

03/17

メモーイン・オンコロジー 特別号

2017年ESMO学会報告書

世界肺癌学会のダイジェスト

2017年9月8日～12日、マドリード、2017年ESMO学会の報告書

著作権者情報/出版者

Medieninhaber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria 電話番号: 01/330 24 15-0, ファックス: 01/330 24 26-260, インターネット: www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. **Eigentümer und Copyright:** © 2017 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer ist Teil von Springer Nature.

Leitung Professional Media: Dr. Alois Sillaber. **Fachredaktion Medizin:** Dr. Judith Moser. **共同出版:** Elise Haidenthaler. **レイアウト:** Katharina Bruckner.

Erscheinungsort: Wien. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Fulda. **Druck:** Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany; Die Herausgeber der memo, magazine of european medical oncology, übernehmen keine Verantwortung für diese Beilage.

出版社は、ここに提供された情報の正確性、完全性、有用性、表現された意見についての法的な責任および義務を負いません。

出版社、その代理人、および従業員は、このレポートから入手した情報の所持、出版、使用、または信頼に直接的または間接的に生じた損失または損害については一切の責任を負いません。黙示的保証を明示せずに誠意を持って提供されます。

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

目次

- 3 序文
- 3 免疫療法: 進歩の最先端でもう一度
- 8 SCLCでの有望なアプローチとしての免疫刺激
- 9 早期NSCLCの切除後のCTベースの経過観察に関する無作為化所見
- 10 *EGFR*-変異肺癌: 新たなデータを考慮した主要な話題としての優先順位付け
- 12 インタビュー: 生存は複数次の治療の結果である
- 13 悪性中皮腫で前例のない転帰範囲への到達
- 15 形質転換に起因するSCLCの特性および転帰
- 16 *ALK*-陽性NSCLC: クリゾチニブおよびアレクチニブに関する最新情報
- 18 希少ドライバー変異: *BRAF*-および*HER2*-変異NSCLC



© kasto / stock.adobe.com

編集委員会:

Alex A. Adjei, MD, PhD, FACP, Roswell Park, Cancer Institute, New York, USA
 Maria Rosario Garcia Campelo, MD, Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña, Spain
 Federico Cappuzzo, MD, Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno, Italy
 Wolfgang Hilbe, MD, 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

本号の閲読委員会:

David R. Gandara, MD; Nicolas Girard, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Silvia Novello, MD, PhD; Michael Thomas, MD; Gérard Zalcman, MD.



序文

親愛なる皆さん、

2017年9月8日～12日にスペイン・マドリードで開催された今年のESMO学会で、治療法を変える可能性のある肺癌分野での注目に値するデータが発表された。臨床研究者は免疫治療薬の最適用量を決定する多数の条件と制限を休むことなく調査しているため、免疫治療薬アプローチが再び大きな話題となった。

本号のメモ イン・オンコロジーでは、PD-L1の発現に関わらずPD-L1阻害薬アテゾリズマブの活性を確認し、患者の血液中の腫瘍変異負荷量の評価が実現可能で、治療の利点と相関することを示したOAKとPOPLARの臨床試験の分析を詳しく説明する。PD-L1阻害薬デュルバルマブはステージIIIの肺癌患者でのPACIFIC試験で優れた結果を示し、したがって顕著な満たされていないニーズに対する回答を提供する。さらなる分析は高齢者でのPD-1阻害

薬ニボルマブの活性と、ニボルマブを用いた最適治療期間に関するものだった。

同様に、Toll様受容体9作動薬による免疫刺激は、進展型小細胞肺癌患者に有望なアプローチである。免疫治療薬の使用に適している別の兆候は悪性中皮腫だと思われる。この疾患は予後不良になることが知られている。2017年ESMO学会で発表されたいくつかの分析では、悪性胸膜中皮腫患者でのさまざまな免疫治療薬の臨床的に重要な利点を提言した。

標的療法の分野では、直接比較によって、確立した第一選択化合物を上回る強力な最近開発された薬剤の優位性を示したため、薬剤の優先順位付けに関する討論が勢いを増している。このことは、EGFR変異肺癌でのゲフィチニブとエルロチニブを凌ぐEGFRチロシンキナーゼ阻害剤オシメルチニブにとって真実であるほか、ALK陽性条件でのクリゾチニブと比較した時に無進行生存率と中枢神経系転帰の改善を生じさせるALK阻害剤にとっても真実である。最大の生存利益の達成に欠かせない、複数回の治療全体にわたる薬剤の最適な継承を決定する必要がある。



