欠失変化などの潜在的耐性変化を含む変異が検出された。37%の患者はT790M陽性のままであり、*EGFR* C797S突然変異を有する患者1名がいた。これらの遺伝子変化は、耐性の出現を予防するか遅延化させるためにナザルチニブとの将来の併用治療を導くための仮説を提供する。■

参考文献

1 Blakely CM et al., Evolution and clinical impact of genomic alterations detectable in circulating tumor DNA of 1150 EGFR-mutant lung cancer patients. ASCO 2017, abstract 9009
2 Otsubo K et al., Predictive impact of complete molecular response in plasma: A phase II, liquid biopsy study in EGFR mutated NSCLC patients treated with afatinib (WJOG 8114LTR). ASCO 2017, abstract 9027
3 Thress KS et al., Clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of outcome on osimertinib in the AURA trial. ASCO 2017, abstract 9018
4 Smyth R et al., The novel detection of EGFR-T790M mutations in exhaled breath condensate. ASCO 2017, abstract 9032
5 Zhou C et al., Investigating novel resistance mechanisms to third generation EGFR TKI osimertinib in non-small cell lung cancer patients using next generation sequencing. ASCO 2017, abstract 2572
6 Piotrowska Z et al., MET amplification (amp) is a major resistance mechanism to osimertinib. ASCO 2017, abstract 9020
7 Tan S-W et al., Updated results of a phase 1 study of EGF816, a third-generation, mutant-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring T790M. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9044)
8 Tan S-W et al., Genomic profiling of resistant tumor samples following progression on nazartinib (EGF816), a third generation, mutant-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2017, abstract 11506

© Springer-Verlag

*HER2*陽性環境時に定着する標的薬剤の確立

肺癌における*HER2*の異常は、例えば多重試験と次世代シーケンスなどの感度の高い試験手順の利用が原因でますます多く確認されている。*HER2*遺伝子の突然変異は、*HER2*増殖とHER2タンパク過剰発現とは区別される必要がある。胸部および胃癌とは対照的にNSCLCのHER2過剰発現は*HER2*増幅では必ずしも起こらない一方、増殖と*HER2*突然変異は通常お互いに排他的である[1]。さまざまなタイプの異常が明確な分子標的を意味することから、腫瘍を治療決定前に分子レベルで正確に特性化する必要がある。一方、現在まで*HER2*陽性のNSCLC患者に対して承認された治療はない。

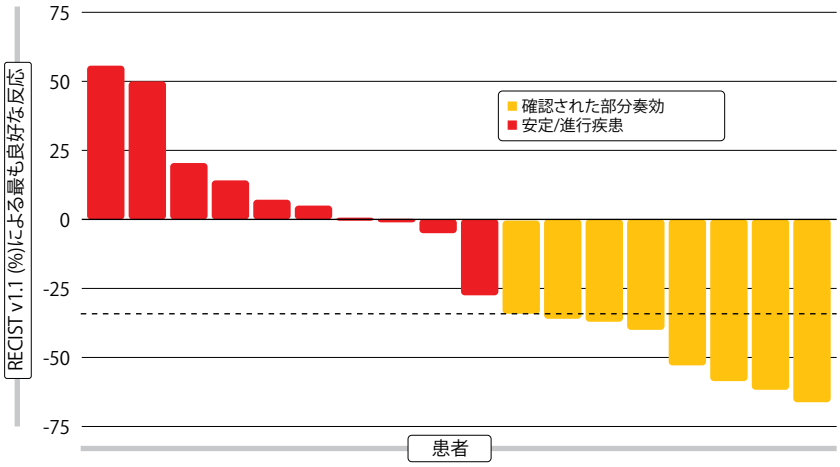


図1：*HER2*変異進行肺癌におけるT-DM1の活性

EGFR TKIに対する進行後のトラスツズマブ

EGFR TKI耐性を高める*EGFR*突然変異NSCLCを有する患者は、HER2バイパストラックの活性化を経験する傾向がある。HER2過剰発現と*HER2*増殖は、これらの腫瘍生検の内の最大17%で見つかる[2、3]。第II相非盲検単一群治験では、EGFR TKI単独療法に関して進行後にHER2過剰発現を示した*EGFR*突然変異、ステージIVの非扁平上皮肺癌を有する患者24名が、パクリタキセル60 mg/m^{2}との併用でHER2抗体トラスツズマブ（4 mg/kgの負荷用量後に2 mg/kg週1回）から便益を得たかどうか判定した[4]。

トラスツズマブ+パクリタキセルは忍容性が高く、かなりの割合の患者に永続的な腫瘍奏効をもたらした。客観的な奏効率は46%であり、63%は6週時点で疾病制御を成し遂げた。ITT（intention-to-treat）群における生存期間中央値は3年であった。その所見は反応率と疾病制御率との間の正の相関を意味し、HER2発現レベルと*HER2*遺伝子コピー数の双方を意味するものである。しかしながら、脳外の疾患安定をともなう脳への単独進行または部分寛解が症例の21件で観察されたことから、この療法は脳転移に対する活性が限定されているように思われた。脳外の奏効は58%に生じた。

*HER2*突然変異腫瘍におけるT-DM1による結果

*HER2*突然変異は、肺癌の約3%において発癌性ドライバーとこれまでに確認された[5]。第II相バスケット治験は、疾患の進行まで3.6 mg/kgを3週間毎に*HER2*増殖および*HER2*突然変異の進行固形癌を来した患者で、抗体-薬剤複合体アド-トラスツズマブ（別名T-DM1）を検討した[6]。T-DM1はトラスツズマブと細胞障害性薬剤エムタンシンから成り、それは*HER2*陽性乳癌の治療用にすでに承認されている。HER2標的結合の後、腫瘍細胞中に放出されるエムタンシンはアポトーシスを誘発する。

バスケット治験には、*HER2*増殖肺癌と*HER2*変異肺癌に対する別々のコホートを含んだ。ASCO会議では、結果は*HER2*変異コホートに対して提示されたが、それには患者18名が含まれていた。T-DM1はこの群で活性であり、忍容性が高かった。主要評価項目については、ORRが44%であり、患者8名が奏効した（**図1**）。8名の奏効者のうちの6名は過去のHER2標的治療を含んで強力な事前治療を受けていたことから、過去の治療と奏効との関係はなかった。奏効は中央値で5か月間持続した。PFS中央値は4か月であった。治療関連のAEは、主にグレード1と2とに評価された。AEは、減量も治療中断も必要としなかった。

分子解析によれば、これらの反応はさまざまな突然変異サブタイプ全体で生じた。HER2タンパク濃度は奏効者8名では低かったことから、そのHER2発現が著明でなかった場合であってもT-DM1治療からの利益を得た。これらの結果は、*HER2*突然変異肺癌患者に対する確認のための多施設試験の正当な理由となっている。

T-DM1およびHER2の過剰発現

Stinchcombeらが発表した試験は、HER2を過剰発現させている転移性NSCLCにおけるT-DM1の臨床活性について報告した最初の試験であった[7]。HER2過剰発現はここでは組み入れ基準として使われた。主要な前向き免疫組織化学（IHC）試験によれば、*HER2*陽性であった組織の肺癌に罹患した患者40名には疾患進行までT-DM1 3.6 mg/kg、3週間毎が投与された。本試験はそれぞれ患者20名の以下の2つのコホートを含んだ。すなわち、HER2 IHC 2+染色実施患者および

