

01/18

MEMO – INONCOLOGY 特別号

2018年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) レポート

肺がんに関する国際学会ダイジェスト

2018年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) レポート (シカゴ)

2018年6月1日 - 5日

出版元

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, ウェブサイト: www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at 著作権: © 2018 Springer-Verlag GmbH Austria Springer Medizin は Springer Nature グループです。

取締役: 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 Haidenthaler レイアウト: Katharina Bruckner

出版地: ウィーン 製作地: Fulda 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する。

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わないものとする。

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わない。本号は善意により提供され、明示暗示を問わず保証はない。

特定の商用やサービスに言及しているからといって支持あるいは推奨しているわけではない。記事はすべて直読済みで、商業的影響を排除している。

本号は、米国、英国、オーストラリア、およびカナダ以外の医療従事者だけを対象としたものである。

目次

- 3 序文
- 3 PD-(L)1阻害薬の単剤療法と併用療法: 最新の免疫療法の洞察
- 8 免疫チェックポイント遮断: 治療成功のカギを握る要素
- 10 第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 最新データ
- 15 インタビュー: 「シーケンシングの課題」
- 16 ALK陽性疾患: 治療の可能性が広がる
- 18 小細胞がんの治療に関する最新ベンチマーク
- 21 非浸潤がん検出を可能にする血漿セルフリーDNAの包括的なシーケンシング
- 22 若年性肺がん患者における体細胞ゲノムの変異



© J. Moser

編集委員会:

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

本号論説委員会:

Maximilian Hochmair, MD; Bruce E. Johnson, MD; Barbara Melosky, MD.

序文

各位

医師、研究者として、がんの研究と治療にプレジジョン・メディシンがもたらす劇的な革新に関与できることを幸運に思っています。プレジジョン・メディシンの成功は、一晩の成功のようにみえるかもしれませんが、実際には、世界各地の専門研究者による何十年もの熱心な仕事に基づく、深く考えられた戦略的アプローチです。肺がん分野では、標的療法や免疫療法で効果的に治療できる発がん遺伝子の同定につながり、過去10～15年間、免疫療法は多くの患者の治療に中心的な役割を果たしています。

このような努力の積み重ねの結果、治療が変わりました。今日、進行性肺がんを呈する全患者のほぼ半分は、化学療法ではなく、経口分子標的薬または免疫療法による初回治療を受けることができます。実際に、肺がん患者一部はチェックポイント阻害薬によって治療すると私は前向きにみえています。患者数の多い進行した固形腫瘍に対して根治が可能な治療薬

を開発することは、オンコロジー領域に望まれた夢のような目標でした。それが今、少なくとも一部の患者にとっては、目の前の現実になろうとしています。

2018年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発表された肺がん治療の分野における成果を要約した本号では、免疫療法アプローチにかなりの重点を置いています。併用療法は現在、小細胞肺がんにもあてはまりますが、治療効果の向上のために大規模に研究されています。もう1つ重要な研究分野に、免疫療法による治療成功の決定要因があります。とはいえ、分子標的治療は未だ重要な役割を演じており、それは学会で提示された膨大なデータにも反映されています。その結果の一部は、本号のEGFRおよびALK治療に関する記事にて概説されています。

一方、プレジジョン・メディシンの範囲を広げるためには、依然として継続的な努力が必要です。プレジジョン・メディシンは、延命だけでなくQOLを含めた患者さんの生活の向上を目指しています。研究者として、私たちは絶えず奏効率と生存曲線に晒されていますが、究極の課題は延長された患者さんの余生に薬剤が負担にならないように



© author's own

することです。がん研究とがん治療に重要なこの時期に、患者の腫瘍の特徴を詳しく調べ、最も効果的な薬剤で治療し、薬剤の有効性向上のために安定した研究基盤を支援する必要があります。

ブルース・ジョンソン (MD)
米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 会長
Chief Clinical Research Officer,
Dana-Farber Cancer Institute,
Boston, MA, USA
ASCO Translational Research
Professor

PD-(L)1阻害薬の単独療法と併用療法：最新の免疫療法の洞察

一次治療、ペンブロリズマブ単剤： KEYNOTE-042試験

転移性の非小細胞肺がん (NSCLC) 患者の化学療法と比較して、抗ヒトPD-1モノクローナル抗体ペンブロリズマブ単独療法は、臨床的エンドポイントを有意に改善した[1,2]。KEYNOTE-024試験では、無増悪生存期間 (PFS) に加えて全生存率 (OS) の改善が示された。さらに、ペンブロリズマブを投与された患者の方が、化学療法を受けた患者よ

りも安全性が優れていた[2]。

転移性非小細胞肺がんに対して効果があり忍容性の高い一次治療のレジメンのニーズが満たされていないため、KEYNOTE-042では、PD-L1 (腫瘍比率スコア [TPS] $\geq 1\%$) を発現しているがEGFRとALKは陰性である未治療の局所進行または転移性肺腫瘍がん患者を対象にペンブロリズマブの役割を検討した[3]。患者は、3サイクル毎に200mgのペンブロリズマブ (Q3W) を35サイクルまで、またはプラチナベ

ースの化学療法レジメンを6サイクルまで受けた。つまり、カルボプラチンAUC 5または6をQ3W+パクリタキセル200mg /m²をQ3WまたはカルボプラチンAUC5または6をQ3W+ペトレキセド500mg /m²をQ3Wの投与とした。実施計画書にクロスオーバーの規定はなかった。

各群には637人の患者が登録し、そのうち約40%が扁平上皮がんであった。PD-L1 TPSは、50%近くの症例で50%以上であったのに対し、約3分の1

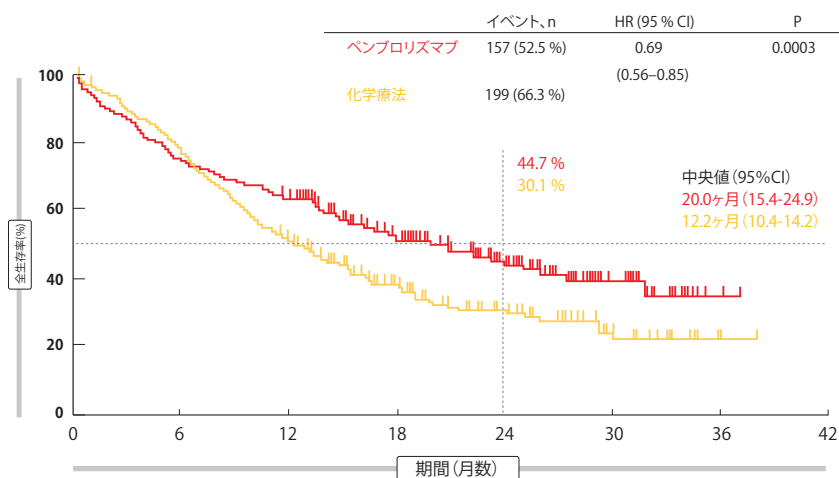


図1: KEYNOTE-042のTPS50%以上コホートにおけるペンブロリズマブvs化学療法で得られた全生存率

はTPSが1%~19%であった各群とも約17%に20%~49%のPD-L1発現がみられた。主要評価項目はOSとし、PD-L1 TPS 50%以上、20%以上、および1%以上で順次評価される。

PD-L1発現のベネフィット

KEYNOTE-042は、上述の集団を対象に、OSを主要評価項目として、プラチナベースの化学療法よりもペンブロリズマブの優位性を実証する初の研究だ。事前定義された全てのTPS群において、ペンブロリズマブの投与は生存率を有意に改善した。以前の転移性非小細胞肺癌の試験と同様、PD-L1発現が高ければ高いほど、ペンブロリズマブ関連の治療効果が高かった。OSのHRは、PD-L1 TPS 50%以上、20%以上および1%以上でそれぞれ0.69、0.77および0.81だった。TPS50%以上の群では、ペンブロリズマブおよび化学療法で、OS中央値がそれぞれ20.0ヶ月 vs 12.2ヶ月だった。(p = 0.0003; 図1)。24ヶ月時点の生存率はそれぞれ44.7% vs 30.1%であった。PFSはプロトコル指定の有意差がなかった。研究はまだ進行中であるため、この結果は追加の経過観察に基づき再評価される。

奏効期間(DOR)はペンブロリズマブ群のほうが長かった(20.2ヶ月vs 8.3ヶ月)が、奏効率では、ペンブロリズマブ群と化学療法群の間に有意差はなかった。(TPS ≥ 50%, 39.5% vs. 32.0%; TPS 1% - 49%, 16.6% vs. 21.7%)これは、PD-L1の全発現レベルで同じである。

治療薬の使用期間は長かったが、化学療法よりも免疫療法のほうが治療関連有害事象(AE)の発生が少なかった。優れた安全性プロファイルは、PD-L1陽性全レベルにおいて、ペンブロリズマブが適切な治療選択肢であることを示唆している。総体的にこのようなデータから、PD-L1発現腫瘍患者の標準的な一次治療としてのペンブロリズマブ単独療法の有効性が確認され、その役割が広がる可能性がある。

扁平上皮がんにおけるペンブロリズマブの評価

非小細胞肺癌の非扁平上皮がんにおいてペンブロリズマブは化学療法単独よりもOSを有意に改善したため[4]、扁平上皮がんでの評価が次のロジカルなステップとなった。KEYNOTE-407では、ステージIVの未治療の非小細胞肺癌患者と扁平上皮がん組織を有する患者を対象に、ペンブロリズマブ200mg Q3W +カルボプラチンAUC 6 Q3Wおよびパクリタキセル200mg/m² Q3Wまたはナブパクリタキセル100mg/m²を投与を4サイクル投与して、プラセボ+同じ化学療法のレジメンと比較した。この治療終了後、ペンブロリズマブまたはプラセボのいずれかを31サイクルまで投与した。ペンブロリズマブ+化学療法またはプラセボ+化学療法をそれぞれ受けた278人および281人の患者のデータを第2回中間解析に含めたところ、これが、PFSおよびOSの初回解析となった[5]。両群で、患者の約35%が1%以上PD-L1

TPSを示し、37%がTPS 1%~49%であった。PD-L1高発現(50%以上)は、各治療群の症例のわずか26%と記録された。

ペンブロリズマブを追加することで、化学療法単独よりOSが有意に向上した(15.9 vs. 11.3ヶ月; HR, 0.64; p = 0.0008)。延命効果はTPSカテゴリー全体で約60%の同様のHRを示し、PD-L1発現とは無関係に生じた。一貫して、チェックポイント阻害療法を受けた患者は、無増悪生存期間(PFS)(ITT集団で6.4 vs. 4.8ヶ月; HR, 0.56; p < 0.0001)、客観的奏効率(ORR; 57.9% vs. 38.4%)および奏効期間(DOR 7.7 vs. 4.8ヶ月)の成績が良好であった。PFSの場合、PD-L1発現との関連性の大きさはTPS ≥ 50%群で63%という最も高いリスク低下を示した。

有害事象(AE)の発生率および重症度は、2つの治療群で同様だったが、免疫介在性AEは被験群でより頻繁に発生し、治療中止に終わった。免疫介在性AEの発生率および重症度は、ペンブロリズマブ単独療法の既知のプロファイルと一致した。これらのデータを基に、ペンブロリズマブ+カルボプラチンとパクリタキセルまたはナブパクリタキセルは、PD-L1発現とは無関係の転移性扁平上皮非小細胞肺癌の標準一次治療になるはずであると結論付けた。

扁平上皮非小細胞肺癌対象アテゾリズマブ治療: IMpower 131

KEYNOTE-407と同様に、IMpower 131試験では、扁平上皮非小細胞肺癌ステージIVおよびあらゆるレベルのPD-L1を有する化学療法未治療の患者を対象に、化学療法単独と比較するために、PD-L1阻害剤アテゾリズマブ+化学療法の併用療法を4サイクルまたは6サイクルで評価した。A群はアテゾリズマブとカルボプラチン+パクリタキセルを投与されたが、B群はアテゾリズマブに加えてわずかに異なる化学療法レジメン(カルボプラチン+ナブパクリタキセル)を受けた。ランダム化によりC群(すなわち対照群)となった患者には、カルボプラチン+ナブパクリタキセルを投与した。これに続く維持療法として、被験群はアテゾリズマブを受けたが、C群はベストサポートケアとし

た。各群とも患者は約340人であった。ASCO学会では、特にB群とC群の比較結果が提示された[6]。

試験担当医が評価したITT集団のPFSは、アテゾリズマブベースの併用のほうが良好であった。(6.3 vs. 5.6 ケ月; HR, 0.71; $p = 0.0001$)12カ月で、被験群のPFS率は対照群のPFS率の2倍(24.7 % vs 12.0 %)であった。予め設定された全サブグループでアテゾリズマブ併用群が優れるという結果が出た。PFSの成績はPD-L1発現が高いほど良好であったにもかかわらず、これにはPD-L1発現コホート群も含まれた(図2)。同様に、B群において、特にPD-L1を最も高いレベル(ORR, 60 % vs 33 %)で発現する群において、奏効がより顕著であった。DORは、PL-D1の全サブグループで長くなり、PD-L1高発現群(18.7ケ月vs 5.3ケ月)で最も差が大きかった、このコホートのうちアテゾリズマブによる治療を受けた患者のほとんどが、評価時にまだ奏効が続いていた。

最初のOS中間解析では、2つの群に差はなかった。(B群とC群それぞれ14.0ケ月 vs 13.9ケ月)PD-L1の発現状況に応じて解析すると、高発現の患者ではアテゾリズマブによる治療のほうがOSが良好であったが、低発現の場合には化学療法単独のレジメンで改善された。これについて考えられる原因を検討しているところである。PD-L1発現のない患者では、2つの治療に差はなかった。安全性解析は、アテゾリズマブ+化学療法が安全性の面で管理可能であることを実証した。安全性に関する新たな懸念は特定されなかった。OS