© 著者所有

最後になるが、*BRAF*などの希少ドライバー変異のある患者について調査中の標的アプローチに関して進展を見せた。併用で投与した場合、*BRAF*阻害剤ダブラフェニブとMEK阻害剤トラメチニブは*BRAF*陽性肺癌患者での第一選択戦略として相当な抗腫瘍活性を示した。

David R. Gandara, MD

医学部教授

UC デイビス・コンプリヘンシブ・キャンサー・センター

米国カリフォルニア州サクラメント

免疫療法: 進歩の最先端でもう一度

PACIFIC: ステージIII NSCLCでのデュルバルマブ

非小細胞肺癌(NSCLC)患者の約1/3がステージIIIの局所進行疾患を示している。良好な一般状態であって、切除不可能な腫瘍のあるそれらの患者の場合、標準治療はプラチナベース二剤化学療法と併用放射線療法である。数年間にわたってこの条件では大きな進展が生じなかったため、生存率を引き上げる新規治療方法に対する顕

著なニーズが満たされていない。転移性疾患でのチェックポイント阻害剤の有効性に関して、ステージIIIの局所進行、切除不可能NSCLC患者の免疫チェックポイント阻害を評価するため、最初の無作為化フェーズIII試験として国際二重盲検PACIFIC試験が開始された。

PACIFICでは、少なくとも2サイクルのプラチナベース併用化学放射線療法後に進行しなかった患者でPD-L1阻害剤デュルバルマブを評価した。こ

れらの患者を、最長12ヶ月間、2週間ごとにデュルバルマブを10mg/kg投与する群(n=476)またはプラセボ群(n=237)のいずれかに無作為に割り付けた。これは、PD-L1発現状態に関する制限なしに全患者集団であった。各治療群の患者の半数が扁平上皮と非扁平上皮組織構造をそれぞれ有した。化学放射線療法の終了時に、大多数は部分奏効(PR)または安定(SD)を得た。RECISTガイドライン1.1版に従った独立第三者評価機関(BICR)によ

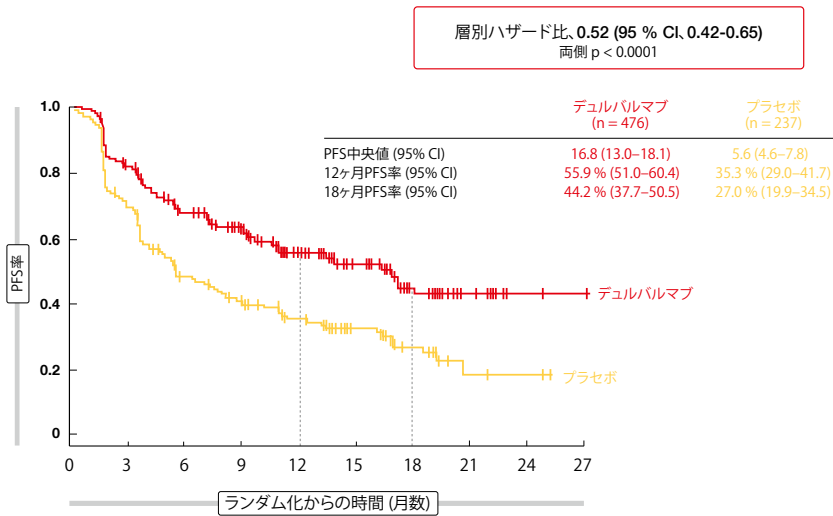


図1: PACIFIC臨床試験でのデュルバルマブ対プラセボによる無増悪生存率

無増悪生存期間(PFS)と全生存期間(OS)が複数の主要評価項目を構成した。

11ヶ月以上のPFS差

14.5ヶ月間の追跡期間中央値の後に、2017年ESMO学会で発表されたPFSに関して計画された中間解析の結果から、デュルバルマブはステージIII条件での有望な治療選択肢であることが示された [1]。プラセボと比較すると、デュルバルマブは11ヶ月以上の中央値の改善で、統計的に有意で、揺るぎないPFSの利益を示した(16.8ヶ月対5.6ヶ月; HR, 0.52; $p < 0.0001$; 図1)。治療開始後2ヶ月目の間に、PFS曲線は離れ始めた。すべての予め規定した集団が、組織構造、化学放射線療法に対する最良効果、PD-L1発現状態などの特徴に関わらず、同程度でデュルバルマブ治療から恩恵を受けた。

同様に、デュルバルマブ治療群で臨床的に意義のある程度に客観的奏効率(ORR)が改善された(28.4%対16.0%; $p < 0.001$)。このことは、奏効期間にも当てはまる(未達成に対して13.8ヶ月; HR, 0.43)。その結果、脳転移を含むあらゆる部位での新たな病変はプラセボ群よりも試験群で少ない頻度で発症した(20.4%対32.1%)、そして、BICRによる遠隔転移または死亡までの時間は有意に延長された(23.2ヶ月対14.6ヶ月; HR, 0.52; $p < 0.0001$)。

デュルバルマブは、より進行した疾

患での以前の報告と一致する好ましい安全性プロファイルを示した。咳、肺臓炎、発熱、肺炎、発疹、および甲状腺機能低下が最も多い有害事象(AE)の1つに数えられる。化学放射線治療後には新たな安全性の兆候は表れなかった。肺臓炎/放射線肺臓炎に関して、デュルバルマブ群とプラセボ群の差は小さかった(すべてのグレード、33.9% vs. 24.8%)。AEによって治療を中止した患者の10%と比較して15%であった。全グレードの免疫関連AEが24.2%対8.1%で見られ、グレード3/4事象では低い割合であった(3.4%対2.6%)。目標死者数に達した後にOSの最終分析が行われるため、試験はOSに対してまだ盲検化されたままである。

PD-L1-陰性患者でのアテゾリズマブ活性の確認

無作為化OAK [2]およびPOPLAR [3]試験から、二次以降の抗-PD-L1抗体アテゾリズマブによる治療が、PD-L1発現または組織構造に関わらずドセタキセルに対してOSで臨床的に意義のある改善を生じさせることが分かった。OAKの一次解析によると、アテゾリズマブとドセタキセルのOSの中央値はそれぞれ13.8ヶ月と9.6ヶ月であった(HR, 0.73; $p = 0.0003$) [2]。OAK結果の目立つ特徴は、SP142分析によるとPD-L1状態が陰性の患者を含み、アテゾリズマブはPD-L1発現サブグループのすべてにわたってOSを改善したこ

とである。この群では、OSのHRは0.75で、結果として0.73の全体HRと類似していた。また、アテゾリズマブとドセタキセルによるOSの中央値はそれぞれ、12.6ヶ月対8.9ヶ月であった。

OAK試験のレトロスペクティブ予備解析によって、アテゾリズマブがPD-L1状態に関わらずすべての患者で生存率の利益をもたらすことを確認し、利用される分析に関わらず、PD-L1-陰性腫瘍のある患者でのOSの改善を実証した[4]。最後まで、治験責任医師は2種類のFDA承認PD-L1免疫組織化学(IHC)診断分析SP142および22C3を比較した。22C3分析を用いて、PD-L1発現に関してOAKに登録された患者400人の腫瘍を遡及的に分析した。これらの結果を、元のSP142分析の400の腫瘍に関して作製されたPD-L1スコアと比較した。

治験責任医師は、SP142 PD-L1-陰性患者の大半(77%)は22C3分析によるPD-L1-陰性でもあることを発見した。アテゾリズマブは、どちらかの分析によるとPD-L1-陰性腫瘍患者の生存率を有意に向上させた(HRs, SP142と22C3でそれぞれ、0.55と0.61)。腫瘍が両方の分析でPD-L1-陰性と定義された患者は、ドセタキセルと比較してアテゾリズマブによってOSが向上することが分かった(9.9ヶ月対7.7ヶ月; HR, 0.63; $p = 0.0347$)。このOSに関する恩恵は全般的なOAK試験結果と一致した。

腫瘍変異負荷量に関する新規の血液ベース分析

OAKとPOPLAR試験に基づく別の分析から、血液中で腫瘍変異負荷量(TMB)を測定でき(bTMB)、bTMBは免疫チェックポイント阻害剤治療によるPFSの改善に関連していることが実証された[5]。Gandara等はbTMBの測定のための新規の血液ベース分析を試験し、bTMBとアテゾリズマブの有効性の関連性を評価した。腫瘍組織で測定した時のTMBはNSCLCでのアテゾリズマブの有効性と相関関係を持つことが以前示されたが[6]、新たに診断されたNSCLC患者の約1/3での分子検査には組織が不十分なため、診断材料の代替供給源が求められる。

394の遺伝子に基づく次世代配列解析を用いて、bTMBに関してPOPLARとOAKからの血漿試料を遡及的に評価した。POPLARからの273試料中の211試料とOAKの797試料中583試料がバイオマーカーで評価可能で、試験のバイオマーカー評価可能集団(BEP)を構成した。循環無細胞DNAを抽出した。0.5%以上の対立遺伝子頻度の全塩基置換が計数される一方で、生殖細胞変異と予測ドライバー変異が取り除かれた。全体として、これらの結果がbTMBスコアを構成した。

いくつかのレベルのbTMBでのPOPLAR試験でPFSとOS両方の改良が観察されたが、bTMBが16レベル以上の時に分析結果が最も良好であった(PFSのHR, 0.57; OSのHR, 0.56)。これらのデータに基づき、OAK試験での確認分析には16レベル以上のbTMBが選択された。16以上のbTMB集団はBEPの27%の割合を占めた。

高いbTMBは大きなPFS利益を予測する

OAK試験では全般的なPFSの改善がなかった後、16以上のbTMBのサブグループはドセタキセルと比較してアテゾリズマブによってPFS利益を示した。しかし、予後効果は一切見られなかった。bTMB16以上のドセタキセル治療患者群はbTMB16未満の患者群と比較してPFSが改善しなかった。OSに関して、ドセタキセルよりもアテゾリズマブに有利に働く危険率はbTMBが16以上と16未満の群にわたって類似していた(それぞれ、0.64と0.65)。この結果は、特にドセタキセルコホートで進行後の後継治療の影響を反映するかもしれない。bTMBが16以上のサブグループのOS中央値は、アテゾリズマ

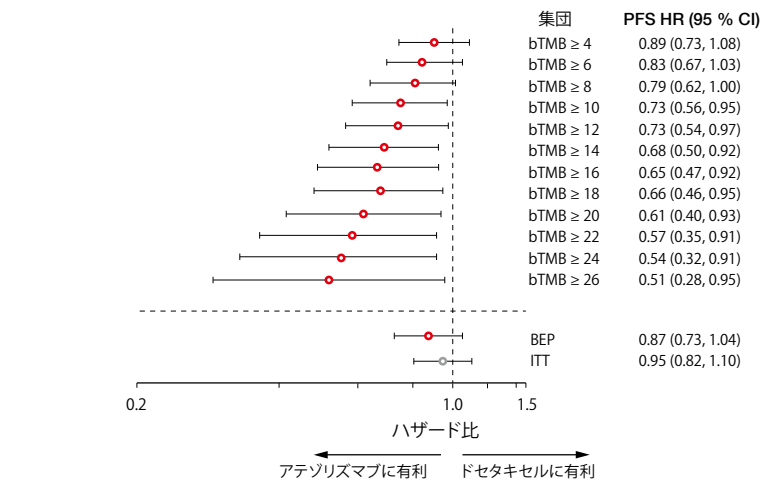


図2: OAKにおいてbTMBカットポイントを引き上げることに伴うアテゾリズマブのPFS利益の増加

ブとドセタキセルそれぞれで13.5対6.8であった。予備解析から、高いbTMBカットポイントによってPFS利益が線形に増加することが分かった(図2)。OSに関して、この効果は多少緩和された。基本特性とbTMBサブグループの間の相関関係の分析によれば、高いbTMBスコアは喫煙と関連していた。転移部位の最長寸法または数の合計で判断されるため、bTMBと臨床腫瘍体積の間にも相関関係が存在する可能性があった。

bTMBとの組織ベースTMB分析の比較によって、64%の陽性一致率(PPA)と88%の陰性一致率(NPA)となった(スピアマン相関係数、0.59)。比較的低いPPAは腫瘍内不均一性、さまざまな計算方法、さまざまな検体収集時間などの要因の影響を受けた可能性がある。同じ循環腫瘍DNAを使用した場合、PPAとNPAが改善され、bTMB16以上のカットポイントの使用を支持した。別の問題は、bTMB16以上とPD-L1発現の間の相関関係の可能性と関連していた。こ

こで、IHCで評価した場合に患者229人中の30人だけが16以上のbTMBと高いレベルのPD-L1発現の両方を示し、重複は有意ではなかった。

著者が要約した通り、bTMBは分子検査を実施するのに十分な組織が不足している患者の最大30%にとって特に有益であるかもしれない。bTMB分析を用いた第一選択条件での前向き試験が継続中である。

CheckMate 017と057の3年の経過観察

抗-PD-1抗体ニボルマブは、進行NSCLC患者と、CheckMate 017 [7]とCheckMate 057 [8]の国際無作為化非盲検フェーズIII臨床試験に基づいた化学療法中または後に疾患が進行した患者の治療用に多くの国で承認を受けている。CheckMate 017は扁平上皮組織構造を持つ患者でニボルマブを研究し、一方でCheckMate 057は非扁平上皮NSCLC患者を含めた。両方の臨床試験において、ドセタキセル群と比較してニボルマブ群で

	CheckMate 017		CheckMate 057	
	ニボルマブ (n = 135)	ドセタキセル (n = 137)	ニボルマブ (n = 292)	ドセタキセル (n = 290)
ORR, %	20	9	19	12
奏効期間の中央値, 月	25.2	8.4	18.3	5.6
奏効継続, n/N (%)	7/27 (26)	0/12 (0)	13/56 (23)	0/36 (0)

OSのプロファイル有意な改善と良好な安全性を示した。Felip等は少なくとも3年の経過観察に基づくCheckMate 017とCheckMate 057からの最新の有効性と安全性データを発表した[9]。

ニボルマブは、両方の臨床試験でOSとPFS曲線が水平状態で長期的な利益を実証し続けた。CheckMate 017の3年OS比率は、ニボルマブとドセタキセルを用いてそれぞれ16%対6%であった。CheckMate 057では、18%対9%であった。周知の通り、PD-L1発現はCheckMate 057に含まれた非扁平上皮群でOS利益を予測し、一方で扁平上皮組織構造を持つCheckMate 017集団ではこの効果はあまりはっきりとしなかった。3年PFS比率は、CheckMate 017では12%対計算不能で、CheckMate 057では10%対1%未満であった。

奏効した患者のうち、ニボルマブの治療を受けた患者はドセタキセル治療群よりも長い奏効期間中央値を経験した。ニボルマブが奏効したCheckMate 017とCheckMate 057の患者のそれぞれ26%と23%で腫瘍の奏効が継続中であった(表1)。2つの臨床試験のドセタキセル治療群では奏効の継続は見られなかった。長期経過観察から、ニボルマブの新たな安全性の兆候はないことが分かり、治療関連AEの比率は過去に見られたものと類似していた。

高齢者でのニボルマブに関するデータ

CheckMate 171の大規模継続中試験からの暫定的結果は、70歳以上の患者または2のECOG一般状態(PS)の患者を含む、事前に治療を受けた進行扁平上皮NSCLC患者での治療選択肢としてニボルマブを支持する[10]。大部分の肺癌患者は高齢時に診断され、そのため、高い頻度で併存疾患を示す。しかし、これらの患者での治療選択肢に関するデータは無作為化臨床試験では一般的に少なすぎるため、限定される。CheckMate 171の単一群フェーズII臨床試験は、70歳以上の患者(n = 279)とECOG PS 2の患者(n = 98)を含め、プラチナベース化学療法での進行後にニボルマブ単剤治療を受け

表2
全患者、70歳上の患者、ECOG一般状態2の患者でのニボルマブによって得られた全生存期間

	全患者 (n = 809)	70歳以上の患者 (n = 279)	ECOG PS 2の患者 (n = 98)
OS中央値、月数	9.9	11.2	5.4
3ヶ月目のOS比率、%	81	78	65
6ヶ月目のOS比率、%	67	66	46

た前治療歴の多い患者(n = 809)での安全性と生存転帰を調査している。

3ヶ月と6ヶ月時のOS予想中央値のほか、OS比率も全集団と70歳以上の患者で同等であることが分析から分かった(表2)。ECOG PS 2の患者はわずかに悪い結果を示した。第9週時のPR比率は、全集団、70歳以上の患者、ECOG PS 2の患者でそれぞれ、14%、14%、11%であった。ニボルマブの安全性プロファイルは、グレード3/4治療関連AE、全グレードAE、中止につながるAEの比率を含め、これら3集団にわたって同等であった。

どのくらいの期間、ニボルマブを投与する必要があるのか?

PD-(L)1阻害剤による治療の最適期間は重要な疑問として残っている。ニボルマブのデータの大多数が、疾患の進行または許容不可能な毒性までの治療に基づく一方で、CheckMate 003のフェーズI臨床試験からの所見は、約2年のニボルマブ単剤療法が、以前治療を受けたNSCLC患者の長期臨床的

利益にとって十分であることを示す[11]。CheckMate 153は、PD-(L)1阻害剤による治療期間を評価する最初の無作為化臨床試験であった[12]。この試験では、1年に限定されたニボルマブ治療に対してニボルマブの継続投与を比較した。少なくとも1回の事前全身治療を受けた扁平上皮または非扁平上皮組織構造の進行または転移NSCLC患者が適格とされた。0~2のECOG一般状態のほか、治療済み中枢神経系転移も認められた。これは前治療歴の多いコホートであり、各治療群の1/4が少なくとも3回の事前治療を受け、1/3が2回の治療を受けた。

患者の全員(n=220)が、1年間、標準用量のニボルマブ(隔週3mg/kg)による治療を受けた。その後、患者をニボルマブによる継続治療または進行時に再治療を受ける機会のある治療中止のいずれかに無作為に割り付けた。無作為化時に疾病のコントロールができた患者(すなわち、完全奏効[CR]、PR、SD)のみを有効性分析に含めた。このことは、継続治療群の76人

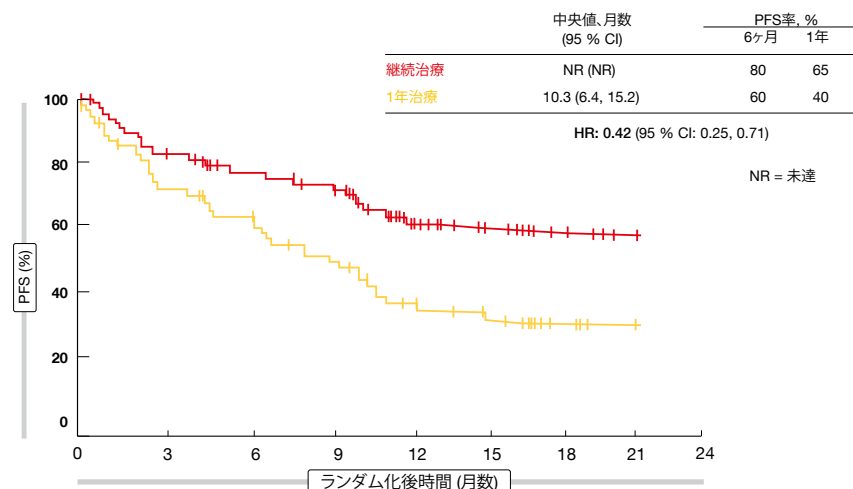


図3: ニボルマブ継続投与対1年後の投与中止:無増悪生存期間

の患者と治療中止群の87人の患者に当てはまる。

所見が継続治療を支持

この群のうち、患者は無作為化のPFSに関してニボルマブの継続治療から非常に有意に大きな利益を得た(未達成対10.3ヶ月; HR, 0.42; 図3)。1年時点でPFS比率は65%対40%であった。さらに、ニボルマブ継続治療では、無作為化時の奏効状態とは無関係に高い活性を示した。CRまたはPRの患者の場合、PFS中央値は未達成対10.6ヶ月(HR, 0.45)で、SDの患者の場合、未達成対9.6ヶ月(HR, 0.44)であった。多変量解析では、性別、組織構造、最良総合効果、PD-L1状態の調整後でもニボルマブ継続治療を支持した(HR, 0.43)。OSは、統計上有意な程度ではなかったが、ニボルマブの継続治療で長かった。

治療中止に割り付けられた患者のうち、43人がその後の疾患の進行を経験した。このうちの34人がニボルマブによる再治療を受けた。再治療期間の中央値は3.8カ月であった(範囲、0.1~17.5ヶ月)。一部の患者が治療利益を経験したが、大部分の患者は標的病変サイズの増加を示した。無作為化後の安全性に関して、1年の治療群と比較して継続治療群で治療関連(重度)AEの発生率が一般的に高くなっ

た。1年後にわずかな新規発症事象が生じた。臨床試験治療群のいずれでも治療関連死は報告されず、全コホートで新たな安全性の兆候は生じなかった。

KEYNOTE-021の最新結果

KEYNOTE-021試験のコホートGは、ペメトレキセド/カルボプラチン単独と比較して抗-PD-1抗体ペンブロリズマブとペメトレキセド/カルボプラチン化学療法の組み合わせを調査する非盲検無作為化フェーズII臨床試験であった。事前に治療を受けていない進行非扁平上皮NSCLC患者が登録された。10.6ヶ月の経過観察中央値後に行われた一次解析によると、ペンブロリズマブベースの併用はORR(55%対29%; $p=0.0016$)およびPFS(HR, 0.53; $p=0.010$)に関して有意な改善をもたらした[13]。その時点で、OSのHRは0.90であった。2017年ASCO学会で発表された最新分析で、ORRとPFSの利益が維持され、一方で死亡リスクが減少した(OSのHR, 0.69; $p=0.13$)ことが分かった[14]。一次と二次解析の両方によって、併用の管理可能な安全性プロファイルがもたらされた。

2017年ESMO学会では、Borghaei等が18.7ヶ月の経過観察中央値後の最新所見を発表した[15]。再び、ORRとPFSで有意な改善が維持され

た。ORRは56.7%対31.7%であった。予め規定した分析と比較すると、3つの追加の奏効が観察され、1つは試験治療群で、2つは対照群で観察された。各群で、1件のCRが生じた。いずれの群の奏効期間中央値も達成されなかった;患者の50%対40%は継続中の奏効を示した。ペンブロリズマブ治療群と化学療法単独の治療群のPFSはそれぞれ19.0ヶ月対8.9ヶ月であった(HR 0.54)。OSに関して、交差内外で抗-PD-(L)1治療を受けた対照群の患者のかなり大きな割合(治療意向集団の63%)にも関わらず、漸進的な利益が増加し続けた(HR, 0.59)。しかし、患者数が少なかったためOSの差は統計的に有意ではなかった。

同様に、前回の最新情報と比較して毒性の変化は限られていた。1件の追加AEが各治療群での治療中止につながった。毒性プロファイルは予想通りだった。免疫が原因の可能性のあるグレード5のAEは生じなかった。

急速進行の罹患率と影響

免疫療法との関連での急速進行性疾患(HPD)が、初期段階の臨床試験で免疫療法による治療を受けた131人の進行癌患者の9%で述べられた[16]。Lahmar等は、NSCLC患者89人の10%で腫瘍体積の50%を超える増加を報告した[17]。フランスの5施設で行わ

参考文献

1 Paz-Ares L et al., PACIFIC: a double-blind, placebo-controlled phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. ESMO 2017, abstract LBA1_PR
2 Rittmeyer A et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389(10066): 255-265
3 Fehrenbacher L et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10030): 1837-1846
4 Gadgeel S et al., Clinical efficacy of atezolizumab in PD-L1 selected subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L+ NSCLC: results from the randomised OAK trial. ESMO 2017, abstract 1296O
5 Gandara DR et al., Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: tumour mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). ESMO 2017, abstract 1295O
6 Kowanetz M et al., Tumor mutation burden (TMB) is associated with improved efficacy of

atezolizumab in 1L and 2L+ NSCLC patients. WCLC 2016, abstract OA20.01
7 Brahmer J et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123-135
8 Borghaei H et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639
9 Felip E et al., Three-year follow-up from CheckMate 017/057: nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2017, abstract 1301PD
10 Popat S et al., