Springer Medizin

© Springer-Verlag 2019

www.memoinoncology.com

02/19

memo – inOncology 特別号

Congress Report ASCO 2019

肺がんに関する世界会議のダイジェスト

米国臨床腫瘍学会（ASCO）からの報告　開催日：2019年5月31～6月4日
開催地：米国・シカゴ

著作権者/免責事項

メディア所有者および出版元：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：**+43(0)1/330 24 26,
インターネット：www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at.**著作権：**© 2019 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.**メディカルライター：**Dr. Judith Moser.**企業出版担当者：**Elise Haidenthaller.
編集支援：Stefanie Wurm, PhD.**レイアウト：**Katharina Bruckner.**製作地：**ウィーン**出版地：**フルダ**印刷：**Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany;
「memo, magazine of european medical oncology」の編集者は本号に対して一切の責任を負わないものとします。

出版元は、本号に記載された情報の正確性、完全性、および有用性や表現された意見に対して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、この文書から得た情報の所持、出版、もしくは使用、または情報への依拠から直接的または間接的に生じた損失または損害に対して責任を負いません。本号は善意により提供され、明示・暗示を問わず保証はありません。

特定の製品およびサービスに関する言及はこれらに対する支持あるいは推奨を意味するものではありません。記事はすべて査読済みで、商業的影響を排除しています。
本号は、米国、英国、オーストラリア以外の国の医療従事者を対象としています。

目次

3 巻頭言

3 早期NSCLC：期待を持てる（ネオ）アジュバント療法

6 *EGFR*遺伝子変異陽性肺がんへの新規第一選択薬およびその他の知見

10 臨床試験の最新結果および免疫療法における新規バイオマーカー

13 インタビュー：*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCにおける血液検体を用いたリキッドバイオプシー

14 まれな遺伝子変異：治療を一歩先へ進める

18 小細胞肺がん：セカンドライン治療の改善

20 臨床試験の選択基準の緩和：われわれにとっての利点

© rudi1976 / stock.adobe.com

講師：

Alex A. Adjei（MD, PhD）Mayo Clinic, Department of Oncology, Rochester, Minnesota（米国）
Maria Rosario Garcia Campelo（MD）Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña（スペイン）
Federico Cappuzzo（MD）Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno（イタリア）
Wolfgang Hilbe（MD）Departement of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna（オーストリア）
Frau Vera Hirsh（MD）McGill University, Health Centre, Montreal, Quebec（カナダ）
Maximilian Hochmair, MD, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, KH Nord, Vienna（オーストリア）
Herbert H F Loong（MD）中国、香港中文大学、臨床腫瘍科
Massimo Di Maio（MD）National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli（イタリア）
Filippo de Marinis（MD, PhD）Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan（イタリア）
Barbara Melosky（MD）FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver（カナダ）
Nir Peled（MD, PhD）Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa（イスラエル）
Robert Pirker（MD）Medical University of Vienna, Vienna（オーストリア）
Martin Reck（MD）Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf（ドイツ）
Matthias Scheffler（MD）Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne（ドイツ）
Riyaz Shah（PhD, FRCP）Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone（英国）
Yu Shyr（PhD）Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN（米国）
坪井正博（MD）神奈川県立がんセンター（日本）
Gustavo Werutsky（MD）Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre（ブラジル）
Yi-Long Wu（MD, FACS）Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou（中国）

本号の講師：
Rafał Dziadziuszko, MD, PhD; Enriqueta Felip, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Sanjay Popat, PhD, FRCP; Elisabeth Quoix, MD.

Boehringer Ingelheim

本レポートは、Boehringer Ingelheim社からの使途を限定しない補助金により作成しています。

 © Springer-Verlag

巻頭言

臨床医の皆様へ

肺がんが今日でも世界の公衆衛生上の問題であり、各国でがん関連の死因として最も多い疾患です。寿命の全体的な延びに伴い、がんの発生率も上昇していることから、最近ではとりわけこの点が高齢者にとって意味を持ってきています。肺がん患者が診断を受けた年齢の中央値は、米国では70歳、ヨーロッパでは65から70歳となっています。有効性や安全性を検討していたり、それが臨床現場ですでに証明されていたりする治療法が数多くあることを考えると、高齢患者への治療に意味はないと考える余地はないと言えるでしょう。同時に、治療の忍容性を今以上に高め、個別化医療を進める必要性を疑う余地もありません。

米国・シカゴで5月31日から6月4日にかけて開催された2019年度米国臨床腫瘍学会では、（ネオ）アジュバント療法や遺伝子変異を伴う様々な種類の腺がんに対する新薬など、肺がんの分野に関して興味を引く多様なデータの報告がありました。免疫療法はファーストライン治療に選ばれるようになってきており、術前のチェックポイント阻害薬投与を評価する第Ⅱ相試験で、納得のいくエビデンスが得られています。アジュバント療法の選択肢も拡大していますが、実際に行う患者の絞り込みにはバイオマーカーが寄与すると思われます。転移がんへの免疫療法に関する長期成績からは一定の割合の患者には効果が数年間持続することが示され、現状以外の予測バイオマーカーが登場し、免疫（化学）療法の開始前と治療開始の初期段階の両方の時期に、どの薬剤にするかを決める判断材料になる可能性も示されました。

分子標的治療に関してですが、新薬はもとより既存の薬剤を用いる併用療法が今後、進行NSCLC患者への新たな標準治療になる可能性があります。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に血管新生阻害薬や化学療法を追加するのが、併用療法の一例です。肺がんに認められることの多い遺伝子変異の種類は増加していますが、ここで重要なのはそれらを選択的かつ強力に阻害する新薬も増えつつあることです。この分野の研究に尽力する方々のおかげで、全身療法の選択肢は化学療法しかないという肺がん患者の割合は減少の一途をたどっています。

© 著者所有

Elisabeth Quoix, MD
フランス・ストラスブール
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
呼吸器科
2019年度米国臨床腫瘍学会、BJ Kennedy賞受賞者

早期NSCLC：期待を持てる（ネオ）アジュバント療法

NEOSTAR試験

切除可能な非小細胞肺がん（NSCLC）のⅠ期からⅢ期と診断された患者の半数以上は再発するため、効果の高い治療法が求められている[1]。転移巣の広がりと転移後の生存にはPD-L1のupregulationが非常に重要になることを、Chenらが動物モデルを参照して示した[2]。この点を念頭に置いて、ネオアジュバント療法に免疫療法を行った場合の有効性などを、複数の臨床試験で検証している。

第Ⅱ相ランダム化比較NEOSTAR試験では、手術を受ける予定のⅠ期からⅢA期のNSCLC患者44人が対象になった[3]。この44人を1、15、29日目にニボルマブ3 mg/kgを1回ずつ投与する群と、1日目のみイピリムマブ1 mg/kgを追加する群とにランダムに割り付け、最終投与日から3～6週間後に手術を行った。病理学的奏効（MPR、腫瘍の生細胞は10%以下）を主要評価項目とした。これまでの対照群に比べて、ニボルマブ単独やイピリムマブとの併用によって、患者が導入化学療法後に達成されたMPRよりも改善すると推測した。ITT解析対象集団にもなった患者44人のうち、ニボルマブ単独群に割り付けられたのは23人、ニボルマブ・イピリムマブ併用群に割り付けられたのは21人だった。また、手術を受けたのは39人である。

臨床的有用性と浸潤するT細胞の増加

併用群に見られたMPR率は、事前に規定した同試験での有効性の基準に達していた。ITT解析対象集団の場合、ニボルマブ・イピリムマブ併用群の33%が、MPRと病理学的完全奏効（pCR、腫瘍の生細胞は0%）と判定された（**図1**）。ニボルマブ単独群では17%がpCRの判

© Springer-Verlag

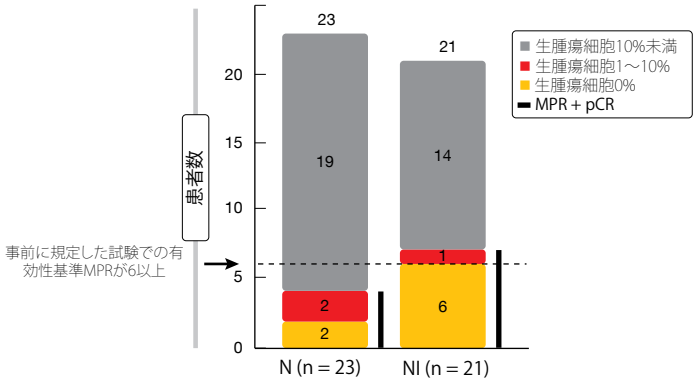


図1：NEOSTAR試験：ニボルマブ単独療法群（N）とニボルマブ+イピリムマブ併用療法群（NI）の病理学的奏効率

定を受けた。手術を受けた併用群の患者の場合、MPRの判定を受けた患者とpCRの判定を受けた患者は合計で44%になり、このうちの38%をpCRの判定が占めた（ニボルマブ単独群の場合は合計で19%）。ITT解析対象集団の、RECISTガイドラインに基づいた画像上の全奏効率（ORR）はそれぞれ19%と22%となった。併用群の1人（5%）が完全奏効（CR）の判定を受け、両群では合計で8人（36%）が部分奏効（PR）の判定を受けた。

なお、許容できない毒性も、術前の罹患率・死亡率の上昇も認められていない。ただ、腫瘍とは区別する必要のある肉芽腫の発現により、結節部での増悪が画像に現れる可能性があるので、ネオアジュバント療法の場合、nodal immune flare（免疫チェックポイント阻害薬をネオアジュバント療法に用いた場合に現れる画像所見）に注意が必要だと著者らは述べた。医師がnodal immune flareと病勢進行とを取り違えてしまうと、治癒につながるかもしれない手術を中止することにもなりうるので、この点は非常に重要である。

RECISTガイドラインによる効果判定とMPR率には正の相関性が見られた。ベースライン時のPD-L1の発現率の高さと、画像的奏効そして腫瘍の病理学的退縮とに相関性を認めた。奏効率の改善が見られたため手術で摘出した腫瘍の検体にフローサイトメトリーを行い、そこで特定した免疫上の特性からは、併用療法には、CD3陽性の腫瘍浸潤リンパ球だけでなく、組織のレジデントT細胞やエフェクターメモリーT細胞の高発現にも関係していることが判明した。また、併用療法はT細胞レパートリーや腫瘍への反応を上昇させていた。

アテゾリズマブ単独療法：LCMC3試験

多施設共同第Ⅱ相LCMC3試験では現在、IB期、II期、IIIA期、選択された切除可能IIIB期、そして治療歴のないNSCLC患者を対象に抗PD-L1抗体薬のアテゾリズマブを評価している（参加予定数：180人）。術前にアテゾリズマブ2コースを行い、MPRを主要評価項目とした。本学会ではKwiatkowskiらが、有効性に関する中間解析結果を発表した[4]。この時点での安全性解析対象集団は101人である。そのうちの90人（89%）が手術を受けたため、この人数を手術に関する解析対象集団とした。手術を受けた患者84人（83%）のMPRを判定した。EGFR遺伝子変異陽性およびALK融合遺伝子陽性の判定を受けた患者を除くと、主要有効性解析集団は77人（76%）となった。安全性解析対象集団の46%の患者はⅢA期またはⅢB期で、51%にはPD-L1の発現が認められた。

手術を受けた患者の場合、PRの判定を受けたのは7%、安定（SD）の判定を受けたのは89%となった。主要評価項目の対象集団の場合は、MPR率が19%に上り、pCRの判定を受けたのは5%だった。49%の患者から摘出した腫瘍の検体に50%以上の病理学的退縮が見られた。進行期のがん患者が多数を占めたことを考慮すると、この成績には期待が持てると著者らは評価している。RECISTガイドラインに照らすと、病理学的退縮と腫瘍のサイズの変化にはある程度の相関性があった。MPRと病理学的退縮は、PD-L1の発現と遺伝子変異量の変化に関わらず生じた。また、遺伝子変異とMPRとの間に有意性のある関係は認められなかった。アテゾリズマブ単独療法の忍容性は高く、安全性に警鐘を鳴らすような新たな事象も起きなかった。今回の中間解析結果が有効性の基準を超えていたため、参加者の募集を続けている。プラチナ製剤ベースの化学療法にアテゾリズマブを追加した療法を検証する、第Ⅲ相プラセボ対照試験であるIMpower130試験も続行中である。

免疫化学療法：pCRが71%に

複数の薬剤を併用するネオアジュバント療法を、非盲検多施設共同第Ⅱ相単群NADIM試験で検証している[5]。ⅢA期の切除可能なNSCLC患者に、ニボルマブ360 mgにパクリタキセル+カルボプラチンの化学療法を組み合わせたものを3コース行った。3コース目（21日目）から3週後もしくは4週後に手術を行い、その後、ニボルマブを用いるアジュバント療法を合計で1年間続けた。ITT解析対象集団の患者46人のうち、41人が手術を受けた。

ニボルマブと化学療法を併用した場合の、忍容性の高さも証明された。病勢進行や毒性が原因で手術の実施を前に同試験から脱落する患者はなく、手術を延期する患者もいなかった。術中の合併症はなく、術後に生じた合併症は治療が可能なものだった。ネオアジュバント療法により、ほとんどすべての患者が臨床的奏効を示した。CRと判定された患者は6.5%、PRと判定された患者は72%、SDの判定を受けた患者は17.5%である。病理学的奏効を認めたのは85.36%で、pCR率が71.4%というのはこれまでに見られたことのない率である。病理学的ダウンステージが93%に見られた。

JIPANG試験：ペメトレキセドを用いるアジュバント療法の良好な結果

術後補助化学療法を行う場合、シスプラチンベースのどの治療レジメンに最大の効果があるのかという疑問に、ランダム化比較JIPANG試験が答えた[6]。腫瘍を完全に切除した、Ⅱ期からⅢA期の非扁平上皮非小細胞肺がん患者を、ペメトレキセド+シスプラチン群（n=389）またはビノレルビン+シスプラチン群（n=395）のどちらかにランダムに割り付けた。どちらの治療レジメンも最大で4コース行った。同試験は、ペメトレキセド+シスプラチンの術後補助化学療法としての有効性などを評価する、初めての第Ⅲ相試験である。