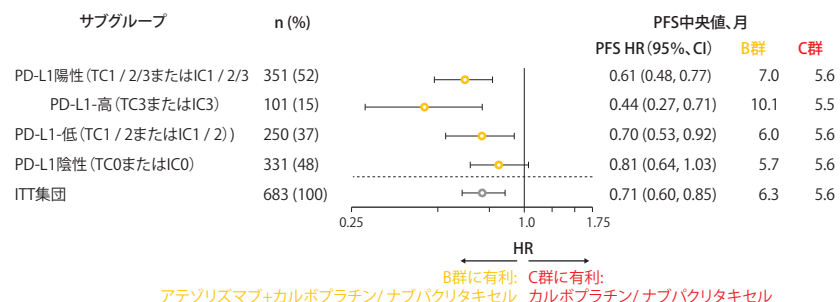


図2: IMpower131: 事前定義されたPD-L1発現サブグループにおける治験参加医師の無増悪生存期間評価

の追跡は継続され、2018年後半に次の中間解析が行われる予定である。

VEGF阻害剤+抗PD-L1抗体

免疫チェックポイント阻害剤、化学療法および抗血管新生剤は、相乗効果を発揮すると仮定されている。例えば、アテゾリズマブによってもたらされるT細胞媒介がん細胞死滅が、免疫調節効果を発揮するVEGF阻害剤ベバシズマブによって増強される可能性がある[7]。

このため、IMpower150試験では、アテゾリズマブ+カルボプラチンとパクリタキセル(A群)とアテゾリズマブ、化学療法とベバシズマブ(B群)、化学療法+ベバシズマブ(対照群、C群)からなるレジメンで比較した。それぞれ4または6サイクル行った。維持療法には、アテゾリズマブ(A群)、アテゾリズマブ+ベバシズマブ(B群)、またはベバシズマブ(C群)を投与した。PD-L1発現レベルに関係なく、化学療法未治療のステージIVまたは再発転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌を有する400人を

各群に取り入れた。無作為化された全患者(ITT集団)のうち87%は、EGFRまたはALKの遺伝子変異を有していなかった(ITT-WT集団)。さまざまな主要評価項目と副次評価項目が設定された。2017年、IMpower150試験はC群と比較してB群全体でPFSの結果が良好であると報告しており[8]、2018年3月にはOSに関する別の解析が良好な結果を示した[9]。

特定のサブグループにおける新しい標準治療

2018年ASCO学会で発表されたITT-WT集団の最新PFS解析では、B群 vs C群(HR, 0.59; $p < 0.0001$)の中央値は8.3vs6.8ケ月であった[10]。12ケ月時点で、PFS率は38 % vs 20 %であり、18ケ月では27 % vs 8 %であった。同様に、ベバシズマブと化学療法にアテゾリズマブを追加するレジメンは、ITT-WT集団に臨床的に有意義で有意な延命効果をもたらし、リスク減少が22%であった(OS中央値19.2ケ月 vs 14.7 ケ月; HR, 0.78; $p = 0.0164$)。24ケ月時点のOS率は43 % vs 34 %であった。

主なサブグループの複数の解析がPD-L1発現の全コホートに延命効果がみられたことを実証した(図3)。さらに、EGFR/ALK遺伝子変異陽性の肝転移のある患者と主なサブグループ全部に、ベバシズマブ追加によるOS延長があった。A群(アテゾリズマブ+化学療法)とC群におけるOS比較においては、A群に有利な傾向が観察された(19.4 vs. 14.7ケ月; HR, 0.88)。このアウトカムは、最終解析で再び検証される予定だ。ITT-WT集のA群とC群をさらに比較したが、肝転移またはEGFR/ALK陽性による有意な延命効果は示さ

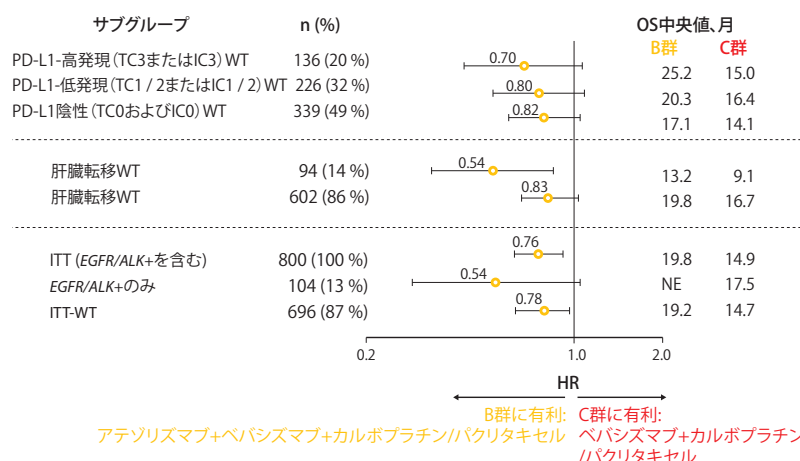


図3: B群C群全体にわたるIMpower150の主要サブグループにおけるOS結果の比較: アテゾリズマブの追加による一貫した利点

れなかった。これらの結果は、抗VEGF治療と抗PD-L1療法における相互作用によるものであろう。

ORRに関して、B群は他の2群より優れており、PD-L1高発現を示す患者のコホートにおいて最も高い69%の奏効率を生じた。IMpower150試験では、アテゾリズマブ+ペバシズマブと化学療法の併用が、特に今回の試験で研究された主要集団において、新しい標準治療となるだろうと示している。

CheckMate227試験:PD-L1陰性患者におけるニボルマブ

大規模ランダム化第3相臨床試験CheckMate 227では、進行非小細胞肺癌患者を対象に、一次治療としてニボルマブベースの療法と化学療法が比較された。腫瘍遺伝子変異量(TMB)が高レベル(10変異/Mb以上)の患者では、ニボルマブとイピリムマブの併用によってPFSが延長し、共主要(co-primary)評価項目が達成された[11]。PD-L1発現レベルが1%未満の患者では、化学療法に抗PD-(L)1療法を追加することで、化学療法単独の患者に比べてPFSのHRが0.75および0.77になりアウトカムが向上することが最近の研究でわかった[4,12]。

したがって、2018年ASCO学会で発表されたCheckMate 227試験の解析は、PD-L1陰性(PD-L1発現<1%)コホートを対象に、ニボルマブ360mg Q3W+組織型に基づく化学療法(n=177)と組織型に基づく化学療法単独(n=186)を比較することに重点を置いた[13]。扁平上皮がんと非扁平上皮がんのいずれの患者も含めた。

予測効果としてのTMB

実際、全集団で観察されたPFSの増加は、前述の研究と一致していた(PFS中央値5.6ヶ月 vs 4.7ヶ月ニボルマブ+化学療法vs化学療法単独; HR, 0.74)。1年時点で、PFS率はそれぞれ26%と14%であった。また、PD-1阻害剤追加は、奏効に持続性がないようにみえたが、ORRの改善(36.7% vs 23.1%)をもたらした。それぞれ28% vs 24%の患者が1年を超えて治療効果を経験し

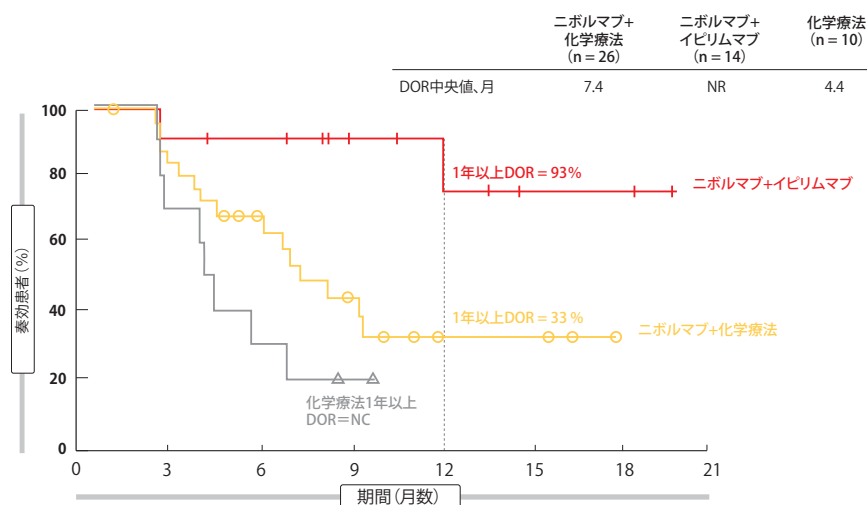


図4: PD-L1発現が1%未満の患者および高TMBの患者においてニボルマブ+イピリムマブ、ニボルマブ+化学療法、化学療法単独の奏効期間

た。サブグループ解析は、この併用が非扁平上皮がんおよび高TMB(≥ 10 mut / Mb)の患者において特に有益であることを示唆している。

高TMBの患者では、1年間のPFS率は、それぞれ、化学療法+ニボルマブと化学療法単独(HR, 0.56)との比較で27% vs 8%であった。しかし、更に解析を深めていくと、CheckMate 227のニボルマブ+イピリムマブのチェックポイント阻害薬2剤レジメンで得られたPFSは、これらの結果を上回った(1年間のPFS率45%、HR, 0.48 vs 化学療法)。重要なことは、両免疫チェックポイント阻害剤を投与された患者の奏効は、解析の時点でDOR中央値が未到達であり、非常に持続性があることが証明された。1年を超えるDOR率は、ニボルマブ+イピリムマブおよびニボルマブ+化学療法でそれぞれ93%と33%であった(図4)。一方、低TMB患者では、いずれの免疫療法(すなわち、ニボルマブ単独またはニボルマブ+イピリムマブ)の追加もPFS効果と関連性がなかった。

結論として著者らは、高TMB患者へのニボルマブ追加によりPFSに効果があったことから、PD-L1陰性患者にはTMB検査が臨床的に有意義である可能性があるとした。同時に、低TMB患者では、化学療法またはイピリムマブのいずれかと併用しても、ニボルマブは有益ではないようだった。

早期および継続的なPROの改善

Reckらは、TMB ≥ 10 mut/Mbの患者を対象にニボルマブ+イピリムマブと化学療法を比較した、初期の患者報告アウトカム(PROs)を報告した[14]。PROは、平均症状負担指数(ASBI)、肺がん症候スケール(LCSS)、最小重要度差(MID)および視覚アナログスケール(VAS)を含む、肺がん特異的尺度と一般尺度を用いる探索的評価項目として評価した。さらに、臨床診療の参考となるようにチェックポイント阻害剤併用の安全性プロファイルの特徴を明らかにした。

解析によればニボルマブ+イピリムマブによる治療を受けた患者には、症状と健康状態全般に速やかで持続的かつ臨床的に意義のある改善がみられた。LCSS ASBIによると、治療中、化学療法を受けた患者よりも疾患関連症状の悪化に遅延がみられた(未到達 vs 6.3ヶ月, HR, 0.43)。第12週目まで治療の有無にかかわらず、疾患関連症状の臨床的に有意な低下を有する患者の割合は、化学療法と比較して、チェックポイント阻害剤の併用をすることでより低くなった(22.3% vs 35.0% by LCSS ASBI)。最初の12週間以内にニボルマブ+イピリムマブで症状の改善、ベースラインと比べた症状の負担の減少は、治療期間の大半でMIDを超えた。一方、化学療法では、症状は平均してベースラインと類似したままだった。EQ-5D VASによると患者の健康状

態全般は、最初の12週間以内に免疫療法レジメンで改善し、全体の治療期間でも同様の傾向がみられた。対照的に、化学療法を受けている患者は、最初の12週間ではなく、化学療法4サイクル終了後にのみ健康状態の改善がみられた。

3試験(CheckMate 227, CheckMate 012, CheckMate 568, n = 941)にわたって、ニボルマブ+低用量イピリムマブで観察された毒性は、一貫性があり管理可能であった。治療関連AE(有害事象)による中断率は低かった。一部の治療関連AEがみられた患者では、10週未満の中期間に大部分の事象が解決された。

NICOLAS: チェックポイント阻害剤+化学放射線療法の安全性

化学放射線療法(chemo-RT)とPD-1阻害薬の同時併用の実現可能性は研究として高い関心を集めている。免疫チェックポイント阻害薬と根治的胸部放射線療法(RT)の同時併用は一度も臨床試験として評価されていないため、第II相 NICOLAS試験は、切除不能な局所進行IIIA / B期非小細胞肺癌患者の一次治療として化学放射線療法にニボルマブの追加をしたときの安全性を評価する最初の試験であった。

化学療法を3サイクル(すなわち、シスプラチン+ビンoreルビン、シスプラチン+エトポシドまたはシスプラチン+ペトレキセド)および60Gy以上の総線

量を投与した。ニボルマブの導入用量(最初の4回)は360mg Q3Wとし、その後、ニボルマブ開始から最長1年まで480mg Q4Wとした。主要評価項目は放射線治療後6ヵ月間に起こりうる肺炎の未発症率(グレード3以上)とした。

2017年9月に実施された放射線治療終了後、3ヵ月経過した21人の患者の安全性中間解析での肺炎発生は3人未満であった[15]。2018年2月まで安全性を追跡したコホート(n = 62)では、予想外のAEまたは安全性リスクの増加は観察されなかった。最も多かったAEは疲労、貧血、悪心であった。1年PFSは、患者74人の拡大コホートを対象に2019年に評価される予定である。

進行中の研究

EGFR 過剰発現が腺がんよりも扁平上皮がんに多いため、ペンブロリズマブとErbBファミリー阻害剤アファチニブとの併用が扁平上皮型肺癌に取り組みうえで有望なアプローチである。前臨床エビデンスは、免疫微小環境およびPD-L1腫瘍発現の両方が、*EGFR*遺伝子変異非小細胞肺癌において*EGFR*シグナル伝達によって調節され得ると示している[16,17]。第II相非無作為化非盲検単群LUX-Lung IO / KEYNOTE 497試験では、一次治療としてのプラチナベースの治療中または治療後に進行した転移性もしくは局所進行の扁平上皮非小細胞肺癌

患者を対象に、アファチニブ+ペンブロリズマブの評価を目的とした臨床試験を開始した [18]。ORRを主要評価項目とする。

チェックポイント阻害剤の存在下でも腫瘍微小環境が効果的な免疫認識を妨げる可能性があるというエビデンスが増えている背景[19]に反して、進行中の第I / II相試験では、進行扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象にニボルマブおよびイピリムマブを併用したトリプルキナーゼ阻害剤のニンテダニブを評価している [20]。この研究の根拠は、ニンテダニブによって阻害されるがん関連線維芽細胞が腫瘍微小環境の重要な構成要素であり、免疫細胞浸潤を改変することによって転移を促進するということにある[21]。この試験は、第I相部分での最大許容用量および第II相で必要とされる用量の決定とは別に、未治療および治療歴がある患者に対して、ニボルマブ、イピリムマブおよびニンテダニブの同時投与がORRに関して有効であるかどうかを確認することを目的とする。 ■

参考文献

- 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
- Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833
- Lopes G et al., Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 TPS ≥ 1%: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4)
- Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-2092
- Paz-Ares L et al., KEYNOTE-407: phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel with or without pembrolizumab for metastatic squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 900)
- Jotte RM et al., Primary PFS and safety analysis of a randomised phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA9000)
- Hegde PS et al., Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol* 2017 Dec 8. pii: S1044-579X(17)30204-3

- Reck M et al., Primary PFS and safety analyses of a randomised phase III study of carboplatin + paclitaxel ± bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150). *ESMO* 2017, LBA1_PR
- <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-03-26.htm>
- Socinski MA et al., Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomised Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9002)
- Hellmann MD et al., Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093-2104
- Kowanetz M et al., IMpower150: Efficacy of atezolizumab (atezo) plus bevacizumab (bev) and chemotherapy (chemo) in 1L metastatic nonsquamous NSCLC (mNSCLC) across key subgroups. *AACR* 2018, abstract CT076
- Borghaei H et al., Nivolumab + ipilimumab, nivolumab + chemotherapy, and chemotherapy in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer and < 1% tumor PD-L1 expression: results from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9001)
- Reck M et al., Nivolumab + ipilimumab vs platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: safety analysis

- and patient-reported outcomes from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9020)
- Peters S et al., NICOLAS: safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-RT regimen in unresectable locally advanced NSCLC – the ETOP NICOLAS phase II trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 8510)
- Chen N et al., Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 910-923
- Akbay EA et al., Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov* 2013; 3: 1355-1363
- Levy B et al., Afatinib in combination with pembrolizumab in patients with stage IIIB/IV squamous cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr TP59117)
- Li H et al., Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer. *J Cell Biochem* 2007; 101: 805-815
- Puri S et al., Phase I/II study of nivolumab and ipilimumab combined with nintedanib in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr TP59112)
- Harper J et al., Regulation of the anti-tumor immune response by cancer-associated fibroblasts. *Semin Cancer Biol* 2014; 25: 69-77

免疫チェックポイント遮断: 治療成功の成功のカギを握る要素

PD-L1発現以外にもさまざまな臨床的要素が、免疫チェックポイント阻害の有効性の予測因子として検討されている。特に、非小細胞がんでは非喫煙とPD-1経路遮断に対する反応の低さに関連性があることを複数の解析が示している[1,2]。非喫煙者または軽度喫煙者の肺がんは一般に低TMBを示すことが一つの説明となる[3]。喫煙曝露が大きくなるにつれて、メガベースあたりの突然変異の数も同様に増加する。TMBは、免疫チェックポイント阻害薬の独立した予測バイオマーカーとして確立しており、高TMBのほうが高い効果がみられる[4,5]。

レトロスペクティブ・レビューでは、Gainor らは進行非小細胞肺がんとPD-L1高発現(TPS $\geq$ 50%)を有する非喫煙者または軽度喫煙者のPD-(L)1阻害の役割を探った[6]。これは今日まで明らかにされていない。というのも、無作為化試験への非喫煙者・軽度喫煙者の登録が少ないことや、一次治療としてのPD-L(1)阻害薬の臨床試験では、遺伝子サブセット(*EGFR*や*ALK*遺伝子変異)は通常除外されてしまうためである。全体で、4施設にてチェックポイント阻害剤で治療された283人の患者を評価した。そのうち69人は、非喫煙者または軽度喫煙者であり、33人は非喫煙者(生涯に喫煙したタバコの本数が100本以下)、軽度喫煙者は36人であった(1年で10箱未満の喫煙;中央値1.13)。患者の大部分は、一次治療にPD-(L)1阻害剤を投与された。

喫煙習慣がもたらすDORの影響

非喫煙者または軽度喫煙者における最も一般的な発がん性ドライバー遺伝子変異には、*KRAS*、*EGFR*の遺伝子変異ならびに*MET* エクソン14スキップ変異がある。PD-L1発現は、非喫煙者または軽度喫煙者と重度喫煙者では変わりなかった。TMBは喫煙状況に基づいて評価された。TMBは予想通り、非喫煙者と軽度喫煙者(4.1 mut / Mb;

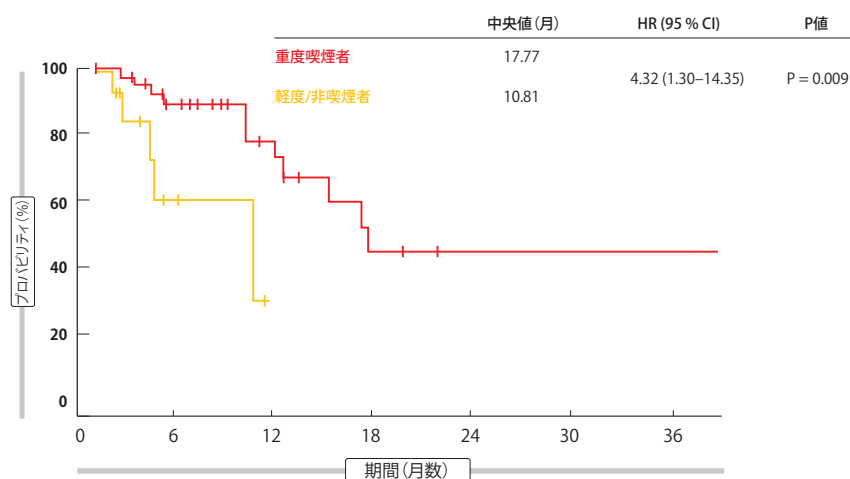


図1: 重度喫煙者 vs 軽度/非喫煙者における有意に延長された奏効期間

p=0.002)よりも、重度喫煙者(8.2 mut / Mb)において高く、TMB中央値は非喫煙者または軽度喫煙者では同等であった。

抗PD-(L)1治療の抗腫瘍活性において、非喫煙者、軽度喫煙者、重度喫煙者の間で統計的に大きなORRの差はなかった(31.9% vs 39.6%; p=0.386)。ベースラインで測定可能な疾患を有する24人の非喫煙者では、ORRは統計的に有意ではなかったが、数値的に25%低かった。治療は複数の発がん性ドライバー変異に対して効果があつたものの、*EGFR*遺伝子変異非小細胞肺がんを有する患者の場合、8人の患者のうち1人のみ(12.5%)、*KRAS*遺伝子変異を有する患者の場合は、11人のうち4人(36.3%)であった。しかし、今回は治験患者数が少ないことから、これらの結果は慎重に検討されるべきである。TMBは、非喫煙者と軽度喫煙者のチェックポイント阻害剤に影響しなかった。PFS解析では、重度喫煙者に有利な傾向がわずかにみられた(非喫煙者と軽度喫煙者4.8ヶ月vs 3.29ヶ月; HR, 1.32; p=0.105)。

しかし、非喫煙者・軽度喫煙者と比較して、ORRは同等であったにかかわらず、重度喫煙者のDORに有意な改善が観察されたのは目を引く結果である(17.77ヶ月vs. 10.81ヶ月; HR 4.32;

p=0.009;図1)。著者らは、奏効の持続性と初期効果を左右する免疫学的特徴は全く異なるとまとめた。PD-(L)1単剤療法のDORがより短いことを考えると、化学療法+PD-1の併用は、PD-L1高発現の非喫煙者と軽度喫煙者において考慮されるべきである。

ベースラインとしてのステロイド使用効果

コルチコステロイドは、がん治療によく使用されており、多くのがん関連症状の急速な軽減をもたらす、免疫関連のAE治療の主流となっている。この場合、ステロイドは免疫チェックポイント遮断の活性を減少させるようにはみえない。しかし、ベースラインでステロイドを受けた患者のPD-(L)1阻害剤の有効性は、免疫療法を調べる臨床試験に適格でなかったため、未知であった。

Arbour らは、ベースラインでステロイド(プレドニゾン10mg以上または同等の薬剤治療1日目)を受けている患者のPDK-1阻害剤の有効性を評価する目的で、Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) および Gustave Roussy Cancer Center (GRCC) においてそれぞれ455人と185人の患者のデータのレトロスペクティブ・レビューを行った[7]。この2施設では、PD-

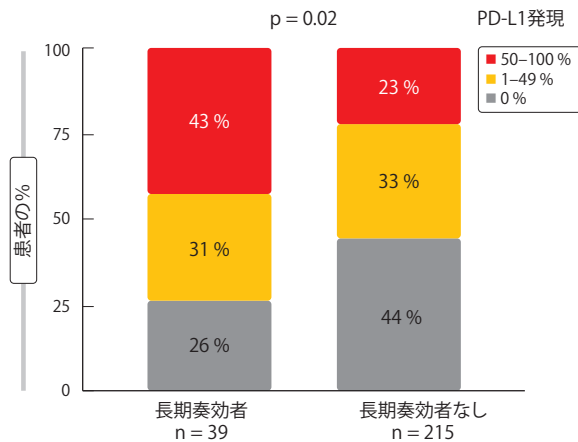


図2: LTR患者におけるPD-L1高発現のより高い割合

(L) 1-阻害療法の開始時に合計90人の患者がステロイドで治療された。

2つの独立したコホートにて活性減少

データは、低ORRなどPD-(L) 1遮断にに対するベースラインのステロイド治療の有害な影響を明らかに示した。MSKCCコホートでは、ステロイド群では6%、非ステロイド群では19%に完全および部分奏効がみられた($p = 0.02$)。GRCCコホートでも、同様、8 % vs 18 % ($p = 0.2$)であった。ベースラインとしてステロイドを受けている患者の低PFSアウトカムは、両方のコホートにおいて観察された (MSKCC: HR, 1.7; $p < 0.0001$; GRCC: HR, 1.5; $p < 0.0001$)。同様に、PD-(L) 1遮断療法の開始時からのOSは、両施設のステロイド群で有意に低いものであった (MSKCC: HR, 2.1; $p < 0.0001$; GRCC: HR, 2.0; $p < 0.001$)。両コホートのプールデータを用いたサブグループ解析は、ほぼすべてのサブグループにおいてベース

ラインとしてステロイド投与を受けている患者のPFSおよびOSアウトカムを悪化させたと示している。もちろん、ステロイドは、脳転移または全身状態の悪い患者のための一時緩和目的で頻繁に使用される。しかし、多変量解析によれば、ベースラインのステロイド使用によるPFSおよびOSへの悪影響は、陰性の予後変数を調整した後も残っていた。

試験担当医らは、観察された影響が予測できるのか、予後に影響を及ぼすのかは未だ不確定であると指摘した。このような結果をもとに、PD-(L) 1阻害療法が計画されている患者にはステロイドの慎重投与を推奨した。がん治療のための非ステロイド使用の検討も検討余地に入るが、医学的に必要と判断されたステロイドは控えらるべきではない (例えば、脳転移の治療のためなど)。この解析では、PD-1阻害剤の単剤療法を取り入れた患者を組み入れたため、化学療法およびチェックポイント阻害剤との併用の影響は不明である。

長期奏効を予測する特徴

抗PD-(L) 1療法で得られた奏効は、選択症例では長く続くかもしれないが、長期奏効(LTR)を予測できる特徴はまだ明らかではない。このため、Rizvi らは、2011年から2016年までMSKCCで抗PD-(L) 1療法を受けた進行性非小細胞肺癌患者766人を解析した[8]。LTRは、18ヶ月以上持続するPFSとして定義され、62人の患者にみられた (総コホートの8%)。これらのうち、47人 (76%) が完全または部分奏効を達成し、15人 (24%) の疾患が安定した。解析の時点で、68%は無増悪のままであった。

LTRの典型的な特徴を同定した。長期奏効者 (LTR) は、LTRでない患者よりも有意に高いTMBを有し (12.24 vs. 6.34 mut/Mb; $p < 0.001$)、PD-L1高発現の患者の割合はより高いものであった ($p = 0.02$; 図 2)。さらに、喫煙経験者はLTR患者の大多数を占めていたが、非喫煙者ではそうではなかった。非LTR患者では、よりバランスがとれていた。解析では、この点で両群の間に有意な差が生じた。 ($p = 0.03$) *EGFR* 遺伝子変異はLTRと負の関連を示した。長期奏効者に*EGFR* 遺伝子変異を有している者はおらず、非LTR患者では12%であった。 ($p = 0.002$)

長期および短期奏効者の直接比較により、PD-L1発現ではなく、TMBが両群で有意に異なることが明らかになった。また、奏効の深さはLTRと相関するが腫瘍負荷とは相関しないことが示された。ベースラインでの腫瘍負荷は、長期および短期の奏効者において同様であった。

持続奏効を予測する特徴は、バイオマーカーが焦点を当てている初期奏効を予測する特徴と実際には異なることがあると結論付けた。 ■

参考文献

- 1 Borghaei H et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-1639
- 2 Gainor JF et al., EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016; 22(18): 4585-4593
- 3 Gibbons DL et al., Smoking, p53 mutation, and lung cancer. *Mol Cancer Res* 2014; 12(1): 3-13
- 4 Rizvi H et al., Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1

- and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol* 2018; 36(7): 633-641
- 5 Hellmann M et al., Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2093-2104
- 6 Gainor JF et al., Response and durability of checkpoint blockade in never- or light-smokers with NSCLC and high PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9011)
- 7 Arbour KC et al., Deleterious effect of baseline steroids on efficacy of PD-(L) 1 blockade in pati-

- ents with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9003)
- 8 Rizvi H et al., Clinical and molecular features predicting long-term response (LTR) to anti-PD-(L) 1 based therapy in patients with NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9022)

第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 最新データ

エルロチニブ+ペバシズマブ

EGFR TKI治療は、進行性EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者のための標準的な一次治療である。確立された薬剤には、第1世代のゲフィチニブおよびエルロチニブ、第2世代のアファチニブおよびダコチニブ、ならびに第3世代のTKIオシメルチニブがある。EGFR TKIと他の薬剤を併用することで最大の治療成果が得られることがあり、ペバシズマブおよびラムシルマブなどの抗血管新生阻害剤の追加投与が例として挙げられる。

NEJ026試験は、一次治療として抗VEGF抗体ペバシズマブとエルロチニブの併用療法を調べるための最初の第III相試験である[1]。第II相では、無作為化J025567試験でエルロチニブ単独療法と比較したときのエルロチニブ+ペバシズマブの有意なPFS効果が示されている[2]。これらの結果を再確認するために、NEJ026試験が実施された。活性型EGFR 遺伝子変異を有する非扁平上皮がんでステージIIIB / IVまたは術後再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象に、ペバシズマブ15mg / kg Q3W +エルロチニブ150mg 1日1回(QD; n=112)またはエルロチニブ単独(n = 112)のいずれかを投与した。病勢進行後、被験群はプラチナ製剤とペメトレキセドで治療を受け、続いてペメトレキセドで維持治療を受けた。対照群はプラチナ製剤+ペメトレキセドとペバシズマブ、その後

ペメトレキセドとペバシズマブで治療を続けた。無症候性の中枢神経系(CNS)転移の患者は各群の32.1%に及んだ。

独立審査委員会の評価によるPFSを主要評価項目とした。PFSの中間解析は、ペバシズマブの追加が有意なPFS延長をもたらしたと発表した。(16.9 vs. 13.3 ヶ月; HR, 0.605; p = 0.01573) [1]エクソン19欠失およびエクソン21L858R変異を有する患者には併用が有益であった。独立審査委員会の評価によるORRは治療群全体で有意な差がなかった(72.3 % vs 66.1 %)。出血、蛋白尿、高血圧はペバシズマブ群でより頻繁に発生したが、管理可能なものであった。試験担当医が指摘したように、エルロチニブ+ペバシズマブは、EGFR変異陽性の非小細胞肺癌の新たな一次治療となる。バイオマーカー解析とOSの追跡が進行中である。

ゲフィチニブと化学療法の同時併用

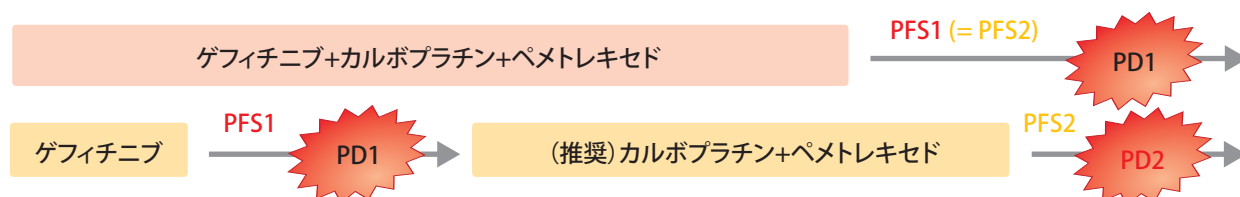
NEJ002試験では、ゲフィチニブ治療は、標準化学療法(10.8 vs. 5.4 ヶ月; HR, 0.30; p < 0.001) [3]と比較してPFS改善をもたらしたが、OSに有意差はなかったことがわかった。また、ゲフィチニブ群の70%のみが標準的なPOST-TKI治療としてプラチナダブレット化学療法を受けた。したがって、EGFR TKI治療と化学療法の両方を徹底的に使用することにより、OSの改善が期待された。

事実、第II相NEJ005試験では、逐次レジメンと比較して、ゲフィチニブと化学療法の同時使用による有望な効果を示唆している[4]。第III相NEJ009試験でゲフィチニブQD+カルボプラチンとペメトレキセドの同時投与を4~6サイクルで行った[5]。維持療法には、進行までゲフィチニブ+ペメトレキセドQ3Wを投与した。一方、対照群は、進行までゲフィチニブQDを受け、二次治療にはプラチナベースが推奨された。

PFS、PFS2およびOSを主要評価項目とした(すなわち、対照群における二度目の病勢進行[PD2]および被験群における最初の病勢進行[PD1]の時点でのPFS比較 図)。日本全体で、非扁平上皮がん、未治療ステージIIIB / IVまたは再発性非小細胞肺癌の患者345人が47の施設にて登録した。

最初の病勢進行までの期間

PFS1 (20.9 vs. 11.2ヶ月; HR, 0.494; p < 0.001)およびORR(84.0 % vs 67.4 %)に関しては予想通り、併用療法のほうが優れている。これは、被験群におけるかなり長いゲフィチニブ治療曝露(730日間vs 462日間)に起因する可能性が高い。PD1の時点で、患者の臨床状態(すなわち、ECOG PS、転移性器官の数、脳転移)は、試験群で同等であった。しかし、これはPD2では当てはまらず、連続して治療を受けた患者の状態はかなり悪化した。PFS2解析では、2つのレジメンに差はなかった。(20.9 vs. 20.7 ヶ月; HR, 0.966; p = 0.774)



PD1、最初の病勢進行; PD2、二度目の病勢進行

図: NEJ009試験で定義されたPFSアウトカム

表 1 第2世代および第3世代EGFR TKIの一次治療試験の比較

	LUX-Lung 7	ARCHER 1050	FLAURA
OS中央値	27.9ヶ月 vs 24.5 ヶ月	34.1ヶ月 vs 26.8 ヶ月	未完成
フェーズ	IIb (n = 319)	III (n = 452)	III (n = 556)
群	アフアチニブvsゲフィチニブ	ダコミチニブvsゲフィチニブ	オシメルチニブvsゲフィチニブ/エルロチニブ
RR	70 % vs 56 %	75 % vs 71.2 %	80 % vs 76 %
PFS (全員参加)	11 ヶ月vs 10.9 ヶ月(BIRC) HR, 0.73 (0.57-0.95) p = 0.017	14.7 ヶ月vs 9.2 ヶ月(BIRC; 脳転移を伴う患者なし) HR, 0.59 (0.47-0.74) p < 0.0001	17.7 ヶ月vs 9.7 ヶ月(BIRC) HR, 0.45 (0.36-0.57) p < 0.001
PFS (脳転移のない患者)		16.6 ヶ月vs 11.0 ヶ月(INV) HR, 0.62 (0.50-0.78) p < 0.0001	19.1 ヶ月vs 10.9 ヶ月(INV) HR, 0.46 (0.36-0.59) p < 0.001

盲検化された独立審査委員会 (Blinded, Independent Review Committee, BIRC)、試験担当医 (INV)

追加のOS解析により、併用レジメンの有意な利点が明らかになった。(52.2 vs. 38.8 ヶ月; HR, 0.695; p = 0.013)ゲフィチニブ単独群の患者の大部分が最初の病勢進行の後にプラチナレジメンを受けたにもかかわらず、PD1生存率に差はなかった(19.3 vs. 23.0 ヶ月; HR, 1.037; p = 0.812)。これは、OSがPFS2ではなくPFS1に密接に関連していることを示す。最初の病勢進行までの期間の延長は、EGFR遺伝子変異非小細胞肺癌の患者にとって重大であり、PFSはOSの代理マーカーであると結論付けた。

血液学的AEの発生は併用群のほうが多かった。一方、毒性のために治療を中止した患者は両群ともごくわずかであった。総体的に、未治療の進行EGFR変異陽性非小細胞肺癌に対して、カルボプラチンとペメトレキセドにゲフィチニブを追加するとPFSおよびOSが有意に改善し、毒性は許容範囲であった。したがって、併用レジメンは、このような状況下では効果的な一次治療となる。

ARCHER 1050試験で得られたOSの結果

第2世代の不可逆的EGFR TKIダコミチニブは、第III相無作為化非盲検ARCHER 1050試験で試験された。Wuらは、進行EGFR変異陽性非小細胞肺癌(14.7 vs. 9.2 ヶ月; HR, 0.59; p < 0.0001)の患者における一次治療と

してのダコミチニブvsゲフィチニブの有意なPFS改善を報告した[6]。合計452人の患者に、ダコミチニブ45mg QDまたはゲフィチニブ250mg QDを投与した。脳病変を有する患者においてダコミチニブの有効性は、試験開始時では不明であったため、この試験では、中枢神経系に転移がない患者を対象に行われた。両群の70%–80%はアジア人だった。約60%が65歳未満だった。

2018年ASCO学会で発表されたARCHER 1050試験の最終的なOS解析では、OSの改善を実証するために2つの一次治療EGFR TKIを比較した最初の無作為化第III相試験であると発表した[7]。OS結果の中央値は、ダコミチニブとゲフィチニブのそれぞれ34.1ヶ月 vs 26.8ヶ月 (HR, 0.76; p = 0.0438)であった。30ヶ月時点で、56.2 % vs 46.3 %の患者が生存していた。サブグループ解析では、エクソン19欠失(HR, 0.88; p = 0.4862)またはエクソン21 L858R変異(HR, 0.707; p = 0.0805)の患者に2種の治療法におけるOSの差はなく、本試験自体がサブグループでの生存効果の差を検出できるものではなかった。同様に、アジア人の患者のOS解析は、有意な治療効果を示さなかった。(HR, 0.812; p = 0.1879)第3世代EGFR TKI治療(集団の9.7%)を受けたダコミチニブ治療患者のOS中央値は36.7ヶ月であった。継続治療で他のEGFR-TKIを受けた患者のOSは、34.7ヶ月だった。

ダコミチニブによるEGFR阻害活性の増加は、グレード3以上の13.7%の湿疹様皮膚炎、8.8%の下痢、7.5%の爪囲炎を伴う典型的なAEを引き起こした。一方、ゲフィチニブは、グレード3以上の肝酵素上昇を引き起こした。AEの発生で被験群で必要に応じて頻繁に用量変更を行った(ゲフィチニブ66.5 % vs 8.0 %)。ダコミチニブは、進行EGFR変異陽性非小細胞肺癌の一次治療の新しい選択肢として考えられるべきであると結論付けた。

ARCHER 1050試験のデータの見直し

National Cancer Centre SingaporeのDr. Daniel Tanは、2つの第III相試験ARCHER 1050試験およびNEJ009試験では、まだ課題は残っているとはいえ、最終的に標準EGFR TKIよりもOS効果があると指摘した[8]。以前のEGFR TKIはすべてPFSに基づいて一次治療として承認されたが、潜在的にクロスオーバーに起因するOSには有意差は認められなかった。Dr. Tanは、ARCHER 1050試験と第2世代および第3世代のEGFR TKIを検証する他の主な一次治療の試験と比較すると、ゲフィチニブ対アフアチニブを比較したLUX-Lung 7試験(n = 319)では、ARCHER 1050試験(n = 452; 表1)より症例数が少なかったと述べた。また、これは第IIb相試験であり、OSの差の検出を混乱させる可能性がある。脳転移のある患者がLUX-Lung 7試験には含まれていたが、ARCHER

表 2
ASCENT試験でネオアジュバント療法アファチニブを受けた外科手術患者の病理学的奏効

外科患者	術前のTNMステージ	術後のTNMステージ	細胞密度または同等%
1	T2N2	ypT1N0	< 5 %
2	T1N2	ypT1N0	腫瘍細胞の病巣
3	T3N2	ypT1N0	< 1 %
4	T2N2	ypT2N1	50 %
5	T2N2	ypT1N2	散乱した細胞
6	T3N2	ypT0N0	完全奏効
7	T3N3	ypT3N1	散乱した細胞

1050試験には含まれていなかった。ダコミチニブの長期忍容性は潜在的な懸案事項であり、最適な薬理学的活性用量を定義する必要性が高まっている。他の未解決の課題として、第2世代および第3世代のTKIのシーケンシングがある。

また、オシメルチニブをいつ使用するのかの疑問が残っている。FLAURA試験のOSデータはまだ成熟しておらず、耐性メカニズムは明らかにされておらず、不確実だ。Dr. Tanは、EGFR遺伝子変異肺がんは、臨床的およびゲノム的に異質の疾患であることを強調した。初回治療がその発生を増強する可能性があるため、初回治療を正当化するためにも個別に進行リスクを評価することがますます重要になる。Dr. Tanは、これらの標準治療候補のリスク・ベネフィット比を批判的に評価し、個々の患者の好みに合わせて調整する必要があると述べた。

アファチニブに関するリアルワールドエビデンス

忍容性に基づいたアファチニブ用量調整は、LUX-Lung試験において、有効性に影響を与えずに、AEの発生率および重症度を減少させた。Halmosらは、リアルワールドエビデンスの有効性および安全性に関するアファチニブ用量調整の影響を報告した[10]。一次治療にアファチニブの投与を受けた13カ国計228人の患者が、非侵襲的な観察試験に登録した。

LUX-Lung試験と同様に、アファチニブ用量調整は、有効性に影響を与えることなくAEの発生率および重症度を減少させた。無増悪期間および治療期間は、用量の変更または開始用量の減少にかかわらず同様であった。40mg以上の用量で開始した患者の67%に減少があり、そのうちの86%が最初の6ヶ月に減少した。12%は量を増加した。用量調節の主な理由はAEであった。調節が多かったのは女性、高齢者、東アジア人、比較的低体重の患者であった。この解析では、新たな安全性のシグナルは確認されなかった。同結果は、アウトカムを最適化するために、個々の患者の特徴およびAEに基づいて、アファチニブ用量を調整するベネフィットを強調している。

アファチニブを受けた患者128人の日本の解析では、実臨床でのアファチニブによる臨床アウトカムに着目した。76人が一次治療でアファチニブを受け、52人は再治療であった[11]。アファチニブの使用は、過去の試験と比較して同等またはより良いアウトカムを出した。一次治療では、PFSとOSはそれぞれ17.8ヶ月と39.5ヶ月であった。AEが原因で58人の患者(76.3%)では用量を減少したが、これはOSには影響しなかった(減少群39.5ヶ月、非減少群は未達; $p = 0.37$)。さらに、用量が減少した患者でさえ、非減少患者よりも長いPFSを経験した(18.0 vs. 7.9 ヶ月; $p = 0.016$)。ORRは64%だった。再試験群のORRは、24%だった。