© Springer-Verlag

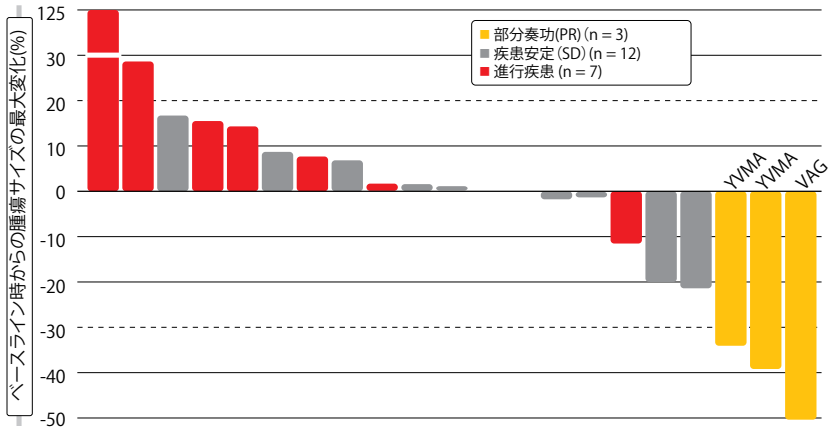


図2：転移性*HER2*変異体肺癌患者におけるアファチニブへの反応

HER2 IHC 3+染色患者。患者は、過去に少なくともプラチナ・ベースの化学療法を1回受けていた。ORRは主要評価項目として定義された。

IHC 3+グループの患者4名はT-DM1治療が奏効し（20%）、そのうちの3名の奏効は迅速であった。奏効期間中央値は7.3か月であった。一方では、客観的な奏効はIHC 2+コホートで生じなかったが、数人の患者は6か月間疾患安定（SD）を成し遂げ、患者1名は20か月を超えてSDの状態であった。それぞれIHC 3+とIHC 2+のコホートのPFSの中央値はそれぞれ2.7か月と2.6か月であり、OSの中央値はそれぞれ12.1か月と12.2か月であった。新たな安全性のメッセージは認められなかった。バイオマーカーの予備解析によれば、IHC 2+コホートと比較してIHC 3+コホートの患者の割合が高い項目は*HER2*増殖腫瘍、遺伝子コピー数およびHER2 mRNAであった。*HER2*増殖と他のバイオマーカーの検出改善への追加調査は、将来の試験でT-DM1からの便益を得そうな患者集団を絞り込むことに寄与する可能性がある。

アファチニブでは何が可能か。

*HER2*陽性の設定で不可逆的なErbBファミリーブロッカーであるアファチニブの効果を調査するために、Laiらは2009～2017年に7つの施設でアファチニブで治療された転移性の*HER2*変異肺癌に罹患した患者からの臨床病理データを遡って見直した[8]。主要評価項目は治験責任医師が評価した全奏効率であった。アファチニブ療法の前に、患者は中央値で一連の治療を2回受けていた。

部分寛解は患者27名中3名に生じ（11%、**図2**）奏効平均期間は6か月であった。これらの患者のうちの2名にはYVMA突然変異があり、患者1名にはVAG突然変異があった。SDは患者16名に観察された。患者5名は6か月を超えてアファチニブ治療を受けた。これらの患者のうちの4名にはYVMA突然変異があり、患者1名にはS310 F 突然変異があった。最高の反応としてのSDを達成した患者1名には30か月を超えアファチニブが投与された。OS中央値は23か月であった。

全体としてこれらの所見は、*HER2*変異肺癌でアファチニブの使用を支持しているデータを提供している。著者は、患者が過去にHER2標的療法に進行したとき、アファチニブが依然として治療オプションと考慮され得る点に注目した。*HER2*陽性の設定でアファチニブを調査している以下の2つの第II相試験が進行中である。すなわち欧州でのETOP NICHE治験と米国でのNCI-MATCH治験である。

ETOP NICHE

第II相単群ETOP NICHE治験の主要目的は、*HER2*エクソン20突然変異を有しているステージIIIB/IVのNSCLC患者でアファチニブで事前治療を受けて疾患制御を得たか否かを確認することであった[9]。主要評価項目は少なくとも12週間の著効、部分奏効またはSDである。患者13名が本試験に参加している。

全体としてアファチニブ療法は、このSimonの2-段階設計治験で予想されるよりも低い疾病制御率の結果となった[10]。中間解析時に、最初の患者9名のうち5名は12週間SDの維持に失敗した。停止閾値に達したことから計算を終了した。組み入れ患者の治療と追跡調査は、担当医師の判断に基づいて続いた。

この取り組みが更なる臨床試験の定義済みの基準を満たすことに失敗したにもかかわらず、活性の徴候がフル・アナリシス・セットで観察された。PFSの中央値は15.9か月、12週目のPFS率は53.8%であった。腫瘍の記述分子解析から、A775-G776insYV *HER2*突然変異患者が長期間にわたる疾患安定化を経験したことが示唆されるが、少ない患者数のため分子データと関連した明確なパターンが制限される。 ■

参考文献

1 Li BT et al., HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. J Thorac Oncol 2016; 11(3): 414-419
2 Yu HA et al., Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 2240-2247
3 Altavilla GA et al., Occurrence of HER2 amplification in EGFR-mutant lung adenocarcinoma with acquired resistence to EGFR-TKIs. J Clin Oncol 2013; suppl; abstr 8047
4 de Langen A et al., Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. ASCO 2017, abstract 9042
5 Kris MG et al., Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA 2014; 311(19): 1998-2006
6 Li BT et al., Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. ASCO 2017, abstract 8510
7 Stinchcombe T et al., Efficacy, safety, and biomarker results of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with previously treated HER2-overexpressing locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC). ASCO 2017, abstract 8509
8 Lai W-C V et al., Afatinib in patients with metastatic HER2-mutant lung cancers: An international multicenter study. ASCO 2017, abstract 9071
9 Smit EF et al., A single-arm phase II trial of afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harbouring a HER2 mutation. The ETOP NICHE trial. ASCO 2017, abstract 9070

© Springer-Verlag

免疫チェックポイント阻害剤の最適使用のさらなる定義

ニボルマブのネオアジュバント評価

抗-PD-1抗体ニボルマブが肺癌患者のサブセットで強度かつ永続的な反応を誘動することが知られていることから、この薬剤はネオアジュバント設定で調査されたが、それはアンメットニーズの領域である。2004年以来、切除可能な肺癌の全身治療には進歩がなかった。Chaftらは、ネオアジュバントのニボルマブ治療が微小転移巣に対して免疫を誘導する可能性があると仮定した[1]。新たに診断された除去可能なステージI(>2 cm)/II/IIIA NSCLCの患者は、外科的切除後の14日目と28日目にニボルマブ3 mg/kgを2回服用した。手術後の設定で標準治療が実施された。安全性と実現可能性が本試験の主要評価項目であった。組み入れられた患者22名のうち21名はネオアジュバント治療を受け、20名は腫瘍の切除を受け、患者1名は気管浸潤により切除不能であった。

実現可能性の主要評価項目については、本試験ではニボルマブ治療が上述の患者のいずれにも手術の遅延も干渉もさせないことを明らかになった。予想外の安全性のメッセージはなかった。ニボルマブの2回目の投与のキャンセルにつながった肺炎の1例を除いて、薬物関連有害事象はグレード1と2に限定された。一方、手術はこの患者で遅延しなかった。手術後の安全性期間の死亡1例は、試験薬とは無関係であった(転倒による外傷の後遺症)。

突然変異関連の新抗原に特異的なT細胞の誘導

ネオアジュバントのニボルマブ治療の4週間後に、RECIST v1.1によるX線撮影評価が患者21名から示され、それぞれ、2名(10%)と18名(85%)が部分寛解および疾患安定を得た。進行を呈した者は1名(5%)にとどまった。手術検体の病理学的反応の評価により、症例21例中9例(43%)において重要な病理学的反応が明らかになった(MPR、10%以下の生存腫瘍細胞として定義される)。治療前のPD-L1陽性はMPRと相関しなかった。現在まで、術後追跡調査の中央値は12か月である。20名の切除を受けた患者のうちの2名は再発した(単独脳転移1名、全身性再発1名)、しかし、MPRを経験した患者の誰もが再発を経験しなかった。切除を受けなかった患者1名は肺癌で死亡した。

