Springer Medizin

© Springer-Verlag 2019

www.memoinoncology.com

03/19

memo – inOncology 特別号

Congress Report ESMO 2019

肺がんに関する世界会議のダイジェスト

欧州臨床腫瘍学会(ESMO)年次総会からの報告　開催日:2019年9月27～10月1日
開催地:スペイン・バルセロナ

著作権者／免責事項

メディア所有者および出版元: Springer-Verlag GmbH, AT, 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.springer.at, www.SpringerMedizin.at.**所有者・著作権:**© 2019 Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature.**マネージング・ディレクター:**Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **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:リンツ**印刷:**Global-Print, Wien, Austria.
「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 非小細胞肺がんへの免疫チェックポイント阻害薬：広がる選択肢

6 ***EGFR***遺伝子変異陽性肺がん：あらゆる治療ラインにわたる至適治療にかかわる問題点

10 EGFR TKIと血管新生阻害薬を併用するフロントライン治療

12 血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬とのシナジー効果に関する調査

13 ALK、ROS1、NTRK、NRG1といったまれな遺伝子変異陽性肺がんへの画期的な検査法

15 CNS病変の存在は治療成功の妨げにならない

17 インタビュー：まれなドライバー変異であっても重要性は高い

18 小細胞肺がんへの延命効果

© valeryegorov / 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）
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：
Maximilian Hochmair, MD; Stephen Liu, MD; Michaël Duruisseaux, MD, PhD.

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

肺がんは今でもあらゆる場面で困難をもたらしていますが、新規薬剤クラスに属する薬剤同士の有効な併用療法や発現頻度の高いドライバー変異を標的にした治療法など、重大な節目に達しているように思います。今年の9月27日から10月1日にかけてスペインのバルセロナで行われた欧州臨床腫瘍学会（ESMO）年次総会でも、免疫チェックポイント阻害薬がまたしても議題の中心になりました。免疫チェックポイント阻害薬の恩恵を受けられる患者の数は限られているものの、その臨床活性についてはかなり立証されてきています。この薬剤の開発が進めば、バイオマーカーに関する研究におのずと焦点が集まるようになります。遺伝子変異量といったPD-L1以外のバイオマーカーについての調査も行われていますが、結果は一定していません。

免疫チェックポイント阻害薬を細胞毒性化学療法などと併用すると臨床転帰が改善しますが、がん微小環境レベルでのシナジー効果という点で、血管新生阻害薬との組み合わせも良好な結果をもたらすようです。こういった知見を得たことで、とりわけドライバー変異が認められない患者にとっての新たな治療アルゴリズムを考案する動きが加速するでしょう。一方、*EGFR*遺伝子変異陽性肺がんには、血管新生阻害薬がEGFRチロシンキナーゼ阻害薬と併用する薬剤の候補になる可能性があります。両薬剤を併用するフロントライン治療に関する研究から、効果の点などで説得力のあるデータが得られています。さらに重要になるのが、*EGFR*遺伝子変異陽性肺がん患者に合った薬剤の切り替えの順番について、新しいエビデンスが得られたことです。第三世代のEGFR TKIがこのタイプの患者に適した第一選択薬として浮上しています。

また、*ALK*、*ROS1*、*NTRK*、*RET*、*NRG1*といったまれな融合遺伝子変異を同定して標的にする治療の研究も、重要性が増しています。 こういった遺伝子変異の発現頻度は低いのですが、通常の薬剤では臨床的意義があるほど効果がでない場合に、標的治療が非常に有効な手だてになりうるので、この分野を研究し続ける価値はあります。まれな遺伝子変異を検出した患者への、新薬と既存薬の臨床活性を評価する研究も進んでいます。

最後になりますが、小細胞肺がん患者の生存期間を延長させる治療法の研究も進んでいます。免疫チェックポイント阻害薬による延命効果はバイオマーカー発現の影響を受けない、という最近の解析結果を受けて、小細胞肺がん治療が新たな局面を迎えています。

こうした知見のすべてが治療法の改善につながり、患者がより良い状態で少しでも長く大切な時を過ごせるようになることを願うばかりです。

© 著者所有

Michaël Duruisseaux, MD, PhD
フランス・リヨン
Hôpital Louis Pradel
Hospices Civiles de Lyon
Cancer Institute
呼吸器科

非小細胞肺がんへの免疫チェックポイント阻害薬：広がる選択肢

IMpower110試験：OSに関する中間解析結果

第Ⅲ相ランダム化比較IMpower110試験では、腫瘍の組織型を問わず、Ⅳ期のPD-L1陽性非小細胞肺がん（NSCLC）患者にファーストライン治療として投与した抗PD-L1抗体薬のアテゾリズマブの有効性などを評価している。アテゾリズマブ群には病勢が進行するまでアテゾリズマブを投与し、対照の化学療法群にはプラチナ製剤ベースの化学療法を組織型に応じて4～6コース行った。腫瘍浸潤免疫細胞（IC1／2／3）と腫瘍細胞（TC1／2／3）に発現したPD-L1の発現率に応じて患者を層別化したが、およそ3割強の患者でPD-L1の発現率が最高レベルに達していた（TC3またはIC3）。

主要評価項目とした、野生型の患者集団（*EGFR*変異も*ALK*融合遺伝子変異も陰性の患者）の全生存期間（OS）の中間解析結果を、Spigelらが本総会で発表した[1]。階層的検定法でOSの評価を行った。まずTC3集団またはIC3集団を評価し、次いでTC2／3集団もしくはIC2／3集団、最後にTC1／2／3集団またはIC1／2／3集団（全患者）の順に評価した。

全組織型にみられた延命効果

TC3またはIC3集団（n=205）では、化学療法よりもアテゾリズマブに臨床的意義のある有益性が認められた。OSの中央値はアテゾリズマブ群が20.2か月、化学療法群が13.1か月（HR：0.59、p=0.0106、**図1**）、12か月時点の生存率は前者が64.9%、後者が50.6%となった。奏効の判定を受けたのは前者が38.3%、後者が28.6%である。奏効期間の中央値についてはアテゾリズマブ群でまだその時期に達していないが、化学療法群では6.7か月だった。TC2／3またはIC2／3の患者

© Springer-Verlag

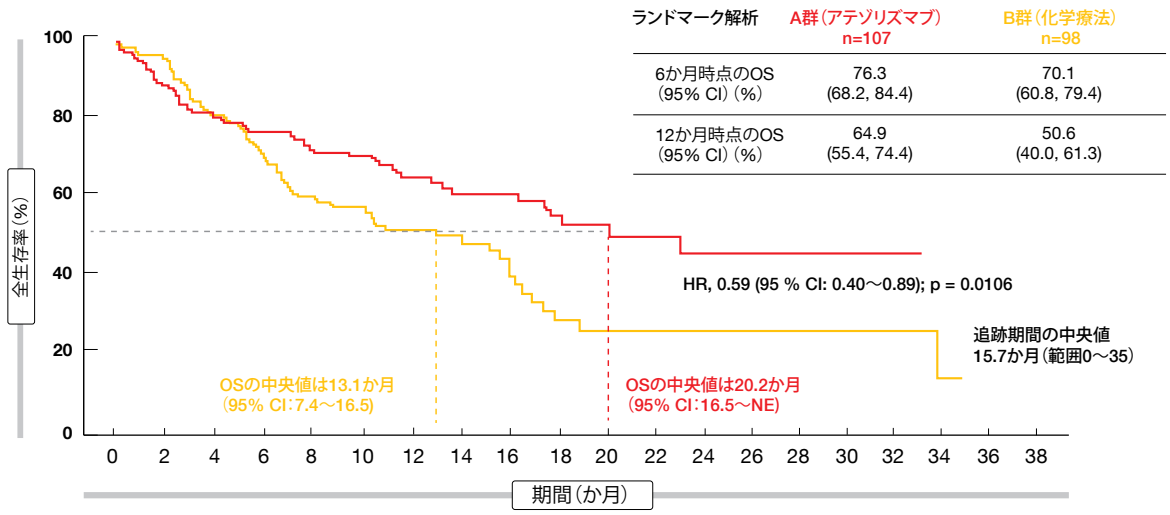


図1：IMpower110試験のTC3集団（またはIC3集団）にみられた化学療法に対するアテゾリズマブによる延命効果

集団（n=328）の場合、アテゾリズマブ群に良好な結果がみられてはいたが（前者は18.2か月、後者は14.9か月）、事前に定めたOSの境界を解析時に超えていなかったため、TC1／2／3またはIC1／2／3の患者集団のOSを正式に解析しなかった。

無増悪生存期間（PFS）についても、3集団すべての主要評価項目に良好な結果がみられれば正式に解析することとした。現時点では、TC3またはIC3の患者集団のPFSはアテゾリズマブ群が8.1か月、化学療法群が5.0か月（HR：0.63）となっており、TC2／3またはIC2／3の患者集団と患者全体でもアテゾリズマブ群に優れた結果が生じている。奏効率については、TC2／3またはIC2／3の患者集団、TC1／2／3またはIC1／2／3の患者集団とも、どちらの治療群でも差異はなかった。前述以外のバイオマーカーに関する解析結果は、今後の総会で発表がある。アテゾリズマブは、PD-L1発現率が高レベルのNSCLC患者への第一選択薬として期待が持てると、著者らは述べた。

B-F1RST試験の最終解析結果

第Ⅱ相B-F1RST試験は、アテゾリズマブの単独療法をファーストライン治療として受ける転移性NSCLC患者への治療効果の予測に、血液中の遺伝子変異量（bTMB）を指標として用いた初の試験である。昨年の総会で発表のあった一次解析結果によると[2]、規定していたbTMBのカットオフ値16と、数値上の臨床的有用性とに相関性があった。18か月以上に及んだ追跡調査期間を経た同試験の最終解析結果を、Socinskiらが本年度の総会で発表した[3]。

アテゾリズマブ単独療法により実臨床ですべての患者の転帰が改善したことが、データから見てとれた。奏効率（ORR）は、ITT解析対象集団（n=152）では17.1%、バイオマーカーの評価が可能な患者集団（n=119）では12.6%となった。ITT解析対象集団の奏効期間の中央値は16.3か月、OSの中央値は現在も追跡中である。また、bTMBのカットオフ値を16にすると治療効果の予測が可能になることを解析結果が裏付けていて、これがPFS（bTMB高値群は5.0か月、同低値群は3.5か月、HR：0.80、p=0.35）、ORR（前者は35.7%、後者は5.5%、p<0.0001）、OS（前者は23.9か月、後者は13.4か月、HR：0.66、p=0.18）に当てはまっている。bTMBのカットオフ値が高くなると臨床的有用性が改善することを探索的解析も示している。

TMBを測定できるほど腫瘍組織がない場合や、化学療法以外のファーストライン治療を行う予定で、PFSとOSを推測する場合、血液検体を用いればTMBを測定できると著者らは結論づけた。最終解析のもうひとつの評価項目はC反応性タンパク（CRP）である。これをベースライン時と、アテゾリズマブの投与開始後は3コース目の初日に測定した。この間のCRPの低下とOSの改善には相関性がみられた。

バイオマーカーとしてのTMB：ペムブロリズマブ単独療法

抗PD-1抗体薬のペムブロリズマブによる治療では、TMB高値とOSの改善との間にはっきりとした相関性が認められなかったため、Herbstらは非盲検試験のKEYNOTE-010、KEYNOTE-042両試験で全エクソーム解析を行い、腫瘍組織中の遺伝子変異量（tTMB）の予測検出力を評価した[8]。PD-L1陽性（TPSが1%以上）進行NSCLC患者を対象に、KEYNOTE-010試験ではセカンドラインのペムブロリズマブ単独療法を、KEYNOTE-042試験ではファーストラインの同療法を化学療法と比較した[5、6]。

KEYNOTE-010試験の対象患者で、tTMBが測定可能だったのは253人だった。探索解析結果を見ると、ペムブロリズマブ単独療法ではtTMBがOS、PFS、ORRと連続変数として関連を示したが、化学療法ではそれがなかった。第Ⅲ相KEYNOTE-042試験にはtTMBが測定可能な患者793人を組み入れている。KEYNOTE-010試験の場合、ペムブロリズマブへの治療反応に対してtTMBが連続変数としてペムブロリズマブのOS、PFS、ORRとの関連性を示したが、化学療法への治療反応ではおおむねそれがみられなかった。どちらの試験でも、各治療群はもとより全患者のベースライン時の特性もその後の転帰もほぼ同じだったので、tTMBが測定可能な患者から採取した検体は代表的なものとみなした。

両試験とも、エクソンごとにtTMBのカットオフ値を175以上に設定すると臨床的有用性があった。カットオフ値を175以上にすることで、ペムブロリズマブと化学療法を比較するとOS、PFS、ORRに明確な差異が生じた（**図2**）。どちらの試験でも、ペムブロリズマブ単独療法にも化学療法にもtTMBとPD-L1発現率との間の相関性はみられなかった。治療経験のあるPD-L1陽性進行NSCLC患者へのファーストライン治療にペムブロリズマブ単独療法を行う場合、tTMBが臨床的有用性の予測に寄与する可能性があると著者らは語った。これで、個別化がん免疫療法にまた一歩踏み出したと言える。

© Springer-Verlag

ペムブロリズマブと化学療法の併用療法

ペムブロリズマブと化学療法を併用した患者の転帰とtTMBとの相関性に関する別の探索解析では、異なる結果が生じている。異なる結果が生じたのはKEYNOTE-21試験のコホートCとG、そしてKEYNOTE-189と-407の両試験である[7]。この3試験ではいずれもペムブロリズマブとプラチナ製剤ベースの化学療法を、ファーストライン治療として行っている。KEYNOTE-21試験のコホートCでは2通りの用量のペムブロリズマブを評価[8]したのに対して、同試験のコホートG[9、10]、KEYNOTE-189試験[11]、KEYNOTE-407試験[12]では対照群に化学療法を単独で行い、評価している。KEYNOTE-407試験の対象患者の中には扁平上皮NSCLCの患者もいたが、それ以外の試験の対象患者はすべて非扁平上皮NSCLCの診断を受けている。全エクソーム解析でtTMBを測定した。3試験の全対象患者を代表する、tTMBが測定可能な患者675人が探索解析の対象になった。

いずれの試験でも、ペムブロリズマブと化学療法の併用療法の有効性もしくはプラチナ製剤ベースの化学療法単独の有効性とtTMBとの間に、統計学的に有意な相関性はみられなかった。tTMBの高値群でも低値群でも、ペムブロリズマブに組織型別の化学療法を併用した患者にOS、PFS、ORRへの延長効果がみられた。ここでもtTMBとPD-L1の発現に相関性はなかった。転移性扁平上皮NSCLC、非扁平上皮NSCLCの両患者にペムブロリズマブとプラチナ製剤ベースの化学療法を併用するファーストライン治療を行う場合、tTMBの臨床的有用性は限定的であることが、この探索解析結果から読み取れた。

KEYNOTE-407試験での安定した効果

前述したように、第Ⅲ相KEYNOTE-407試験では治療経験のない転移性の進行扁平上皮NSCLC患者を対象に、ペムブロリズマブと化学療法の併用と化学療法単独とを比較している。ペムブロリズマブを追加したことが、OSとPFSに統計学的に有意な効果をもたらした[12]。本総会で発表のあった、治験実施計画書で定めた最終解析結果によると、化学療法単独群に比べて、ペムブロリズマブとカルボプラチン・パクリタキセル／nab-パクリタキセルの併用療法群では転帰の改善した状態が続いていた[13]。中央値にして14.3か月間追跡したところ、OSの中央値はペムブロリズマブ併用群が17.1か月、化学療法単独群が11.6か月（HR：0.71）、PFSの中央値は前者が8.0か月、後者が5.1か月（HR：0.57）となった。奏効率の差は24.1%（前者は62.6%、後者は38.4%）となり、ペムブロリズマブ併用群で奏効期間が大幅に延びていた（前者は8.8か月、後者は4.9か月）。PD-L1 TPSが1%未満の患者も含めて、すべてのPD-L1 TPSの群で結果は一致していた。

著者らはPFS2（ランダム割り付けから二度目の病勢進行または死因を問わない死亡の、どちらか先に起きるまでの期間）も推測している。ここでもペムブロリズマブ併用群に生じた著しい効果が解析結果に現れていた（前者は13.8か月、後者は9.1か月、HR：0.59）。PD-L1の発現率を問わず、転移性扁平上皮NSCLC患者にペムブロリズマブとカルボプラチン・パクリタキセル／nab-パクリタキセルの併用療法をファーストラインの標準治療として行うことの有効性を、KEYNOTE-407試験成績がまたしても裏付ける結果となった。

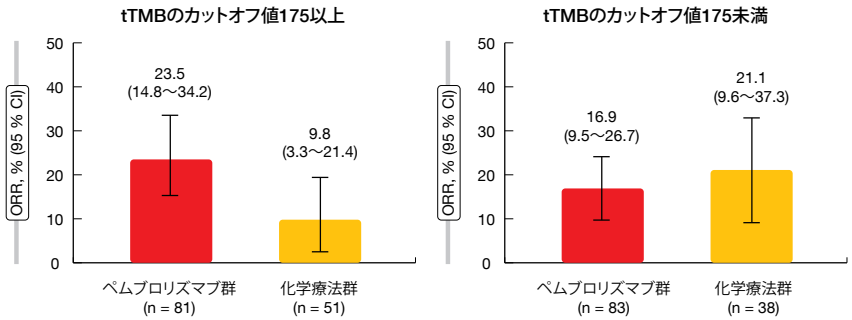


図2：KEYNOTE-010試験で認めた、1エクソンにつき遺伝子変異量のカットオフ値を175に設定した場合の奏効率予測の臨床的有用性

CheckMate 227試験：ファーストライン治療になる可能性

第Ⅲ相非盲検ランダム化比較CheckMate 227試験ではPD-L1の発現率が1%以上の進行NSCLC患者（Part 1a）、そして1%未満の同患者（Part 1b）を対象に、抗PD-1抗体薬のニボルマブと抗CTLA-4抗体薬のイピリムマブを併用するファーストライン治療を評価している。Part 1a試験では患者をニボルマブ+低用量イピリムマブ併用療法群、化学療法群、ニボルマブ単独療法群のいずれかにランダムに割り付けた。Part 1b試験ではニボルマブ+低用量イピリムマブ併用療法群を、化学療法群とニボルマブ+化学療法併用群と比較した。同試験ではTMB高値群（10 mut/Mb以上）のPFSと、PD-L1が1%以上の群のOSを主要評価項目とした。両項目ともニボルマブ+低用量イピリムマブ併用療法群と化学療法群とで比較している。

Petersらが本総会でOSの最終結果を発表した[14]。PD-L1の発現率を問わず、併用療法群、化学療法に583人ずつランダムに割り付け、Part 1a試験では396人がニボルマブ単独療法群に割り付けられた。

成功を収めた併用療法

PD-L1が1%以上の群の主要評価項目であるOSの基準を満たすことができ、同試験は抗PD-L1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬との併用がNSCLCに有効であることを示した、初の第Ⅲ相試験となった。OSの中央値はニボルマブ+イピリムマブ併用療法群で17.1か月、それに対して化学療法群では14.9か月となった（HR：0.79、p=0.007、表）。24か月時点で生存していた患者の割合は前者で40%、後者で33%だった。病勢進行および死亡のリスクは18%低下（HR：0.82）し、24か月時点での無増悪生存率は前者が22%、後者が7%だった。ニボルマブとイピリムマブを併用したことが強く安定した効果をもたらした。ORRは前者で35.9%、後者で30%に上り、奏効期間も前者で長く続いた（前者は23.2か月、後者は6.2か月）。

化学療法群に比べてニボルマブ+イピリムマブ併用療法群にはPD-L1の発現率を問わず、臨床的意義のある全生存期間の延長効果が認められた。PD-L1の発現率が50%以上の群にも1%未満の群にも効果がみられたことで、それが分かる（表）。ランダム割り付けした全患者のOSの中央値はニボルマブ+イピリムマブ併用療法群が17.1か月、化学

© Springer-Verlag

療法群が13.9か月である（HR：0.73）。生存期間と、PD-L1の発現率もしくはTMBのどちらかあるいは両方の組み合わせとの間に一貫した相関性はなかった。なお、この試験ではニボルマブ+イピリムマブ併用療法に関して新たな安全性の問題点は認められていない。ニボルマブとイピリムマブとの併用療法が、進行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と、著者らは締めくくった。 ■

表
CheckMate 227試験：PD-L1の発現率別のニボルマブ+イピリムマブ併用療法群と化学療法群の転帰の比較

	ニボルマブ+イピリムマブ	化学療法	HR
PD-L1の発現率1%以上			
全生存期間（か月）	17.1	14.9	0.79
無増悪生存期間（か月）	5.1	5.6	0.82
奏効率（%）	35.9	30.0	
奏効期間（か月）	23.2	6.2	
PD-L1の発現率50%以上			
全生存期間（か月）	21.2	14.0	0.70
無増悪生存期間（か月）	6.7	5.6	0.62
奏効率（%）	44.4	35.4	
奏効期間（か月）	31.8	5.8	
PD-L1の発現率1%未満			
全生存期間（か月）	17.2	12.2	0.62
奏効率（%）	27.3	22.0	
奏効期間（か月）	18.0	4.8	

参考文献：

1 Spigel DR et al., IMpower110: interim OS analysis of a phase III study of atezolizumab vs platinum-based chemotherapy as 1L treatment in PD-L1–selected NSCLC.ESMO 2019, abstract LBA78
2 Kim ES et al., Primary efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden as a predictive biomarker for atezolizumab in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC).ESMO 2018, abstract LBA55
3 Socinski MA et al., Final efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumor mutational burden as a predictive biomarker for atezolizumab in first-line non-small cell lung cancer.ESMO 2019, abstract LBA83
4 Herbst RS et al., Association between tissue TMB and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and 042 trials.ESMO 2019, abstract LBA79
5 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10027): 1540-1550
6 Mok TSK et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.Lancet Oncol 2019; 393(10183): 1819-1830
7 Paz-Ares L et al., Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy for metastatic NSCLC: tissue TMB and outcomes in KEYNOTE-021, 189, and 407.ESMO 2019, abstract LBA80
8 Gageel SM et al., Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study.Lung Cancer 2018; 125: 273-281
9 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
10 Borghaei H et al., 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer.J Thorac Oncol 2019; 14(1): 124-129
11 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092
12 Paz-Ares et al., Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2018; 379(21): 2040-2051
13 Paz-Ares L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic squamous NSCLC: final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407.ESMO 2019, abstract LBA82
14 Peters S et al., Nivolumab + low-dose ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: CheckMate 227 part 1 final analysis. ESMO 2019, abstract LBA4_PR

*EGFR*遺伝子変異陽性肺がん：あらゆる治療ラインにわたる至適治療にかかわる問題点

FLAURA試験：オシメルチニブを用いたファーストライン治療後のOS

*EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLC患者へのフロントライン治療には、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）を用いるのが一般的である。三世代のTKIが使用できるのでさまざまな選択肢があるが、どの順番で使用すればいいのか現段階では明らかになっていない。そこで、第Ⅲ相二重盲検ランダム化比較FLAURA試験で、第三世代のEGFR TKIのオシメルチニブを、第一世代のEGFR TKIのゲフィチニブとエルロチニブとフロントライン治療に用いて比較した。一次解析

© Springer-Verlag

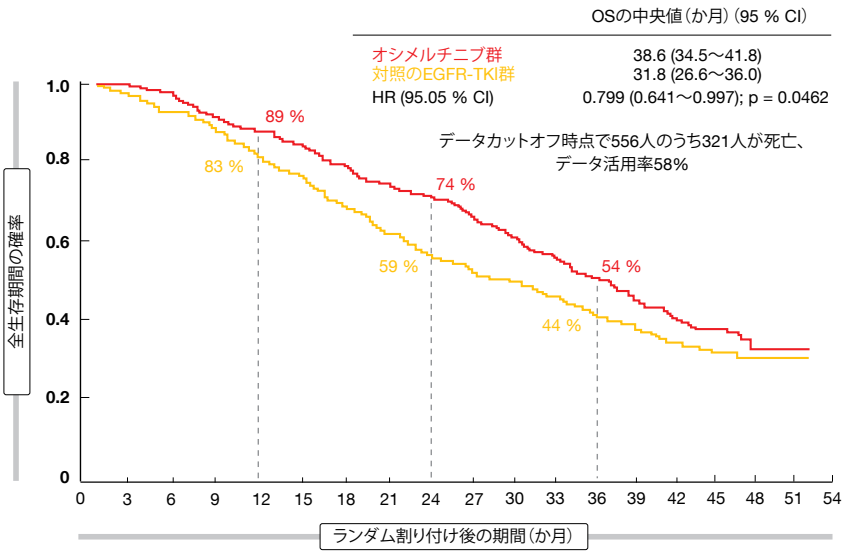


図1：FLAURA試験でのオシメルチニブ群とゲフィチニブ（またはエルロチニブ）群の最終的な全生存率

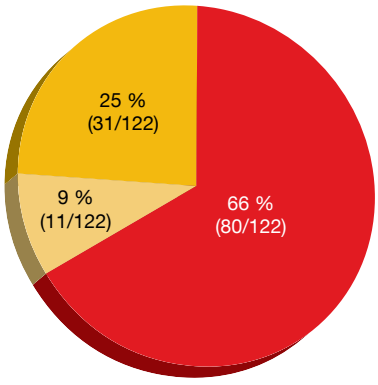
の時点ではオシメルチニブ群に統計学的に有意なPFSの改善がみられたが（オシメルチニブ群は18.9か月、第一世代群は10.2か月、HR：0.46、p<0.001）、これ以外の生存に関する項目の結果はまだ出そろっていなかった[1]。副次評価項目の中心としたOSに関する最終解析結果を、Ramalingamらが本総会で発表した[2]。

同試験では第一世代群に比べて、オシメルチニブ群に統計学的有意かつ臨床的意義のあるOSの延長が認められた（オシメルチニブ群は38.6か月、第一世代群は31.8か月、HR：0.799、p=0.0462、**図1**）。24か月時点で生存していた患者は前者が74%、後者が59%となり、36か月時点ではこれが54%と44%になった。OSを副次評価項目にしたため、サブグループごとにOSの延長効果を評価できるほどの検出力はなかった。しかし、OSの延長効果はアジア人コホートよりもそれ以外の人種のコホートで大きくなったものの、患者全体で見るとオシメルチニブ群の方にOSの延長がみられた。アジア人コホートについては、試験開始からの3年間の延長効果がカプランマイヤー生存曲線に現れていた。36か月目からは打ち切りが増え、死亡・転移の発生数が減ったため、データの解釈が困難になった。

セカンドライン以降の治療

次のラインの治療を始めるまでの期間または死亡までの期間は、オシメルチニブ群が第一世代群のほぼ2倍になった（前者は25.5か月、後者は13.7か月、HR：0.478、p<0.0001）。36か月時点でこれまでの治療を続けていたのは前者が28%、後者が9%だった。両群の13%が次の治療に進むことはできず、その大半は病勢の進行後に死亡した。オシメルチニブ群で、病勢の進行後にセカンドライン治療として抗がん剤の投与を始めたのは47%に上り、細胞毒性化学療法がその大半を占めた（68%）。第一世代群でセカンドライン治療に進んだ患者は65%になり、その大半に投与したのはオシメルチニブで（47%）、化学療法を始めたのは22%だった。

同試験ではオシメルチニブ群の投与期間が第一世代群のそれよりも長くなったが（前者は20.7か月、後者は11.5か月）、オシメルチニブの毒性プロファイルは良好な内容で、既知の毒性プロファイルとも一致していた。治療関連と考えられるグレード3以上の有害事象が生じた割合は、オシメルチニブ群では比較的小さかった（前者は18%、後者は29%）。同試験のOSに関する最終結果が出れば、*EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLC患者へのフロントライン治療にはオシメルチニブを標準治療とすることを促すだろうと著者らは述べた。オシメルチニブは他のEGFR TKIに比べて、初めて単独療法でOSを統計学的有意な延命効果を示した薬剤である。



赤色：RECISTによる病勢進行と同時または前にctDNA量が増加
卵色：RECISTによる病勢進行後にctDNA量が増加
黄色：ctDNA量は増加せず

図2：オシメルチニブによるファーストライン治療群における、RECISTガイドラインに基づいた病勢進行を認めた時期とctDNA量が増加した時期

血中循環腫瘍DNAのモニタリングによる病勢進行の早期発見

病勢進行および獲得耐性のメカニズムを早期に分子レベルで発見できるようにするため、FLAURA試験で探索解析を行って血中循環腫瘍DNA（ctDNA）を連続して調査した[3]。同試験でランダムに割り付けた患者556人のうち122人がctDNA解析の対象になった（オシメルチニブ群は42人、第一世代群は80人）。薬剤耐性変異で調べた遺伝子はC797SとT790Mのみである。

RECISTガイドラインが定めた病勢進行よりも先にctDNA量が増加した、または同時に起きた患者は、両群で66%に上った（**図2**）。ctDNA量が増加するまでの期間の中央値はどちらの群もほぼ同じだった（オシメルチニブ群は3.0か月、第一世代群は2.6か月）。122人のうちの47%に、ctDNA量の増加と同時に耐性変異が認められた。ctDNA解析を行ったところ、オシメルチニブを中央値にして16.7か月投与した後、8%の患者からC797S遺伝子変異を検出したのに対し、第一世代のEGFR TKIを中央値にして8.4か月投与した後、74%の患者からT790M遺伝子変異を検出した。薬剤耐性変異の検出からRECISTガイドラインに基づいた病勢進行までの期間の中央値は、全体で1.4か月である。今回のctDNA解析からは、ctDNAを長期にわたって測定することで、実際に病勢が進行するよりも先にその徴候を捉えたり、薬剤耐性変異を検出したりできる可能性が判明した。この解析以外にも、次世代シーケンサーを利用した解析も行われている。

オシメルチニブへの耐性獲得に関する知見

オシメルチニブへの耐性獲得のメカニズムについては、31人の患者を組み入れた前向きMATCH-R試験で行った解析で判明している[4]。同試験では、オシメルチニブの治療を受ける患者から腫瘍組織を採取し、クローン構造の進展の仕方を評価した。治療中に病勢の進行が認められた時点で組織生検および

© Springer-Verlag

血漿を利用するリキッドバイオプシーを行い、任意で病勢が進行する前にも行った。がん細胞の遺伝子変異をすべて確認し、耐性獲得が確実／その可能性ありまたは遺伝子変異の同時発生に分類した。

このようにして調べたところ、耐性獲得のメカニズムは不均一で予想以上に複雑であることが分かった。2種類以上の遺伝子変異を45%の患者から検出し、薬剤耐性変異1種類を19%、同2種類を29%、同3種類を16%から検出した。*TP53*遺伝子の変異が同時に起きていることが最も多かった(71%)。遺伝子変異の同時発生と薬剤耐性変異の数との間には、統計学的に有意な相関性があった(p=0.002)。目標にしていた薬剤耐性変異(*EGFR*遺伝子変異、*RET*と*MET*の遺伝子再構成など)を39%の患者から検出したのに対して、それ以外の薬剤耐性変異(*NTRK1*遺伝子再構成、*KIF5B-RET*融合遺伝子、*MET*遺伝子増幅、*KRAS*／*NRAS*遺伝子変異など)を26%の患者から検出した。なお、35%の患者の薬剤耐性変異の種類はいまだ不明である。

T790M変異の喪失は種類が分からない薬剤耐性変異と同時に生じることがより多くなっており、T790M変異を維持している患者に比べて病勢がより速く進行することで治療開始から中止までの期間が短くなることと関連していた(変異喪失群は13か月、変異維持群は22か月、HR：2.16、p=0.046)。今回の調査ではかなりの数の融合遺伝子を確認しており(16%)、その一部が標的分子になる可能性がある。臨床転帰を改善するには併用療法が必要になるだろうと、著者らは語った。

GioTag試験：アファチニブ療法後のオシメルチニブ療法

EGFR TKIによる治療中に病勢が進行することは避けられないため、次の治療をどうするかという問題が生じる。いくつもの意見が、アファチニブからオシメルチニブに切り替えることの根拠になっている。*EGFR* T790Mゲートキーパー変異は、第一世代と第二世代のEGFR TKIへの耐性を獲得するメカニズムの中心的存在となっている。第二世代のEGFR TKIであるアファチニブへの耐性獲得で、T790Mゲートキーパー変異が生じているのは50～70%と推測したが[5～8]、エクソン19欠失変異を検出している患者ではゲートキーパー変異の率が75%にもなった[9]。そのため、アファチニブによる治療中に病勢が進行した患者の大部分がセカンドライン治療のオシメルチニブ投与の対象になり、AURA3試験でT790M変異陽性肺がんに顕著は臨床活性を示す結果となった[10]。一方で、オシメルチニブ療法を受ける間に病勢が進行した後、耐性獲得の兆しになるようなものは見つからなかった[11、12]。薬剤耐性変異が生じると分子標的治療薬の選択肢がなくなるため、ほとんどの場合、化学療法を行うことになる。

こういった知見を受けて、アファチニブによるファーストライン治療の最中にT790M変異が生じたためオシメルチニブに切り替えた患者の臨床転帰を、国際共同観察GioTag試験で評価することになった。同試験にはヨーロッパ、アジア、北米の10か国の医療機関が参加している。同試験に参加した患者の大部分は、ECOGパフォーマンスステータス(PS)が低いもしくは脳転移があるという理由で、治験には参加できずにいた。参加者の15%はECOG PSが2以上、10%は脳転移が安定した状態だった。

Hochmairらが本総会で発表した最新の中間解析結果によると、全患者203人のOSの中央値は41.3か月となっており(**表1**)[13]、24か月時点で生存していたのは80%に上った。エクソン19欠失変異陽性群では、OSの中央値は45.7か月、2年生存率は82%になった。治療成功期間(TTF)の中央値は全患者で28.1か月、エクソン19欠失変異陽性群で30.6か月となった。

オシメルチニブ単独療法群のTTFは15.6か月で、アファチニブによるファーストライン治療後のセカンドライン治療にオシメルチニブを用いると、著しい臨床的有用性を期待できることが見てとれた。FLAURA試験でファーストライン治療にオシメルチニブを投与した期間の中央値は16.2か月だった[1]。*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者には、アファチニブからオシメルチニブに切り替える治療法が行えるだろうと、著者らは結論づけた。ただ、前述以外のEGFR TKIを順番に使う治療を行った患者のOSを評価するためには、前向き試験のデータが必要になる。

表1
GioTag試験でアファチニブによる治療の失敗後にオシメルチニブに切り替えた患者群の全生存期間および治療成功期間

	全患者(n = 203)	エクソン19欠失変異(n=149)	L858R点突然変異(n=53)
全生存期間(か月)	41.3	45.7	35.2
2年生存率(%)	80	82	
治療成功期間(か月)	28.1	30.6	21.1

EGFR TKIを切り替える療法に関するドイツとフランスのデータ

EGFR TKIを切り替える妥当性を、リアルワールド研究の結果がさらに裏付けることとなった。リアルワールド研究である前向き非介入GIDEON試験がドイツの49施設で行われた。同試験で対象になったのはアファチニブのフロントライン治療を受ける、*EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLC患者151人である。アファチニブの使用後、治療ラインを問わずオシメルチニブを使用した患者29人に関するデータから、この治療レジメンには良好な転帰をもたらす可能性があると読み取れた[14]。アファチニブの投与開始から2年後に生存していた患者は89.3%だったが、解析時ではOSの中央値を割り出すデータがそろっていなかった。既発表データによると[15]、同試験でセカンドライン以降にオシメルチニブを投与された患者の人数は、*EGFR*遺伝子変異陽性患者の中でも、とりわけエクソン19欠失変異陽性群で多くなっていた。

French nationwide claims(フランス国内のレセプト情報)と入院患者に関するデータベースを基に行った同様の試験でも、T790M変異が生じた患者にはEGFR TKIの切り替えが有効なことが判明した[16]。そこで、Girardらが実臨床で第一世代や第二世代のEGFR TKIからオシメルチニブに切り替えた患者の治療期間、OS、医療制度にかかる負担を評価した。ここで対象になったのは*EGFR*変異陽性進行NSCLC患者576人である。治療期間(第一世代や第二世代のEGFR TKIの処方開始日からオシメルチニブ療法の中止または死亡までの期間)の中央値は34か月だった。24か月時点でEGFR TKIの投与が続いていたのは64.8%、36か月時点では48.2%となった。第一世代のEGFR TKIの投与期間の中央値は13.6か月、その後のオシメルチニブの投与期間の中央値は11.9か月である。EGFR TKIを切り替える治療を受けた患者の全生存期間は37.1か月で、36か月時点で患者の51.6%が生存していた。対象患者全体では、患者1人当

© Springer-Verlag

たりの年間平均医療費は62,806ユーロに上り、そのうちの77%をEGFR TKIの薬代が占めていた。

実臨床でのアファチニブによるファーストライン治療

実臨床で得たエビデンスは、第一選択薬としてのアファチニブの有効性を強調している。第Ⅲ相国際共同前向き単群1200.55試験では、*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象に、第一選択薬としてのアファチニブの有効性および安全性を評価している[17]。データ解析時に治療を受けていた患者は合計で479人になった。この患者の大部分はECOG PS 1で(57%)、17%に脳転移が認められた。つまり、同試験には治験に参加できない患者も一定の割合で組み入れたことになる。

有効性と安全性に関する中間解析結果も、LUX-Lung 3、6、7ピボタル試験で得た結果と一致していた[18〜20]。症状増悪までの期間(TTSP)の中央値は14.9か月、PFSの中央値は13.4か月だった。ECOG PS 2群、無症候性脳転移群、まれは*EGFR*遺伝子変異陽性群、複数の治療ライン経験群と、幅広いサブグループに臨床的有用性が認められた。長期的な有効性がみられたのはエクソン19欠失変異群(TTSPは19.3か月、PFSは15.9か月)およびECOG PSが0群と1群(TTSPは15.8か月、PFSは13.8か月)だった。患者の46%に治療が奏効し、病勢コントロール率は86%になった。有害事象の上位を占めたのは下痢と発疹で、どちらも投与量を減量することで軽減し、投与中止に至った患者はわずかだった(下痢は3%、発疹は1%)。

1200.55試験のデータと、実臨床でEGFR-TKIによる治療が未経験の患者を対象にアファチニブを評価した、大規模前向き第Ⅲb相試験のデータをプール解析用に収集した[21]。全体で1020人が解析対象になり、そのうち68.8%がECOG PS 1だった。ベースライン時に脳転移を認めた患者と、まれな*EGFR*遺伝子変異を検出した患者は、それぞれ18%だった。31%の患者がこれまでに少なくとも治療ラインを1つは受けていた。

この解析結果からは有効性に期待が持て、安全性については予測も治療も可能であることが分かり、各LUX-Lung試験のデータとも一致していた[18〜20]。患者全体のTTSPの中央値は14.6か月、PFSの中央値は12.9か月になり、奏効率は52.7%に、奏効期間は12.9か月になった。病勢コントロール率はほぼ90%に達し、この状態が13.9か月持続した。投与量を1日40 mgから30 mgに減量した患者は40.5%になり、さらに20 mgまで減量した患者は12.1%になった。

EGFR TKI切り替えの障害

日常の臨床現場ではEGFR TKIを簡単に切り替えられないことから、第一世代や第二世代のEGFR TKIの治療を受け、*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLCへのオシメルチニブの適応の承認後から最後の診察までを受けた患者の臨床経過を後ろ向きに解析し、評価することがドイツで行われた[22]。このような解析を行った目的は、実臨床での患者の特徴と切り替えの限界をより深く理解するためである。

ファーストライン治療で最も多く用いたEGFR TKIはアファチニブ(49%)、次いでエルロチニブ(36%)、ゲフィチニブ(15%)の順である。第一世代や第二世代のEGFR TKIによる治療がうまくいかなかった患者186人のうち、153人(85%)のT790M遺伝子変異を検査し、84人(55%)からこの変異を検出した(**図3**)。6人の患者が死亡したが病勢が進行したという記録はなく有害事象の発現を主な理由に投与中止あるいは薬剤の切り替えがあった。第一世代や第二世代のEGFR TKIによる治療を受けていた患者の41%が、最終的にオシメルチニブに切り替えることになった。EGFR TKIによるファーストライン治療が失敗した患者の、治療開始日から起算したOSの中央値は35か月になった。ファーストライン治療の後にオシメルチニブに切り替えた患者のOSの中央値は、他の第一世代や第二世代のEGFR TKIに切り替えた患者や、セカンドライン以降の治療を受けなかった患者のそれに比べて、統計学的有意に長くなった(オシメルチニブ群は52か月、その他の群は25か月、$p<0.001$)。

EGFR TKIの切り替えで問題になるのは、T790M遺伝子変異を測定しないこと、そしてT790M遺伝子変異が陰性の

参考文献:

1 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2018; 378(2): 113-125
2 Ramalingam SS et al., Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): final overall survival analysis.ESMO 2019, abstract LBA5_PR
3 Gray JE et al., Longitudinal circulating tumour DNA (ctDNA) monitoring for early detection of disease progression and resistance in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in FLAURA. ESMO 2019, abstract LBA85
4 Enrico D et al., Multiple synchronous mechanisms may contribute to osimertinib resistance in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: insights of the MATCH-R study.ESMO 2019, abstract 1526P
5 Hochmair MJ et al., Liquid-biopsy-based identification of EGFR T790M mutation-mediated resistance to afatinib treatment in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and subsequent response to osimertinib.Target Oncol 2019; 14(1): 75-83
6 Arcila ME et al., Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay.Clin Cancer Res 2011; 17(5): 1169-1180
7 Sequist LV et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors.Sci Transl Med 2011; 3(75): 75ra26
8 Yang JC et al., Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component.J Clin Oncol 2017; 35(12): 1288-1296
9 Jenkins S et al., EGFR mutation analysis for prospective patient selection in two phase II registration studies of osimertinib.J Thorac Oncol 2017; 12(8): 1247-1256
10 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer.N Engl J Med 2017; 376: 629-640
11 Ramalingam SS et al., Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study.Ann Oncol 2018; 29(suppl): LBA50
12 Schoenfeld AJ et al., Tissue-based molecular and histological landscape of acquired resistance to osimertinib given initially or at relapse in patients with EGFR-mutant lung cancers.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9028)
13 Hochmair MJ et al., Afatinib followed by osimertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated data from the GioTag real-world study.ESMO 2019, abstract 1532P
14 Brückl W et al., Sequential treatment with afatinib followed by 3rd generation EGFR-TKI: subgroup analysis of the GIDEON trial – a prospective non-interventional study in EGFR-mutated NSCLC patients in Germany.ESMO 2019, abstract 1527P
15 Mok T et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer.N Engl J Med 2017; 376: 629-640
16 Girard N et al., TKIseq study: efficacy and burden of TKI sequence of first and second generation followed by osimertinib in non-small-cell lung cancer in the French real-world setting. ESMO 2019, abstract 1528P
17 De Marinis F et al., Afatinib in EGFR TKI-naïve patients with EGFR mutation-positive NSCLC: interim analysis of a phase IIIb, multi-national, open-label study.ESMO 2019, abstract 1472P
18 Sequist LV et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.J Clin Oncol 2013; 31: 3327-3334
19 Wu Y-L et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.Lancet Oncol 2014; 15: 213-222
20 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 577-589
21 De Marinis F et al., A combined analysis of two phase IIIb studies of afatinib in EGFR TKI-naïve patients with EGFR mutation-positive NSCLC.ESMO 2019, abstract 1474P
22 Christopoulos P et al., Real-world implementation of sequential targeted therapies for *EGFR*-mutated NSCLC.ESMO 2019, abstract 1538P

© Springer-Verlag

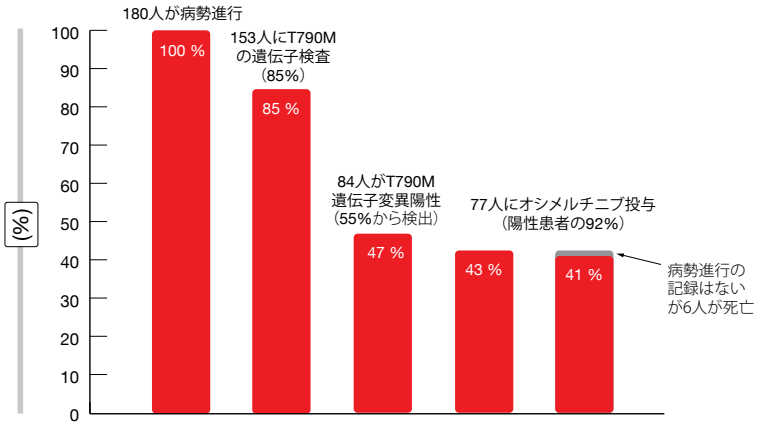


図3: 第一世代や第二世代のEGFR TKIによる治療が失敗した患者186人に行ったT790M遺伝子検査およびオシメルチニブ療法

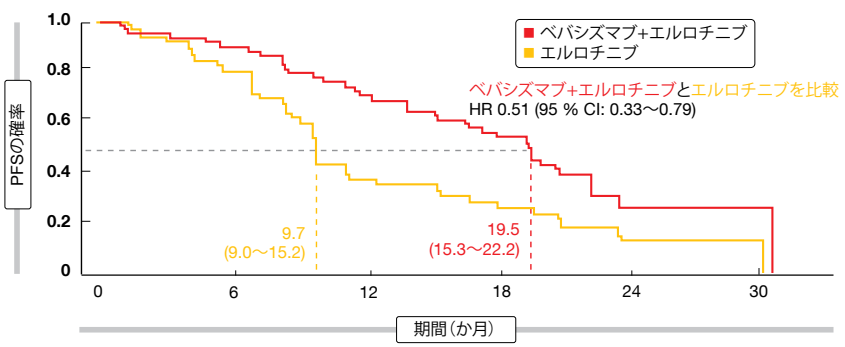
状態で病勢が進行することだと著者らは述べた。およそ25%の患者はEGFR TKIによるファーストライン治療が失敗すると、次の治療を受けなかった。この割合はT790M遺伝子変異を検査した患者（14%）よりも、検査しなかった患者（77%）ではるかに高くなった。T790M遺伝子変異が陽性になった患者の90%以上が、最終的にオシメルチニブに切り替えている。■

EGFR TKIと血管新生阻害薬を併用するフロントライン治療

*EGFR*遺伝子変異陽性肺がんの治療を受けていない患者には、第一世代のEGFR TKIに抗VEGF抗体のベバシズマブを追加することでPFSが延長し、毒性プロファイルも許容可能なレベルであることが示された[1、2]。第Ⅲ相多施設共同非盲検ランダム化比較ARTEMIS（CTONG 1509）試験は、中国人のNSCLC患者を対象にベバシズマブとエルロチニブの併用療法を調べた、初の第Ⅲ相試験である[3]。*EGFR*遺伝子変異陽性（エクソン19欠失変異またはエクソン21のL858R点突然変異）進行NSCLC患者311人が中国国内の医療機関14施設で、病勢が進行するまでベバシズマブの併用療法（n=157）あるいはエルロチニブ単独療法（n=154）を受けた。独立評価委員会（IRC）が判定したPFSを主要評価項目とした。

PFSの差は最大で10か月

ベバシズマブを追加したことで、PFSに統計学的有意かつ臨床的意義のある延長効果が確かに認められた（併用療法群は18.0か月、単独療法群は11.3か月、HR：0.55、p<0.001）。サブグループ解析結果を見ると、L858R点突然変異のある患者群とベースライン時に脳転移を認めた患者群に、併用療法によるPFSの延長効果が特に現れている。患者集団のほぼ半数を占めたL858R点突然変異陽性群では、IRCが判定したPFSの中央値は併用療法群が19.5か月、単独療法群が9.7か月となり（HR：0.51、図）、エクソン19欠失変異陽性群のPFSを超えていた（前者は17.9か月、後者は12.5か月、HR：0.62）。奏効率は全体的に高く、治療群間で差異はなかった。IRCが判定したORRは前者が86.3%、後者が84.7%、病勢コントロール率は同じく95.9%、96.5%となった。一方で、奏効期間は併用療法群の方が単独療法群より長くなっていた（IRCが判定した期間は前者が16.6か月、後者が11.1か月、HR：0.59）。併用療法群に現れた有害事象は許容できるもので、治療も可能だった。なお、安全性に警鐘を鳴らすような新たな所見



図：エクソン21のL858R点突然変異陽性患者にみられた、ベバシズマブ+エルロチニブ併用療法による無増悪生存期間の延長効果

© Springer-Verlag

はなかった。

同試験では、薬剤耐性変異を調べるため、腫瘍の組織検体を用いて次世代シーケンシングやトランスクリプトーム解析を行っている。病勢が進行した時点では、併用療法群の方が単独療法群よりも薬剤耐性に関わるT790M遺伝子変異の検出が少なかった（前者は33%、後者は42%）。少数ではあるが新たな遺伝子変異や遺伝子増幅が併用療法群にみられたため、今までとは異なる耐性獲得のメカニズムが働いていると考えられた。ベバシズマブとエルロチニブの併用療法は、*EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLCへの新しいファーストラインの標準治療になれるだろうと、著者らは締めくくった。

RELAY試験で調べた耐性獲得のメカニズム

EGFR TKIと併用する血管新生阻害薬のもうひとつの候補として調べたのは、抗VEGFR2抗体のラムシルマブである。国際共同ランダム化プラセボ対照第Ⅲ相RELAY試験では、*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者を、ラムシルマブとエルロチニブの併用療法群もしくはプラセボとエルロチニブの併用療法群にランダムに割り付けた。プラセボ群に比べてラムシルマブ併用群でPFSの中央値が統計学的有意に延長した（併用群は19.4か月、プラセボ群は12.4か月、HR：0.591、p<0.0001）[4]。同試験の一環で、日本で行われたバイオマーカー研究では、T790M遺伝子変異が耐性獲得のメカニズムとしてどう発現し、この変異に臨床的有用性があるのかを調べた[5]。治療開始前、治療中、病勢進行後に採取した血漿中のctDNA量を基に、*EGFR*遺伝子変異発現の有無を判断した。この判定対象になった患者は65人である。

このようにバイオマーカーを調べたところ、ラムシルマブ併用群のPFSが長くなっていたが、T790M遺伝子変異の発現率については両群間に差はなかった。病勢が進行するまでに受けたコース数別にT790M遺伝子変異の発現率を解析したところ、プラセボ群よりもラムシルマブ併用群で比較的低くなっていたが、統計学的有意差はなかった。以上のことから、ラムシルマブ併用療法にはT790M遺伝子変異による薬剤耐性の獲得を遅らせる効果があるだろう。どちらの群でもT790M遺伝子変異の発現はPFSに大きく影響していなかった。病勢の進行後に、ドロップレットデジタルPCRを用いて検出したT790M遺伝子変異の発現量も、ITT解析対象集団全体に次世代シーケンサーを用いて検出した発現量も一致したいたため、ラムシルマブとエルロチニブとの併用療法中に病勢が進行しても次のEGFR TKIに効果的につなげられる可能性を示した。

ベバシズマブとアファチニブの併用療法

ベバシズマブに第二世代のEGFR TKIのアファチニブを併用すればおそらく有効性が高まるという仮説に基づいて、岡山肺癌治療研究会が第I相試験のOLCSG1404で、*EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLC患者19人を対象に、フロントライン治療としてのアファチニブとベバシズマブの併用療法を評価した。評価が可能な患者16人のうち13人に奏効した病勢コントロール率をエビデンスとして、昨年報告している[6]本総会では二宮らが、副次評価項目の奏効率、PFS、OS、毒性について発表した[7]。

中央値にして27.4か月追跡調査した結果、PFSは24.2か月となったが、この時点ではOSの中央値の時期に達していなかった。*EGFR*遺伝子変異の種類ごとにPFSに差は生じなかったが（エクソン19欠失変異群は24.2か月、L858R点突然変異群は23.8か月）、ECOG PS 1群に比べてECOG PS 0群でPFSが統計学的有意に延長していた（PS 0群は判明せず、PS 1群は13.4か月、p=0.0192）。対象患者全体のORRは81.3%に上り、完全奏効の判定を受けたのは6.3%となった。

2年時点で治療を続けていたのは7人、病勢進行により投与中止になったのは5人、毒性により投与中止になったのは4人、患者自身の希望で投与を中止したのは3人だった。病勢が進行した時点で再検査を行ったところ2人からT790M遺伝子変異を検出し、オシメルチニブの投与を始めた。発現率の上位を占めた有害事象は、ざ瘡様発疹、下痢、爪囲炎、蛋白尿、高血圧だが、グレード4以上の有害事象は認められなかった。アファチニブ+ベバシズマブ併用療法とアファチニブ単独療法とを比較する、ランダム化比較試験は続行中である。■

参考文献：

1 Ichihara E et al., Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001.J Thorac Oncol 2015; 10(3): 486-491

2 Seto T et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1236-1244

3 Zhou Q et al., ARTEMIS (CTONG 1509): phase 3 study of bevacizumab with or without erlotinib in untreated Chinese patients with advanced EGFR-mutated NSCLC.WCLC 2019, abstract 1480O

4 Nakagawa K et al., RELAY: A multinational, 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)

5 Nishio K et al., Impact of ramucirumab + erlotinib on EGFR mutations in circulation tumor DNA – the 1st report of a biomarker study in Japanese patients from RELAY: global phase 3 study of erlotinib + ramucirumab or placebo in 1L metastatic NSCLC with EGFR activating mutations.ESMO 2019, abstract 1523P

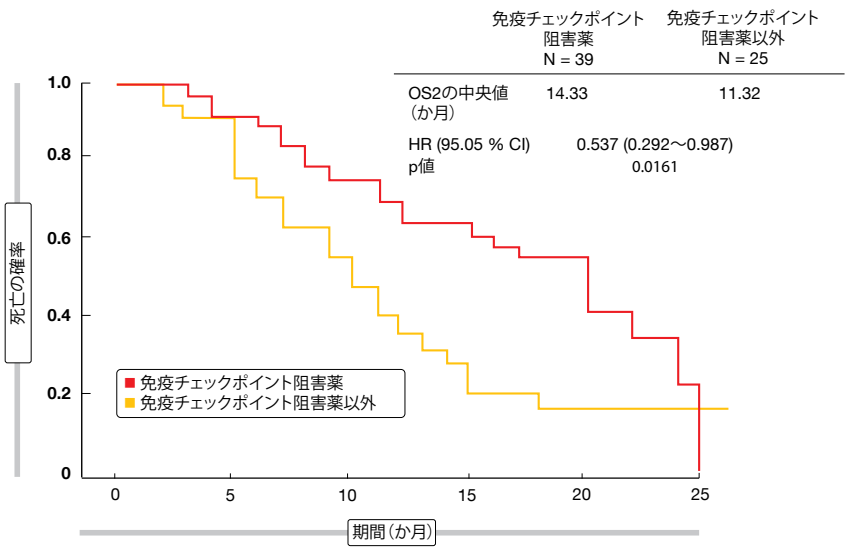
6 Ninomiya T et al., A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404.Lung Cancer 2018; 115: 103-108

7 Ninomiya T et al., Updated analysis of a phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: OLCSG1404. ESMO 2019, abstract 1525P

© Springer-Verlag

血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬とのシナジー効果に関する調査

主立ったドライバー変異のない進行非扁平上皮NSCLCにとっては、免疫チェックポイント阻害薬が登場したことで、これまでの標準治療が変わりつつあり、血管新生阻害薬との併用でシナジー効果も期待できる。血管内皮増殖因子（VEGF）は血管新生を促す以外に、免疫細胞の機能を変化させ、がん微小環境が免疫抑制を引き起こすことがみられている[1〜3]。こうしたメカニズムが免疫チェックポイント阻害薬への耐性獲得に関与している可能性はあるが、トリプルキナーゼ阻害薬のニンテダニブのような血管新生阻害薬でこの問題を克服できるかもしれない。血管が正常化し、免疫細胞から組織へのアクセスが改善することが基になって、がん微小環境が免疫を抑制しなくなることを血管新生スイッチが説明している[4]。



図：ニンテダニブ+ドセタキセル併用療法の開始からサードライン治療中（免疫チェックポイント阻害薬またはそれ以外）の病勢進行または死亡までの期間

VARGADO試験：免疫チェックポイント阻害薬使用後のニンテダニブ

免疫チェックポイント阻害薬を投与している間に病勢が進行した場合の、次の治療に関する指標になりうるエビデンスが、ドイツで行われた非介入前向きVARGADO試験で得られた。同試験では、一般的なファーストラインの化学療法を行った後のニンテダニブとドセタキセルの併用療法を評価している。この試験では患者を3つのコホートに分けており、このうちのコホートBにはファーストライン治療として化学療法を、セカンドライン治療として免疫チェックポイント阻害薬投与を、サードライン治療としてニンテダニブ+ドセタキセル併用療法を行った。Grohéらが、コホートB（n=32）に関する最新の中間解析結果を本総会で発表した[5]。

サードラインのニンテダニブ+ドセタキセル併用療法後に中央値にして6.9か月追跡調査した結果、PFSの中央値は7.1か月になった。最良総合効果の判定を受けた患者は24人おり、そのうち50%が部分奏効の判定を受け（表）、病勢コントロール率は79%に達した。この中間解析結果は、免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療中に病勢が進行した患者への、ニンテダニブ+ドセタキセル併用療法の臨床的有用性を示していた。なお、この時点では奏効率（奏効期間）のデータは出そろっていなかった。免疫チェックポイント阻害薬の投与中に病勢が進行した患者には、その後に血管新生阻害薬を使用するという順番は理にかなっており、この治療には期待が持てるが、さらなる研究が必要だと著者らは述べた。

表
VARGADO試験でサードライン治療にニンテダニブ+ドセタキセル併用療法受けたコホートBの転帰

無増悪生存期間（か月）	7.1
奏効率（%）	50
完全奏効（%）	0
部分奏効、n（%）	50
安定（%）	29
病勢コントロール率（%）	79
??%?	21

SENECA試験：ニンテダニブ使用後の免疫チェックポイント阻害薬

上記と同様な条件の、第Ⅱb相非盲検SENECA試験で得た成績を解析した。このリアルワールド研究はイタリアで行われたが、この研究ではファーストラインの化学療法後に病勢が進行した、進行非扁平上皮NSCLC患者を対象にドセタキセルの2通りの用法・用量を試し（33 mg/m²を初日と8日目、それ以降は週3回投与、75 mg/m²を初日とそれ以降は週3回投与）、並行してニンテダニブを連続経口投与した。病勢をコントロールする目的でニンテダニブの維持療法も行った。ファーストラインの化学療法後の無再発期間とドセタキセルの用法・用量にかかわらず、セカンドラインのニンテダニブ+ドセタキセル併用療法の有効性を最終解析結果（n = 170）で確認することができ、OSもPFSも両用法・用量群で差異はなかった[6]。

本総会での発表は、同試験でセカンドラインのニンテダニブ+ドセタキセル併用療法が免疫チェックポイント阻害薬を用いるサードライン治療に与えた

© Springer-Verlag

影響が中心になっていた[7]。患者64人（全対象患者の37.6%）の病勢進行後の転帰を、サードライン治療に免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ、アテゾリズマブ、ペムブロリズマブ、n = 39）を使用した患者と、それ以外の薬剤（ゲムシタビン、ビノレルビン、エルロチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、n=25）を使用した患者とに分けて比較した。主要評価項目はPFS2とOS2にし、OS2はニンテダニブ+ドセタキセル併用療法の開始からサードライン治療中の病勢進行または死亡までとした。解析結果によると、PFS2は免疫チェックポイント阻害薬群とそれ以外の薬剤群で差はなかったが（前者は10.78か月、後者は7.91か月、HR：0.602、p=0.0821）、OS2は免疫チェックポイント阻害薬群で統計学的有意に延長していた（前者は14.33か月、後者は11.32か月、HR：0.537、p=0.0161、図）。著者が指摘したように、解析対象になった患者数は限られているものの、ニンテダニブ+ドセタキセル併用療法から免疫チェックポイント阻害薬に切り替えた患者に明確な延命効果がみられた。血管新生阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬とのシナジー効果は、新たな治療アルゴリズムを考案する上で魅力的な組み合わせになるかもしれない。 ■

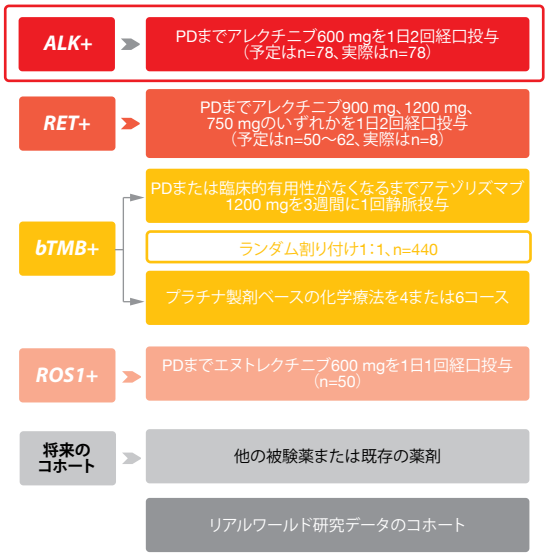
参考文献：

1 Fukumura D et al., Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges.Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(5): 325-340
2 Khan KA & Kerbel RS, Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa.Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(5): 310-324
3 Chouaib S et al., Hypoxia promotes tumor growth in linking angiogenesis to immune escape.Front Immunol 2012; 3: 21
4 Grohé C et al., Nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients following treatment with immune checkpoint inhibitors: Preliminary efficacy and safety results of the non-interventional study VARGADO.J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9074)
5 Grohé C et al., Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients following treatment with immune checkpoint inhibitors: updated results of the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455).ESMO 2019, abstract 1505P
6 Capelletto E et al., Final results of the SENECA (SEcond line NintEdanib in non-small cell lung CAncer) trial.Lung Cancer 2019; 134: 210-217
7 Capelletto E et al., Post-progression survival for patients treated with docetaxel/nintedanib in the SENECA trial.ESMO 2019, abstract 1568P

ALK、ROS1、NTRK、NRG1といったまれな遺伝子変異陽性肺がんへの画期的な検査法

BFAST試験：血液検体を用いたNGS解析の有用性を評価

分子標的治療には遺伝子検査が不可欠だが、組織の採取や組織診が臨床現場での足かせになっていることが知られている。だが、血液検体を用いた次世代シーケンス（NGS）解析で一部の難問を克服できるようになるかもしれない。進行NSCLC患者を対象に、血液バイオマーカーとファーストライン治療に用いる分子標的治療薬もしくは免疫チェックポイント阻害薬の臨床活性との相関性を前向きに評価するため、第Ⅱ相・第Ⅲ相国際共同マルチコホートBFAST試験を行った。血液検体を用いたNGS解析の臨床有用性を立証するため、同解析の結果だけを基に患者を各治療群に割り付けた。血液検体から検出したバイオマーカーは*ALK*、*RET*、*ROS1*となり、遺伝子変異量も測定した（図）。同試験は、問題になる遺伝子変異の検出と対象のNSCLC患者に適した分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の特定に、血液検体を用いるNGSのみを利用した初めての臨床試験である。



図：BFAST試験で対象になった患者（bTMB：血液中の遺伝子変異量）

本総会ではGadgeelらが、*ALK*遺伝子変異陽性コホートに関する成績を発表した[1]。ALK阻害薬のアレクチニブの臨床活性が、組織診の結果を基準に患者を選定した国際共同ALEX試験の成績と一致することを示すため、このコホートを選んだ[2]。ベースライン時にNGS解析を受けた全患者（n=2,219）の5.4%からALK遺伝子の転座を検出し、予測値の5%と一致した[3]。ALEX試験

© Springer-Verlag

でアレクチニブ群に割り付けられた患者の特性と、ベースライン時のそれがほぼ同じだった87人をコホートに組み入れて、アレクチニブ600 mgを1日に2回投与した。

治験責任医師が確認したORRを主要評価項目とした。治験責任医師が確認したORRは87.4%、独立評価機関（IRF）が確認したそれは92.0%に達し、ALEX試験で確認した72.4%を上回る結果となった[4]。11人（12.6%）に完全奏効したとIRFが判定した。ベースライン時に認めたCNS転移は奏効率に影響を与えていなかった。奏効を確認した患者の6か月時点の無再発生存率は90.4%だった。解析時にはまだPFSの中央値の時期に達していなかったが、12か月時点のそれは78.38%になっていた。アレクチニブの安全性プロファイルは、第Ⅲ相試験や市販後調査で得た内容と一致していた。*ALK*遺伝子変異陽性NSCLC患者の治療法を判断する上で、血液検体を用いるNGS解析には臨床的有用性があると上述の結果から受け取れた。

ALEX試験でのPFSに関する最終成績

治療経験のない*ALK*遺伝子変異陽性進行NSCLC患者303人を対象に、アレクチニブとクリゾチニブの有効性および安全性を比較検討するべく、国際共同第Ⅲ相ランダム化比較ALEX試験を行った。中央値にして37.8か月間追跡調査したアレクチニブ群、同じく23.0か月間追跡調査したクリゾチニブ群の、すべて出そろったPFSのデータそしてOSの最新データをMokらが報告した[4]。

データ解析結果によると、治験責任医師が評価したPFSの中央値はアレクチニブ群が34.8か月、クリゾチニブ群が10.9か月になっていた（HR：0.43、p<0.0001）。ベースライン時のCNS転移の有無でPFSの延長効果に違いがみられることはなかった（HRはCNS転移がある群が0.37、ない群が0.46）。アレクチニブ群の場合、ベースライン時のCNS転移の有無にかかわらず、PFSに関連する無イベント生存率も高くなっていた。4年時点の無イベント生存率は、アレクチニブ群全体で43.7%に達していたが、クリゾチニブ群にここまでの数値に達した患者はいなかった。

全生存率全般のデータはすべて出ていなかったが、4年時点のOSはアレクチニブ群が64.5%、クリゾチニブ群が52.2%だった。確認したアレクチニブ群のORR72.4%とクリゾチニブ群の60.9%は、データカットオフ時点の主要評価項目のそれと同じだった[2]。治療期間の中央値に開きがあったことは（前者は27.7か月、後者は10.8か月）つまり、アレクチニブの安全性プロファイルの方が良好な内容だったことを表している。治療経験のないALK遺伝子変異陽性進行NSCLC患者に対してアレクチニブは優れた有効性を示すことを最終解析で確認できたと、著者らは締めくくった。

表
エヌトレクチニブの投与を受けた*NTRK*遺伝子変異陽性、*ROS1*遺伝子変異陽性の各NSCLC患者の奏効率

治療効果判定、n（%）	*ROS1*遺伝子変異陽性患者（n=53）	*NTRK*遺伝子変異陽性患者（n=10）
奏効	42（79.2）	7（70.0）
完全奏効	5（9.4）	1（10.0）
部分奏効	37（69.8）	6（60.0）
安定	1（1.9）	1（10.0）
進行	4（7.5）	0
非完全奏効／部分奏効	2（3.8）	0
欠測／評価不能	4（7.5）	2（20.0）

*NTRK*融合遺伝子陽性がんへのエヌトレクチニブの有効性

神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ（*NTRK*）融合遺伝子はドライバー遺伝子であり、固形がんの中でも肺がん症例のおよそ0.3%に認められている[5]。TRKA／B／C、ROS1、ALK阻害薬のエヌトレクチニブは、*NTRK*融合遺伝子陽性がん患者の全身だけでなくCNSにも作用するように設計されている。米食品医薬品局は、15か国の150以上の医療機関で行われたALKA-372-001試験、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験の第I相・第Ⅱ相試験での成績の統合解析結果に基づいて、*NTRK*融合遺伝子陽性固形がんに罹患した成人患者への使用を適応に、迅速承認制度を利用してアレクチニブを承認した[6]。いずれの臨床試験にも*NTRK*、*ROS1*、*ALK*のいずれかの遺伝子変異が陽性の固形がん患者が組み入れられている。

さらに5か月間追跡調査をし、統合解析した最新結果をRolfoらが報告した[7]。*NTRK*融合遺伝子陽性固形がん患者54人が有効性の評価対象になり、このうち10人が肺がんに罹患していた。統合解析を行った時点でORRは59.3%の高さを維持しており、4人（7.4%）が完全奏効の判定を受けていた。奏効期間の中央値は12.9か月になり、PFSの中央値は11.8か月、OSの中央値は23.9か月となっていた。ベースライン時のCNS転移の有無によって、全身の奏効率に差異が生じることはなかった。著者らは、OSも奏効期間も、以前の解析結果よりも長くなっていると述べた[6]。

ベースライン時に脳転移のあった患者には、エヌトレクチニブの臨床的意義のある、安定した効果がみられた。頭蓋内ORRは54.5% PFSは14.3か月になったが、頭蓋内ORRの中央値はこの時点でまだ判明していなかった。

*ROS1*融合遺伝子陽性患者への有効性

ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2の各試験に参加した肺がん患者に関する最新の統合解析を、De Braudらが報告した[8]。肺がん患者63人のうち53人が*ROS1*遺伝子変異陽性、10人が*NTRK*遺伝子変異陽性だった。ORRは*ROS1*遺伝子変異陽性群が79.2%、*NTRK*遺伝子変異陽性群が70.0%となり（表）、どちらの遺伝子変異群でも患者の10%ずつが完全奏効の判定を受けた。前者の奏効期間の中央値は24.6か月、PFSの中央値は19.0か月だったが、この時点ではまだOSの中央値は判明していなかった。

この群では脳転移のある患者（ORRは73.9%、奏効期間の中央値は評価不能）にも脳転移のない患者（ORRは83.3%、奏効期間の中央値は24.6か月）と同様に、臨床的に意義があり、安定した効果がみられた。ベースライン時に脳転移を認めた患者の頭蓋内奏効率は55%だった。この奏効期間の中央値は12.9か月、頭蓋内PFSの中央値は7.7か月に上った。3試験の統合解析結果からはエヌトレクチニブの忍容性の高さが示され、安全性プロファイルも以前の報告と一致していた。

© Springer-Verlag

*NRG1*融合遺伝子変異陽性がんへのアファチニブの使用経験

複数の固形がんで、問題になる*NRG1*融合遺伝子を検出している。この遺伝子がErbBシグナル伝達を介して細胞を増殖させており、ドライバー遺伝子として機能しているのかもしれない[9〜11]。

全固形がんの約0.2%にこの遺伝子変異が生じているとの推測があるが、粘液産生性肺腺がんではこれが最大で31%になるという報告がある[11、12]。*NRG1*融合遺伝子変異陽性がんにはErbBシグナル伝達が関与しているため、ErbB受容体ファミリー阻害薬のアファチニブはこの遺伝子変異が陽性の患者への治療の選択肢になりうる。Liuらは、この仮説を裏付ける肺がん患者4人を含めた7人に関する知見を報告した[13]。この4人のうち3人は粘液産生性肺腺がん以外のがんの治療を、1人が粘液産生性肺腺がんの治療を受けていた。4人全員がアファチニブを投与されるまでに複数の治療ラインを重ねていて、このうちの1人は治療ラインの数が14にも上った。

3人が最良総合効果の部分奏効の判定を受けて効果が安定していることを証明し（最良総合効果の持続期間は18〜24か月）、このうち2人の治療が続いている。1人は安定の判定を受け、その状態が4か月間続いた。*NRG1*融合遺伝子変異陽性がんでも、他にドライバー変異が特に認められない患者にはアファチニブが治療の選択肢になりうることが、以上の知見でさらに裏付けられたと著者らは総括した。*NRG1*融合遺伝子の発現率が比較的高い粘液産生性肺腺がん患者には、遺伝子検査の実施が特に重要になるだろう。 ■

参考文献：

1 Gadgeel SM et al., Phase II/III blood-first assay screening trial (BFAST) in treatment-naïve NSCLC: initial results from the ALK+ cohort. ESMO 2019, abstract LBA81_PR
2 Peters S et al., Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2017; 377(9): 829-838
3 Dearden S et al., Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). Ann Oncol 2013; 24(9): 2371-2376
4 Mok T et al., Final PFS, updated OS and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in untreated advanced ALK+ NSCLC.ESMO 2019, abstract 1484PD
5 Okamura R et al., Analysis of *NTRK* alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics.JCO Precis Oncol 2018; 2018. doi: 10.1200/PO.18.00183.Epub 2018 Nov 15.
6 https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-08-16.htm
7 Rolfo C et al., Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001.ESMO 2019, abstract 476P
8 De Braud F et al., Entrectinib in locally advanced/metastatic ROS1 and NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer: updated integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK- and ALKA-372-00.ESMO 2019, abstract 1488PD
9 Fernandez-Cuesta L & Thomas RK, Molecular pathways: targeting NRG1 fusions in lung cancer.Clin Cancer Res 2014; 21(9): 1989-1994
10 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)
11 Jonna S et al., Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors.Clin Cancer Res 2019; 25(16): 4966-4972
12 Trombetta D et al., Frequent *NRG1* fusions in Caucasian pulmonary mucinous adenocarcinoma predicted by Phospho-ErbB3 expression. Oncotarget 2018; 9(11): 9661-9671
13 Liu SV et al., Targeting *NRG1* fusions in multiple tumour types: afatinib as a novel potential treatment option.ESMO 2019, abstract 1969P

CNS病変の存在は治療成功の妨げにならない

診断時にあった神経症状の負担が生存率に及ぼす影響

転移性NSCLC患者の約35%に脳転移を認めており、これがさまざまな神経症状の原因になるだけではなく、予後不良の要因にもなっている[1]。一方で、診断時に生じていた脳転移による神経症状が予後に及ぼす影響については、ほとんど知られていない。ウィーンで行われている脳転移に関する登録データで、新たにこの診断を受けた実際のNSCLC患者1,608人分のデータを解析し、この影響を評価した[2]。73.8%の患者に神経症状が起きており、その内訳は神経障害（61.3%）、頭蓋内圧亢進の徴候（30.3%）、てんかん発作（13.6%）、神経心理症状（14.5%）である。

この解析結果によると、症状のある患者に比べて、わずかな症状しかない患者やまったく症状のない患者で、脳転移の診断を受けた後のOSの中央値が統計学的有意に長くなっていた（症状がわずかまたはない患者群は11か月、ある患者群は7か月、p<0.001）。興味深いことに、頭蓋内圧亢進の徴候がある患者と生存期間の延長との間に統計学的に有意な相関性がみられた（徴候がある患者群は8か月、ない患者群は6か月、p=0.032）。神経症状と診断時以後の生存期間に、独立した相関性のあることが多変量解析で明らかになった。脳転移のあるNSCLC患者の予後を予測する際には神経症状によってかかる負担を加味することが必要だと、この研究は強調している。

脳転移の有無別のペムブロリズマブ単独療法群の転帰

KEYNOTE-001、010、024、042の各試験ではNSCLC患者を対象に、ペムブロリズマブ単独療法を化学療法と比較検討している[3〜6]。この4試験の成績にプール解析を行い、ベースライン時の脳転移の有無別にPD-L1陽性NSCLCへのペムブロリズマブの有効性を調査している[7]。すべての試験で脳転移を認める

© Springer-Verlag

表1
ベースライン時に脳転移があったNSCLC患者およびそれがなかった患者へのペムブロリズマブ+化学療法併用と化学療法単独の効果の比較

	脳転移があった患者		脳転移がなかった患者	
	ペムブロリズマブ+化学療法（n=105）	化学療法（n=66）	ペムブロリズマブ+化学療法（n=643）	化学療法（n=484）
全生存期間の中央値（か月）	18.8	7.6	22.5	13.5
OSのHR	0.48		0.63	
無増悪生存期間の中央値（か月）	6.9	4.1	8.8	5.3
PFSのHR	0.44		0.55	
全奏効率、n（%）	41（39.0）	13（19.7）	351（54.6）	154（31.8）
奏効期間の中央値（か月）	11.3	6.8	12.2	6.0
奏効期間が12か月以上、n（%）[a]	15（45.7）	0（判明せず）	101（50.8）	21（37.0）

患者に探索解析を行うことと定めた。脳転移のある患者293人（ペムブロリズマブ群：199人、化学療法群：94人）およびそれがない患者2,877人（ペムブロリズマブ群：1,754人、化学療法群：1,123人）の、合計3,170人に関するデータをMansfieldらが報告した。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50%以上の患者が、各群でおよそ半数を占めた。

ベースライン時に脳転移を認めた患者でも、そうでない患者でも、TPSが50%以上の場合はペムブロリズマブの臨床的有用性はほぼ同じだった。脳転移のある患者のOSの中央値はペムブロリズマブ群が19.7か月、化学療法群が9.7か月に対して、脳転移のない患者では前者が19.4か月、後者が11.7か月になった（HR：0.66）。脳転移のある患者のPFSはペムブロリズマブ群が4.1か月、化学療法群が4.6か月（HR：0.70）、脳転移のない患者では前者が6.5か月、後者が6.1か月と、同等のリスク低下がみられた（HR：0.69）。これと同様に、TPSが1%以上の患者群でもペムブロリズマブによるOSとPFSの延長効果を認めた。

すべての腫瘍を測定して得た奏効率は脳転移の有無にかかわらず、化学療法群よりもペムブロリズマブ群で高くなっていた。脳転移のある患者の場合、ペムブロリズマブ群はTPSが50%以上と1%以上の両者とも奏効期間の中央値の時期に達していなかったが、化学療法群ではTPSが50%以上の中央値は7.6か月、1%以上のそれは8.3か月だった。また、安全性プロファイルについても脳転移の有無にかかわらず、ペムブロリズマブ群では治療が可能な内容になっていた。ペムブロリズマブ単独療法は、脳転移の治療を受け、状態が安定している患者も含めたPD-L1陽性進行NSCLC患者への標準治療になると、著者らは結論づけた。

ペムブロリズマブと化学療法の併用

先述の報告と同様に、KEYNOTE-021、189、407の各試験で対象になった、ベースライン時に状態の安定した脳転移があったNSCLC患者とそれがなかったNSCLC患者の転帰を調査し、プール解析を行った結果をPowellらが報告している[8]。この3試験では、ファーストライン治療に行ったペムブロリズマブと化学療法との併用と、化学療法単独とを比較検討した[9〜12]。全患者1,298人のうち、試験の組み入れ時に脳転移があった患者は171人（ペムブロリズマブ+化学療法併用群：n=105、化学療法単独群：n=66）、それがなかった患者は1,127人（ペムブロリズマブ+化学療法併用群：n=643、化学療法単独群：n=484）だった。

脳転移の有無を問わず、併用群に単独群以上の転帰の改善効果がみられ（**表1**）、OS、PFS、ORR、奏効期間にも同じことがみられた。併用群では脳転移の有無にかかわらず、安全性プロファイルはコントロール可能だった。また、この群では脳転移巣の存在と、CNSに影響を及ぼす有害事象の発現率の高さに相関性はなかった。ペムブロリズマブと化学療法の併用療法は、症状のない脳転移を治療しているかいないかにかかわらず、進行NSCLC患者への標準治療になると著者らは語った。

GIDEON試験：実臨床でのアファチニブの使用経験

*EGFR*遺伝子変異陽性のNSCLC患者の場合、脳転移が生じる患者の割合は40%から60%に達する[13〜15]。ドイツの*EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLC患者に実臨床でアファチニブを使用して、前向きに評価した非介入GIDEON試験の成績に部分解析を行ったところ、ベースライン時に脳転移のあった患者に臨床活性を示したことを見いだした[16]。同試験には脳転移のある患者49人が組み入れられた（全患者の32.5%）。この割合は、アファチニブに関するランダム化比較試験に参加する同様の患者の割合よりも、かなり高いと言える[17、18]。

表2
ベースライン時の脳転移の有無別の*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者に対するアファチニブの臨床効果

	脳転移があった患者	脳転移がなかった患者
12か月時点の全生存率（%）	78.1	76.9
無増悪生存期間の中央値（か月）	10.6	16.0
12か月時点の無増悪生存率（%）	43	60
全奏効率（%）	74	73
病勢コントロール率（%）	91	90

© Springer-Verlag

脳転移がORRとDCRに影響を与えることはなかった（**表2**）。CNS病変が予後に悪影響を与えるように、脳転移のない患者に比べてそれがある患者ではPFSの中央値が短くなった（脳転移がある群は10.6か月、脳転移がない群は16.0か月）。解析を行った時点ではOSの中央値の時期に達していなかった。安全性プロファイルに関してはLUX-Lungピボタル試験の報告と同様であり［18～20］、アファチニブの投与期間中に生じた有害事象は脳転移のある群とそれがない群で差異はなかった。以上のデータを考え合わせると、脳転移のある患者へのアファチニブの有効性と安全性ははっきりしており、この患者への治療に使用する根拠になる。■

参考文献：

1 Gibson AJW et al., Impact of number versus location of metastases on survival in stage IV M1b non-small cell lung cancer.Med Oncol 2018; 35(9): 117
2 Steindl A et al., Impact of neurological symptom burden on the survival prognosis in a real-life cohort of patients with non-small cell lung cancer brain metastases.ESMO 2019, abstract 402PD
3 Garon EB et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2015; 372: 2018-2028
4 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1540-1550
5 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833
6 Mok TSK et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.Lancet 2019; 393: 1819-1830
7 Mansfield AS et al., Outcomes with pembrolizumab monotherapy in patients with PD-L1-positive NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. ESMO 2019, abstract 1482O
8 Powell SF et al., Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy in NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-021, 189, and 407.ESMO 2019, abstract 1483PD
9 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092
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 Paz-Ares L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer.N Engl J Med 2018; 379(21): 2040-2051
12 Borghaei H et al., 24-month overall survival from KEYNOTE-021 Cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer.J Thorac Oncol 2019; 14(1): 124-129
13 Iuchi T et al., Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations.Int J Clin Oncol 2015; 20: 674-679
14 Hendriks LE et al., EGFR mutated non-small cell lung cancer patients: more prone to development of bone and brain metastases? Lung Cancer 2014; 84: 86-91
15 Bhatt VR et al., Brain metastasis in patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutations.J Clin Oncol 2013; 31: 3162-3164
16 Laack E et al., Patients with brain metastases treated with afatinib in clinical practice – results from the prospective non-interventional study GIDEON.ESMO 2019, abstract 1536PD
17 Schuler M et al., First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases.J Thorac Oncol 2016: 11; 380-390
18 Park K et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial.Lancet Oncol 2016; 17(5): 577-589
19 Wu Y-L et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.Lancet Oncol 2014; 15: 213-222
20 Sequist LV et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.J Clin Oncol 2013; 31: 3327-3334

インタビュー：Stephen Liu, MD, Lombardi Comprehensive Cancer Center at Georgetown University（米国・ワシントンDC）

まれなドライバー変異であっても重要性は高い

***NRG1*融合遺伝子を標的にした治療法への臨床評価は、今のところどこまで進んでいるのでしょう。**

***NRG1*融合遺伝子変異が生じることは比較的少ないのですが、あらゆるタイプのがんで形質転換を起こさせるものです。すべてのタイプのがんで発生頻度は1%未満にすぎず、*NRG1*融合遺伝子の発生頻度は0.2%程度という報告もあります［1］。非常にまれにしか発生しませんが、大変問題になるドライバー変異のひとつと言えます。細胞レベルで何が起きるのかというと、*NRG1*の融合相手の遺伝子がNRG1のEGF様ドメインに膜貫通アンカーを与えます。その後、EGF様ドメインがHER3やHER4と結合するリガンドのようになってヘテロ二量体を形成し、MAPK／PI3Kシグナル伝達経路を介してリン酸化させてシグナルを伝えます。

本総会で報告のあった、現在実施中の前向き臨床試験や計画段階の臨床試験の最新データに、*NRG1*融合遺伝子陽性肺がんへの薬理活性の兆しを見いだしています。前回の症例報告でErbB受容体ファミリー阻害薬のアファチニブが奏効したことを確認していますが、今回報告のあった最新データでその事実がさらに強まりました［2］。症例報告の性質上、はっきりした奏効率が分かるわけではありませんが、*NRG1*融合遺伝子が問題のドライバー変異であることは分かり、そのターゲットに対して期待すること、つまり即効性、安定した効果、劇的な効果のあることも伝わります。この融合遺伝子がターゲットであることに間違いはないので、これを検出したらすぐに対策をとらなければなりません。複数の臨床試験が進んでいますので、ごくまれにしか起きないとはいえ非常に重要な遺伝子変異のある患者についてのデータを、数年後に目にすることができればと思っています。

© Springer-Verlag

近い将来、登場しそうな肺がんへの新しい分子標的治療薬はありますか。

NSCLCを治療する上で遺伝子変異を特定することは、確かに第一選択薬を選ぶ際の指標になります。今のところ、*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK*の遺伝子変異が陽性の肺がんへの治療薬が承認を受けています。最近では*RET*融合遺伝子がドライバー変異として見受けられます。セルパーカチニブ（selpercatinib）やプラルセチニブ（pralsetinib、BLU-667）といった非常に選択性の高いRETチロシンキナーゼ阻害薬が、*RET*融合遺伝子陽性のがんを適応に承認を受けてほしいと思っています。METエクソン14スキップ変異、*EGFR*のエクソン20挿入変異、*HER2*挿入変異はいずれも問題になるドライバー変異であることは確かです。FDAが承認した、これらの遺伝子変異を標的にする分子標的治療薬はまだありませんが、いずれ必ず

© 著者所有

Stephen Liu, MD,
Lombardi Comprehensive Cancer Center at Georgetown University（米国・ワシントンDC）

登場します。*NRG1*融合遺伝子陽性肺がんへの分子標的治療薬ですが、この薬剤の有効性を示した前向き試験はまだありません。ですが、有効性を示す試験がいずれ出てくるでしょう。

今分かっているまれなドライバー変異よりもおそらく発生頻度は少ないでしょうから、そう簡単に検出できるとは思えませんが、未知のドライバー変異はまだ他にも存在してるでしょう。ドライバー変異はがんの生物学的特性に影響を与えたり、個々の患者に適した分子標的治療薬を選ぶ基準になったりするので、これを特定することが重要になります。また、免疫療法を選択肢から外すときにも役立つ可能性があります。 ■

参考文献：

1 Jonna S et al., Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors.Clin Cancer Res 2019; 25(16): 4966-4972
2 Liu SV et al., Targeting *NRG1* fusions in multiple tumour types: afatinib as a novel potential treatment option.ESMO 2019, abstract 1969P

小細胞肺がんへの延命効果

IMpower133試験：OSに関する最新データ

進展型小細胞肺がん（ES-SCLC）患者の予後の悪さを考えると、効果の高い第一選択薬が強く求められる。国際共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較IMpower133試験の第Ⅰ相試験と第Ⅲ相試験は、ES-SCLCに対して抗PD-L1抗体薬のアテゾリズマブとカルボプラチン+エトポシドの併用療法に、プラセボと化学療法の組み合わせを上回る延命効果があったことを示した初の臨床試験である［1］。OSの中央値は3剤併用群が12.3か月、プラセボ併用群が10.3か月（HR：0.70、p=0.007）となり、安全性プロファイルの内容も比較的良好だった。この成績を基に、アテゾリズマブとカルボプラチン+エトポシドの併用療法が、ES-SCLC患者へのファーストライン治療として承認を受けた。

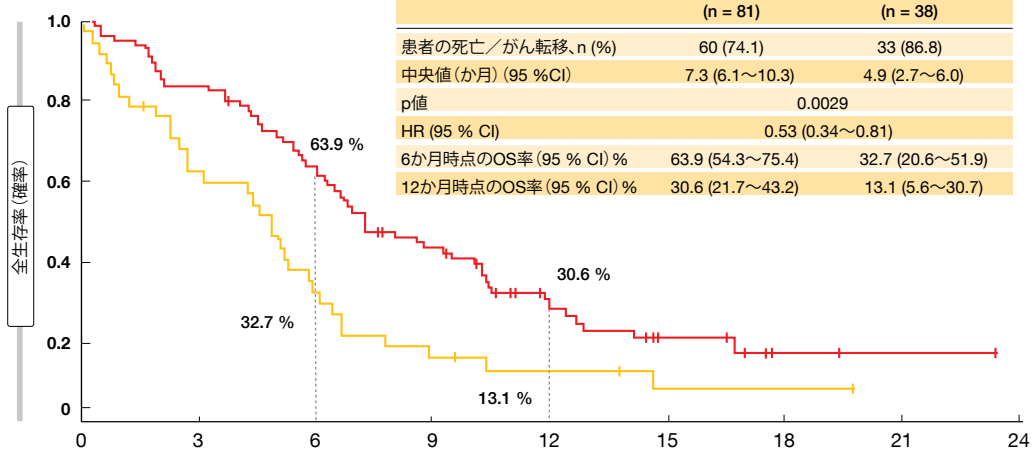
同試験後さらに9か月間追跡調査（追跡期間の中央値は22.9か月）して得たOSに関する最新データを、Reckらが発表した［2］。ITT解析対象集団では、3剤併用群にOSの延長が引き続きみられた（中央値は3剤併用群が12.3か月、プラセボ併用群が10.3か月、HR：0.76、p=0.0154）。18か月時点のランドマーク解析では、3剤併用群の延命率が13%になっていた（前者は34.0%、後者は21.0%）。患者集団全体のなかの治療を受けたことのないES-SCLC患者には、アテゾリズマブ、カルボプラチン、エトポシドの3剤併用療法が新たな標準治療になりうることが、このデータでさらに裏付けられたと著者らは結論づけた。

CASPIAN試験、IMpower133試験の各データに行った追加解析

未治療のES-SCLC患者を対象にした第Ⅲ相国際共同非盲検ランダム化比較CASPIAN試験でも、ファーストライン治療としたエトポシドとプラチナ製剤ベースの化学療法（EP療法）併用群に比べて、同じくデュルバルマブ・エトポシド・プラチナ製剤ベースの化学療法（EP療法）の併用群に、統計学的に有意なOSの延長がみられた（OSの中央値はデュルバルマブ+EP療法併用群が13.0か月、EP療法単独群が10.3か月、HR：0.73、p=0.0047）［3］。なお、新たな毒性は認められなかった。Paz-Aresらが、CASPIAN試験でみられた初回の進行のパターンと患者報告アウトカムを本総会で報告した［4］。初回の進行時に新たな病変が生じた患者の割合は、EP療法単独群に比べてデュルバルマブ+EP療法併用群で少なかったことが解析結果から見てとれた（併用群は41.4%、単独群は47.2%）。しかし、新たに発現した脳病変・CNS病変に関しては両群に差異はなかった（前者は11.6%、後者は11.5%）有効性に関する成績と同様に、全症状が悪化するまでの期間、機能、健康関連のQoLといった患者報告アウトカムの全項目で、デュルバルマブ+EP療法併用群にEP療法単独群以上の結果がみられた。

IMpower133とCASPIANのどちらの試験も、バイオマーカーの発現を基準にして延命効果を判断している。PD-L1の免疫組織染色と血液中の遺伝子変異量の評価を行ったIMpower133試験の探索解析結果によると、バイオマーカーの発現状況を問わずアテゾリズマブ群にOSの延長効果がみられた［2］。ただ、PD-L1の評価に使用できるデータが限られていたので、ITT解析対象集団のうち評価対象になったのはわずか34%である。CASPIAN試験でもPD-L1の発現状況と臨床転帰との間に、統計学的に有意な相関性は認められなかった。同試験でPD-L1の発現状況の評価が可能だったのは患者の51.6%である。PD-L1が発現していた患者は少なく、腫瘍細胞での発現レベルが1%未満だったのは94.9%、免疫細胞でのそれは77.6%だった。バイオマーカーになりうるものとES-SCLC患者の臨床転帰との間

 © Springer-Verlag



	アンロチニブ群 (n = 81)	プラセボ群 (n = 38)
患者の死亡／がん転移、n (%)	60 (74.1)	33 (86.8)
中央値（か月）（95 %CI）	7.3 (6.1〜10.3)	4.9 (2.7〜6.0)
p値	0.0029	
HR (95 % CI)	0.53 (0.34〜0.81)	
6か月時点のOS率（95 % CI）%	63.9 (54.3〜75.4)	32.7 (20.6〜51.9)
12か月時点のOS率（95 % CI）%	30.6 (21.7〜43.2)	13.1 (5.6〜30.7)

図：ALTER1202試験：2つ以上の治療ラインで化学療法を受けた患者の全生存期間にみられた、プラセボを上回るアンロチニブの延長効果

の相関性を解析し、評価することがさらに必要だと、両試験の責任医師らは締めくくった。

サードライン治療以降に使用するアンロチニブ

多標的チロシンキナーゼ阻害薬のアンロチニブは、血管新生のシグナル伝達経路だけでなく腫瘍細胞の増殖を促し、SCLCでの発現量が多くみられる、さまざまなタイプの成長因子受容体を選択的に阻害することで効果を示す。第Ⅱ相多施設共同二重盲検ランダム化比較ALTER1202試験では、2つ以上の治療ラインで化学療法受けた後に病勢が進行した限局型SCLC患者やES-SCLC患者を対象にアンロチニブを評価した。以前に行った解析によると、プラセボ群に比べてアンロチニブ群でPFSが統計学的有意に延長している（アンロチニブ群は4.1か月、プラセボ群は0.7か月、HR：0.19、p<0.0001）[5]。この時点では、OSに関するデータはまだそろっていなかった。

本総会で報告のあったOSに関する最新データからは、OSの中央値がアンロチニブ群で7.3か月、プラセボ群で4.9か月と、前者に統計学的に有意な延長がみられた（HR：0.53、p=0.0029、図）[6]。6か月時点（前者は63.9%、後者は32.7%）と12か月時点（前者は30.6%、後者は13.1%）のアンロチニブ群の生存率はプラセボ群のそれを上回っていた。サブグループの大部分にはアンロチニブの効果が現れていた。脳転移を認める患者では死亡率が77%減少していた（OSの中央値は前者が6.3か月、後者は2.6か月、HR：0.23、p=0.0009）。このコホートの6か月時点の生存率は前者が55.7%、後者が0%だった。

同試験は、2つ以上の治療ラインがうまくいかなかった再発SCLC患者に延命効果をもたらした、初の二重盲検ランダム化比較試験である。2つ以上の治療ラインで化学療法を受けた後に病勢が進行したSCLC患者には、アンロチニブを新しい標準治療薬として検討すべきだと著者らは述べた。 ■

参考文献：

1 Horn L et al., First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer.N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229
2 Reck M et al., IMPOWER133: Updated overall survival analysis of first line atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive stage SCLC. ESMO 2019, abstract 1736O
3 Paz Ares L, et al.Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study.WCLC 2019, abstract PL02.11
4 Garassino MC et al., PD-L1 expression, patterns of progression and patients reported outcomes with durvalumab plus platinum etoposide in ES SCLC: results from CASPIAN.ESMO 2019, abstract LBA89
5 Cheng Y et al., Anlotinib as third-line or further-line treatment in relapsed SCLC: a multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial.J Thorac Oncol 2018; 13(10): S351-S352
6 Cheng Y et al., Overall survival update in ALTER 1202: anlotinib as third line or further line treatment in relapsed SCLC.ESMO 2019, abstract 1738O

2019年度欧州臨床腫瘍学会年次総会での専門家へのインタビュー

www.memoinoncology.com

Filippo de Braud, MDが*TRK*融合遺伝子変異陽性NSCLCに対してTRK阻害薬に期待できること、*ROS1*遺伝子変異陽性がんへのエヌトレクチニブとクリゾチニブの間接的比較について解説し、エヌトレクチニブの頭蓋内活性について意見を述べます。

Michaël Duruisseaux, MD, PhDが肺がんでの腫瘍形成に*NRG1*融合遺伝子が果たす役割、分子標的治療の臨床経験、*NRG1*融合遺伝子に関する遺伝子検査の重要性について、それぞれの概要を語ります。

Ioannis Metaxas, MDが悪性胸膜中皮腫へのルビネクテジン投与の評価を行う根拠、中皮腫患者へのルビネクテジンの現時点での臨床成績、今後ルビネクテジンが有用性を発揮する可能性のある肺がん治療のエリアについて語ります。

Stephen Liu, MDが肺がんにおける*ALK*阻害薬の最新知見、*NRG1*遺伝子を標的にした治療法の最新の臨床評価、近い将来登場する可能性のある肺がんに特化した新規の分子標的治療薬について述べます。