アファチニブと特異的変異(uncommon mutations)を有するEGFR遺伝子変異

後ろ向きの施設共同研究では、スペイン臨床診療において特異的変異を持つEGFR遺伝子変異肺腺がんの患者を対象にアファチニブの有効性を評価した[12]。23のスペイン医療施設で2012年から2017年にかけて、アファチニブ治療を受けた非小細胞肺癌患者67名の医療記録のレビューを行った。患者の80%が一次治療としてアファチニブを受けていた。複雑変異(Complex mutations) (A群; $n = 20$)、エクソン20挿入変異(B群; $n = 23$)、または単独変異(Single mutations) (C群; $n = 24$)に分けて特異的変異を持つEGFR遺伝子変異を解析した。

この3群に臨床的特徴の差はなかった。患者の18%は、減少した用量でアファチニブを開始し、24%は用量の減少が必要であった。アファチニブの奏効率は、A群およびC群(それぞれ70%と54%)がB群(13%; 一対比較 $p < 0.001$ と $p = 0.013$)より有意に高かった。コホート全体のOS中央値は19.9ヶ月であり、A群およびC群はB群と比較して、それぞれ0.27($p = 0.009$)および0.40($p = 0.037$)のHRが得られた。結論は、臨床診療で稀なEGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌、特に複雑変異および単独変異に対してアファチニブは有効だった。しかし、エクソン20挿入変異を伴う患者ではさらなる戦略が求められる。

ネオアジュバント療法: ASCENT試験

ネオアジュバント療法でのアファチニブ投与は、化学放射線療法に適したステージIII、EGFR変異陽性非小細胞肺癌患者を対象に、第II相ASCENT試験で評価された[13]。2ヵ月間アファチニブ40mg QD投与を受けた後、ネオアジュバントTKIの使用で疾患の進行がなかったことを条件に、患者は化学放射線療法と外科切除を受けて2年間アファチニブ40mgQD投与を受けるアジュバント療法を受けた。手術後、アジュバント療法アファチニブに続くアジュバント化学療法は任意である。

この解析には13人の患者しか含まれていなかったが、75%の良好なネオアジュバント奏効率であった。外科手術の有無にかかわらず化学放射線療法は、ネオアジュバントのアファチニブ投与に影響を受けなかった。手術を受けた7人のうち6人は臨床的に有意な病理学的奏効を経験した(すなわち、不十分な細胞、5%未満の細胞密度; 表2)。PFS中央値は34.8ヶ月であり、解析の時点で7人の患者には再発がなかった。この結果は、遺伝子型アプローチを支持するPACIFIC試験[14]の免疫療法群で観察された16.8ヶ月のPFSアウトカムと比較して良好である。PACIFIC試験は、切除不能な局所進行ステージIII非小細胞肺癌患者においてPD-L1阻害剤デュルバルマブをプラセボと比較した。試験担当医はネオアジュバント療法としてアファチニブを2ヶ月間投与することは、アジュバント療法としてのTKIの使用を凌ぐ可

能性があるとした。ASCENT試験は進行中である。

抗EGFR治療のTMBの意義

腫瘍変異負荷(TMB)は、特定の治療および疾患環境に依存する複数の生物学的影響をもつ。免疫療法では、TMBと改善された治療ベネフィットとの関係を示す。Offinらは、TMBは耐性経路の存在を代理する可能性がある標的療法において、TMBがアウトカムとは異なる(そして逆の)関係を有する可能性があるとして仮説した[15]。試験担当医らは、治療前の組織に対して、腫瘍プロファイリングをする次世代のシーケンシングMSK-IMPACT™を利用した第1世代および第2世代EGFR TKIで治療したEGFR遺伝子変異(エクソン19欠失およびエクソン21 L858R変異)を有する153人の患者を特定した。初期EGFR TKI療法によるOSおよび治療中止期間(TTD)は、単変量解析および多変量解析のもとTMBに沿って評価した。

この結果は、EGFR変異陽性肺癌が、特定の発がん遺伝子疾患においても、広範囲のTMBで広い分子不均一性を有することを示した。試験担当医が推測したように、TMBはEGFR TKI治療の有効性と反比例していた。多変量解析(それぞれ $p = 0.025$ および 0.009)により、高TMBを示す群では、OSおよびTTDはいずれもHRが0.49および0.57で最短であった。この関係は、TMBの多様かつ具体的コンテキストをハイライトする免疫療法で見られるものとは対照的である。

オシメルチニブ耐性: 最新情報

第3世代EGFR TKIオシメルチニブは、第1世代または第2世代のEGFR TKI治療を経て、T790M陽性非小細胞肺癌患者を対象に、プラチナペメトレキセド化学療法と比較したとき、第III相AURA3試験において有意な臨床活性を示した[16]。さらに、一次治療としてエルロチニブまたはゲフィチニブと比較して、オシメルチニブは第III相FLAURA試験において有意なPFS効果をもたらした[17]。

非小細胞肺癌の治療に対するオシメルチニブの役割の増大にもかかわらず、この薬剤の耐性メカニズムに関するデータは限られている。しかし、オシメルチニブ耐性を克服するための戦略を開発するには、これらのメカニズムの包括的な理解が必要である。Leらは、オシメルチニブで治療を受けた患者を除外した上で、EGFR変異陽性非小細胞肺癌患者のMD Anderson Lung Cancer Moon Shot GEMINI、Moffitt electronic health record、Clinical Genomic Action Committee、およびpyrosequencing法に基づいた解析を行った[18]。合計118人の患者が試験基準を満たした。ほぼすべての患者(95%)が前EGFR TKI治療、主にエルロチニブ投与を受けていた。

ゲノムプロファイリングでは、耐性メカニズムが多様であり、T790M温存およびT790M消失がそれぞれ約半数に及ぶことを示した。T790Mを有する症例では、C797S / L792H突然変異(58%)ならびにMET増幅がみられた。これ

表3
EGFR遺伝子変異のクリアランスに従って3および6週目にオシメラチニブで得られたPFSおよびORR結果

イベント、n		PFS中央値、月(95 % CI)	HR (95%CI)	ORR中央値 (95%CI)
3ヶ月				
検出不能な血漿EGFRm (n = 81)	43	10.9 (8.3, 12.7)	2.05 (1.30, 3.22)	81 (71, 89)
検出可能な血漿EGFRm (n = 48)	34	5.7 (4.1, 9.7)		50 (35, 65)
6ヶ月				
検出不能な血漿EGFRm (n = 88)	46	10.9 (9.5, 12.7)	2.65 (1.70, 4.14)	81 (71, 88)
検出可能な血漿EGFRm (n = 45)	35	4.6 (3.9, 6.9)		51 (35, 65)
EGFRm, <i>EGFR</i> 活性型遺伝子変異				

EGFRm, EGFR活性型遺伝子変異

は、*EGFR*の3次突然変異がこの群の共通のメカニズムであることを意味する。T790M消失を有する患者の耐性メカニズムは主に非依存性*EGFR*および非発がん性遺伝子ドライバーであった。(すなわち、*PIK3CA*変異、*MET*増幅、*SCLC*形質転換)細胞周期遺伝子変化は低い臨床アウトカムとのつながりを示した。

Zhang らは、臨床的にオシメルチニブ耐性の活性型*EGFR*遺伝子変異を有する110人の患者を対象に突然変異スペクトルに関する差異を解析した。オシメルチニブ耐性を可能にする突然変異は、19欠損変異を有する群の患者のほうがL8585R変異を有する群の患者よりも特定しやすいと示した(62.5 % vs. 39.1 %; $p = 0.015$) [19]。

オシメルチニブの奏効予測

これまでのAURA試験の縦断的解析では、オシメルチニブの投与を受けたT790M陽性進行性非小細胞肺癌患者の*EGFR*遺伝子変異血漿の早期クリアランスが改善したPFSの予後マーカーであると示唆していた[20]。Shepherd らは、オシメルチニブ療法の

開始後3および6週目で、AURA3試験に登録した患者の*EGFR* 遺伝子変異血漿の存在が臨床アウトカムに関連するかどうかを調べた[21]。

腫瘍脱落指標ベースライン血漿症例で検出可能な*EGFR* 遺伝子変異を有するオシメルチニブ治療患者のアウトカムは、PFS(8.3 vs 14.0ヶ月)、ORR(68 % vs 75 %)のいずれも脱落なしの症例よりも良好ではなかった。試験担当医らは、検出可能な腫瘍脱落は疾患負荷の増大を反映している可能性があり、不良アウトカムに対する予後バイオマーカーの可能性があると結論付けた。

また、*EGFR*遺伝子変異血漿の早期動的变化は、第3週および第6週において、*EGFR*遺伝子変異の循環腫瘍DNA(ctDNA)の継続的存在があまり好ましくないPFSおよびORRの結果と関連していたとして、T790M陽性非小細胞肺癌の治療を受けている患者のPFSを予測を可能にする可能性がある(表3)。したがって、オシメルチニブの開始後3週間で臨床効果が不十分となる可能性のあるT790M陽性非小細胞肺癌患者を特定できる。*EGFR* 遺伝子変異においてのctDNAモニタリング

は、アウトカムを最大にするために治療の変更を可能にする可能性がある。

オシメルチニブに対する奏効の予測を可能にするもう1つの早期マーカーは、 ^{18}F FDG-PET検査である。Yoon らは、第1世代*EGFR* TKI治療で病勢進行を示した25人の患者を対象とした、前向き非盲検単施設パイロット試験を実施した[22]。代謝反応($\Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ の20%以上の減少と定義)を伴うORRは76%であり、PFSおよびORRの中央値と有意に関連していた。オシメルチニブはT790M変異を持たない患者でも抗腫瘍活性を示した。

併用投与としてのラムシルマブ

進行中の第I相JVDL試験は、一次治療*EGFR* TKI後の、*EGFR*遺伝子変異T790M陽性非小細胞肺癌患者を対象にヒト型抗*VEGFR*-2モノクローナル抗体ラムシルマブとオシメルチニブの併用を評価している。Planchard らは、25人の患者の解析において、併用療法の安全性プロファイルが、毒性を有さない単独療法としての各薬剤の安全性プロファイルと一致することを示した[23]。高血圧、下痢、口内炎、発疹、および血

参考文献

- 1 Furuya N et al., Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating *EGFR* mutations: NEJ026. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9006)
- 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 (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1236-1244
- 3 Maemondo M et al., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated *EGFR*. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-2388
- 4 Sugawara S et al., Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* mutations: NEJ005/TCOG0902. *Ann Oncol* 2015; 26(5): 888-894
- 5 Nakamura A et al., Phase III study comparing gefitinib monotherapy to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed for untreated patients with advanced non-small cell lung cancer with *EGFR* mutations (NEJ009). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9005)
- 6 Wu YL et al., Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with *EGFR*-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(11): 1454-1466
- 7 Mok TS et al., Improvement in overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring *EGFR*-activating mutations. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9004)
- 8 Tan DSW, Shifting Sands: improving on first-

- generation *EGFR* TKIs. *ASCO 2018 Congress, Discussion of abstracts 9004 and 9005*
- 9 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
- 10 Halmos B et al., Real-world dose adjustment study of first-line afatinib in pts with *EGFR* mutation-positive (*EGFR*m+) advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr e21060)
- 11 Tanaka H et al., Real world study of afatinib in first-line or re-challenge setting for patients with *EGFR* mutant non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr e211713)
- 12 Domine M et al., Clinical activity of afatinib in a cohort of patients with lung adenocarcinoma harbouring uncommon *EGFR* mutations: A Spanish retrospective multicentre study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr e21028)
- 13 Sequist LV et al., The ASCENT trial: a phase II study of neoadjuvant afatinib, chemoradiation and surgery for stage III *EGFR* mutation-positive NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 8544)
- 14 Paz-Ares L et al., PACIFIC: a double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy (CRT) in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. *ESMO 2017, abstract LBA1_PR*
- 15 Offin M et al., Tumor mutation burden and efficacy of *EGFR*-tyrosine kinase inhibitors in patients with *EGFR*-mutant lung cancers. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9042)
- 16 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in *EGFR* T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-640
- 17 Soria JC et al., Osimertinib in untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N*

- Engl J Med* 2018; 378(2):113-125
- 18 Le X et al., Landscape of *EGFR*-dependent and -independent resistance mechanisms to osimertinib in *EGFR*-mutant NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9087)
- 19 Zhang Y et al., Landscape of osimertinib resistant mutations between the two common subtypes of *EGFR* 19del or L858R in NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 12108)
- 20 Thress KS et al., Complete clearance of plasma *EGFR* mutations as a predictor of outcome on osimertinib in the AURA trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9018)
- 21 Shepherd FA et al., Early clearance of plasma *EGFR* mutations as a predictor of response to osimertinib in the AURA3 trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9027)
- 22 Yoon S et al., The role of FDG-PET during osimertinib treatment to predict the responsiveness of tumor early in patients with stage IV non-small cell lung cancer: A pilot study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr e21150)
- 23 Planchard D et al., Efficacy and safety results of ramucirumab in combination with osimertinib in advanced T790M-positive *EGFR*-mutant NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9053)
- 24 Kim D-W et al., Preliminary phase II results of a multicenter, open-label study of nazartinib (*EGF816*) in adult patients with treatment-naïve, *EGFR*-mutant NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9094)

血小板減少症のAEが最も多かった。AEによる治療中止は4%のみであった。

さらに、この結果は、抗腫瘍活性を促進することを示唆している。完全奏効または部分奏効は76%、病勢コントロール率は92%であった。解析の時点でDOR中央値、PFS中央値に達しなかった。12ヶ月時点で、患者の57.5%が生存、進行がなかった。

新しい治療薬:ナザルチニブ

ナザルチニブは、野生型EGFRを有するEGFR遺伝子変異およびT790M変異を活性化する第3世代不可逆的EGFR TKIである。多施設共同オープンラベル第I / II相試験の第II相試験暫定結果によると、ナザルチニブは、ステージIIIB / IVのEGFR遺伝子変異非小細胞肺癌を有する治療未経験患者を対象に、許容可能な安全性プロファイルおよび有望な有効性を示した[24]。患者の40%がスクリーニング時に脳転移を呈した。

ナザルチニブは忍容性が高く、AEの大部分はグレード1または2であった。総体的に、安全性プロファイルは、下痢、湿疹様皮膚炎、乾燥皮膚、口内炎および爪囲炎などの典型的な毒性において良好であった。黄斑丘疹が最も

表4
ベースライン時の脳転移の有無にかかわらず24人の患者を対象にナザルチニブによる治療の最良全奏効

	脳転移あり	脳転移なし
評価可能な患者、n (%)	10(41.7)	14(58.3)
最良全奏効、n (%)		
完全奏効	0	1(7.1)
部分奏効	5(50.0)	10(71.4)
安定疾患	4(40.0)	2(14.3)
進行性疾患	1(10.0)	0
完全奏効 (CR)と部分奏効 (PR)	0	1(7.1)
病勢コントロール率 (Disease Control Rate, %) [95 % CI]	9(90.0) [55.5-99.7]	14(100) [76.8-100]
病勢コントロール率 (Disease Control Rate, %) [95 % CI]	5(50.0) [18.7-81.3]	11(78.6) [49.2-95.3]
完全奏効 (CR)、進行 (PD)		

頻繁なAEであったが、管理可能であることが証明された。ベースラインで脳病変を有する患者の割合が高いにもかかわらず、新しいTKIは、盲検化された独立審査委員会によると、66.7%のORRだった。病勢コントロール率は95.8%だった。大部分の患者は、標的病変の縮小を経験した。ナザルチニブは、脳転移の有無にかかわらず、患者に有効である(表 4)。PFSおよびDORデ

ータは、データカットオフ時にはまだ未完成であった。治療未経験患者を対象にしたナザルチニブの効果を調べる第III相試験は、2018年7月に開始する予定である。

インタビュー:カナダ、バンクーバー

Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency

「シーケンシングの課題」

アファチニブは、肺扁平上皮がん患者の二次治療薬として認可されています。アファチニブとペンブロリズマブの併用療法を試験中です。このレジメンから何が期待できるでしょうか？

非常に興味深いレジメンだと思います。アファチニブが肺扁平上皮がんに関与していることがわかっています。LUX-Lung 8試験では、エルロチニブよりもPFSおよびOSが改善されることが示されました[1]。カナダで行った試験では、二次治療としてエルロチニブを使うことが扁平上皮がんでも有効だと示されています[2]。アファチニブが非常に有用な薬剤であり、腫瘍PD-L1発現患者においてペンブロリズマブがプラチナ



カナダ、バンクーバーBarbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency

ブレット療法後の扁平上皮がんにも有効性があることもわかっています。したがっ

て、これら2つの薬剤を併用することは非常に興味深いと思います。現在進行中の第2相試験では、腫瘍サイズの縮小をみえています[3]。この併用は忍容性が良好であるはずなので、奏効率の改善が見られることを願っています。

他の薬剤と抗EGFR剤との併用はさらに考えられますか？

EGFR TKI治療への抗血管新生の追加は確かに検討する価値があります。今年のASCO学会では、エルロチニブと抗VEGF抗体ベバシズマブの併用で得られた興味深いデータが確認できました[4]。この第III相試験では、エルロチニブ単独の効果よりもエルロチニブ+

ベバシズマブ併用の優位性が証明され、3ヶ月以上のPFS効果が得られました。

ARCHER 1050試験に基づいて、ダコミチニブは、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に対する一次治療の標準選択肢として考えられますか？

昨年のARCHER 1050試験には驚きました。Dr. MokはPFSの結果を発表したとき、ゲフィチニブに対するダコミチニブの有益性を実証しました[5]。ARCHER 1050試験のOS解析は良好でした[6]。これは、OS効果を示す最初のEGFR TKI試験であることを意味します。他の試験でもOSに有意な差異はありませんでした。そのため、ベースライン時に脳転移がない場合、ダコミチニブをEGFR変異陽性非小細胞肺癌患者対象の標準一次治療と考えることができます。ARCHER1050試験では脳転移の患者は含まれていませんでした。

臨床的観点からは、一次治療のオシメルチニブと比較して、オシメルチニブに続くアファチニブのシーケンスをどのように評価しますか？

FLAURA試験[7]の肯定的な結果により、オンコロジストは、T790変異を有する第1世代または第2世代のEGFR TKI患者のオシメルチニブを進行の初めか後のどちらに使用するかをすぐに決定しなければいけません。試験担当医が評価したPFSが18ヶ月以上で毒性が良好であることから、治療目標が必ずしもOSではない患者にとって、オシメルチニブは理想的であるとされます。対照群は第1世代のEGFR TKIに無作為割り付けされており、クロスオーバーは許容されていましたが、理想的ではなく、FLAURA試験はシーケンシングの課題に答えることはできないとされています。FLAURA試験のオシメルチニブ群またはAURA3試験[8]のオシメルチニブ群のOSが不明である限り、シーケンシングの課題は残ります。

LUX-Lung 3試験では、19欠損の患者を対象にした化学療法と比較してアファチニブのような第2世代のTKIは33ヶ月の統計学的に有意なOS効果があると証明しました[9]。今年のASCO学会で、ARCHER 1050試験では、ゲフィチニブと比較してダコミチニブの統計的なOS効果を示しました[6]。完璧な試験はありません。すべての患者に対してオシメルチニブ治療を開始するのですか？それとも、第一世代または第2世代のEGFR TKIの後にサブセットのみでそれをシーケンスするのですか？答えはまだ見つかっていません。このような決定を下すには、年齢、変異の種類、全身状態、脳転移などの個々の患者の特徴を考慮する必要があります。良いニュースは、このような議論の場があることで他の課題が新たに見つかり、後々患者に利益が返還されるということです。 ■

参考文献

- 1 Soria JC et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 897-907
- 2 Shepherd FA et al., Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132
- 3 Levy B et al., Afatinib in combination with pembrolizumab in patients with stage IIIB/IV squamous cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr TPS9117)
- 4 Furuya N et al., Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with

- untreated NSCLC harboring activating *EGFR* mutations: *NEJ026*. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9006)
- 5 Mok T et al., Dacomitinib versus gefitinib for the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr LBA9007)
- 6 Mok TS et al., Improvement in overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr

- 9004)
- 7 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113-112
- 8 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-640
- 9 Yang JC et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 141-151

16 ALK陽性疾患：治療の可能性が広がる

ALEX試験で確認されたアレクチニブのCNSおよび非CNSの有効性

ALK陽性進行非小細胞肺癌患者の標準治療には、第1世代ALK阻害薬クリゾチニブ、さらに最近では、セチニブおよびアレクチニブのような第2世代ALK TKIが含まれる。第III相ALEX試験では、ステージIIIB / IV ALK陽性非小細胞肺癌患者が投与されたクリゾチニブと比較して、CNS活性型ALK阻害

剤アレクチニブを一次治療薬として使った。この試験では、無症候性脳転移が認められた。一次解析によれば、アレクチニブ治療によってPFSが改善した(推定不可能 vs. 11.1ヶ月; HR, 0.47; $p < 0.0001$) [1]。PFSは、独立審査委員会も優れていると推定した。(IRC; 25.7 vs. 10.4ヶ月)さらに、被験群には、延長したDOR(推定不可能vs. 11.1ヶ月; HR, 0.36)および改善した安全性プロファイルが認められた。

2018年ASCO学会で発表されたALEX試験の有効性と安全性に関する最新解析では、評価されたPFS (34.8 vs. 10.9ヶ月; HR, 0.43) [2]に関して、アレクチニブのクリゾチニブに対する優位性が確認された。PFSベネフィットは、ベースラインのCNS転移の存在に関係なく発生した。PFS中央値は、脳病変の患者では27.7 vs 7.4ヶ月 (HR, 0.35)であり、脳病変を有しない患者では34.8 vs. 14.7ヶ月 (HR, 0.47)であっ

た。両群では類似したORRにもかかわらず、(82.9 % vs 75.5 %)CNS転移の有無にかかわらず、アレクチニブで治療した患者は、より長い持続時間およびより大きな奏効の深さを示した。総体的に、奏効は、アレクチニブおよびクリゾチニブでそれぞれ33.1ヶ月 vs 11.1ヶ月持続した。ITT集団では、アレクチニブおよびクリゾチニブ43.7 % vs 25.4 %でそれぞれ治療した奏効者が、75 %以上の腫瘍縮小を示した (表 1)。CNS病変の有無関係なしに実験群の患者は顕著な腫瘍縮小を経験した。

アレクチニブは、より長い治療期間にもかかわらず、クリゾチニブと比較して一貫して良好な忍容性を示した。OSデータはまだ未完成です。これらのデータは、アレクチニブ投与をALK陽性非小細胞肺癌を有する患者の標準ファーストライン治療と裏付ける。

ALTA試験: プリガチニブ最新情報

一方、第二世代の薬剤はあれども、がんの耐性と進行の出現は続くのでさらなる薬剤の開発を必要とする。現在進行中の無作為化第II相 ALTA試験では、過去にクリゾチニブを投与されたものの病勢進行した進行性ALK陽性非小細胞肺癌患者222人を対象に、次世代ALK阻害剤プリガチニブを投与している。患者は、プリガチニブ90mg QDの投与(A群)またはプリガチニブ90mg投与の後に180mgのQD(B群)を投与される。2018年ASCO学会で発表されたALTA試験の最新データおよ

表1
ALEX試験: 奏効者の腫瘍縮小 (ITTおよびCNSサブグループ)

奏効者, n (%)	アレクチニブ (n = 126)	クリゾチニブ (n = 114)
50%以上腫瘍縮小	114(90.5)	73(64.0)
75 %以上腫瘍縮小	55(43.7)	29(25.4)
ベースライン時に測定可能および/または測定不可能なCNS病変を有する奏効者	アレクチニブ (n = 52)	クリゾチニブ (n = 38)
50%以上腫瘍縮小	45(86.5)	20(52.6)
75 %以上腫瘍縮小	18(34.6)	10(26.3)
ベースライン時にCNS病変のない奏効者	アレクチニブ (n = 74)	クリゾチニブ (n = 76)
50%以上腫瘍縮小	69(93.2)	53(69.7)
75 %以上腫瘍縮小	37(50.0)	19(25.0)

び探索的解析は、この治療の継続的有効性を強調した[3]。

試験担当医が主要エンドポイントとして、A群46 %およびB群56 %であった。病勢コントロール率は、それぞれA群81 %およびB群86 %であった。ベースラインCNS標的病変が1以上の患者では、ORRがA群43 %およびB群61 %であった。IRCによるPFSはA群9.2ヶ月およびB群16.7ヶ月であった。1年時点で、A群45 %およびB群61 %は進行がなく、生存していた。OS解析では、A群29.5ヶ月およびB群34.1ヶ月の中間結果が得られた。2年OSはA群55 %とB群66 %であった。

この治療は、CNSおよび非CNSの両方の標的病変において類似した奏効の深さを示した。測定可能なベースラインで脳転移を有する患者では、IRCあたりそれぞれ53%と67%の頭蓋内奏

効率が確認され、頭蓋内病勢コントロール率は85 %および83 %であった。頭蓋内奏効率はそれぞれ9.4ヶ月および16.6ヶ月持続した。ベースラインで脳転移を有する患者では、頭蓋内PFSは12.8ヶ月および18.4ヶ月であった。

B群の16.7か月のPFS中央値は、プリガチニブの第I/II相試験において、同じレジメンを受けた過去にクリゾチニブ治療を受けたALK陽性非小細胞肺癌患者で見られる16.3ヶ月のPFSに非常に匹敵することに留意したい[4]。クロスライアルの比較は患者の特性と評価方法の違いによって制限されるが、現在まで報告されている次世代ALK阻害剤のクリゾチニブに続く薬剤として、最長のPFS中央値をもつ。ALK阻害剤未治療進行ALK陽性非小細胞肺癌患者に投与したクリゾチニブと比較したプリガチニブ180mg(リード

表2
ALK TKI1剤以上の前治療歴があるALK陽性患者におけるロルラチニブの有効性

	クリゾチニブの治療歴 ±化学療法	クリゾチニブ以外の治療歴 ALK-TKI±化学療法	ALK TKI 2剤以上の治療歴 ±化学療法
総体			
N	59	28	111
全奏効率, %	72.9	42.9	39.6
腫瘍奏効時間、月	1.4	1.4	1.4
奏効期間、月	未達	5.6	9.9
無増悪生存期間、月	11.1	5.5	6.9
頭蓋内			
N	37	13	81
頭蓋内全奏効率, %	70.3	46.2	48.1
頭蓋内腫瘍奏効時間、月	1.4	1.4	1.4
頭蓋内奏効期間、月	未到達	未到達	14.5

イン期間と共に)を評価している無作為化第III相ALTA-1L試験は、すでに終了している。

ロルラチニブ:第II相深く耐性のある治療効果

現在進行中の多施設非盲検単施設第I/II相試験では、*ALK*または*ROS1*陽性転移性非小細胞肺癌患者を対象に第3世代*ALK*および*ROS1* TKIロルラチニブを投与している。ロルラチニブはCNS活性である。第1世代および第2世代TKI治療中に生じる最もよく知られている*ALK*耐性変異に対して広範囲の効力を示す。この試験では、ベースライン時の未治療の無症候性または治療済CNS転移が認められている。第I相では、ロルラチニブは、*ALK*陽性疾患を有する患者の間で臨床的に有意で持

続性のある奏効(ORR, 46 %; DOR, 12.4ヶ月)を示したが、その多くは以前の*ALK* TKI療法のおとにCNS病変および病勢進行を経験していた。[5]

Besseらは、*ALK* TKI 1剤以上による治療歴がある*ALK*陽性非小細胞肺癌患者(n = 198)を対象にロルラチニブを検討した第II相部分において最新の有効性の結果を報告した[6]。患者198人のうち、131人(66%)がCNSを発生した。治療を受けた第II相患者、すなわち、*ALK*陽性と*ROS1*陽性の両方の疾患を有する過去に治療を受けたことがある患者と未治療の患者を含めた患者(n = 275)についての安全性データを提示した。

ロルラチニブは、クリゾチニブ、第2世代*ALK* TKIの1剤または*ALK* TKIを最大3剤までの治療歴がある患者を含む、過去に治療を受けたことがある患

者に臨床的に有意な効果をもたらした(表 2)。迅速で、深く、持続性のある全身および頭蓋内奏効が観察された。解析は、45人の患者が1以上の検出可能な*ALK* 転移性キナーゼドメインを有することを示した。ロルラチニブは、*G1202R/del* 変異を含むさまざまな*ALK* 転移性耐性キナーゼドメイン変異にとって抗腫瘍活性が最も頻繁に出ると示した。奏効はまた、検出可能な*ALK* キナーゼドメイン変異のない患者にも認められた。治療は全般的に忍容性があり、毒性による治療の完全中止率は低い。AEは用量変更および/または支持療法によって管理可能であった。■

参考文献

- 1 Peters S et al., Alectinib versus crizotinib in untreated *ALK*-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 829-838
- 2 Camidge DR et al., Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced *ALK*+ NSCLC. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9043)
- 3 Huber RM et al., Brigatinib in crizotinib-refractory *ALK*+ non-small cell lung cancer: efficacy up-

- dates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline brain lesion status. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9061)
- 4 Bazhenova L et al., Brigatinib in anaplastic lymphoma kinase (*ALK*)-positive non-small cell lung cancer: long-term efficacy and safety results from a phase 1/2 trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_5): v460-v496
- 5 Shaw AT et al., Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with *ALK* or *ROS1* rearrangement: an inter-

- national, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1590-1599
- 6 Besse B et al., Lorlatinib in patients with previously treated *ALK*+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updates efficacy and safety. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9032)

小細胞がんの治療に関する最新ベンチマーク

KEYNOTE-158

進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)は一次治療によく反応するが、早期再発も多く起こり、予後は不良である。今日まで、バイオマーカー駆動療法は確立されていない。

SCLCの病態生理学における免疫システムの関与およびこの疾患の高い変異負荷に基づいて、免疫療法は、新規治療としての可能性を秘めている[1-3]。高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)を有するがんを含む10タイプの腫瘍で実施された第II相バスケット試験KEYNOTE-158は、バイオマーカーの状態にかかわらず進展型小細胞肺癌における抗PD1抗体ペムブロリズマブを評価した[4]。標準療法の進

行または不耐容を経験した切除不能および/または転移性SCLCを有する前治療歴がある患者は、ペムブロリズマブ200mg Q3W投与を2年間または進行するまでの期間受けた。主要評価項目をORRとする。107人の患者のうち、16人(15%)は安定した脳転移を有していた。コホートには、カルチノイドを有する患者1人および神経内分泌腫瘍を有する患者7人が含まれていた。

集団の3分の1は過去に2種の治療を受けており、23%が3種以上の治療を受けていた。ベースラインでは、腫瘍の39%および47%がそれぞれPD-L1陽性およびPD-L1陰性であり、14%は評価できなかった。さらに、バイオマーカー解析では、91%に非MSI-H状態

(すなわち、マイクロサテライト安定性およびマイクロサテライト不安定性)をもたらし、9%は評価できなかった。

PD-L1陽性群の優れた結果

総体的に、奏効は18.7%に認められ、病勢コントロール率は30%であった。PD-L1陽性腫瘍の患者は35.7%であったが、PD-L1陰性群では6.0%に過ぎなかった。病勢コントロール率はそれぞれ43%と20%であった。これらの知見が、過去に治療を受けた進展型PD-L1発現腫瘍を有する患者を対象に、ペムブロリズマブを評価した第IB相KEYNOTE-028試験のSCLCコホートと一致することを指摘した[5]。重要なことに、奏効は持続性が証明された。平

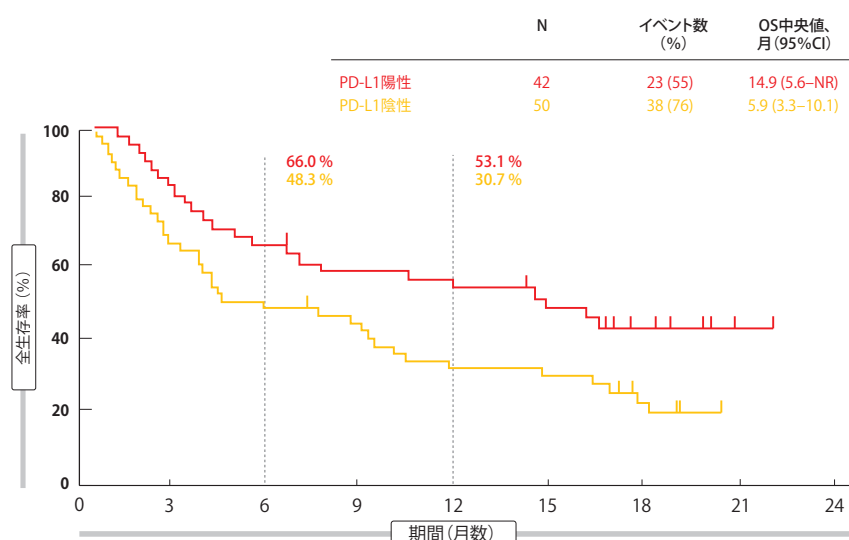


図1: ペンブロリズマブで治療したPD-L1陽性患者群の全生存率の結果

均期間は、解析期間の時点では未到達であり、12人の患者(73%)が1年以上奏効した。PD-L1陽性患者およびPD-L1陰性患者のPFS中央値はそれぞれ2.1ヶ月および1.9ヶ月であった。それぞれのOS結果は、14.9ヶ月および5.9ヶ月であった(図1)。12ヶ月では、それぞれ53.1%および30.7%の患者が生存していた。

安全性プロファイルは、他の腫瘍タイプにおいてペムブロリズマブ単独療法のものとは一致した。新たに診断されたED-SCLC患者対象の進行中の第III相KEYNOTE-604試験において、ペムブロリズマブ+標準化学療法(すなわち、エトポシド/プラチナ)が評価されている。

デュルバルマブ単独およびトレメリムマブと併用

SCLC対象に検討された別のチェックポイント阻害剤として、抗PD-L1抗体デュルバルマブが挙げられる。この薬剤は、単剤としても、抗CTLA-4抗体トレメリムマブとの併用でも両方で効果を示した。多施設非盲検ED-SCLC拡大コホート1108試験の単独療法試験で、最大12ヶ月間デュルバルマブ10mg/kg Q2Wを投与した特定の患者において持続性のある臨床効果を示した[6]。患者21人中2人(ORR, 9.5%)のみが奏効したが、それぞれ14.6ヶ月および29.5ヶ月以上続いた。2人目の患者はプラチナ製剤不応性であり、過去に3種類

の治療を受けていた。PFSおよびOS中央値はそれぞれ1.5ヶ月および4.8ヶ月であった。12ヶ月間のOS率は27.6%に達した。デュルバルマブは良好な忍容性を示し、グレード3/4のAEは観察されなかった。

用量調整/拡大試験であった多施設非盲検併用試験第I相では、選ばれた進行固形腫瘍を有する過去に治療歴がある患者を対象に、デュルバルマブ20mg/kg Q4Wおよびトレメリムマブ1mg/kg Q4Wを4回投与した。併用後、患者はデュルバルマブ10mg/kg Q2Wの投与を12ヶ月間受けた。Choらは2018年ASCO学会で、ED-SCLC用量拡大コホート(n=30)における臨床効果および安全性の最初の報告を発表した[7]。

非小細胞肺癌の結果[8]と一致して、デュルバルマブとトレメリムマブは有望な効果を示した。確認されたORR

は、完全奏効2人と部分奏効2人を含む13.3%であった。プラチナ製剤抵抗性/プラチナ製剤不応性の患者3人が治療に奏効した。奏効は早期に起こり、持続性があった(DOR中間値, 18.9ヶ月)。6ヶ月PFSは16.3%であり、12ヶ月OSは41.7%であった。治療関連AEによる中止または死亡はなかった。グレード3/4の治療関連AEは23.3%であった。単独療法データとともに、ED-SCLC患者におけるデュルバルマブの活性を示すと結論付けた。現在進行中の試験には、プラチナ不応性患者対象のデュルバルマブ+トレメリムマブ投与をしている第II相オープンラベルBALTIC試験とトレメリムマブ+プラチナベースの化学療法単独vs化学療法の有無にかかわらずデュルバルマブをファーストライン治療として投与する第III相CASPIAN試験がある。

二次治療ルルビネクテジン単独療法の魅力的な効果

ルルビネクテジンは、転移を遮断し、DNA二本鎖切断を誘導してアポトーシスを引き起こす新しい抗がん剤だ。Trigoらは、いくつかの進行固形腫瘍において、61名のSCLC患者を対象に、ルルビネクテジン3.2mg/m² Q3Wの有効性と安全性を評価する多施設第2相バスケット試験を行い、結果を提示した[9]。SCLC群は、1度の過去化学療法治療歴をもっていた。脳転移は認められなかった。この解析のために、集団を化学療法フリー間隔(CTFI)に従い分割した。34人および27人の患者は、CTFIがそれぞれ90日以上および90日未満であった。

表
化学療法フリー期間にてルルビネクテジンで得られたアウトカム

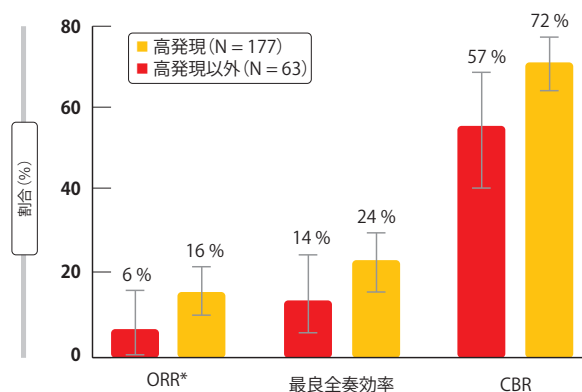
奏効	CTFI < 90 日 (n = 27)	CTFI ≥ 90 日 (n = 34)	合計(n = 61)
ORR (95%CI)	33.3 (16.5-54)	44.1 (27.2-62.1)	39.3 (27.1-52.7)
臨床効果(95% CI; %)	44.4 (25.5-64.7)	55.9 (37.9-72.8)	50.8 (37.7-63.9)
DCR (95%CI%)	63 (42.4-80.6)	82.4 (65.5-93.2)	73.8 (60.9-84.2)
DCR (95%CI%)	4.1 (1.3-5.1)	6.2 (5.3-NR)	6.2 (3.0-8.8)
PFS (95%CI%)	3.4 (1.2-5.7)	4.2 (2.6-7.4)	4.1 (2.6-5.7)
OS (95%CI%)	8.1 (4.4-14.0)	15.8 (9.6-17.6)	11.8 (9.6-15.9)
CTFI化学療法フリー期間、ORR全奏効率、DCR病勢コントロール率、DOR奏効期間、PFS無増悪生存期間、OS全生存率、NR未達			

長期CTFIを有する群は、ORR、臨床的有益性、病勢コントロール率、DOR、PFS、およびOSに関してより良好な傾向が示された(表)。6カ月の時点で、全集団の36.3%の患者が生存しており、進行がなかった。割合はそれぞれ42.8%と28.1%であり、CTFIがそれぞれ90日以上、90日未満であった。同様に、12ヶ月OSは59.1%と22.9%であった。この集団で観察された安全性プロファイルは、予期せぬ毒性または薬剤関連死亡なしに許容され、忍容性が良好であった。試験担当医によると、これらの結果は、再発SCLC患者のための代替療法として、ルルビネクテジン単剤投与が考えられることを示唆している。

三次治療Rova-T

神経内分泌腫瘍における革新的標的として、非定型阻害性ノッチリガンドデルタライクプロテイン3(DLL3)がある。これは、がん幹細胞および腫瘍細胞の両方で発現するものだが、正常な成体組織では発現しない。SCLC患者の85%以上がDLL3を発現するが、標準治療の予後アウトカムはない。Rovalpitumab tesirine (Rova-TTM)は、抗体薬物複合体であり、DLL3を分子標的治療するために開発された。第I相試験によると、56人の再発性SCLC患者のORRは16%だった。ここでは、DLL3発現が最も高い患者の31%に奏効がみられ、OS中央値は5.8ヶ月であった[10]。

第II相単群TRINITY試験では、少なくとも1回プラチナベースのレジメンを含む2回以上過去に治療を受けたDLL3発現を有している再発難治性SCLC患者339人を対象に、Rova-T 0.3mg/kg(2回投与、6週間間隔)を投与した[11]。進行中再治療が可能であった。TRINITY試験に参加している患者の70%は、DLL3高発現、すなわち腫瘍内の細胞の75%以上がDLL3を発現していると定義された。安定したCNS転移が認められた。339人の登録患者のうち、23%がファーストライン治療の際のプラチナ療法に抵抗性または不応性を経験した。77%が過去2度治療を受けていた。脳転移は40%にみられ、25%には胸水の病歴があった。



ORR、全奏効率; CBR、臨床ベネフィット率

図2: DLL3高発現および高発現以外の患者のORR、最良全奏効率および臨床ベネフィット率

臨床的効果70%以上

主要評価項目をORRとする。試験担当医によると、ORRはコホート全体で18.0%、DLL3高発現サブグループで19.7%だった。これらの結果は、IRCあたり12.4%と14.3%だった。OS中央値は群全体とDLL3高発現の患者でそれぞれ5.6ヶ月と5.7ヶ月であった。奏効率は、三次治療や四次治療でより高いようであった(試験担当医によると三次治療と四次治療ではそれぞれ29%および23%)。重要なことに、試験担当医とIRCによると、三次治療と四次治療では、臨床的有效率(完全奏効と部分奏効+疾患安定)は70%以上だった。奏効は、DLL3高発現になるほど高まるようであった。DLL3陽性だが高発現ではない患者とは対照的に、DLL3高発現の患者では、ORR、全奏効率および臨床有効率の改善がみられた(図2)。奏効の約40%が治療開始10週間後にみられた。IRCによるDORは、三次治療と四次治療でそれぞれ4.1ヶ月および2.8ヶ月であった。DLL3高発現患者のIRCで評価されたPFSおよびOSは、すべての治療段階において、それぞれ3.8ヶ月および5.7ヶ月であった。

治療関連の重篤なAEは30%で発生し、グレード3以上のAEは40%で生じた。全身性浮腫、肺炎、腹水、薬剤誘発性肝障害、胸水、気胸、呼吸不全、および敗血症のために、試験中10人に致死性AE(3%)が発生した。治療中止につながったAEは5%であった。最も

多かったAEは、光線過敏性(35%)、胸水(28%)、疲労(28%)、末梢浮腫(26%)、血小板減少症(22%)だった。治療前に既に滲出液を発症していた患者では、高度の漿膜滲出液のリスクが増加するようであった。

試験担当医は、Rova-Tが二次治療に留まらずSCLCに有効な薬剤であると結論づけたが、現在治療法は承認されていない。Rova-Tは、MERUおよびTAHOE第III相試験で評価されており、これらの試験では、この薬剤を第一線での維持管理およびセカンドライン治療としてそれぞれ評価している。化学療法、ニボルマブ、およびニボルマブ/イピリマブと併用したRova-Tの効果を見る複数の第I相試験も現在進行中である。

SCLC形質転換後に何が起こるか?

TKI治療に対する耐性から、EGFR遺伝子変異腺がんの3-10%がSCLCを含む高悪性度神経内分泌がんに変わる[12]。EGFR遺伝子変異を有するノボSCLCの症例が報告されている[13]。SCLCで形質転換されたEGFR陽性肺がんの特徴および臨床経過は大部分が未知であったため、Marcoux et alは、EGFR遺伝子変異SCLCを有する67人の患者をレトロスペクティブレビューをした[14]。転移性がんの初期診断では、58人(87%)が非小細胞肺がん患者と一致した病理を有し、9人(13%)はSCLCエビデンスを有していた。5人が純粋なSCLC組織型であり、4人は

SCLC成分を含む混合組織型であった。患者は、形質転換前に、2度の全身治療を受けた。形質転換の時点で、93%がEGFR TKIで治療された。転移性非小細胞肺癌患者の初期診断とSCLC初期エビデンスの中央値は17.8ヶ月であった。

遺伝子型を調べた全患者は、形質転換時に最初のEGFR遺伝子変異を維持した。過去にT790M陽性であった患

者の大多数(79%)は、形質転換時にT790Mが検出されなくなった。次に多く観察された遺伝子変異は、TP53, RB1そしてPIK3CA変異だった。遠隔転移した肺がんの診断時からのOS中央値(31.5ヶ月)は、SCLCに決して変換されないEGFR遺伝子変異を有する患者の期待されるOSと類似していた。また、SCLCのEGFR遺伝子変異が最初に確認された時点からのOSの中央値

(10.9ヶ月)はデノボSCLCのデータとも同等であったプラチン+エトポシドおよびタキサンに反応した患者は多かったが、一時的であった。重要な点として、この解析では、チェックポイントイン阻害剤療法に対する奏効は示されなかった。これらのEGFR遺伝子変異腫瘍の最適診断および治療アプローチをより明確にするために、さらなる研究が必要であるとまとめた。 ■

参照

1 George J et al., Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015; 524(7563): 47-53

2 Maddison P et al., Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999; 353(9147): 117-118

3 Peifer M et al., Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 1104-1110

4 Chung HC et al., Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer: KEYNOTE-158. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 8506)

5 Ott PA et al., Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase 1b KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017; 35(34): 3823-3829

6 Goldman JW et al., Safety and antitumor activity of durvalumab monotherapy in patients with pretreated extensive disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 8518)

7 Cho D et al., Safety and clinical activity of durvalumab in combination with tremelimumab in extensive disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 8517)

8 Antonia S et al., Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 299-308

9 Trigo JM et al., Efficacy and safety of lurbinectedin (PM1183, Zepsyre®) in small cell lung cancer (SCLC): results from a phase 2 study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 8570)

10 Rudin CM et al., Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in re-

current small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 42-51

11 Carbone DP et al., Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine (Rova-TM) in patients with DLL3-expressing, ≥ 3rd line small cell lung cancer: results from the phase 2 TRINITY study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 8507)

12 Sequist LV et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(75): 75ra26

13 Okamoto I et al., EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(6): 1028-1029

14 Marcoux N et al., Outcomes of EGFR-mutant lung adenocarcinomas that transform to small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 8573)

非浸潤がん検出を可能にする血漿セルフリーDNAの包括的なシーケンシング

肺がんの早期発見は、未だ医学において解決されていない。低線量コンピュータ断層撮影法(LDCT)は、高リスクを抱えている個人の肺がん死亡率を改善すると示されているが[1]、臨床的採用率は1.9%と低いまま[2,3]。ASCO学会で発表された循環無細胞ゲノムアトラス(CCGA)研究の初期報告によると、無細胞DNA(cfDNA)試験はスクリーニングツールとしてLDCTを代替する可能性がある[4]。

CCGAは早期がん検出のために設計されたプロスペクティブ縦断コホート研究である。約15,000人が参加し、70%ががんを伴い、30%はがんを伴わない。がんを伴わない参加者において、良性の併存疾患は除外しないことでリアルワールド集団を実現する。がん患者とは悪性腫瘍と診断された患者である。がんを有さない参加者およびがんを有す参加者は、地理的分布に起因する変動性を解析前に制御するた

めに同じ施設から登録している。全参加者から血液サンプルと臨床データが収集される。組織サンプルはがん患者から得られる。

がん特異的cfDNAシグナルの特徴が明らかに

幅広いアプローチのためのゲノムベースのスクリーニング試験担当医らは、cfDNAおよび白血球(WBC)の標的化および全ゲノムシーケンシング、cfDNAの標的化および全ゲノムバイサルファイトシーケンシング、ならびに無細胞RNAの全トランスクリプトームシーケンシングを含む血液サンプルの広範なシーケンシングを適用する。これによって、体細胞変異やエピジェネティックな変化などcfDNAに表れる主な特徴が全部わかる。WBC変異型の補正が行われる。全ゲノムシーケンシングを腫瘍組織にて行う。5年間の

経過観察期間中、がん患者は治療、再発および死亡率に関して経過観察を受ける。がんを有さない群では、がん診断、ならびに治療および死亡率が評価される。

12,000人以上が現在まで米国とカナダの142の医療施設で登録している。ASCO学会では、2,800人の事前に指定された症例対照サブスタディで得られた結果が提示された。この集団を、トレーニングセット(n=1,406; 肺がん患者118人)とインデペンデントテストセット(n=834; 肺がん患者46人)に分け、知見を検証した。実際に、血漿cfDNAの包括的なシーケンシングは、非侵襲性癌検出を可能にする、ゲノム特徴のスペクトル全体にわたって高品質のデータを生成することが示された。使用されたアッセイで、ステージ、組織学および集団にわたって肺がんを検出した。重要なことは、WBC変異およびコピー数変異は、潜在的な偽陽性

の主要な原因であることを証明し、高い特異性を達成することである。これらの初期の結果は、cfDNAベースのシー

クエンシングを使用して、高い特異性を有する早期がん検出試験を開発する必要性を支持する。大規模臨床試験

におけるさらなるアッセイおよび臨床開発は現在進行中である。■

参考文献

1 National Lung Screening Trial Research Team, Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409

2 Pham D et al., Lung cancer screening rates: Data from the lung cancer screening registry. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 6504)
3 Jemal A, Fedewa SA, Lung cancer screening with low-dose computed tomography in the United States-2010 to 2015. *JAMA Oncol* 2017;

3(9): 1278-1281
4 Oxnard GR et al., Genome-wide sequencing for early stage lung cancer detection from plasma cell-free DNA (cfDNA): the Circulating Cell-free Genome Atlas (CCGA) Study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA8501)

若年性肺がん患者における体細胞ゲノムの変異

若年成人の肺がんは比較的まれであるが、異なる生物学を持つ独特のサブグループであると考えられている[1]。40歳以下の患者では、肺がんの発生率は4%であり[2]、45歳以下の患者では5.3%である[3]。特徴としては、女性は男性よりも影響を受けやすく、腺がんが蔓延し、疾病ステージは診断時には既に進行していることが多い。もちろん、これらの患者は通常、積極的な治療を受ける。

若年性肺がん患者の最近の研究によれば、この集団では、*EGFR*および*ALK*変異などの治療可能な遺伝子標的が他の患者よりも多くみられる[2]。*HER2*および*ROS1*変異に関してもその傾向があった。Hsuらは、*EGFR*遺伝子変異の有無にかかわらず若年性肺がん患者の生存率に有意差は認められなかったと示した[4]。しかしながら、より広範なゲノム上の様々な特徴および関連する発がん経路は、まだ完全には理解されていない。

TCGA重複遺伝子

このため、Wuらは、45歳以下(中央値40歳、31-45歳まで)の27人の中国人非小細胞肺がん患者を対象に、正常な血液DNAとホルマリン固定パラフィン包埋ゲノムDNAを基に全エクソームシーケンスを行った[5]。18人が腺がんの患者で、21人は女性だった。全員、喫煙

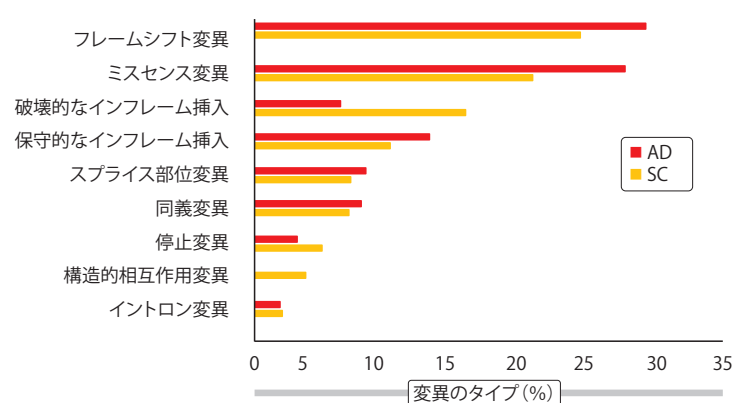


図: 腺がん (AD) または扁平上皮がん (SC) の若年性肺がん患者にみられる遺伝子変異のタイプ

したことがないか、試験参加のときには喫煙していなかった。試験担当医らは、腺がん (AD) では体細胞変異体288個を、扁平上皮がん (SC) では体細胞変異151個を同定した。ゲノム変異のうち、ADおよびSCの両方でフレームシフト変異およびミスセンス変異が優勢であった(図)。両方の組織型において、挿入または欠損多型 (インデル) が約60%、SNPは約40%で存在した。両コホートにおける変異遺伝子の大部分は、若年非小細胞肺がん で得られた変異遺伝子と重複した。各疾患サブタイプは、がんゲノムアトラス (TCGA) コホートと重複した (すなわち、94 AD変異遺伝

子のうち86 AD変異遺伝子および48 SC変異遺伝子のうち41 SC変異遺伝子)。

予測されたインパクトの高い変異のある遺伝子を経路解析のために選択し、組織学的に異なる候補経路を体系的に変化させた。例えば、ERK/MAPKシグナル伝達およびPTEN細胞周期停止は、ADでは変化したが、SCでは変化しなかった。逆に、SCの中では特にTrk/PI3Kシグナル伝達およびADPリボシル化/DNA修復にはこれが当てはまるが、ADでは当てはまらなかった。若年患者の変異遺伝子および経路を高年齢者のTCGAコホートと比較するために、さらにバイオインフォマティクス解析が進行中である。■

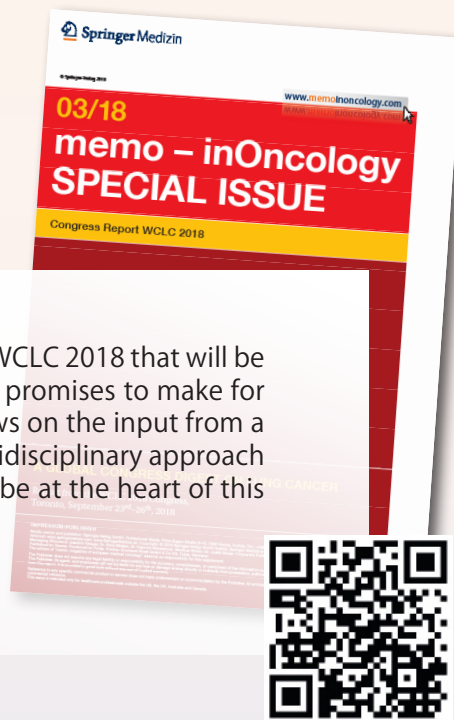
参考文献

1 Luo W et al., Characteristics of genomic alterations of lung adenocarcinoma in young never-smokers. *Int J Cancer* 2018 Apr 18. doi: 10.1002/ijc.31542. [Epub ahead of print]
2 Sacher AG et al., Association between younger age and targetable genomic alterations and pro-

gnosis in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2(3): 313-20
3 Zhang J et al., Multicenter analysis of lung cancer patients younger than 45 years in Shanghai. *Cancer* 2010; 116(15): 3656-3662
4 Hsu CL et al., Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer* 2012; 2012 Jun 13; 12: 241
5 Wu X et al., Whole exome sequencing (WES) to define the genomic landscape of young lung cancer patients (pts). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 12005)

Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the WCLC 2018 that will be held in Toronto, in September of this year. The report promises to make for stimulating reading, as the WCLC 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.



2018年度世界肺癌学会議 (WCLC) 年次会合

2018年9月23-26日カナダ、トロントにて

腫瘍学のトピックに関する詳しい専門家の情報について(www.springermedizin.at/memo_inoncology)

Boehringer Ingelheim主催教育ウェブサイト

MEMO特別号シリーズの最新号ならびにバックナンバーを掲載しています。さらに、このウェブページは、発行された各号を補完するために特別に選ばれた教材を豊富に提供することを目指しています。