相関を調査する試験が腫瘍のサブセットで実施された。これらは、突然変異の負荷と新たな抗原の密度がネオアジュバント治療に対する病理学的反応と関係していることを示した。優性突然変異関連の新抗原(MANA)に特異的なT細胞が血液と腫瘍に確認された。それらは、ニボルマブのネオアジュバント投与時に血液中で拡大した。著者は、ニボルマブ治療後の末梢血中のMANA特異的T細胞受容体における一次的増加がニボルマブ反応のバイオマーカーの可能性があると結論づけた。

ニボルマブ+イピリムマブ:CheckMate 012試験の2年更新

進行したNSCLCのファーストライン治療として、ニボルマブ単剤またはイピリムマブを含む他の薬剤との併用でニボルマブを評価したマルチコホートCheck-Mate 012治験。それは勇気付けられる臨床活性を示したが、例えば患者は高い奏効率と永続的な反応を経験した[2、3]。Goldmanらは、ニボルマブ+イピリムマブの組合せコホートから2年のOS結果と他の最新の所見を提示した[4]。これらの群では、患者はニボルマブ3 mg/kgを2週間毎とイピリムマブ1 mg/kg 6週毎(n=39)または12週毎(n=38)に併用投与された。

2つのコホートからプールされた結果では、患者全員および1%以上と50%以上のPD-L1発現を有する患者におけるニボルマブ+イピリムマブによる臨床的便益が明らかになった。治療患者全員では2年目のOS率が49%、1%以上のPD-L1発現を有する患者では、58%であった。。これらの群の2年目のPFS率はそれぞれ29%および38%であった。6週毎

表
PD-L1発現に従ったペンブロリズマブ単独療法を用いた36か月時点のOSの中央値とOS率

PD-L1サブグループ	未治療(n=101)		過去に治療経験あり(n=449)	
	OS中央値[月数(95% CI)]	36か月目のOS率[%(95% CI)]	OS中央値[月数(95% CI)]	36か月目のOS率[%(95% CI)]
TPS ≥ 1 %	22.2 (16.7-31.5)	16.4 (4.0-36.3)	11.1 (8.3-14.0)	21.1 (16.1-26.6)
TPS ≥ 50 %	34.9 (20.3-NR)	25.2 (5.0-53.1)	15.4 (10.5-18.5)	29.7 (21.9-37.9)
TPS 1-49 %	19.5 (10.7-26.3)	NR[a] (NR)	8.5 (6.0-12.7)	13.5 (7.8-20.9)
TPS < 1 %	報告なし[b]	報告なし[b]	8.6 (5.5-10.6)	8.5 (2.9-18.1)

NR、未達
[a] 打ち切りにより、36か月時点のOSはこのサブグループで評価不能であった。
[b] PD-L1 TPS<1%群は患者数が少ないことから示されていない(n=12)

© Springer-Verlag

と12週毎にニボルマブ+イピリムマブを投与されていたコホートの合計34名の(44%)患者は少なくとも2年間生存した。これは、多様な組織、喫煙状態、*EGFR*突然変異ステータス、PD-L1発現および治療に対する最善の全奏効期間を有する患者において成し遂げられた。一方、有効性はPD-L1発現を増加させることで強化された。治療を中止した患者のサブセットが治療がなされていない場合にも反応を継続した点が注目された。ニボルマブ+イピリムマブは忍容可能であり、大部分の治療関連のAEは対処可能であった。新たな安全性の懸念は、より長い追跡調査で発生しなかった。

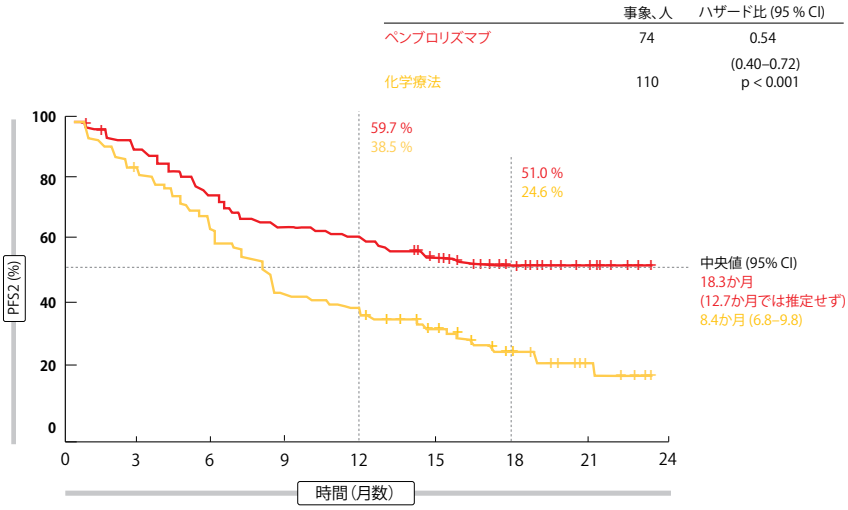


図1：化学療法と比較したPFS2に関するペンブロリズマブの有意な便益

単独薬剤としてのペンブロリズマブによる3年生存

PD-1抗体ペンブロリズマブの効果は、黒色腫および進行したNSCLCに罹患して、過去に治療を受けた患者および治療経験のない患者に対するペンブロリズマブ単独療法を評価した大規模マルチコホート相Ib KEYNOTE-001試験で最初に明らかにされた[5、6]。全体として、550名のNSCLC患者が組み入れられた。これらのうち101名は治療経験がなく、449名は過去に治療を受けていた。

KEYNOTE-001の3年分析が示したように、3週間毎に2 mg/kgまたは10 mg/kg、あるいは2週間毎に10 mg/kgに投与されたペンブロリズマブでは、PD-L1を発現している進行したNSCLC患者へのファーストライン治療および過去に治療歴のある患者の双方に長期のOS上の便益がもたらされた[7]。36か月時点でそれぞれファーストライン治療患者および過去に治療歴のある患者の26.4%と19.0%とが生存していた。PD-L1発現の状態については、腫瘍割合スコア(TPS)が50%以上のサブグループは、PD-L1発現が低いコホートに比べて治療からより大きな便益を得た(**表**)。さまざまなベースライン時の臨床特性(すなわち喫煙履歴、組織、*EGFR*突然変異ステータス、過去の放射線)によって定義されるように、ペンブロリズマブ療法はサブグループ全体に好ましい効果があった。長期的所見は、累積的な免疫介在性毒性または遅発性のグレード3～5のAEを示唆しなかった。これらのデータは、ペンブロリズマブ治療を受けた進行NSCLC罹患患者に対する最も長い有効性と安全性の追跡調査を示している。

KEYNOTE-024におけるPFS2

KEYNOTE-024治験は、未治療のステージⅣのNSCLCとPD-L1 TPSが50%以上の患者で、プラチナダブレット化学療法と比較して、一定用量のペンブロリズマブ(2年間3週毎に200 mg)を検討した。全体として、305名の患者がランダムに組み入れられた。11.2か月の追跡期間中央値の後に実施された一次解析によれば、PFSとOSの双方は極めて有意に免疫療法薬剤を支持し、それぞれHRは0.50と0.60であった(それぞれ、p<0.001、p=0.005)[8]。

ASCO会議で提示された解析はセカンドラインのPFSに関連していた(PFS2)。すなわち、それはセカンドライン療法の開始後または死亡後に治験責任医師の見直しによるランダム化から疾患の進行(PD)までの時間であり、いずれか最初に起こったものであった[9]。セカンドライン療法時にPDなしで生存した患者は、PDなしの最後の既知の生存時点に評価された一方、PDなしで死亡した患者およびセカンドライン療法を中止した患者は事象として計算された。KEYNOTE-024では、79名の化学療法治療をうけた患者は試験でペンブロリズマブにクロスオーバされ、患者12名はクロスオーバー外の抗-PD-1治療を受けた。それにより有効クロスオーバー率は60.3%となった。それぞれ、ペンブロリズマブ群と化学療法群の患者48名と97名は、それ以降にあらゆる種類の治療を受けた。それぞれ、セカンドライン療法の継続期間中央値は、3.6か月と3.5か月であった。ペンブロリズマブ治療患者は有意に良好な結果を経験し、PFS2中央値は18.3か月であった(対8.4か月、ハザード比0.54、p<0.001、**図1**)。18か月時点で、PFS2率はそれぞれ51.0%と24.6%であった。これは、PD-L1発現が50%以上である患者は、治療がプラチナダブレット化学療法よりむしろペンブロリズマブで始められた場合には、より良好な生存率であったことを意味する。解析には最新のOS結果も含んだ。ここでは、ペンブロリズマブは有意に向上した結果を示し続けた(OS中央値は、未到達対14.5か月、ハザード比0.63、p=0.003)。18か月時点で、患者の61.2%*対*43.0%が2種類の治療群で生存していた。注目されたように、OS曲線の高度な分離は60%の有効クロスオーバー率にもかかわらず維持された。好ましい安全性プロフィールとともに、現在の解析所見はPD-L1 TPS 50%以上有するNSCLCのファーストライン治療に対するケアの標準としてペンブロリズマブを支持している。

ペンブロリズマブのファーストライン化学療法への組み入れ

ペメトレキセドとカルボプラチンとともにペンブロリズマブをファーストライン化学療法に追加すれば、第I/II相非盲検

© Springer-Verlag

ランダム化KEYNOTE-021治験のコホート群において化学療法単独と比較したときに好ましいORRとPFSとを示した[10]。一次解析時のOSのハザード比は0.90であった。

5か月の追加的な追跡調査に基づいて、ペンブロリズマブ+化学療法はPD-L1発現にかかわりなく、未治療で進行した非扁平上皮NSCLC患者において標準化学療法より効果的であり続けた[11]。ORRはほぼ2倍であり(56.7%対30.2%、p=0.0016)、進行または死亡のリスクは半分であった(未到達対8.9か月、ハザード比0.50、p=0.0038)。さらに、75%の高いクロスオーバー率にもかかわらず、より大きなOSの便益に向かう傾向がより長い追跡調査期間とともに現れた。ペンブロリズマブの追加による死亡率リスクの低下は31%であった(ハザード比0.69、p=0.13)、12か月目のOS率は76.0%および69.3%に達した。直ちに対処可能な安全性プロフィールをともない、この組合せの忍容性が証明された。

治験責任医師によれば、ペンブロリズマブにペメトレキセドとカルボプラチンを併用した化学療法は、進行した非扁平上皮NSCLCに罹患した患者のための初回療法として、有効かつ忍容可能な治療オプションに相当する。従ってこの組合せは、米国食品医薬品局によって迅速承認がなされた。

OAK:疾患進行を越えたアテゾリズマブ

第III相ランダム化OAK試験は、セカンドライン設定でPD-L1抗体アテゾリズマブを評価した[12]。少なくとも1つのプラチナベースのレジメンとあらゆるPD-L1の状態も含み、1つまたは2つの化学療法後に局所的に進行したか転移性のNSCLCに罹患した患者は、アテゾリズマブ(n=425)またはドセタキセル(n=425)のいずれかが投与された。患者がプロトコルに定義された基準に基づく臨床的な便益を得ている限り、進行した場合にもアテゾリズマブ群の治療が許可された。

ASCO会議で提示された解析の目的は、RECIST v1.1により進行した場合のアテゾリズマブ治療の便益リスクプロファイルの確認であった[13]。これは、ORRとPFSのようなRECIST v1.1ベースの評価項目がチェックポイント阻害剤の潜在的OS上の便益を過小評価する傾向があるとの考慮に基づいていた。OAK試験の評価項目に関して不一致があったが、それはアテゾリズマブのOS上の便益を明らかにしたが、ORRまたはPFSの改善は示さなかったことであった。治験責任医師は、X線撮影進行した場合の生存便益を延長する方向で免疫治療が腫瘍生物学を変える可能性があると仮定した。全体的に、試験群および対照群で治療された患者のそれぞれ78%および68%がRECISTに従った進行を経験した(**図2**)。

PD後のOSの延長

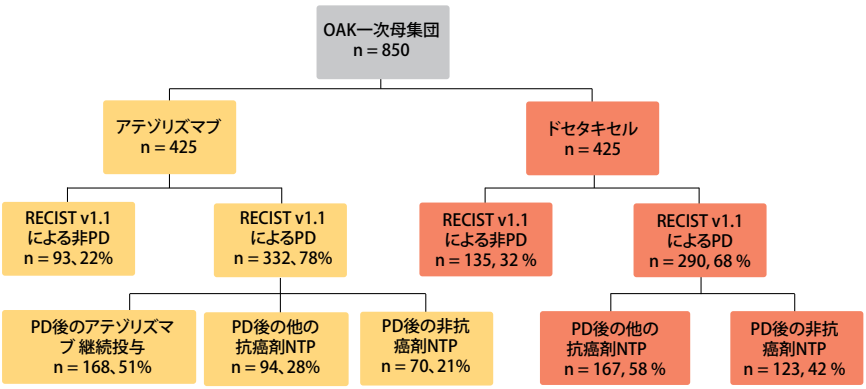
この解析は進行したNSCLCで免疫治療の第III相試験の一次治療中に病勢が進行したOSを含んでいたが、継続的なアテゾリズマブ投与の臨床的便益を示した。RECISTによりPDを経験しているアテゾリズマブ治療患者のうち、51%(n=168)は、アテゾリズマブ治療中に進行した一方、28%(n=94)は他の抗癌剤療法で治療され、21%(n=70)は抗癌剤療法を受けなかった(**図2**)。その解析によれば、アテゾリズマブを投与され続けた患者の7%はその後標的病変に反応があり(すなわち、PD後に30%以上の減少)、49%は標的病変が安定した(すなわち、+20と-30%との間の最高の変化)。PD後の腫瘍減少または安定化は、PD-L1発現サブグループ全体で観察された。アテゾリズマブ治療中に生じた進行は、許容できる安全性プロフィールを示した。

PDを来した患者群内でアテゾリズマブが投与され続けた患者はPD後のOSに関して最も良好であった。18か月時点で、他の抗癌治療を受けている群の20%および抗癌剤を用いた治療を受けなかった患者の9%と比較してそのOS率は37%であった。それぞれ、これらの3群のOS中央値は12.7か月、8.8か月および2.2か月であった。ドセタキセル群では、PD後の免疫治療を受けた患者は免疫治療なしの患者に比べて良好なOSの結果を示した(中央値、17.3か月対7.5か月)。ここでは18か月時点で、OS率は42%対12%であった。

研究者はこれらの所見が進行後の生存期間延長の概念を支持し、癌免疫療法の完全な臨床的便益を把握するためのRECIST v1.1試験の不十分さを強調するものだと結論づけた。これらの所見にはバイアスがかかっている可能性があることから、その所見は仮説を生み出す以上のものではなく、ランダム化臨床試験における確認が必要である。

免疫チェックポイント阻害剤への反応の決定因子

抗-PD-(L)1療法が肺癌患者の治療と転帰に革命を起こしていることから、患者の選択を改善する目的で、反応と耐性の決定因子が熱心に探索されている。Hellmannらは、患者240名に対する分子プロファイリングデータを生成するために、MSK-IMPACT試験で標的とされた次世代のシーケンスを使用した[14]。特により高い閾値では、これらは腫瘍突然変異の負荷が抗-PD-(L)1薬剤を通じて改善された便益と相関することを示した。さらに、変化したゲノムの一部(すなわち、コピー数不足または増殖による遺伝子の定量化、正常化され



NTP:非プロトコル療法

図2:オーク試験における患者の傾向

© Springer-Verlag

た割合）は治療上の便益との逆相関を示した。このことは*EGFR*および*STK11*などの個々の遺伝子における異型にも該当した。腫瘍突然変異の負荷と変化したゲノムの一部はMSK-IMPACT試験によって合理的に推定された一方、全てのエキソームシーケンシングが分子署名とさまざまな他の分子的特徴の評価によりよく適合しているように思われる。

この治療の臨床的便益に対するイメージングマーカーを特定するとの目的で、Nishinoらはニボルマブまたはペンブロリズマブの単独療法を受けた進行NSCLC患者160名で腫瘍負荷の力学を評価した［15］。ここでは患者の25%が客観的な奏効または永続的な疾病制御を成し遂げた。8週間の画期的な分析法を用いて、研究者はベースラインから腫瘍負荷増加が20%未満の患者は、増加が20%以上であった患者に比べてOSが長期であることを明らかにした（図3）。Coxモデルによって、腫瘍の負荷が治療全体を通じてベースラインからの増加が20%未満にとどまる患者は、喫煙とベースライン時の腫瘍の負荷に対して調整された後に、死亡率リスクが有意に低下した（ハザード比0.24、p<0.0001）。腫瘍の負荷が20%未満であることは、このためより大規模なコホートで前向きにその妥当性が確認され得る臨床的便益の実用的なマーカーの可能性がある。■

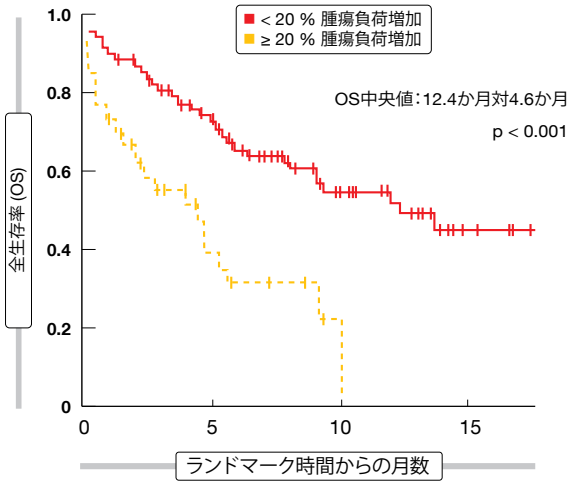


図3：ベースラインと関連した腫瘍の負荷増加と市販のPD-1阻害剤で得られたOSとの間の関連性

参考文献

1 Chaft JE et al., Neoadjuvant nivolumab in early-stage, resectable non-small cell lung cancers. ASCO 2017, abstract 8508
2 Hellmann MD et al., Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. Lancet Oncol 2017; 18: 31-41
3 Gettinger S et al., First-line nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced NSCLC: long-term outcomes from CheckMate 012. WCLC 2016, abstract OA3.01
4 Goldman JW et al., Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced NSCLC: 2-yr OS and long-term outcomes from CheckMate 012. ASCO 2017, abstract 9093
5 Garon EB et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372(21): 2018-2028
6 Chatterjee M et al., Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2016; 27(7): 1291-1298
7 Leighl NB et al., KEYNOTE-001: 3-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab. ASCO 2017, abstract 9011
8 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833
9 Brahmer J et al., Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 50% enrolled in KEYNOTE-024. ASCO 2017, abstract 9000
10 Langer CJ et al., Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 2016; 17(11): 1497-1508
11 Papadimitrakopoulou VA et al., First-line carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced nonsquamous NSCLC: Updated results of KEYNOTE-021 cohort G. ASCO 2017, abstract 9094
12 Barlesi F et al., Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. ESMO 2016, abstract LBA44_PR
13 Gandara DR et al., Atezolizumab treatment beyond disease progression in advanced NSCLC: results from the randomized phase III OAK study. ASCO 2017, abstract 9001
14 Hellmann MD et al., Molecular determinants of response and resistance to anti-PD-(L)1 blockade in patients with NSCLC profiled with targeted next-generation sequencing (NGS). ASCO 2017, abstract 9015
15 Nishino M et al., Tumor response dynamics of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with commercial PD-1 inhibitors in the clinical setting. ASCO 2017, abstract 9087

適合した標的療法を確認するためのctDNA NGSの現実的利用

血漿中を流動する腫瘍DNA（ctDNA）の次世代シーケンス（NGS）のためのリキッドバイオプシーは急速に進化している科学手法である。血漿中ctDNA分析は現在市販されており、タイミングのよいエビデンスベースのガイダンス不足とこの試験の価値とによりますますこの領域で採用されてきている。Sabariらは、実際の臨床設定に適合した標的治療を同定するために血漿中ctDNA NGSの現実性および有用性を確認しようとした。2つの施設で、肺突然変異の転移性腺癌、未知のドライバー変異または未知の耐性機序を有する患者合計27名が組み入れられた。

血漿中ctDNA NGSは、6日の短いターンアラウンド時間中央値でさまざまな発癌性ドライバーを同定し（組織NGSでは21日、p<0.0001）、14%の症例で標的療法にそれらが適合した。血漿ctDNAは、転移性疾患の診断時または進行時により頻繁に検出された。治療時の患者ではctDNA検出率は46%、非治療時の患者では73%であった（オッズ比、0.31、p=0.02）。ドライバー突然変異については血漿中NGSの組織NGSとの一致率は96%であり、血漿NGSとの組織NGSの一致率は60%であった。著者は血漿における明確な所見は非常に特異的であり、直ちに治療を導入することが可能であると結論づけた一方、陰性所見では組織生検を依然として必要とする可能性がある。

Sabari JKら、標的療法とマッチした進行NSCLCsに罹患した患者における血漿中ctDNA NGSの前向き試験。ASCO 2017, 要旨11536

© Springer-Verlag

インタビュー：Yi-Long Wu, MD, Guangdon Lung Cancer Institute, Guangdong General Hospital & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China

中国における肺癌：ハードルと進歩

© 著者所有

Yi-Long Wu、医学博士
Guangdon Lung Cancer Institute, Guangdong General Hospital & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China

watch video

中国の肺癌患者の治療に関して、現在の状況はどのようなものか。

肺癌は中国における大きな問題である。毎年700,000例の新規症例が存在している。臨床試験を行って、革新的な薬剤を上市する必要がある。標的治療の導入に関して、西欧諸国と比較した場合、中国は3～4年遅れをとっている。2か月前、EGFR TKIアファチニブが上市され、中国の*EGFR*変異肺癌患者に有効な治療オプションが提供された。私は中国が今後数年をかけて追いつき、免疫チェックポイント阻害剤のような薬剤が利用できるようになることを望んでいる。c-MET、HER2およびRETを含むまれな突然変異を標的としている他の薬剤は、臨床試験で調査されている最中であり、中国の施設が参加している。

医療現場において、どんなハードルがあるか。

中国の人々はこの種の治療に自費で支払う必要があるため、中国の患者にとって標的薬剤は非常に高価である。これが、多くの肺癌患者がこれまで標的療法を利用することができなかった理由である。これらの薬が近い将来中国の医療制度によって補償されることを願っている。また、製薬会社が薬価を下げれば歓迎されるだろう。

中国癌治療学会（CSCO）はどんな活動に携わっているのか。

CSCOは、中国で最大の医学学会のうちの1つである。現時点で10,000人を超える会員がいる。CSCOの年時総会は9月に毎年行われている。CSCOは1997年に設立され、今年20周年を迎える。年時総会は9月26日から9月30日まで厦門（アモイ）で行われる予定である。CSCOはこれまでに多数の臨床試験を行っており、教育に焦点を置いている。肺癌、胃癌および結腸直腸癌のようなさまざまな種類の癌の治療のための臨床診療ガイドラインが今年発表された。私は、CSCOが将来、中国の腫瘍学を前進させ、全ての種類の癌の治療の基準を決定することを望んでいる。 ■

中皮腫における抗血管新生および免疫療法の取り組み

LUME-Meso治験

悪性胸膜中皮腫（MPM）は、進行期に診断されることが多い稀な腫瘍である。利用できる治療の限られた有効性は、MPM患者の一般的な予後不良の原因である。2003年以降、MPM治療のための唯一の承認された療法はペメトレキセドとシスプラチンによる化学療法であり、その生存期間中央値は約12か月であった[1]。

経口マルチキナーゼ阻害剤ニンテダニブは、ヒトの異種移植片モデルにおけるMPM腫瘍の増殖を強く阻害し、MPM細胞系のコロニー形成能と転位活性を低下させる[2、3]。これらの観察結果に基づいて、第II相ランダム化二重盲検LUME Meso試験では、過去に化学療法を受けたことのない切除不能なMPMに罹患した患者87名でペメトレキセド/シスプラチン+ニンテダニブまたはプラセボが検討された。進行なしに最高6サイクルの化学療法を完了した患者は、進行までニンテダニブまたはプラセボの維持療法を続けることが可能であった。一次解析は2016年に示されたが、ニンテダニブの化学療法への追加が臨床的に意味があるPFS改善をもたらすことが明らかになった（9.4か月対5.7か月、ハザード比0.56、p=0.017）[4]。その時、OSが延長する傾向があった（18.3対14.5か月、ハザード比0.78）。

特に類上皮サブグループにおけるファーストラインの便益

ASCO会議で報告された初期OS分析によれば、ITT集団中でニンテダニブで治療された患者は、対照群と比較してOSが4.1か月延長した（18.3か月対14.2か月、ハザード比0.77、p=0.319）[5]。腫瘍に上皮様組織があった患者の予め予定されたサブセット分析では、5.4か月の生存利益が示された（20.6か月対15.2か月、ハザード比0.70、p=0.197）。同様に、最

© Springer-Verlag

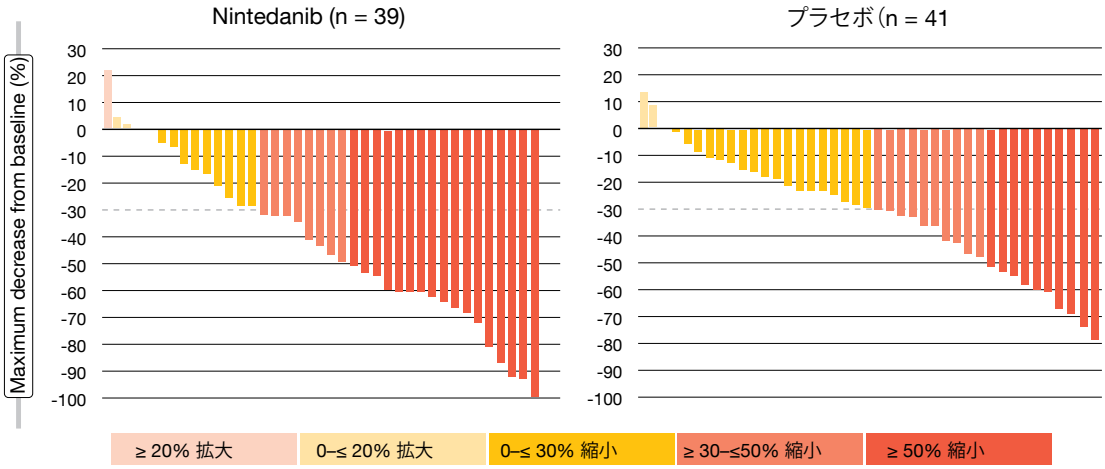


図1：LUME-Meso試験におけるプラセボ+化学療法と比較したニンテダニブ+化学療法によるいっそう強度な腫瘍縮小

新のPFS分析に従ったPFSの便益は、ITT集団に比べて（9.4か月対5.7か月、ハザード比0.54、p=0.010）類上皮腫瘍に罹患したコホートの方が大きかった（9.7か月対5.7か月、ハザード比0.49、p=0.006）。ニンテダニブの追加はより強力な反応をもたらしたが、（**図1**）それにはORR（57%対44%）および奏効期間中央値反応（6.0対4.0か月）に対応する改善をともなった。重要なことに、ニンテダニブによりバックボーン化学療法の実施は損なわれなかった。ニンテダニブの安全性プロファイルは対処可能であり、先の試験と整合していた。ニンテダニブ治療を受けた患者は、グレード3の高血圧に関して試験群でより高い率が認められたにもかかわらず、あらゆるグレードの出血、血栓塞栓症または高血圧は高率ではないことが明らかになった。進行中のLUME-Mesoの第III相試験は、類上皮組織を来した患者限定でニンテダニブ+化学療法と化学療法単独とを比較している。

セカンドラインのトラベクテジンの活性：ATREUS

ペメトレキセドベースの化学療法の失敗時の妥当性の確認がなされた治療オプションは、現在ない。炎症がMPMの基本的な特徴であることから、アルキル化剤であるトラベクテジンの使用が正当である可能性がある。その他には、トラベクテジンへの反応はサイトカインとケモカインの変調に関連があった。従って、第II相多施設単群ATREUS試験はMPM患者におけるトラベクテジンの活性を決定するようにデザインされていた。ATREUS試験には、類上皮組織を有し過去に治療歴のあるコホート、過去に治療をうけていないコホートおよび二相性/肉腫様の組織を有する過去に治療歴のあるコホートが含まれた。二相性/肉腫様コホートにおける患者の登録は現在進行中である。組み入れがすでに終了している上皮様群で得られた予備結果は、プラチナ-ペメトレキセド療法後に再発した類上皮MPMに罹患した患者における新しいオプションと考慮され得ることを示唆するものである[6]。

進行がない患者の比率または12週時点の死亡は、事前解析の主要評価項目であった。患者25名の42.4%がプロトコル解析セット中でこの基準を満たし（n=58）、「中止が考慮された失敗」群中では38.5%であった（n=65）。この後者グループは12週目以前に中止された患者全員を含み、これらは失敗と考慮された。ここでは、PFSの中央値は2.5か月であり、OSは9.4か月であった。18か月の治療期間終了時に患者1名には進行がなく、11名は存命であった。

トランスアミナーゼ上昇はトラベクテジン治療で観察される主要な懸念であったが、それらは軽度で、大多数の症例で治療遅延または減量後に回復した。他の頻回に生じたAEは、疲労、嘔気および呼吸毒性であった。大部分の事象は一過性かつ対処可能であった。毒性のため治療を中断した患者数は限定的なものにとどまった。これらの有望な結果に基づいて、過去に治療を受けている上皮様MPMにおいてトラベクテジンを評価する第III相試験は正当化されていると思われる。

チェックポイント阻害を通じた意味のある疾病制御

MPMが潜在的に免疫原性であることが示されたことから、調査に値するもう一つの取り組みは免疫療法治療である。PD-L1発現はMPM患者で予後不良に関連する[7、8]。逆に言えば、切除されたMPM検体中の内部腫瘍細胞障害性CD8陽性T細胞が高レベルである患者は、より良好な予後を有することが示された[9]。

第II相ランダム化非対照MAPS-2試験では、ペメトレキセド/プラチナダブレットを含む最高1、2ラインの過去の化学療法の後に進行した切除不能なMPMに罹患した患者におけるニボルマブ3 mg/kgを2週間毎単独投与（n=63）またはイピリムマブ1 mg/kgを6週間毎投与（n=62）が評価された[10]。修正RECIST-meso基準に従って、放射線科医の第三者および盲検化専門家委員会によって評価されたように、主要評価項目は12週のDCRであった。

ニボルマブ単独レジメンとニボルマブ+イピリムマブレジメンは、臨床的に意味がある疾病制御をもたらした。最初の108名の適格患者に対する12週目のDCR（すなわち統計計画に基づく主要評価項目）は、ニボルマブおよびニボルマブ+イピリムマブに対してそれぞれ44.4%および50.0%であった。125名の患者を含んだITT集団についてはそれぞれの率が39.7%および51.6%であり、PFS中央値はそれぞれ4.0か月および5.6か月に達した。意外なことに、これらの結果はファーストライン設定において一般的に成し遂げられた結果に類似

© Springer-Verlag

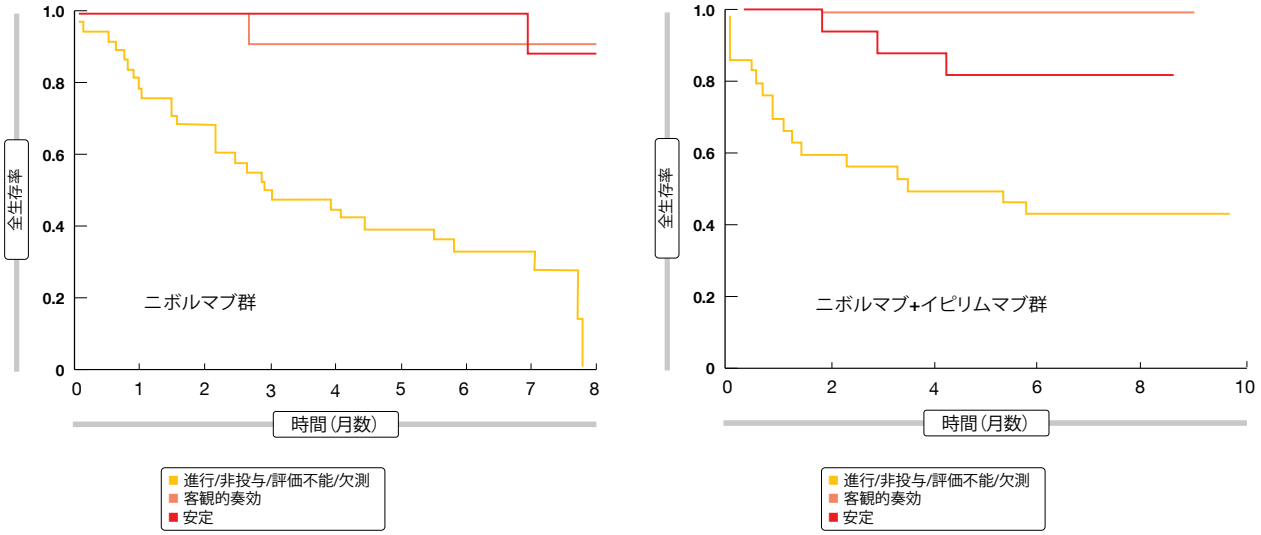


図2：MAPS-2：ニボルマブ（左）およびニボルマブ+イピリムマブ（右）で得られた反応に従ったOS曲線

している。ITTコホートの予備OSはそれぞれ10.4か月と未達であった。このように、本試験の両群からの患者は、MPMのセカンドライン/サードライン治療の設定で過去の報告の全てと比較してOSの中央値を延長したように思われた。反応に従ってOS解析では、疾病制御を成し遂げた患者が両群で優れた生存期間を有することが示された（図2）。

3件の治療関連の死亡が劇症肝炎、脳炎および急性腎不全により組合せ群に発生したにもかかわらず、毒性は全体的に対処可能であった。著者は、ニボルマブとイピリムマブによる免疫治療が、再発MPM患者のセカンドラインまたはサードライン治療として新たな治療オプションを提供する可能性があると結論づけた。第III相ランダム化非盲検CheckMate 743治験で、切除不能なMPMにおいてペメトレキセド+シスプラチンまたはカルボプラチンと比較してファーストラインのニボルマブ+イピリムマブが現在調査されているところである[11]。本試験の初期結果は、2020年10月に利用できるようになるはずである。

PD-L1発現以降

Rivallandらは、抗-PD-1抗体で治療を受けた切除不能な肋膜または腹膜の悪性中皮腫に罹患した患者46名で、臨床転帰に対するPD-L1発現の効果を評価した[12]。PD-1阻害は臨床的に意味がある活性を明らかにした。疾病制御は48%において成し遂げられ、それぞれPFSとOSの中央値は3.1か月と8.0か月であった。PD-L1発現が改善された反応と生存、特にTPS 50%超えの症例と相関することを最初の解析で示唆された。36%の患者は、5%を超えでPD-L1を発現し（PD-L1+）、23%の患者は50%以上で発現した（PD-L1^{hi}）。PD-L1+症例では、それぞれORRとOSが38%および8.9か月であった。PD-L1^{hi}を有する患者では、それぞれORRとOSは60%および未達であった。一方で、PD-L1^{low}の患者では（50%未満染色）、低値のORRとOSを示した（それぞれ12%および4.8か月）。

PD-L1と同様に、他のチェックポイント受容体の発現およびMPM腫瘍微環境中のそれらの相互作用は、単独または組合せチェックポイント制御を評価するための試験のデザインに影響を及ぼす可能性がある。329 MPM症例の評価においてThapaらは、PD-L1、PD-L2およびTIM3の有意な発現を明らかにした[13]。これらのマーカーの発現は、有意な量の検体でお互いに排他的であった。著者が注目したように、複数の免疫抑制性経路の包括的評価は個々の症例に対する免疫治療の個別化を許容する免疫抑制性環境を実際に測定するために必要とされる可能性がある。■

参考文献

1 Vogelzang NJ et al., Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21(14): 2636-2644
2 Lakatos et al., University of Budapest Symposium, 5-6 Nov 2015
3 Laszlo et al., 13th International Mesothelioma Interest Group 2016
4 Grosso F et al., Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with MPM: phase II findings from the placebo-controlled LUME-Meso trial, WCLC 2016, OA22.02
5 Nowak AK et al., Mature overall survival results from the LUME-Meso study of nintedanib + pemetrexed/cisplatin vs placebo + pemetrexed/cisplatin in chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma.ASCO 2017, abstract 8506
6 Cortinovis D et al., Trabectedin (t) as second line treatment option for patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma (MPM) in progression following pemetrexed/platin-derivates chemotherapy: ATREUS trial. ASCO 2017, abstract 8513
7 Cedrés S et al., Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). PLoS One 2015; 10(3): e0121071
8 Combaz-Lair C et al., Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas. Hum Pathol 2016; 52: 9-18
9 Lievense LA et al., Checkpoint blockade in lung cancer and mesothelioma.Am J Respir Crit Care Med 2017. doi: 10.1164/rccm.201608-1755CI. [Epub ahead of print]
10 Scherpereel A et al., Second or third-line nivolumab versus nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma patients: results of the IFCT-1501 MAPS-2 randomized phase 3 trial. ASCO 2017, abstract LBA8507
11 Zalcman G et al., CheckMate 743: a phase III, randomized, open-label trial of nivolumab plus ipilimumab vs. pemetrexed plus cisplatin or carboplatin as first-line therapy in unresectable pleural mesothelioma. ASCO 2017, abstract TPS8581
12 Rivalland G et al., Outcomes of anti-PD-1 therapy in mesothelioma and correlation with PD-L1 expression. ASCO 2017, abstract 8514
13 Thapa B et al., Immune microenvironment in mesothelioma: Looking beyond PD-L1. ASCO 2017, abstract 8515

© Springer-Verlag

KRAS-変異肺癌のプロファイルのさらなる向上

特性および転帰

*KRAS*突然変異は、約30%で発ガン遺伝子による肺腺癌の最大のサブセットを構成する。KRAS-*変異転移性*肺癌患者には、突然変異サブタイプとそれに関連する同時突然変異による異質な臨床転帰がある。El Ostaらは、これらの患者の特性とその転帰に対する*KRAS*突然変異の特徴の効果を評価するために、肺癌遺伝子変異コンソーシアム(LCMC)データベースを解析した[1]。全体で、2009～2015年にLCMCに参加することに同意した患者1,655名からのデータでは、ベースライン特性、突然変異状態/サブタイプ/同時突然変異、OS(遠隔転移の日付から死亡まで算出される)およびOSによる患者の*KRAS*データの関連性が解析された。追跡期間中央値は2.15年であった。

この集団では、*KRAS*突然変異の発生率が27%であった。KRAS*突然変異の存在は*、短いOSを予測するものであった(**表**)。他の突然変異患者と比較して、患者の平均年齢は*KRAS*-陽性コホートでわずかに高く、これまで喫煙者であった割合が高かった。OSは*KRAS*突然変異サブタイプ全体で異ならず、(すなわち*KRAS* G12C、G12DおよびG12V)2年目のOS率はそれぞれ46.5%、47.4%および51.4%であった。一方、喫煙歴のない者は*KRAS*変異サブタイプG12Dを有する可能性が一層高かった。*TP53*突然変異は、最も頻度が高い同時突然変異として発生し(52%)、続いて*STK-11*変化(18%)、*MET*増殖(4%)および*PIK3CA*突然変異(3%)であった。転帰に関して、*STK-11*同時突然変異はより短いOSと関係していることが示された。

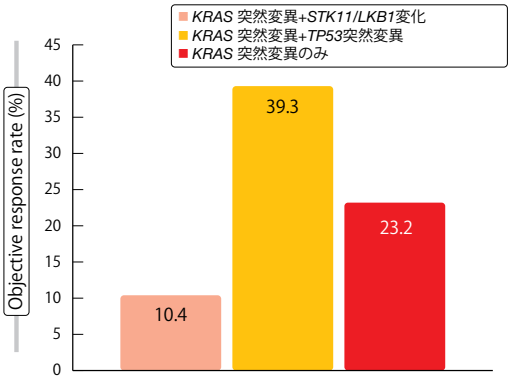


図:同時変異の存在によるPD-1軸遮断への反応

免疫治療に対する内因的な初期耐性

Skoulidisらは、*KRAS*-変異NSCLC患者の同時突然変異が定義されたサブセットにおいてPD-1/PD-L1療法に対する臨床反応を後ろ向きに評価した[2]。これに対する正当性は、免疫治療に対する反応の分子予測因子の同定が免疫チェックポイント阻害剤の治療の可能性を最大にするために決定的であると考えられるという事実であった。以前、*KRAS*-変異肺癌患者および*STK11/LKB1*または*TP53*における同時発生遺伝事象は、免疫構造の著明な違いを示したサブグループと定義された。現行のコホートは、少なくとも1サイクルのPD-1/PD-L1治療(すなわちニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、抗PD-1+抗-CTLA-4治療)を受け、分子プロファイリングが利用可能な転移性*KRAS*-変異NSCLCを有する患者162名を含んでいた。

*STK11*遺伝子の変異は、PD-1軸遮断への反応不良と関係していることが証明された。この同時突然変異を有する患者は、PD-1/PD-L1療法後に*TP53*突然変異と*KRAS*突然変異のみを持つ患者より有意に短いPFSとOSとを経験した。奏効率に関しても有意差があった(**図**)。著者は、*STK11/LKB1*腫瘍抑制遺伝子の遺伝子変異が*KRAS*-変異NSCLCにおけるPD-1/PD-L1遮断に対する初期耐性の新規かつ一般的な腫瘍-細胞内因性伝達物質を表すと結論づけた。従って、PD-L1発現と腫瘍突然変異の負荷に加えて、個人化された免疫治療の取り組みでは個々の腫瘍の同時突然変異状態を考慮する必要がある。■

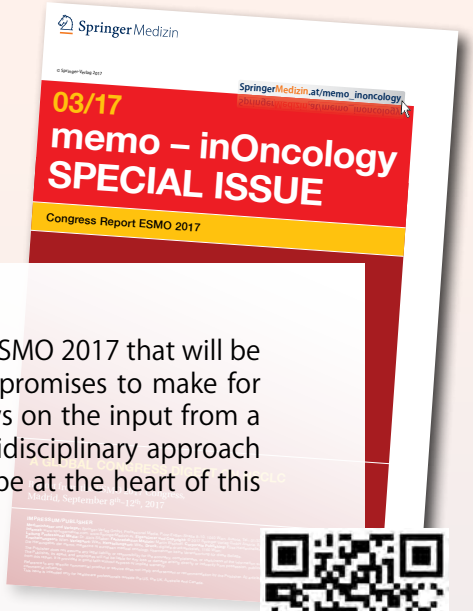
参考文献

1 El Osta B et al., Characteristics and outcomes of patients with metastatic KRAS mutant lung adenocarcinomas: Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) database. ASCO 2017, 要旨9021
2 Skoulidis F et al., STK11/LKB1 co-mutations to predict for de novo resistance to PD-1/PD-L1 axis blockade in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. ASCO 2017, 要旨9016

表
OSの結果と*KRAS*-陰性腫瘍、汎陰性腫瘍または他の突然変異と比較した*KRAS*-突然変異患者の特徴

特性	*KRAS*-陽性(n=450)	*KRAS*-陰性/その他の変異(n=495)	汎陰性(n=706)	p値
OS中央値、年数	1.96	2.93	1.95	< 0.001
2年目のOS、%	49.1	63.6	48.7	< 0.001
年齢中央値、年齢	65	61	64	< 0.001
白人、%	93.91	83.48	88.94	< 0.001
喫煙歴あり、%	92.86	46.76	75.86	< 0.001

© Springer-Verlag



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2017 that will be held in Madrid, in September of this year.The report promises to make for stimulating reading, as the ESMO Congress itself draws on the input from a number of partner organizations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care.Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.

ESMO 2017
年次総会

マドリード、2017年9月8～12日

腫瘍学の主題に関するその他の専門家情報については、Boehringer Ingelheimが後援する教育的なウェブページであるmemo inoncology（メモ-イン・オンコロジー）（**www.springermedizin.at/memo_inoncology**）をご覧ください。memo-inoncology（メモ-イン・オンコロジー）の最新号だけでなく、今後は、会議や年度ごとの過去の号についてもを検索できるようになります。さらに、このウェブページは、公開されている各号を補足するために厳選された教材を数多く提供することを目的としています。

Springer Medizin