主要評価項目である無再発生存期間（RFS）については、ペメトレキセド+シスプラチン群に優越性は見られなかったが、有効性については、どちらの群もほぼ同様だった（RFSの中央値はペメトレキセド+シスプラチン群が38.9か月、ペビノレルビン+シスプラチン群が37.3

© Springer-Verlag

か月、HR：0.98）。また、OSに関しても、両群に差異は見られなかった（HR：0.98）。RFS関連のサブグループ解析では、EGFR遺伝子変異を検出した患者ではビノレルビン+シスプラチン療法に良好な結果が見られる一方、野生型のEGFR遺伝子を検出した患者ではペメトレキセド+シスプラチン療法に良好な結果が見られている（図2）。

その際、ペメトレキセド+シスプラチン療法の忍容性の方が高くなっていた。かなりの割合の患者が4コースを完遂した（ペメトレキセドは87.9%、ビノレルビンは72.7%）。毒性は軽度で、重篤な有害事象（AE）もグレード3～5のAEの発現率も低くなっていた。重度の血液学的有害事象の発現率に関しては、ペメトレキセド+シスプラチン群の方が統計学的有意に低くなっており（ペメトレキセドは24.7%、ビノレルビンは81.8%）、投与の中止率も低くなっていた（前者は9.5%、後者は23.5%）。以上のデータを基にすると、ペメトレキセド+シスプラチン療法は、Ⅱ期からⅢA期の非扁平上皮NSCLC患者、とりわけ野生型のEGFR遺伝子を検出した患者への術後補助化学療法の選択肢になる可能性がある。

EGFR TKIを用いるアジュバント療法

EGFR遺伝子変異を認める早期のNSCLCへの、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）を用いたアジュバント療法は、現在でも議論の的になっている。腫瘍を切除した、EGFR遺伝子変異を認めるNSCLC患者数の合計が1,152人に上る、11の臨床試験を対象にしたメタ解析から、EGFR TKIによるアジュバント療法を行わなかった場合と比べると、EGFR TKIがOS（OR：0.63、p=0.004）と無病生存期間（DFS、OR：0.56、p<0.00001）の双方を延長させたことをTangらが見いだした[7]。事前に定めていたサブグループ解析は、化学療法よりもEGFR TKIがDFSを延長させることを示唆したものの、OSには該当しなかった。化学療法単独と比べると、EGFR TKIと化学療法の併用がDFS（OR：0.48、p<0.00001）とOS（OR：0.50、p= 0.003）を統計学的有意に延長させた。また、EGFR TKIを投与した患者に発症したグレード3以上のAEは、化学療法を単独で行った患者のそれよりも少なくなっていた（OR：0.22、p<0.00001）。これらの知見を考慮すると、腫瘍を完全に切除しているEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者には、EGFR TKIを単独もしくは化学療法と併用する療法がアジュバント療法の選択肢になるかもしれない。

EGFR TKIを用いたアジュバント療法を行うかどうかという点に関しては、がん微小環境（TME）の変化が患者を選定する基準になるだろう。発現率が高くなるとEGFR遺伝子変異陽性患者のDFSの改善に関わる、TMEの主要な遺伝子をKhalilらが8種類特定した[8]。免疫プロファイルの特徴別に8つの遺伝子を2グループに大別した。1つのグループは、もう1つのグループに比べて、「炎症」の表現型がより多く見られた（リンパ球浸潤スコアの高さ、TGF-β応答性など）DFSおよび疾患特異的生存期間は両方とも、炎症型ではないグループに比べて炎症型グループで統計学的有意に延長していた。TMEの遺伝子別に患者を層別化すると、どの患者がアジュバント療法のベネフィットを得られるかを個別に判断できるかもしれないことが、このデータから読み取れた。

アファチニブの3か月投与と2年投与の比較

EGFR TKIを用いるアジュバント療法の至適実施期間について議論が続いているため、Ⅰ期からⅢ期のNSCLCの切除後に、一般的なアジュバント療法を最後まで受けた患者24人を対象に、アファチニブの1日1回投与を2年間続ける群（n=22）と3か月間続ける群（n=24）を、第Ⅱ相ランダム化比較試験で評価した[9]。参加者は60人を予定していたが、その数に達するのに時間がかかったため46人で締め切った。2年時点のDFSを主要評価項目とした。3か月間の投与に比べて2年間の投与により再発率が14%低下したが（2年時点のDFSは2年投与群が85%、3か月投与群が71%）、統計学的有意差は認められなかった。なお、両群ともDFSとOSの中央値の期間には達していない。

EGFR TKIによるアジュバント療法に関するこれまでの臨床試験によると、2年間投与群のかなりの患者が治療を最後まで受けておらず、その一番の理由は同意の撤回（23%）、次いで毒性（18%）、再発（9%）となっていた。TKIの忍容性は改善してきているが、アジュバント療法に用いる期間は大きな課題として残っていると、著者らは締めくくった。

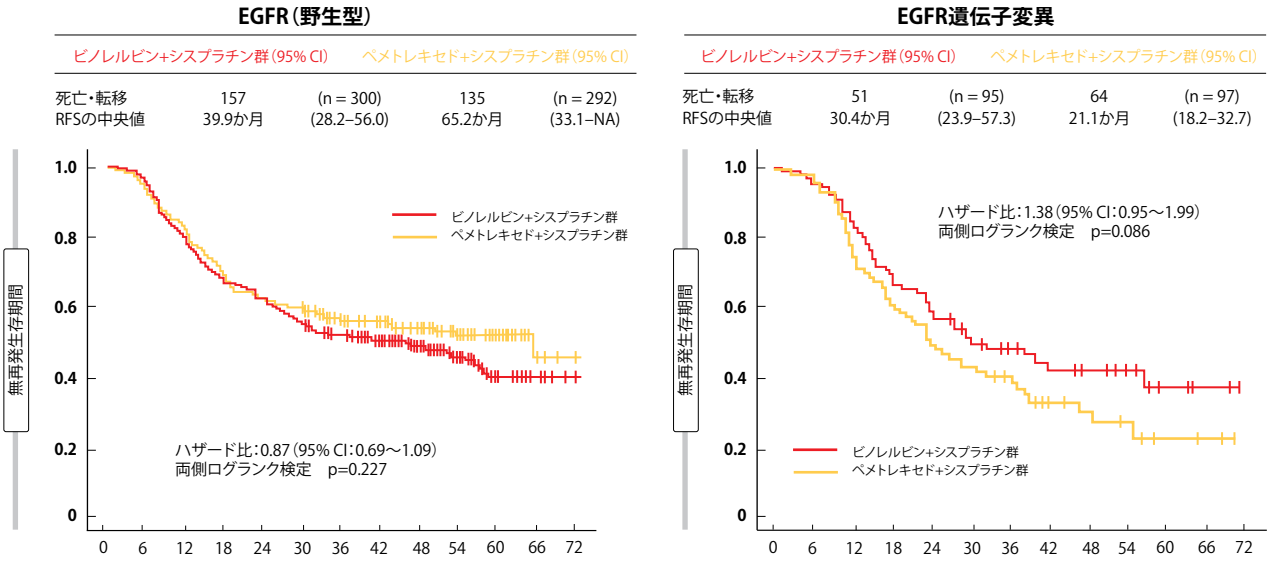


図2：野生型のEGFR遺伝子を検出した患者群ではペメトレキセド+シスプラチン併用療法に、EGFR遺伝子変異を検出した患者群ではビノレルビン+シスプラチン併用療法に無再発生存期間の延長がみられる。

© Springer-Verlag

免疫療法を用いる地固め療法の個別化

局所進行NSCLC患者への化学放射線療法（CRT）の実施後、分子微小残存病変の検出に血中循環腫瘍DNA（ctDNA）を利用する方法をModingらが調査した［10］。CRT実施後に免疫チェックポイント阻害薬を用いる地固め療法（CICI）を行うと、毒性だけでなく医療費も増すことになるが、ctDNAが検出不能な患者を除外できるかもしれないとModingらは仮説を立てた。根治的化学放射線療法を受けた、ⅡB期からⅢB期のNSCLC患者62人から検体を採取し、このうちの25人にCICIを行った。

予想通り、ctDNAの存在には予測力があった。CRTの実施後にctDNAが検出不能だった患者群では、解析時にはまだ無増悪生存期間（FFP）の中央値に達していなかったものの予後は良好で、CICIの効果とは無関係だと思われた。CICIの初期段階に再評価したところ、ctDNA量の変化に応じてCICIに反応するか否かが判断できる可能性が示された。この段階では、ctDNAが検出不能な患者群のFFPの中央値には達していなかった。ctDNA量が減少した患者群のFFPの中央値は16.5か月で、増悪がなかったため、免疫療法の効果があったと考えられた（**図3**）。CICI開始後にctDNA量が増加した患者群の予後は最も悪く、FFPの中央値は0.4か月だった。この場合、急速な増悪は治療への反応の悪さを示している。

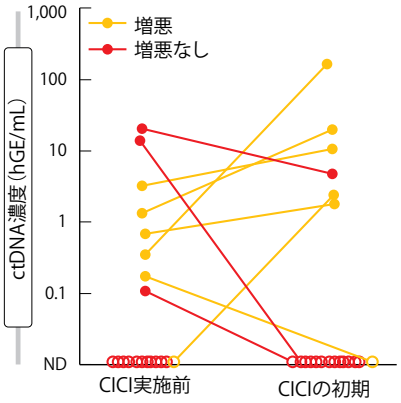


図3：術後補助化学放射線療法の実施後に免疫チェックポイント阻害薬を用いる地固め療法（CICI）を受けた患者の、ctDNAの変化量と臨床経過との相関性

著者らは、ctDNAが存在している場合のみ、CRTの実施後にCICIを開始する治療アルゴリズムを提唱している。CICIの初期段階に別の解析を行って、ctDNA量にもよるが治療法を変更するか、あるいはCICIを継続するかどうかを判断する。CRTの実施後にctDNAが検出不能になった患者にはCICIは行わないが、画像検査に加えてctDNAをモニタリングする。CICIを個別化することへのctDNA解析の有用性を前向き臨床試験で証明する必要性があるのは、いうまでもない。■

参考文献：

1 Pignon JP et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group.J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552-3559
2 Chen L et al., Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression.Nat Commun 2014; 5: 5241
3 Cascone T et al., Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical and correlative results from the NEOSTAR study.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8504)
4 Kwiatkowski DJ et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3).J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8503)
5 Provencio M et al., Neo-adjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study.Final data of patients who underwent surgical assessment (NADIM).J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8509)
6 Kenmotsu H et al., Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin versus vinorelbine/cisplatin for completely resected non-squamous non-small-cell lung cancer.The JIPANG study.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8501)
7 Tang W et al., EGFR inhibitors as adjuvant therapy for EGFR mutation positive non-small cell lung cancer.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8508)
8 Khalil M et al., The tumor microenvironment in EGFR-driven loco-regional lung adenocarcinoma can predict higher risk of recurrence.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8521)
9 Chaft JE et al., Randomized phase II study of adjuvant afatinib for 3 months versus 2 years in patients with resected stage I-III *EGFR* mutant NSCLC.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8507)
10 Moding EJ et al., ctDNA for personalization of consolidation immunotherapy in localized non-small cell lung cancer.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 2547)

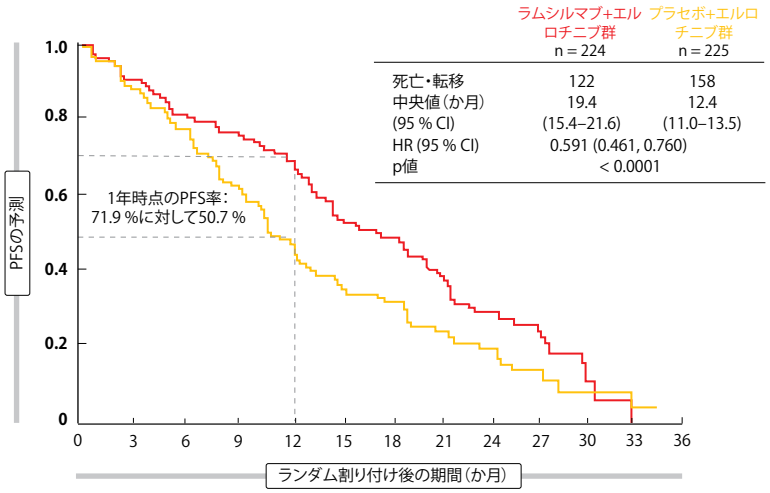
EGFR遺伝子変異陽性肺がんへの新規第一選択薬およびその他の知見

RELAY試験：ラムシルマブの追加

EGFR遺伝子変異陽性肺がん患者には、EGFR TKIがおおむね有効だが、投与開始後8～12か月以内に耐性を獲得することは避けられず、治療がうまくいかない原因となっている。EGFR阻害薬の活性を延長させる選択肢のないところが、アンメットニーズになっている。VEGFとEGFRのシグナル伝達経路をダブルでブロックする方法が、このアンメットニーズへの解決策になる可能性がある。

国際共同ランダム化プラセボ対照第Ⅲ相RELAY試験では、Ⅳ期のEGFR遺伝子変異陽性（具体的にはエクソン19欠失変異、エクソン21のL858R点突然変異）NSCLC患者へのファーストライン治療として、第一世代のEGFR TKIであるエルロチニブと抗VEGFR2抗体のラムシルマブの併用療法について検証した［1］。

© Springer-Verlag



図：RELAY試験でエルロチニブにラムシルマブを追加することでPFSが7か月延長

なお、脳転移巣のある患者は同試験から除外した。治療内容は、エルロチニブ150 mg/日とラムシルマブ10 mg/kgの2週間1回投与（n=224）と、エルロチニブ150 mg/日とプラセボの投与（n=225）である。疾患が増悪するまでもしくは許容できない毒性が発現するまで治療を続けた。試験責任医師が判定するPFSを主要評価項目にした。同試験には13か国の医療機関100施設が参加している。両群を合わせるとアジア人の患者数は77%に上った。

ラムシルマブを追加したことがPFSを7か月間、統計学的有意に改善させ、リスク低下が41%と統計学的有意性が非常に高いと解釈できた（PFSはラムシルマブ群が19.4か月、プラセボ群が12.4か月、HR：0.591、p<0.0001、図）。カプランマイアー生存曲線は早い段階から分かれた。1年時点の無増悪生存率はラムシルマブ群が71.9%、プラセボ群が50.7%だった。盲検化している独立評価委員会の判定でも、PFSへのベネフィットは一致していた（HR：0.671、p= 0.0022）。大半のサブグループに、ラムシルマブの追加によりPFSの改善が見られた。エクソン19欠失変異のある患者群への効果と、エクソン21のL858R点突然変異のある患者群への効果にほとんど差異は認められなかった（HRは前者が0.651、後者が0.618）。

副次評価項目

両群の全奏効率は同等で（ラムシルマブ群が76%、プラセボ群が75%）、病勢コントロール率についても同じだった（前者は95%、後者は96%）。しかし、奏効期間はラムシルマブ群が統計学的有意に長くなった（前者は18.0か月、後者は11.1か月、HR：0.619）。なお、OSの結果はまだ判明していない。PFS2（ランダム割り付けから2度目の病勢進行までの期間）については、ラムシルマブ群で統計学的有意に長かったことが解析で判明した（HR：0.690、p=0.03）。これは無増悪生存期間だけでなく、OSにもベネフィットがあるということを意味している。EGFR T790M耐性変異の獲得率は、ベースライン時とその1か月後にリキッドバイオプシーを行って調べた。どちらの群でもベースライン時にこの耐性変異を検出したが、増悪した患者の場合、1か月後の変異の獲得率は前者が43%、後者が47%と大差はなかった。

安全性に関する解析結果は、エルロチニブ・ラムシルマブの併用療法の、既知の安全性プロファイルと一致していた。グレード3以上の治療関連AEは、ラムシルマブ群で多く発現した（前者は72%、後者は54%）が、AEの発現により治験薬すべての投与を中止した率に差異は認められなかった（前者は13%、後者は11%）。グレードを問わない重度の高血圧については、ラムシルマブ群で発現率が高くなったものの、グレード4の高血圧は見受けられなかった。また、この群でトランスアミナーゼ値上昇が多く見られたが、いずれもグレード1か2と判定された。出血関連のAEもこれと同様だった。以上の結果を踏まえると、エルロチニブとラムシルマブの併用療法は、EGFR遺伝子変異陽性の転移性NSCLC患者へのファーストライン治療の新たな選択肢になりうることが示唆された。

ゲフィチニブと化学療法の併用

ファーストライン治療で投与したEGFR TKIへの耐性獲得を防ぐもうひとつの対策は、TKIの経口薬と化学療法の併用である。増悪が見られない患者を対象に、第一世代のEGFR TKIのゲフィチニブと、ゲフィチニブとペメトレキセドまたはカルボプラチンの併用を4コース行ったあとにペメトレキセドを用いる維持療法を比較した、第Ⅲ相非盲検ランダム化比較試験の成績をNoronhaらが発表した［2］。ⅢB期とⅣ期のEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者に、緩和の意味合いで併用療法（n=174）もしくはゲフィチニブの単独療法（n=176）を増悪するまでファーストライン治療として行った。各群の患者の20%超がECOG PS 2で、併用療法群の17%、単独療法群の19%に脳転移巣を認めた。エクソン18やエクソン20の変異といった珍しいEGFR遺伝子変異のある患者も、同試験に組み入れた。

PFSとOSの両方とも、単独療法群に比べて併用療法群で統計学的有意性のある改善が見られた。主要評価項目であるPFSの中央値は、併用療法群で2倍の長さになっていた（併用療法群は16か月、単独療法群は8か月、HR：0.51、p<0.0001）。すべてのサブグループでPFSに統計学的有意な延長が見られた。OSに関しては、死亡リスクが55%低下した（前者は判明せず、後者は17か月、HR:0.45、p<0.0001）。また、奏効（ORRは前者が75.3%、後者が62.5%）そして最大腫瘍縮小効果（depth of response）の中央値（前者は-56.4、後者は-43.5、p=0.002）も併用療法群により顕著な効果が見られた。臨床的に意義のあるグレード3以上の毒性は25.3%から50.6%へと、2倍になった（p<0.001）この毒性の大部分は血球減少症である。腎毒性と低カリウム血症を除くと、いずれの群でも毒性の発現率に統計学的に有意な上昇はなかった。

以上の結果から、ゲフィチニブとペメトレキセドまたはカルボプラチンの併用療法が、EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者へのファーストライン治療のもうひとつの選択肢になることが証明された。この併用療法は、こういった状況下でOSを延長させる数少ない治療レジメンのひとつだと、試験責任医師らは語っている。この試験で見られたPFSの延長効果は、第三世代のTKIであるオシメルチニブを評価したFLAURA試験で得た成績とほぼ同じだったが、今回の試験ではPSが2の患者を組み入れる一方、FLAURA試験で組み入れたのはPSが1の患者だけである［3］。著者らによると、生存期間を最大に延ばすためには、効果の高い治療を順番に行うことが重要になるという。オシメルチニブがT790M耐性変異陽性の肺がんに活性を示すことを考えると、再発したときのために温存するのが最善なのかもしれない。

© Springer-Verlag

表1
EGFR遺伝子のエクソン20挿入変異を検出した患者へのTAK-788の抗腫瘍作用

	全患者（n=28）	ベースライン時にCNS転移巣があった患者（n=12）	ベースライン時にCNS転移巣がなかった患者（n=16）
最良総合効果（確定）、n（%）			
部分奏効	12（43）	3（25）	9（56）
安定	12（43）	5（42）	7（44）
進行	2（7）	2（18）	0
評価不能	2（7）	2（18）	0
確定奏効率、n（%）［95% CI］	12（43）［24～63］	3（25）［5～57］	9（56）［30～80］
病勢コントロール率 n（%）［95% CI］	24（86）［67～96］	8（67）［35～90］	16（100）［79～100］
無増悪生存期間の中央値（か月）［95% CI］	7.3［4.4～判明せず］	3.7［1.8～判明せず］	8.1［5.6～判明せず］

エクソン20挿入変異陽性肺がんにはTAK-788が有効

現在承認を受けているEGFR TKIは、エクソン19欠失変異やエクソン21のL858R点突然変異といった、よく見受けられるEGFR活性型変異陽性肺がんには効果を示すが、エクソン20挿入変異陽性肺がんにはほとんど効果が認められない。肺がん患者のおよそ6%に生じるエクソン20挿入変異のある患者には、分子標的治療薬の選択肢がない[4]。

EGFR TKIの新薬候補であるTAK-788は、野生型EGFRからエクソン20挿入変異を選択的かつ強力に阻害する効果を見せている。NSCLCだけでなく他のがんの7つの患者コホートを対象に、第Ⅱ相試験でTAK-788を1日に1回160 mg投与して有効性などを検証している。エクソン20挿入変異陽性の難治性肺がん患者で、CNS転移巣に活動性があるもしくは同転移巣が測定可能な患者のどちらか一方で構成するコホート1から得た成績を、Jänneらが発表した[5]。全身療法を1回以上受けた経験を組み入れの条件にし、TKIへの治療反応がない場合に限りこの治療を受けた患者も組み入れることにした。主要評価項目の対象集団となったのは28人である。治療継続期間の中央値は7.9か月で、解析時点に試験への参加が続いていた患者は50%だった。

TAK-788の1日に1回160 mg投与は抗腫瘍作用を示し、確定ORRは43%だった（**表1**）。ベースライン時にCNS転移巣を認めた患者の奏効率は25%、CNS転移巣を認めなかった患者の奏効率は56%になった。全患者のDCRは86%、PFSは7.3か月である。769_ASVや773_NPHといった種類のエクソン20挿入変異のある患者にも、TAK-788は奏効した。AEは治療が可能で、発現率が最高レベルだった毒性は下痢、悪心、発疹と、他のEGFR TKIに伴うものと一致していた。治療関連AEの大部分はグレード1か2で、いずれも可逆的だった。用量漸増期もしくは用量拡大期にTAK-788の1日1回160 mg投与を最低でも1回受けた、コホート1からコホート7の患者群（n=72）では、40%の患者にグレード3以上の治療関連AEが発現し、25%の患者に減量が必要になった。毒性が生じたため14%の患者が投与中止に至った。

国際共同拡大コホートEXCLAIM試験では、EGFR遺伝子のエクソン20挿入変異を検出した局所進行NSCLC患者および転移性NSCLC患者で、これまでに化学療法を1回または2回受けたことのある91人を対象に、増悪が認められるまでTAK-788を1日1回160 mg投与して有効性や安全性を検証した。CNS転移巣を治療していれば同試験に組み入れた。主要評価項目は、独立評価委員会が個別に判定した確定ORRである。

実臨床でのアファチニブの使用経験

観察研究で中国人患者88人から得たリアルワールドデータを基に、第二世代のEGFR TKIであるアファチニブをファーストライン治療に用いたときの有効性および忍容性を確認した[6]。ORRは54.4 %、DCRは92.0 %、PFSの中央値は14.2か月だった。脳転移巣の存在、用量、治療ラインのいずれもアファチニブの活性に影響を与えることはなかった。アファチニブの投与中に増悪した患者の65.4 %に、T790M耐性変異を認め、この患者の大部分に第三世代のEGFR TKIが投与されていた。疾患が増悪してからも27人の患者には引き続きアファチニブを投与したが、この方法が症状の悪化を遅らせることになった。症状増悪までの期間の中央値は16.3か月だった。

スペインの複数の医療機関でアファチニブによるファーストライン治療を受けた患者45人を対象にした、後ろ向きリアルワールド研究では、ORRが68.9%、CRと判定された患者は13.3%、PRと判定された患者は55.6%だった[7]。安定と判定された患者は17.8%だった。PFSの中央値が27か月だったことで、臨床試験で見られた中央値を超える結果となった。なお、このときはOSを判定する時期に達していなかった。PFSの結果が良好だったのは、特にアファチニブによく反応する、エクソン19欠失変異のある患者がかなりの割合を占めたからだろうと、著者らは述べている。

また、高齢患者へのアファチニブの活性について、この患者コホートのデータを解析している[8]。年齢の中央値は71.2歳で、24人の患者（53.3%）が70歳以上だった。70歳未満の患者に比べて70歳以上の患者で休薬や用量調節の必要性が増すことは当然だが、それが安全性と有効性を損ねるとは考えづらい。アファチニブを減量したのは70歳未満の患者では47.6%、70歳以上では75%になった。AEの発現により投与中止に至ったのは前者の14.3%、後者の20.8%だった。ORRは前者が76%、後者が62.5%、病勢コントロール率は前者が90.3%、後者が83.3%である。70歳未満の患者ではPFSの中央値が20か月になったが、70歳以上の患者ではまだ判明していない。

特定の遺伝子変異が持つ臨床的な意味

脳転移を伴うEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者269人の転帰について、台湾の研究者らが後ろ向き解析を行った[9]。EGFR遺伝子変異をエクソン19欠失変異、L858R点突然変異、その他のまれな変異に分類した。脳転移を認める患者のがんの自然経過および増悪について、遺伝子変異ごとに差異があるのかを調べたところ、まれな変異は転帰不良に関係していた。PFSの中央値は、エクソン19欠失変異のある患者が10.4か

© Springer-Verlag

月、L858R点突然変異のある患者が10.0か月、まれな変異のある患者が3.2か月だった(p=0.03)。OSについては、エクソン19欠失変異のある患者が18.1か月、L858R点突然変異のある患者が17.4か月、まれな変異のある患者が12.5か月である(p=0.05)。ゲフィチニブによる治療に比べると、アファチニブによる治療でPFS(HR:0.57、p=0.03)、OS(HR:0.48、p=0.03)とも、転帰が良好であることが示された。

EGFR T790M耐性変異の有無による臨床的特徴と増悪のパターンの特定は、イタリアで行われた観察研究の目的である[10]。ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブのいずれかを用いてファーストライン治療を行った後に増悪した、EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者219人を患者コホートとした。このうち49人がT790M耐性変異を獲得していた。T790M耐性変異の獲得と、65歳未満(p=0.05)であることの間、そしてエクソン19欠失変異との間に相関性が見られた(p=0.04)。この相関性は多変量解析でも確認がとれている(65歳未満はp=0.010、エクソン19欠失変異はp=0.006)。増悪を認めた時点で、T790M耐性変異陽性群には新たに増悪した部位(p=0.005)だけでなく肝転移(p<0.001)もより多く見られた。この観察結果に統計学的有意性があることを多変量解析で確認している(前者はp=0.01、後者はp=0.008)。また、単変量解析と多変量解析の両方で、T790M耐性変異陽性群のOSの中央値が長くなったことが判明している(単変量解析では前者が53か月、後者が22か月、p<0.0001)。

表2
FLAURA試験でオシメルチニブまたはTKIの対照薬(エルロチニブ、ゲフィチニブ)の投与から3週間後と6週間後に、血漿中のEGFR遺伝子変異が消失した患者の転帰

3週間後の血漿中のEGFR遺伝子変異消失		
	オシメルチニブ群(n=106)	EGFR TKIの対照薬(n=102)
患者の死亡/がん転移、n (maturity、%)	50(47)	78(76)
PFSの中央値(か月)(95%)	19.8(15.1、算出不能)	10.8(9.7、11.1)
HR(95% CI)、p値	0.41(0.3、0.6) p<0.0001	
ORR、(%)(95% CI)	86(77.7、91.9)	88(80.4、93.8)
オッズ比(95% CI) p値	0.8(0.4、1.8) p=0.6083	
6週間後の血漿中の*EGFR*遺伝子変異消失		
	オシメルチニブ群(n=134)	EGFR TKIの対照薬(n=124)
患者の死亡/がん転移、n (maturity、%)	66(49)	99(80)
PFSの中央値(か月)(95%)	19.8(15.1、算出不能)	10.2(9.5、11.1)
HR(95% CI)、p値	0.40(0.3、0.6) p<0.0001	
ORR、(%)(95% CI)	86(78.8、91.2)	90(83.7、94.9)
オッズ比(95% CI) p値	0.7(0.3、1.4) p=0.2643	

ctDNAの早期消失:オシメルチニブによるファーストライン治療

第Ⅲ相二重盲検ランダム化比較FLAURA試験では、オシメルチニブを用いたファーストライン治療の有効性などを検証している。この試験でEGFR遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者を対象に、EGFR TKIのエルロチニブおよびゲフィチニブと比較したところ、それらのPFSを上回る結果が得られた[3]。AURA試験では、血中循環腫瘍DNA(ctDNA)の早期の消失と、PFSの改善に相関性が認められている[11、12]。ctDNAが早い段階で消失することがPFSとORRの予測因子になりうるのかを判断するため、FLAURA試験で治験薬の投与開始から3週間後または6週間後に検出したEGFR遺伝子変異と、臨床転帰との関連性に探索解析を行い、その結果をZhouらが発表した[13]。ベースライン時と3週間後もしくは6週間後(あるいは両方の時期)に測定可能なctDNAが検出できたのは、オシメルチニブ群では244人、対照薬群では245人だった。

参考文献:

1 Nakagawa K et al., RELAY: A multicenter, double-blind, randomized phase 3 study of erlotinib in combination with ramucirumab or placebo in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9000)
2 Noronha V et al., Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant non-small cell lung cancer (gef vs gef+C).J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9001)
3 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2018; 378(2): 113-125
4 Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy.Cancer Sci 2016; 107(9): 1179-1186
5 Jänne PA et al., Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9007)
6 Li Y et al., Afatinib in the treatment of advanced NSCLC with EGFR mutation: An observational real-world study.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e20518)
7 Busto SA et al., Real-world clinical experience of the Galician Lung Cancer Group: Afatinib in patients with EGFR positive mutation.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e20654)
8 Busto SA et al., Galician lung cancer group: Afatinib data as first-line treatment for elderly patients.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e20662)
9 Kuan FC et al., Real-world outcome analysis of EGFR-mutated lung adenocarcinoma with brain metastases.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e13588)
10 Pasello G et al., Clinical features and progression pattern of T790M+ compared with T790M-EGFR mutant NSCLC.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e20612)
11 Thress KS et al., Complete clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of outcome on osimertinib in the AURA trial.J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 15): 9018
12 Shepherd FA et al., Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib in the AURA3 trial.J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl 15): 9027
13 Zhou C et al., Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib and comparator EGFR-TKIs in the FLAURA trial.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9020)
14 Song Y et al., Predictive and prognostic values of circulation tumor DNA clearance in osimertinib-treated advanced non-small cell lung cancer cohort.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 3036)

© Springer-Verlag

EGFR遺伝子変異が血漿から早期に消失することは、転帰改善の予測因子になりえた。3週間後、6週間後の両時期にEGFR遺伝子変異を検出した患者群に比べて、同変異が消失していた患者群のPFSは統計学的有意性のある伸びをみせた（3週間後のPFSは変異消失群が13.5か月、変異検出群が9.5か月、HR：0.57、p<0.0001）（6週間後のPFSは前者が13.5か月、後者が8.2か月、HR：0.51、p<0.0001）。EGFR遺伝子変異が消失した患者群のうち、オシメルチニブを投与された患者の3週間後のPFS（前者は19.8か月、後者は10.8か月、HR：0.41、p<0.0001）と6週間後のPFS（前者は19.8か月、後者は10.2か月、HR：0.40、p<0.0001）は統計学的有意に延長していた（表2）。3週間後に遺伝子変異を検出した場合であっても、第一世代のエルロチニブもしくはゲフィチニブを投与した患者群に比べて、オシメルチニブを投与した患者群でPFSに大きな改善が見られた（オシメルチニブ群は11.3か月、第一世代EGFR TKI群は7.0か月、HR：0.50、p=0.001）。6週間後の解析でも、オシメルチニブに良好な成績が見られた。治験薬の投与開始前に遺伝子変異を検出していた患者群ではPFSの中央値が11.1か月と、消失していた患者群の19.1か月に比べて悪い結果が出た。ORRに関しては両群ともおおむね同じで統計学的有意差もなく、73%から90%という結果になっていた。

以上のデータを考慮すると、オシメルチニブによるファーストライン治療を受けた患者の急速な増悪や死亡の危険性の高さも、早い段階で予測できる可能性がある。治療期間中の別の時点でも、時系列解析を行っているところである。EGFR TKIの投与後にEGFR遺伝子変異を検出した場合、なぜ早い段階で疾患が増悪するリスクが高くなるのか、その機序を解明しようとさらなる解析が行われている。

セカンドライン以降でのオシメルチニブの使用

上記と同様に、ファーストライン治療などをすでに終えた状況で、オシメルチニブの投与開始から50日以内にctDNAが消失するかどうかが、効果予測バイオマーカーになりうることをSongらが示した[14]。ASTRIS試験の参加者で、EGFR TKIの投与期間中に増悪した、T790M変異陽性進行NSCLC患者52人のctDNA量を経時的に測定した。その結果によると、オシメルチニブの投与開始から50日以内にあった1回目のフォローアップで、ctDNAが検出不能だった患者の場合、ctDNAを検出した患者のPFSとOSに比べて、どちらも統計学的有意に長くなっていた。（PFSは p=0.022、OSはp=0.009）

また、ctDNAが病勢進行の早期発見につながる可能性があることも分かった。X線所見で増悪が判明するよりも先に分子レベルの増悪が見られた患者が34%に上り、リードタイムの平均は2.5か月だった。この患者らはX線所見で増悪が判明した時点で、コピー数増幅（CNA）とTP53遺伝子変異を認めることが多く、CNAがある場合、それがない場合に比べてPFSもOSも短くなることが示された。これまでに得た知見を念頭に置くと、追跡調査期間の初回にctDNA量を測定することには、行うだけの価値があるだろう。■

臨床試験の最新結果および免疫療法の新規バイオマーカー

ペンブロリズマブの長期成績：KEYNOTE-001試験

KEYNOTE-001試験は、進行NSCLCの治療歴のない患者と治療歴のある患者に抗PD-L1抗体薬ペムブロリズマブの作用が見られた、初の臨床試験である[1]。このマルチコホート第IB相試験では、腫瘍細胞のうちPD-L1発現が陽性になる細胞の割合を表すTPSがペムブロリズマブ群で上昇し、より大きな効果が示された。2012年の5月から2014年の7月にかけて、進行NSCLC患者550人が非ランダム化比較試験の4試験と、ランダム化比較試験の2試験の患者コホートとして組み入れられた。患者の内訳は、治療歴のない患者が101人、治療歴のある患者が449人だった。同試験の5年時点の有効性および安全性の成績を、Garonらが報告した[2]。データカットオフの時点では100人が生存していた。進行NSCLC患者へのペムブロリズマブ投与に関する、現在に至るまでの長期成績が、最近の解析にまとめられている。

5年生存率は、治療歴のない患者群が23.3%、治療歴のある患者群が15.5%だった。これに対して、米国で2008年から2014年までに標準治療として細胞毒性化学療法を受けた患者の5年生存率は5.5%だったと、著者らは記している[3]。PD-L1 TPSが50%以上の患者の5年生存率については、治療歴のない患者群は29.6%、治療歴のある患者群では25.0%だった。TPSが1～49%の患者の場合、5年生存率は低下した（前者は15.7%、後者は12.6%）。ORRについては、治療歴のない患者群全体で41.6%、治療歴のある患者群では22.9%となり、DCRは前者が83.2%、後者は58.6%となった。ペムブロリズマブ投与を2年以上受けた患者60人のうち46人が、データカットオフの時点でも生存していた。この60人の5年生存率の予測値は、治療歴のない患者群が78.6%、治療歴のある患者群が75.8%である（前者は14人、後者は46人）。前者の86%、後者の91%に奏効が認められ、奏効期間の中央値は前者が52か月、後者に関しては判明していなかった。

最新の安全性データの内容は、ペムブロリズマブの既知のデータと一致していた。これまでにグレード3から5の免疫関連AEや晩発性のAEが発現した形跡はなかった。進行NSCLCの治療歴のない患者にも治療歴のある患者にも、ペムブロリズマブにより長期転帰が改善する可能性が最新データからも引き続き示された。

KEYNOTE-189試験：最新成績およびPFS2

転移性非扁平上皮NSCLC患者を対象にした第Ⅲ相二重盲検ランダム化比較KEYNOTE-189試験では、プラセボとペメトレキセド/プラチナダブレット療法の併用に比べて、ペムブロリズマブとペメトレキセド/プラチナダブレット療法の併用をファーストライン治療として行うことに優れた結果が見られた[4]。OS、PFS、ORRにもベネフィットがあり、安全性についても対応可能な内容だった。長期にわたる追跡調査のデータおよび利用が初となるPFS2（ランダム割り付けから二度目の病勢進行または死因

© Springer-Verlag

表
KEYNOTE-189試験にてPD-L1 TPSの発現量ごとに化学療法単独と比較した、ペムブロリズマブ+ペメトレキセド・プラチナ製剤併用療法の優越性

評価項目	合計 n=616	TPSが50%以上 n=202	TPSが1～49% n=186	TPSが1%未満 n=190
OS、HR（95% CI）	0.56（0.45～0.70）	0.59（0.39～0.88）	0.62（0.42～0.92）	0.52（0.36～0.74）
PFS、HR（95% CI）	0.48（0.40～0.58）	0.36（0.26～0.51）	0.51（0.36～0.73）	0.64（0.47～0.89）
ORR、ペムブロリズマブ併用とプラセボ併用	48.0%、19.4%	62.1%、24.3%	49.2%、20.7%	32.3%、14.3%
PFS2、HR（95% CI）	0.49（0.40～0.59）	0.47（0.33～0.69）	0.59（0.41～0.86）	0.46（0.33～0.66）

を問わない死亡の、どちらか先に起きるまでの期間）に基づいた、有効性に関する最新データをGadgeelらが発表した［5］。OSの評価へのクロスオーバーの影響を定量化したり、ある治療ラインで行った治療が次のラインの治療の効果に良い影響を与えるかそうでないかを判断したりすることに、PFS2は利用できる。

ITT解析対象集団のうち410人にペムブロリズマブベースの併用療法を行い、206人にプラセボを併用する化学療法を行った。いずれかの治療を受けた後に別のラインの治療を1つでも受けた患者は、前者で44.6%、後者で59.2%だった。次の治療ラインで抗PD-1抗体薬または抗PD-L1抗体薬を1剤以上投与された患者は、前者で13%、後者で54%に上った。試験期間中に対照群の40.8%の患者がクロスオーバーした。

ペムブロリズマブベースの併用療法群の生存期間に、統計学的有意性のあるベネフィットが引き続き認められた（OSの中央値はペムブロリズマブベースの併用療法群が22.0か月、対照群が10.7か月、HR：0.56）。24か月時点のOSは前者が45.5%、後者が29.9%となり、PFSも同様にほぼ二倍に延び（前者は9.0か月、後者は4.9か月、HR：0.48）、24か月時点のPFS率は20.5%と1.5%になった。また、PFS2に関してもペムブロリズマブベースの併用療法群に著しい効果のあることが、解析により判明した（前者は17.0月、後者は9.0か月、HR：0.49）。ORRも同併用療法群で高くなっていた（前者は48.0%、後者は19.4%）。かなりの割合の患者が次のラインの治療を受け、クロスオーバーも行っていたが、ペムブロリズマブを追加したことによるベネフィットが、すべての評価項目に見られた（**表**）。長期間の追跡期間を終えた後も、ペムブロリズマブベースの併用療法群の安全性と忍容性は良好な状態が続いた。著者らの結論からは、PD-L1の発現を問わず、転移性非扁平上皮NSCLC患者の転帰を最大限改善するためには、ペムブロリズマブをファーストライン治療の一環として使用すべきだということが、以上のデータで確認できる。

PD-L1絶対発現量の重要性

免疫チェックポイント阻害薬が適している患者を選定するための効果予測バイオマーカーは、PD-L1検査が臨床で重視されていることもあって、いまだに数が限られている。多施設共同後ろ向き研究の一環として、AguilarらがⅣ期のNSCLCでPD-L1 TPSが50%以上の患者を分析し、この範囲内に収まる特定の患者らには抗PD-1抗体薬の効果がより多く見込めるか否か、という疑問に答えた［6］。ペムブロリズマブによるファーストライン治療を受けた172人が、患者コホートの合計人数である。TPSが50%～74%（n=68）の患者群と75%～100%（n=104）の患者群、同50%～89%（n=99）の患者群と90%～100%（n=73）の患者群の臨床病理学的特徴および臨床転帰を比較した。

TPSが75%以上の患者群と90%以上の患者群で臨床転帰が改善しており、TPSの高さと改善の程度に相関性のあることが示された。喫煙未経験者、扁平上皮の組織型、遺伝子の変異状態を補正すると、TPSの少ない患者群に比べて、TPSの多い患者群の生存に関する項目により大きなベネフィットが見られた（TPS高発現群のHRは 0.63、低発現群は0.63）。また、PFSについても、50%～74%の患者群よりも75%～100%の患者群で（HR：0.61）、50%～89%の患者群よりも90%～100%の患者群（HR：0.52）で、統計学的有意に延長していた。ORRも高発現群により大きな改善が見られた。治療反応の良くない患者に比べて、それが良い患者の方がPD-L1 TPSが高くなった。部分奏効または完全奏効の判定を受けた患者のTPSの平均値は82.1%で、安定または進行の判定を受けた患者の平均値は73.7%となった（p=0.001）。ファーストライン治療をペムブロリズマブ単独療法にするか、ペムブロリズマブ+プラチナダブレット療法のどちらにするかを判断する際、以上の結果を考慮すべきだろうと著者らは語った。また、PD-L1 TPSが50%以上のNSCLC患者が参加する臨床試験の試験デザインや試験成績の解釈にも、注目すべきだろう。

新規ゲノムバイオマーカー：STK11遺伝子とKEAP1遺伝子

STK11（LKB1）遺伝子のゲノム異常は、免疫原性の低い腫瘍（“cold” tumor）の微小環境に介在し、非扁平上皮NSCLC患者での抗PD-1抗体薬に耐性を生じさせる主な原因であることが分かっている［7］。STK11は、この疾患のがん抑制遺伝子を不活化させるものとして高頻度で見つかっており、細胞の成長や代謝を抑制するタンパク質のLBK1をコードする。また、KEAP1遺伝子は遺伝学と機能の両面でSTK11とつながりがあり、両方遺伝子に変異が生じていることも多い［8、9］。

Skoulidisらは国際共同後ろ向き研究を行い、転移性非扁平上皮NSCLC患者のファーストライン治療に、ペムブロリズマブ+ペメトレキセド・プラチナ製剤を併用した場合の臨床転帰の分子決定基として、これらのバイオマーカーにどの程度の有用性があるのかを調査した［10］。STK11、KEAP1の両遺伝子の変異と、免疫化学療法後の臨床転帰の悪さとの間に、顕著な相関性が見られた。どちらか一方の遺伝子変異でも同様な結果が見られたが、両遺伝子に変異がある場合に顕著になった。両方が野生型の患者群のPFSの中央値は8.4か月だったが、両方に遺伝子変異のある患者群ではわずか2.7か月となった（p<0.0001）。OSの中央値も前者は20.4か月だが、後者は6.6か月である（p=0.005）。ORRもまた、変異の数が多いほど徐々に悪化していった（**図1**）。原発性で難治性の疾患をわずらう患者群では、STK11とKEAP1の両方あるいは

© Springer-Verlag

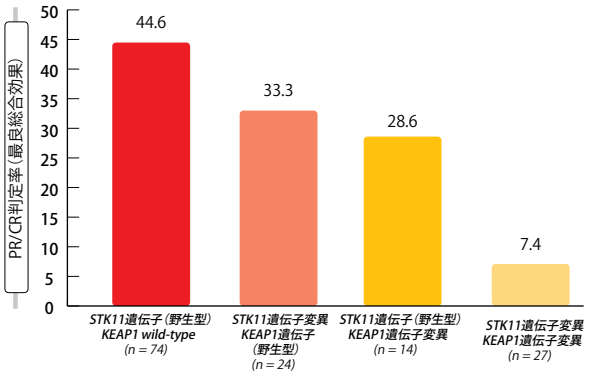


図1：*STK11*遺伝子および*KEAP1*遺伝子の各サブグループへのペムブロリズマブ+化学療法実施後の奏効率

どちらかに遺伝子変異を認める患者が76.5%にもなった。これらの遺伝子変異は、ペメトレキセド・プラチナ製剤併用療法にペムブロリズマブを追加しても、PFSとOSに明確な効果が現れないことと関係していた。STK11、KEAP1の両遺伝子変異が免疫化学療法後の臨床転帰に悪影響を及ぼすことが、とりわけ遺伝子変異量の多い、PD-L1陽性がん患者に最もはっきりと現れた。ただ、STK11とKEAP1の両方あるいはどちらかに遺伝子変異を認める患者の場合、遺伝子変異量もPD-L1の発現も臨床転帰に影響していない。

これらの知見を踏まえて、STK11とKEAP1の両遺伝子変異を、免疫化学療法後の転帰不良を予測する複合ゲノムバイオマーカーとするよう、著者らは提案している。これを利用することで、新薬のアンメットニーズがあるNSCLC患者約25%への、有効な治療法を確立できるようになるだろう。

NLR、PLR、LDH

免疫療法を行う患者の選定には、簡単に測定できる好中球・リンパ球比（NLR）、血小板・リンパ球比（PLR）、乳酸脱水素酵素（LDH）が役立つ可能性をRussoらが示している［11］。ニボルマブまたはペムブロリズマブによる治療を受けた同一のNSCLC患者71人で、これらの炎症マーカーが経時的にどのように変化するか、また臨床転帰がどのようになるかを評価した。NLRは5以上、PLRは200以上、LDHは基準値の上限（UNL）以上であれば、高値とみなした。

NLRが5以上であるとPFSもOSも減少しており、ベースライン時から12週目までにこの予測値は上昇していた。ベースライン時と12週目に、PLRが200以上であったこととOSの短さにとの間の相関性には統計学的有意性があったが、PFSにはそれがなかった。ベースライン時のLDHがUNL以上だった場合、PFSとOSの短さとの間に相関性があることが解析結果に見られた。ベースライン時に比べて12週目のLDHが低下していると、OSが改善していた。ベースライン時のNLR、PLR、LDHそして12週目のLDHの変化の大きさが、免疫チェックポイント阻害薬の単剤投与を受ける患者の転帰を予測するための有用な要素になると、著者らは総括した。

自己免疫疾患は治療の妨げになるのか？

患者に自己免疫疾患の既往があると、ほとんどの場合、免疫療法の臨床試験から除外されてしまう。しかし、自己免疫疾患を併発していても、進行NSCLCの治療には日頃から免疫チェックポイント阻害薬を使用していることが、最近の事例から見て取れる［12］。この事実を踏まえて、実際に見られる特徴およびAEを含めた転帰を検証するために、観察研究である後ろ向きコホート研究を行った。対象になったのは、自己免疫疾患の既往は問わず、主に米国の市中病院49施設の腫瘍内科で免疫チェックポイント阻害薬の承認薬を少なくとも1回分投与された、進行NSCLC患者である［13］。免疫チェックポイント阻害薬の投与開始までの1年以内に、Ⅲ期の疾患に手術などの局所療法および化学療法を受けた患者は、同研究から除外した。患者2,402人分の診療記録が解析対象になった。なお、このうちの22%（n=531）に自己免疫疾患の既往がある。自己免疫疾患の既往のない患者コホートと既往のある患者コホートとを比較しても、女性患者の割合が多い（既往あり群54.6%、既往なし群43.5%）点を除いて、患者特性にも疾患特性にもほとんど差異はなかった。

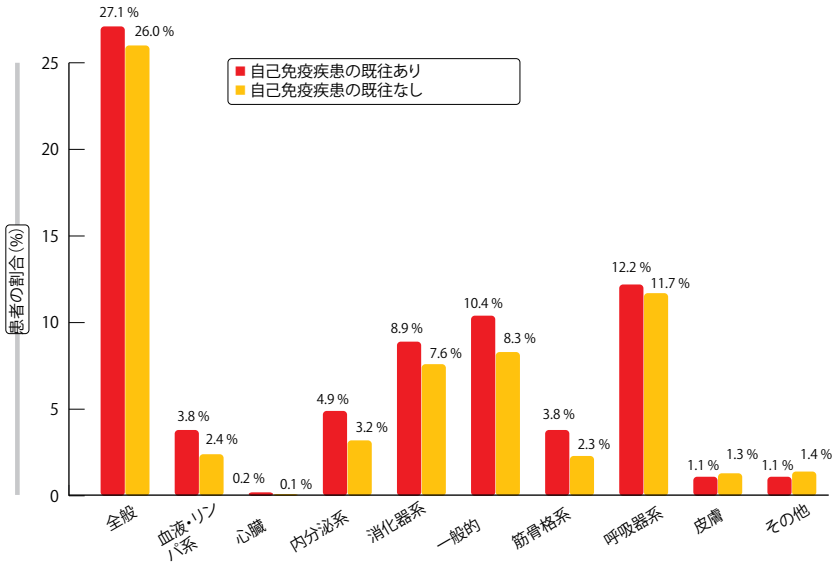


図2：免疫チェックポイント阻害薬を投与した自己免疫疾患の既往のある群（ない群）で記録した免疫関連AEの発現率

© Springer-Verlag

治療転帰については両患者コホートとも同様だったと、著者らは述べている。OS、実際のPFS、治療開始から中止までの期間、次の治療開始までの期間に関しては、すべてのカプランマイアー生存曲線が重なりを見せており、統計学的有意差は認められなかった。忍容性に関しては、自己免疫疾患の既往のある患者コホートで、免疫関連AEの発現率が高くなった。一般的な自己免疫疾患はもとより、内分泌系、消化器系、血液・リンパ系の自己免疫疾患の既往のある患者で特に同AEの発現率が上昇した（**図2**）。免疫関連AEの発現率そして患者転帰への自己免疫疾患の影響力をより深く理解するために、さらに研究を重ねる必要がある。■

参考文献：

1 Garon EB et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2015; 372(21): 2018-2028
2 Garon EB et al., 5-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: results from KEYNOTE-001.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr LBA9015)
3 Leighl NB et al., Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study.Lancet Respir Med 2019; 7(4): 347-357
4 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092
5 Gadgeel S et al., KEYNOTE-189: updated overall survival and progression after the next line of therapy with pembrolizumab plus chemotherapy with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemotherapy for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9013)
6 Aguilar EJ et al., Comparison of outcomes with PD-L1 tumor proportion score (TPS) of 50-74% vs 75-100% in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with first-line PD-1 inhibitors.J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9037)
7 Skoulidis F et al., *STK11/LKB1* mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma.Cancer Discov 2018; 8(7): 822-835
8 Skoulidis F et al., Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. Cancer Discov 2015; 5(8): 860-877
9 Galan-Cobo A et al., *LKB1* and *KEAP1/NRF2* pathways cooperatively promote metabolic reprogramming with enhanced glutamine dependence in KRAS-mutant lung adenocarcinoma.Cancer Res 2019 Apr 30. pii: canres.3527.2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3527.[Epub ahead of print]
10 Skoulidis F et al., Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 102)
11 Russo A et al., Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lactate dehydrogenase (LDH) during treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in non-small cell lung cancer (NSCLC).J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 2596)
12 Darvin P et al., Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers.Exp Mol Med 2018; 50(12): 165
13 Khozin S et al., Real-world outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) and autoimmune disease receiving immune checkpoint inhibitors.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 110)

Interview: Rafał Dziadziuszko, MD, PhD, Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

ALK融合遺伝子陽性NSCLCにおける血液検体を用いたリキッドバイオプシー

肺がんの診断や治療という点で、バイオマーカーとしての血中遊離DNA（cfDNA）に現在、どういったことを期待できますか。

血液検体を用いる診断検査というのは肺がんの診断だけでなく、遺伝子変異の予測にも利用できます。肺がんの場合は現在、患者個人のDNAにどのような変異があるかによって、細かくいくつものサブグループに分類しています。現在の技術をもってすれば、組織中の遺伝子変異はもとより血液中の遺伝子変異も検出可能です。血液検体を用いる診断検査の精度が上がっていくことには目を見張るものがありますし、精度の高さは80%どころか90%に達しているかもしれません。この診断検査は初期診断にも行えるでしょうし、免疫療法といった分子標的薬の選択や、治療効果のモニタリングにも利用できる可能性があります。血中遊離DNA（cfDNA）を測定することで、血漿中にがん由来のDNAが存在しているかをどうか、大体のことが分かりますが、血中循環腫瘍DNA（ctDNA）で注目するのは特定の遺伝子変異で、対立遺伝子頻度の検出と算出ができるかもしれないところです。本学会では、免疫療法や分子標的治療を受けた患者のcfDNAとctDNAの両方を取り上げた発表もですが、実現しつつある肺がん検診といった診断目的での使用についての発表も多くありました。

© 著者所有

Rafał Dziadziuszko, MD, PhD, Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk（ポーランド・グダニスク）

ALK融合遺伝子陽性NSCLCにとって、cfDNAが持つ臨床的意義をどうお考えになりますか。

肺がん全体の5%をALK融合遺伝子陽性NSCLCが占めています。ALK阻害薬で治療でき、これまでにないほどの生存期間の延びも期待できるので、このタイプのサブセットは臨床的に重視しています。ALK遺伝子の再構成は組織からだけでなく血漿からも検出でき、先ほど申しましたように診断精度は約80%になります。ほかにも、ALK遺伝子転座の変異を検出して、血中のALK遺伝子量を測定することも可能です。これが治療反応と相関することが認められています。治療が進むにつれてALK遺伝子転座が減少すると、通常は治療効果があると受け取れます。これ以外のバイオマーカーですが、ALK阻害薬の有効性などを調べる臨床試験でも、診断や治療のモニ

タリングには血液検体を利用しているようです。

本学会で発表なさった解析結果はどういう内容でしたか。

今年は、ALEX試験へのALK融合遺伝子陽性NSCLC患者の参加に尽力してくださった先生方を代表する機会に恵まれました [1]。ファーストラインの標準治療としたクリゾチニブ群、あるいはALK阻害薬の新薬であるアレクチニブ群に患者を無作為割り付けし、PFSやOS、その他の項目を評価しました。今回発表した解析結果ですが、血中遊離DNAを遺伝子変異量の代わりとして検証し、これが患者の予後と相関していました。cfDNAと遺伝子変異量とには相関性があったことを示しました。転移巣が多かったり腫瘍が大きかったりする患者はcfDNA量が多く、投与したのがクリゾチニブであってもアレクチニブであっても予後不良となっていました。ただし、アレクチニブ群の患者にはcfDNA量にかかわらず、クリゾチニブ群の患者よりも良い結果が出ています。これで、PFSとOSが患者によって異なる理由はおそらくcfDNAである、という説明がつくでしょう。ちなみにcfDNAは簡単な方法で測定できます。ALEX試験に参加した患者300人のうち270人分以上のデータが、統計解析の対象になっています。

ただ現段階では、その結果は予後に関する内容に限られています。簡単な検査で腫瘍中の遺伝子変異量を測定することが、どの患者にALK阻害薬が有効で、どの患者にはそうでない可能性が高いかを判断する材料になるでしょう。

将来的にはcfDNAの一時的な変化を調べ、X線画像上の再発との相関性も検証したいと考えています。あと、cfDNAの測定を予測アッセイとして利用すると、初期段階からALK阻害薬に反応しない患者を特定できるようになるかもしれません。今後も探索を続けていかなければなりません。■

参考文献：

1 Dziadziuszko R et al., Circulating free DNA as a prognostic biomarker in patients with advanced ALK+ NSCLC treated with alectinib from the global phase III ALEX trial.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9053)

まれな遺伝子変異：治療を一歩先へ進める

GEOMETRY mono-1試験：MET遺伝子変異陽性NSCLCへのカプマチニブ投与

NSCLC患者の3%から4%にMETエクソン14スキップ変異（METex14）を認める、という報告がある［1～3］。この遺伝子変異は予後だけでなく、免疫療法といった標準治療への反応が不良になることと関係している［4～8］。その上、MET遺伝子変異のある患者は高齢であることが多いため、忍容性を改善する対策が必要になる。カプマチニブは、非常に高い選択性とMET阻害作用を持つ薬剤として開発されており、MET遺伝子変異を生じさせたがん動物モデルに対してin vitroとin vivoの両方で効果を示している［9］。

第Ⅱ相多施設共同マルチコホートGEOMETRY mono-1試験では、ⅢB期およびⅣ期のNSCLC患者で、METex14を検出した患者を対象に、カプマチニブ400 mgの1日2回投与について調べているESMO 2018で発表のあった、有効性に関する先行データには、治療ラインだけでなく中枢神経系への臨床活性の程度にかかわらず、最大の腫瘍縮小の程度（奏効の深さ）が見られた［10］。本学会ではWolfらが、コホート4およびコホート5bへの有効性に関する一次解析結果を発表した［11］。コホート4ではセカンドライン治療やサードライン治療として投与したカプマチニブの有効性などを評価している（n=69）。それに対してコホート5bは治療歴のない患者（n=28）で構成した。コホート4の74%は治療ラインを1つは受けており、88.4%はプラチナ製剤ベースの化学療法を受けていた。両コホートの大部分の患者からはMET遺伝子増幅も検出した。各コホートを別々に解析して、前向きの独立した統計学的仮説を立てた。独立評価委員会が盲検下（BIRC）で判定したORRを主要評価項目とした。

頭蓋外・頭蓋内への作用

BIRCが判定したコホート4のORRは40.6%、副次評価項目の中で最重要視したDCRは78.3%となった（**表1**）。一方、コホート5bのORRは67.9%、DCRは96.4%だった。両コホートに、しっかりとした腫瘍縮小効果が急速に現れた。奏効期間の中央値はコホート4が9.72か月、コホート5bが11.14か月である。12か月目の無増悪生存率はコホート4が25.8%、コホート5bが49.7%、PFSの中央値は前者が5.42か月、後者が9.69か月だった。いずれの転帰も独立評価委員会と試験責任医師の間で一致していた。カプマチニブが脳転移巣に活性を示したことを神経放射線科の専門医が確認している。ベースライン時にCNS病変を認めた患者で、評価可能な13人のうちの7人を頭蓋内奏効と判定した。このうち4人の転移巣はすべて完全奏効の判定を受けた。頭蓋内の転移巣が病勢コントロールできていると判定されたのは12人である。頭蓋外と同様に頭蓋内でも急速な奏効が見られた。

METex14単独やMET遺伝子増幅との共存につながるタイプのMET遺伝子変異の存在にかかわらず、強い腫瘍縮小効果が持続したことを試験責任医師らが見いだした。腫瘍組織からのMETex14の検出感度の高さが、次世代シーケンシングと逆転写ポリメラーゼ連鎖反応の両方で示されており、一致率は99%に及んだ。ほかのドライバー遺伝子と同様に、今回の患者コホートの遺伝子変異量は野生型のMET遺伝子を検出したNSCLC患者に比べても低く（腫瘍細胞の遺伝子変量の中央値：6変異/メガベース（mut/Mb））、どの治療ラインでも同じ程度だった。

安全性解析のデータセットは、MET遺伝子変異陽性NSCLC患者のものとしては現在でも最大のデータセットである（n=334）。カプマチニブの忍容性は高く、グレード3や4のAEはわずかしか発

© Springer-Verlag

現していない。特に報告の多かったAEは末梢性浮腫、悪心、クレアチニン増加だった。治療関連AEの発現により用量調節を必要としたのは21.9%、投与中止を必要としたのは11.1%の患者だった。コホート5bの患者のORRが良好だったことから、早い段階で遺伝子検査を行う重要性を、著者らは要旨の中で指摘した。MET遺伝子変異を検出している進行NSCLC患者で、極めてまれだが治療が困難になる患者にとって、カプマチニブは新しい治療の選択肢になる可能性がある。

テポチニブ：VISION試験

テポチニブは選択性の高い強力な、もう1つのMET阻害薬である。ⅢB期およびⅣ期のすべての組織型のNSCLC患者で、組織生検もしくはリキッドバイオプシーでMET遺伝子変異陽性を検出した患者を対象にした、第Ⅱ相単群VISION試験でその有効性と安全性を評価している。METエクソン14スキップ変異のある患者を割り付けたコホートAには、疾患が増悪するまでテポチニブ500 mgを1日1回投与している。テポチニブをファーストライン治療、セカンドライン治療、サードライン治療に使用した。独立評価委員会が判定したORR（主要評価項目）そして副次評価項目の一部を含む、コホートAの中間解析結果をPaikが発表した[12]。解析時点では87%の患者が投与を受けていた。

独立評価委員会が判定したテポチニブによるORRは、リキッドバイオプシーの結果に基づいたものが50.0%、組織生検に基づいたものが45.1%となり、奏効期間は前者に基づいたものが12.4か月、後者に基づいたものが15.7か月だった。病勢コントロール率については前者が66.7 %、後者が72.5%である。テポチニブの臨床活性はいずれの治療ラインでも同一だった。腫瘍縮小効果についても同様で、ファーストラインとセカンドラインで効果ありと独立評価委員会と試験責任医師の双方が判定した患者は92%に上った。サードライン以降の治療で腫瘍縮小効果が認められた患者は75%以上となった。すべての治療ラインで治療が早期に奏効し、しっかりとしていた。すべての解析対象集団で奏効期間の中央値が1年を超え、全体で14.3か月になった。ベースライン時に脳転移巣を認めた患者群にも、同等の治療効果があった。コホートA全体のPFSの中央値は、リキッドバイオプシーに基づいたものが9.5か月、組織生検に基づいたものが10.8か月だった。

表1
METエクソン14スキップ変異陽性進行NSCLC患者へのカプマチニブ投与後の奏効率

	独立評価委員会の盲検下での判定	試験責任医師の判定
	コホート4（セカンドライン/サードライン）n=69	
完全奏効、n（%）	0	1（1.4）
部分奏効、n（%）	28（40.6）	28（40.6）
安定、n（%）	25（36.2）	22（31.9）
CRなし/PDなし、n（%）	1（1.4）	2（2.9）
進行、n（%）	6（8.7）	7（10.1）
判定不能、n（%）	9（13.0）	9（13.0）
奏効率、n（%）（95% CI）	40.6（28.9、53.1）	42.0（30.2、54.5）
病勢コントロール率（%）（95% CI）	78.3（66.7、87.3）	76.8（65.1、86.1）
	コホート5b（ファーストライン）n=28	
完全奏効、n（%）	1（3.6）	0
部分奏効、n（%）	18（64.3）	17（60.7）
安定、n（%）	8（28.6）	10（35.7）
進行、n（%）	1（3.6）	1（3.6）
奏効率、n（%）（95% CI）	67.9（47.6、84.1）	60.7（40.6、78.5）
病勢コントロール率（%）（95% CI）	96.4（81.7、99.9）	96.4（81.7、99.9）

同試験での安全性プロファイルも良好な内容で、発現率が最高レベルだったAEは末梢性浮腫、悪心、下痢となり、グレード4やグレード5の治療関連AEの報告はなかった。テポチニブがMETエクソン14スキップ変異のある患者に確実な臨床活性を示したことから、今後が期待できると試験責任医師らは結論づけた。同試験は現在も継続中で、METエクソン14スキップ変異はないがMET遺伝子増幅を認める患者で構成した、コホートBの成績が今後発表される。

RET融合遺伝子陽性NSCLCの新薬BLU-667

RET融合遺伝子がNSCLC患者から検出される率はおよそ1～2%である[13、14]。この遺伝子変異を認める患者には、化学療法や免疫療法、マルチキナーゼ阻害薬といった既存の治療法に顕著な効果が見られないため、そこにアンメットニーズがある[15～17]。RET遺伝子の選択的阻害薬として承認を受けたものはいまだない。

RET融合遺伝子変異そして薬剤耐性変異を強力かつ選択的に阻害する、新薬のBLU-667が[18、19]、アンメットニーズを満たすことになるかもしれない。第I相ARROW試験の成績をGainorらが発表した[20]。同試験の用量漸増期の結果を基に、BLU-667の推奨用量を400 mgの1日1回投与と決定した。様々な種類のRET遺伝子変異を検出している進行性の固形がん患者を、現在、用量拡大期の7コホートに割り付けしている。症状がなければ脳転移巣のある患者も参加可能とした。2つのコホートにはNSCLC患者が割り付けられ、1つのコホートはプラチナ製剤による治療歴のない患者で構成し、もう1つのコホートはその治療歴のある患者で構成した。後者はこれまでに中央値にして2つの治療ラインを受けている。全NSCLC患者のうちの40%にCNS病変が認められた。RET遺伝子と融合した遺伝子は主にKIF5B遺伝子（66%）とCCDC6遺伝子（13%）だった。同試験での主要評価項目はORRおよび安全性である。

臨床効果とRET融合遺伝子の消失

治療経験者が35人を占めたNSCLC患者48人を対象に行った有効性の事前解析結果によると、BLU-667は広範囲にしっかりとした抗腫瘍活性を示し、ORRはコホート全体で58%、治療歴のある患者群では60%になった。DCRについては前者が96%、後者が100%になっている。奏効を得た時期の大部分は、追跡期

© Springer-Verlag

間中の1回目の画像検査を行うまでの間だった。データカットオフの時点でも奏効した患者の82%が投与を続けており、その時点では奏効期間の中央値には達していなかった。用量漸増期も含めると患者が投与を受けた期間は最長で24か月になる。免疫チェックポイント阻害薬の使用、RET融合遺伝子の遺伝子型、脳転移の有無にかかわらず、BLU-667の効果は持続した。ベースライン時に未治療の測定可能な脳転移巣があった患者9人のうちの7人に、その脳転移巣の縮小が認められた(**図**)。初回用量400 mgを1日1回投与した患者のうち、脳転移巣の新たな発現により増悪した患者はいなかった。ベースライン時にRET融合遺伝子のctDNAを検出した患者20人のうちの18人では、1コース目が終了するまでにctDNAが消失していた。

120人の安全性解析対象集団のうち91人が、プラチナ製剤ベースの化学療法を受けている。BLU-667の忍容性は高く、毒性についてはグレードの低いものが多く可逆的で、薬剤選択性のプロファイルと一致していた。非常によく見られたAEは便秘、好中球減少症、トランスアミナーゼ値上昇、疲労、高血圧だった。グレード3以上のAEの発現率は、好中球減少症、高血圧ともに13%だった。治療関連AEの発現により、合計で7%の患者へのBLU-667の投与が中止となった。著者らが述べるように、同試験の用量拡大期に入っても治療歴のないNSCLC患者にBLU-667を投与できることが、以上の結果から判明した。

ラロトレクチニブの説得力のある臨床活性

NTRK融合遺伝子はさまざまな悪性腫瘍で検出されており、その率は固形がん全体で1%と推測されている[21]。このクラスでは初となる、選択性の高いTRK阻害薬のラロトレクチニブの強固な有効性が、腫瘍の種類や年齢を問わず、109人分の拡大臨床データセットから示された[22]。局所進行性あるいは転移性の固形がんの成人患者83人に、3つの臨床試験(NCT02122913[SCOUT]、NCT02637687[NAVIGATE]、NCT02576431の第Ⅰ相試験に参加した成人患者)でラロトレクチニブ100 mgを1日2回投与した場合の有効性と安全性をHongらが検証した[23]。3試験で対象になった患者の固形がんの種類は12種類で、肺がんの診断を受けているのはそのうちの13%である。

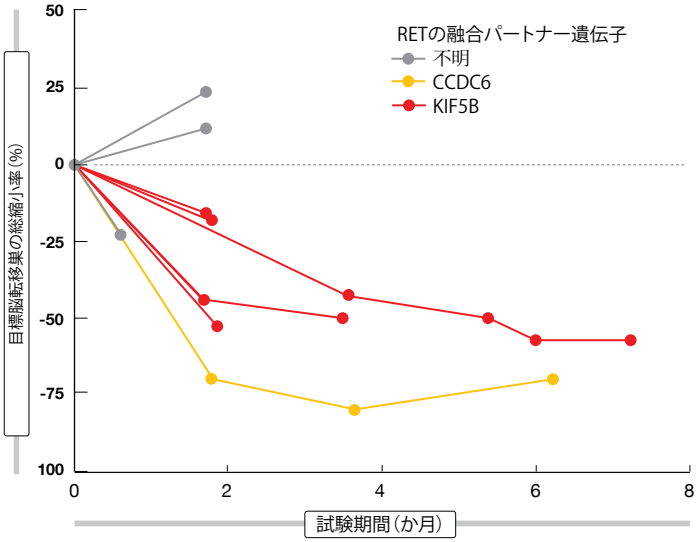


図:BLU-667投与を受けたRET融合遺伝子陽性NSCLC患者における脳転移巣の縮小効果

いずれの患者集団にもラロトレクチニブはしっかりとした高い効果を見せた。独立評価委員会が判定したORRは68%で、17%の患者がCRと判定され、51%がPR、15%がSDと判定された。腫瘍の種類にかかわらず奏効が見られている。中央値にして17.5か月追跡した時点では、治療効果判定を受けた患者らの奏効期間の中央値にはまだ達していなかった。治療が奏効した患者の79%では、奏効期間が12か月を超えるものと推測した。PFSの中央値は25.8か月で、OSの中央値にはまだ至らなかった。

ラロトレクチニブの忍容性は高く、発現したAEの大半はグレード1もしくはグレード2だった。AEとして非常に多く見られたのは疲労(40%)、めまい(36%)、悪心(29%)である。これらのデータは、原発巣の部位を問わず、進行性の固形がんをわずらう成人患者のTRK融合遺伝子の検査を行うことを強く支持する内容になっていた。

NRG1融合遺伝子陽性肺がんの特徴

肺腺がん患者のおよそ1.7%からはNRG1融合遺伝子が検出される。同融合遺伝子がHER2-HER3シグナルを活性化するため、抗HER3抗体薬や抗HER2抗体薬を使用することには妥当性がある。しかし、NRG1融合遺伝子陽性肺がんの臨床病理学的特徴や遺伝子の特徴だけでなく、大規模な数の患者に行う全身療法の有効性を示すエビデンスも不足している。そこで、8か国の医療機関17施設の、胸部腫瘍科の専門医から成る国際共同多施設レジストリーを、Duruisseauxらが立ち上げた[25]。このレジストリーを通じて117人のNRG1融合遺伝子陽性NSCLC患者を特定した。臨床病理学的特徴や遺伝子の特徴と、臨床転帰のデータをそれぞれ集めた。

この患者集団では女性の割合(54.7%)と喫煙未経験者の割合(43.6%)が高かった。中央値にして1年間に40箱を消費する患者を喫煙者とした。肺がんの組織分類では腺がんが大半を占め(94.9%)、そのサブタイプは粘液腺がん(71%)だった。融合遺伝子の特徴としては、上流領域でのパートナー遺伝子はNRG1という患者が58.9%になっていたが、CD74とSCLA3A2がパートナー遺伝子として非常に多く見られた。NRG1融合遺伝子の遺伝子発現プロファイリングには、主にRNAアッセイを行った。転移巣のある患者の場合、肺が転移部位となっていることが最も多かった。Ⅳ期のNRG1融合遺伝子陽性NSCLC患者の予後は極めて良好で、OSの中央値は4.83年だった。Ⅰ期の患者とⅢ期の患者ではOSの中央値の時期に達していなかったが、Ⅱ期の患者のOSの中央値は4.4年となった。

23人の患者から全身療法の有効性に関するデータが得られた。そのうちプラチナ製剤ベースの化学療法を受けた患者は18人である(**表2**)。そのうち2人がPR(11%)の判定を受け、9人がSD(50%)の判定を受けた。アファチニブの単独療法を受けた患者および他の薬剤との併用療法を受けた患者では(n=13、有効性のデータを得られたのは12人)、1人がCR(8%)の判定を受け、3人がPR(25%)、2人がSD(17%)の判定を受けた。2人の奏効期間は1年を超えた。アファチニブ単独・併用群の

© Springer-Verlag

表2
転移性のNRG1融合遺伝子陽性NSCLC患者23人が過去に受けた全身療法

全身療法の種類	n(%)
化学療法	18(60)
プラチナ製剤ベース	18(60)
ペメトレキセドベース	14(47)
抗PD-1抗体薬・抗PD-L1抗体薬	
単独療法	6(20)
化学療法との併用療法	5(17)
抗HER2抗体薬・抗HER3抗体薬	16(53)
アファチニブ	13(43)
RO5479599	2(7)
GSK2849330	1(3)
MCLA-128	1(3)

PFSの中央値は2.0か月で、OSの中央値の時期には達していなかった。ただ、転移巣の病期の診断を受けてからのOSについては、アファチニブの投与にかかわらず、患者群の間に差異は認められなかった。抗PD-1抗体薬・抗PD-L1抗体薬の単独療法を受けた患者群に奏効は認められず、免疫化学療法を受けた患者群でも同様だった。

アファチニブを投与してもおそらく転移性肺がんの自然経過が変化することはないが、奏効期間が持続することが数人の患者に認められていると、著者らは締めくくった。分子標的薬の新薬の登場に期待したい。なお、NRG1融合遺伝子の遺伝子発現プロファイリングには、RNAアッセイが最適だろう。■

参考文献：

1 Ma PC, MET receptor juxtamembrane exon 14 alternative spliced variant: novel cancer genomic predictive biomarker.Cancer Discov 2015; 5(8): 802-805
2 Reungwetwattana T et al., The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable.Lung Cancer 2017; 103: 27-37
3 Tong JH et al., MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis.Clin Cancer Res 2016; 22(12): 3048-3056
4 Dimou A et al., MET gene copy number predicts worse overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC); a systematic review and meta-analysis.PLoS One 2014; 9(9): e107677
5 Guo B et al., Prognostic value of MET gene copy number and protein expression in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a meta-analysis of published literatures.PLoS One 2014; 9(6): e99399
6 Sabari JK et al., PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers.Ann Oncol 2018; 29(10): 2085-2091
7 Baba K et al., Efficacy of pembrolizumab for patients with both high PD-L1 expression and a MET exon 14 skipping mutation: A case report. Thorac Cancer 2019; 10(2): 369-372
8 Reis H et al., MET expression in advanced non-small-cell lung cancer: Effect on clinical outcomes of chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy.Clin Lung Cancer 2018; 19(4): e441-e163
9 Baltschukat S et al., Capmatinib (INC280) is active against models of non-small cell lung cancer and other cancer types with defined mechanisms of MET activation.Clin Cancer Res 2019; 25(10): 3164-3175
10 Wolf J et al., Results of the GEOMETRY mono-1 phase II for evaluation of the MET inhibitor capmatinib (INC280) in patients with *METΔex*14 mutated advanced non-small cell lung cancer.ESMO 2018, abstract LBA52
11 Wolf J et al., Capmatinib (INC280) in *METΔex*14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9004)
12 Paik PK et al., Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with *METex*14 mutations.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9005)
13 Lipson D et al., Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies.Nat Med 2012; 18(3): 382-384
14 Takeuchi K et al., RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer.Nat Med 2012; 18(3): 378-381
15 Mazieres J et al., Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget).J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9010)
16 Drilon A, Targeted therapy outcomes in RET-rearranged lung cancers: drug or driver? Lancet Respir Med 2017; 5(1): 5-6
17 Yoh K et al., Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial.Lancet Respir Med 2017; 5(1): 42-50
18 Subbiah V et al., Precision targeted therapy with BLU-667 for *RET*-driven cancers.Cancer Discov 2018; 8(7): 836-884
19 Blueprint internal data
20 Gainor JF et al., Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9008)
21 Cocco E et al., NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy.Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(12): 731-747
22 Lassen UN et al., Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach.Ann Oncol 2018; 29 (suppl_8): viii133-viii148
23 Hong DS et al., Larotrectinib efficacy and safety in adult TRK fusion cancer patients.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 3122)
24 Fernandez-Cuesta L et al., CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma.Cancer Discov 2014; 4(4): 415-422
25 Duruisseaux M et al., *NRG1* fusion-positive lung cancers: clinicopathologic profile and treatment outcomes from a global multicenter registry.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9081)

© Springer-Verlag

小細胞肺がん：セカンドライン治療の改善

ルルビネクテジン単独療法

再発性小細胞肺がん（SCLC）患者への治療の選択肢は非常に限られている。プラチナ製剤感受性肺がんのセカンドライン治療に、米食品医薬品局が承認した治療薬はトポテカンだけであるが、臨床的有用性が思わしくない割には、重度の血液学的毒性を引き起こしている。

活性化した発がん性転写因子を抑制することが新薬の開発につながるかもしれない。SCLCは転写因子に依存する腫瘍であることが分かっている[1]。Rudinらが、4種類の主な転写制御因子の発現差異別に、SCLCの遺伝子のサブタイプを分類した[2]。ルルビネクテジンは発がん性転写因子の選択的阻害薬で、DNAに結合することで作用する[3]。腫瘍細胞をターゲットにするだけではなくアポトーシスに導き、さらに腫瘍随伴マクロファージで活性化した発がん性転写因子を抑制することでIL-6、IL-8、CCL2、VEGFの産生をも抑制する[4]。

9種類の腫瘍に対してルルビネクテジンを単独投与した場合の有効性などを、第Ⅱ相単群バスケット試験で検証した。化学療法の実施後に、ルルビネクテジン3.2 mg/m²を3週間間隔でSCLC患者に投与して得た結果を、Paz-Aresらが発表した[5]。免疫療法の治療歴のある患者は組み入れ対象になったが、CNS転移巣のある患者は除外した。2015年10月から2018年10月までの間に、合計で105人の患者が参加し、中央値にして4コースの治療を行った。この105人のうち60人がプラチナ製剤感受性の判定を（化学療法完全休薬期間が90日以上）、45人がプラチナ製剤抵抗性の判定（同90日未満）を受けた。

プラチナ製剤抵抗性SCLC患者に見られた有望な成績

ルルビネクテジンの投与によりORRは35.2%、DCRは68.6%となり、優れた抗腫瘍活性が認められた。奏効期間の中央値は5.3か月になった。ORRについては、プラチナ製剤感受性群に比べてプラチナ製剤抵抗性群で低くなった（**表**）。両群の治療効果判定にかなりの開きがあり、既承認薬のない疾患であることを考えても重視せざるを得ないだろう。プラチナ製剤感受性群の奏効率は22.2%、病勢コントロール率は51.1%に上った。免疫療法の効果が得られなかった、プラチナ製剤抵抗性群の5人のうちの3人と、同感受性群の3人のうちの2人に、ルルビネクテジン投与による奏効が確定した。前者の奏効期間は4.7か月、後者の奏効期間は6.2か月である。両群の患者の65%に腫瘍縮小効果が認められた。

表
プラチナ製剤抵抗性SCLC患者およびプラチナ製剤感受性SCLC患者へのルルビネクテジンの有効性

	プラチナ製剤抵抗性群（CTFIは90日未満）n=45	プラチナ製剤感受性群（CTFIは90日以上）n=60
ORR、(%)（95% CI）	22.2（11.2～37.1）	45.0（32.1～58.4）
最良総合効果（確定）	n（%）	n（%）
PR	10（22.2）	27（45.0）
SD	13（28.9）	22（36.7）
PD	18（40.0）	10（16.7）
評価不能	4（8.9）	1（1.7）
病勢コントロール率（%）（95% CI）	51.1（35.8～66.3）	81.7（69.6～90.5）

CTFI：化学療法完全休薬期間

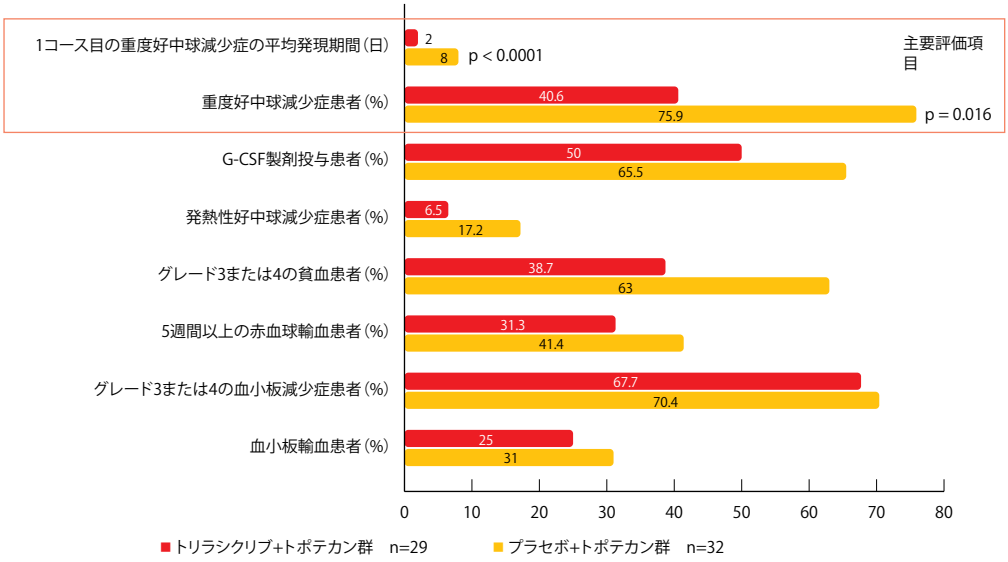
PFSの中央値は3.9か月（プラチナ製剤抵抗性群は2.6か月、同感受性群は4.6か月）、6か月時点のPFS率は33.6%（前者は18.8%、後者は44.6%）だった。OSの中央値については両群で9.3か月（前者は5.0か月、後者は11.9か月）、12か月時点のOS率は34.2%（前者は15.9%、後者は48.3%）に上った。ルルビネクテジンの安全性プロファイルは良好かつ治療可能な内容だった。血液学的有害事象以外のAEのうち、非常に多く見られたのは疲労、悪心、食欲不振、嘔吐である。血液学的有害事象で最も多く見られたのは好中球減少症だった。重篤なAEの発現率（10.5%）も投与中止につながるAEの発現率（1.9%）も低かったことが、解析結果から認められている。以上の成績を受けて、ルルビネクテジンはSCLC患者へのセカンドライン治療の新たな選択肢になり得ると、著者らは述べた。

カルフィルゾミブ・イリノテカン併用療法

プラチナ製剤ベースの化学療法を1種類受けた後に増悪した、進展型SCLC患者を対象に、プラチナ製剤への感受性別の第Ⅱ相単群層別化試験で、イリノテカン（1コースが28日間ある治療の1日目、8日目、15日目に125 mg/m²を投与）とプロテアーゼ阻害薬のカルフィルゾミブの併用療法を行って評価した[6]。1コース目では1日目と2日目にカルフィルゾミブを20 mg/m²投与し、それ以降は規定の日（1コースが28日間ある治療の1日目、2日目、8日目、9日目、16日目）に36 mg/m²を投与した。プロテアーゼの機能を抑制するとトポイソメラーゼIを阻害して細胞死を招くことから、両剤の相乗効果を期待したのが、併用の根拠である。合計で62人の患者が参加し、そのうち25人がプラチナ製剤抵抗性（PR群）、37人がプラチナ製剤感受性（PS群）だった。主要評価項目は6か月時点のOSである。

イリノテカン・カルフィルゾミブ併用療法は再発性SCLC患者に有効性を示し、6か月時点のOSはPR群で54%、PS群で59%となった。OSの中央値はPR群で6.8か月、PS群で6.9か月となり、PFSの中央値は前者が3.3か月、後者は3.6か月となった。病勢コントロール率は56.0%と67.6%になり、別のセカンドライン治療の薬剤に見られる数字と大差がなかったのに対して、CRとPRと判定される割合は低くなった（全患者のうちCRは

© Springer-Verlag



図：セカンドラインまたはサードラインでのトポテカンの投与前の、トリラシクリブ投与による骨髄機能の保持効果

1.6%、PRは16.1%）。プロテアソーム活性へのカルフィルゾミブの作用を測定するため、末梢血単核細胞でのキモトリプシン様活性（CLA）を調べたところ、PS群でもPR群でもCLAの低下は同程度であることが判明した。ここからは、プロテアソーム活性の阻害がPR群の予期せぬ治療の成功に関係していないことがうかがえる。

再発性SCLC患者への今回の併用療法の安全性プロファイルについては、トポテカン、アムルビシン、イリノテカンそれぞれの単独療法に見られたものとほぼ同じだった。患者の47%に少なくとも1種類のグレード3のAEが生じた。グレード4のAEが8人に生じ（12.9%）、3人が死亡し（4.8%）、死に至る可能性のあるAE（心筋梗塞、肺感染症）が2人、その可能性がより高いAE（敗血症）が1人に生じた。試験責任医師らの結論によると、イリノテカン・カルフィルゾミブ併用療法は再発性SCLC患者への有効な治療の選択肢であり、免疫療法の実施中に増悪した患者や、免疫チェックポイント阻害薬を投与できない患者への選択肢になる可能性がある。ただし、毒性が高いため、パフォーマンスステータスが2未満の衰弱している患者への使用は勧められない。この併用療法の有効性や安全性を確認する上で、第Ⅲ相試験でさらに検証しなければならない。

トリラシクリブ（trilaciclib）による骨髄機能の保持

レスキュー治療が存在しているとはいえ、トポテカンがかなりの割合のSCLC患者の骨髄機能を極度に抑制することから、この薬による治療を受ける患者の深刻なアンメットニーズは解消されていない。トポテカンを最大用量投与された患者の半数以上に好中球減少症が起きており、発熱性好中球減少症の発症率は約3%となっている［7］。G-CSFはなくてはならない製剤だが、副作用の骨痛が起きることが少なくない［8］。貧血が31%に、血小板減少症が54%の患者に見られ、多くの患者に赤血球造血刺激因子製剤あるいは輸血が必要になっている［7］。だが、トポテカンを減量したり投与スケジュールを変更したりすると、この薬剤の有効性がどう変化するのかが分かっていない。

トリラシクリブはCDK4/6阻害薬としては初めての、骨髄機能を強力に保持させる静注製剤である。細胞周期を通じて一時的に進行を止めるので、化学療法による造血幹細胞や前駆細胞へのダメージを防ぐことができる。ファーストライン治療に化学療法を受けた進行SCLC患者のさまざまな血球成分に関わる骨髄機能抑制に、トリラシクリブの効果が見られたことをDragnevらがすでに示している［9］。本学会で発表のあった、第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照ランダム化比較G1T28-03試験では、トポテカンをセカンドラインもしくはサードラインで投与している進行SCLC患者を対象に、トリラシクリブの効果などを検証している［10］。被験群の32人には増悪するまでトリラシクリブとトポテカン1.5 mg/m²を併用投与し、対照群の29人にはプラセボとトポテカンを併用投与した。1日目から5日目まで、トポテカンを投与する前にトリラシクリブを静注している。

有効性を損ねることのないベネフィット

トリラシクリブを投与することでトポテカンによる治療がより安全になり、忍容性も高まった。対照群に比べて被験群では、より多くのコースを完遂しており、用量減量が必要になった患者も少なかった。複数の血球成分に関連する骨髄機能を保持する効果が認められて、血球減少症の発現率が低下したため、その治療が不要になった（**図**）。主要評価項目である、1コース目の重度好中球減少症の発現期間の中央値とその発現率については、被験群に統計学的有意性のある良好な数値が解析結果に現れていた（中央値：p<0.0001、発現率：p=0.016）。重度の好中球減少症の発現期間は、発熱性好中球減少症、感染症、抗菌薬の静注、入院のリスクが増加することを表している。

被験群では、とりわけ好中球減少症と貧血といった、高グレードの血液学的毒性が生じた患者は少なかった。患者報告アウトカムを確認したところ、対照群に比べて被験群で化学療法の実施中に体調が悪化するリスクが低下したため、毒性について改善が見られた。全般的な状態と身体的な状態、肺がん患者に特化したQoL、疲労の症状とその影響、貧血の症状と身体面・機能面へのその影響に、トリラシクリブのベネフィットがあった。

また、トリラシクリブが化学療法の有効性を損ねることはなく、被験群と対照群双方の、ORR、PFS、OSは同等だった。トリラシクリブが関係するAEで特に注目したもののグレードは低く、その内訳

© Springer-Verlag

は頭痛、急性輸液反応、静脈炎だった。今回のデータが、トポテカンをセカンドラインあるいはサードラインで使用したSCLC患者の骨髄機能を保持する効果がトリラシクリブにあることを、さらに裏付けたと著者らは結論の中で言及した。■

参考文献：

1 Christensen CL et al., Targeting transcriptional addictions in small cell lung cancer with a covalent CDK7 inhibitor.Cancer Cell 2014; 26(6): 909-922
2 Rudin CM et al., Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data.Nat Rev Cancer 2019; 19(5): 289-297
3 Santamaria Nunez G et al., Lurbinectedin specifically triggers the degradation of phosphorylated RNA polymerase II and the formation of DNA breaks in cancer cells.Mol Cancer Ther 2016; 15(10): 2399-2412
4 Belgiovine C et al., Lurbinectedin reduces tumour-associated macrophages and the inflammatory tumour microenvironment in preclinical models.Br J Cancer 2017; 117(5): 628-638
5 Paz-Ares L et al., Efficacy and safety profile of lurbinectedin in second-line SCLC patients: results from a phase II single-agent trial.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8506)
6 Arnold SM et al., Phase 2 study of carfilzomib plus irinotecan in small cell lung cancer progressing after prior platinum-based chemotherapy (NCT0194131).J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8513)
7 von Pawel J et al., Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer.J Clin Oncol 2014; 32(35): 4012-4019
8 Kirshner JJ et al., Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of Rochester cancer center clinical community oncology program research base.J Clin Oncol 2012; 30(16): 1974-1979
9 Dragnev KH et al., Trilaciclib decreases multi-lineage myelosuppression in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients receiving 1st line chemotherapy.Ann Oncol 2018; 29 (suppl_8): viii596-viii602
10 Hart LL et al., Effect of trilaciclib, a CDK 4/6 inhibitor, on myelosuppression in patients with previously treated extensive-stage small cell lung cancer receiving topotecan.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8505)

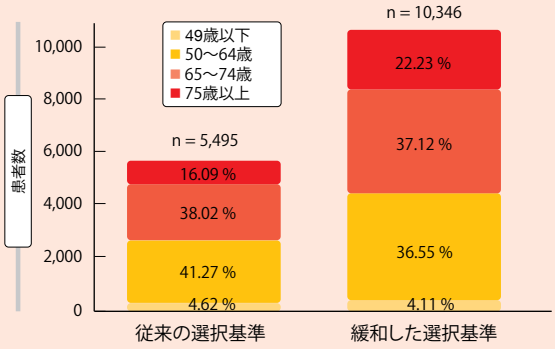
臨床試験の選択基準の緩和：われわれにとっての利点

基準緩和か従来通りか：後ろ向き解析結果

米国臨床腫瘍学会（ASOC）ならびに非営利団体であるFriends of Cancer Researchは2017年に、臨床試験の患者集団により現実を反映させ、そこで得た知見をより一般化できるように、選択基準を緩和する努力が必要だとする共同声明を出した[1]。選択基準を緩和すればより多くの患者が臨床試験に参加でき、データの収集も進むため、その結果、新規の治療法の登場を促すことにもつながる。

そこで、Harveyらは2011年1月から2018年12月までのリアルワールドデータを用いて後ろ向き研究を行い、選択基準を緩和した場合と従来通りの選択基準を採用した場合、進行NSCLC患者の試験参加にどのような影響を及ぼすかを調査した[2]。ASCOの傘下NPO法人、CancerLinQ Discovery（CLQD）が匿名化した電子カルテを基に、進行NSCLCの診断後に治療を受けた患者を特定した。従来の選択基準と緩和した選択基準とに分けて患者の人数と特性について調べた。

選択基準のうち、がんの既往歴と現在併発しているがん、脳転移、腎機能の3点に重点を置いて評価している。がんの既往歴がある患者、脳転移がある患者、クレアチニンクリアランスが60 mL/分以下である患者は、臨床試験に組み入れられないことが多い。緩和した選択基準の場合、肺がん以外の原発巣の診断を受けている患者だけでなく、治療の状態も臨床上の安定性も問わず脳転移のある患者、そしてクレアチニンクリアランスが30 mL/分以上の患者も組み入れられることになる。



図：従来通りの選択基準群と緩和した選択基準群の年齢別の患者の割合

組み入れられる患者は2倍

合計で10,500人の患者集団のうち、従来の選択基準を適用すると、がんの既往歴と現在併発しているがんで除外になる患者は21.5%、脳転移で除外になる患者は21.2%、クレアチニンクリアランスが60 mL/分以下で除外になる患者は14.4%になる。この場合、全体で47.7%の患者が臨床試験に参加することができなくなる。一方で、緩和した選択基準を適用すると、クレアチニンクリアランスのカットオフ値が除外基準に該当するので、実際に参加できないのは1.5%の患者に限られる。以上を受けて、従来通りの選択基準で組み入れとなった患者は5,495人、緩和した選択基準で組み入れとなった患者は10,346人になり、75歳を超える患者が占める率が後者で大幅に増えた（前者は16.09%、後者は22.23%、**図**）。

後ろ向き解析の結果からは、緩和した選択基準を採用すると、臨床試験の対象になり得る進行NSCLC患者の人数がほぼ2倍になることが分かった。また、この基準によって、より幅広いタイプの患者が臨床試験に参加する可能性も高まる。厳格な選択基準を採用する

© Springer-Verlag

のであれば、説得力のある科学的根拠がある場合に限定するべきだろうと、著者らは語った。ASOCとFriends of Cancer Researchによる他の推奨事項の作成が進行中である。

参考文献:

1 Kim ES et al., Broadening eligibility criteria to make clinical trials more representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement.J Clin Oncol 2017; 35(33): 3737-3744
2 Harvey RD et al., Impact of broadening clinical trial eligibility criteria for advanced non-small cell lung cancer patients: real-world analysis.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr LBA108)

MEDIADATEN | SITEMAP | REGISTRIEREN | LOG IN
Memo inOncology
A Congress Resource for Specialists in Oncology and Haematology
Suche:
HOME | About us | Archive | Links | Calendar

2019年度米国臨床腫瘍学会での専門家へのインタビュー

www.memo inoncology.com

動画を見る

Dziadziuszko医師が、肺がんの診断および治療におけるバイオマーカーとしての血中遊離DNAに期待できることを説明し、*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCにとっての血中遊離DNAの臨床的意義を述べます。

動画を見る

Garassino医師が、肺がんへの免疫療法におけるバイオマーカーとしてのPD-L1の発現率の活用、遺伝子変異量の重要性、肺がん治療における「予測バイオマーカーのアルゴリズム」の今後の展望に関する最新の知見について語ります。

動画を見る

畑医師が、*EGFR*遺伝子変異の状態とその他のバイオマーカーとの相関性、血管新生阻害薬とEGFR TKIとの併用療法、EGFR TKIによる治療の理想的な順番に関する最新の知見について話します。

動画を見る

Reck医師が、早期NSCLCへの免疫療法について現時点での概要を解説し、転移性NSCLCへの免疫療法に関連性のある最新の知見そしてSCLCの新データについて論じます。

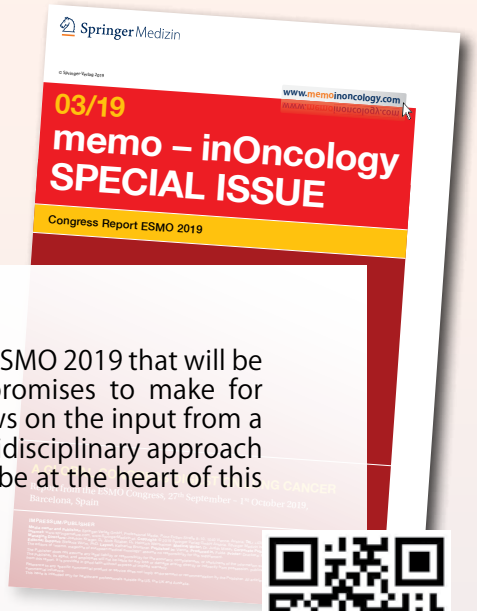
その他の専門家へのインタビューや肺がんに関する学習資料をご覧になる場合は、memo-inoncologyのウェブサイト(**www.memoinoncology.com**)をご覧ください。

ASCO、ESMO、WCLC 2019の模様をお届けするmemo-inOncologyの最新号および過去の特別号の英語版、日本語版、中国語版は、こちらでご覧になれます。

ASCO、ESMO、WCLC 2019の**各総会の模様をお届けする**memo-inOncologyをお読みになり、キーオピニオンリーダーのインタビューの動画もあわせてご覧ください。

研修制度から治験に関するトレーニングに至るまでの情報を網羅した**医療教育シリーズ**を取り上げる、最新のmemo-inOncologyをご覧ください。

memoinoncology.comで、memo-inOncology**ニュースレター**の配信登録をしていただくと、肺がんに関するニュースや新薬などの開発についての最新情報をお届けします。



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2019 that will be held in Barcelona in September 2019.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 2019
年次総会

開催日：2019年9月27～10月1日　開催地：スペイン・マドリッド

For additional expert information on oncology topics, why not explore memo inoncology (**www.memoinoncology.com**), an educational webpage sponsored by Boehringer Ingelheim. Not only will you always find the latest issue of the memo – inoncology Special Issue series here, you will in future also be able to look up previous issues by congress and year. In addition, this webpage aims to offer a number of further educational materials specifically chosen to complement each issue as it is published.

Springer Medizin

Springer Medizin

SpringerMedizin.at

memo – call for papers

- Peer-reviewed: original reports, reviews, case reports, consensus reports, congress reports, educationals
- Editorial Board: 71 experts from 19 nations
- Official Journal of the Austrian Society of Haematology and Medical Oncology (OeGHO) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)
- Since 2008, published 4 times a year

Submit your paper now!

submit online
www.editorialmanager.com/memo

140049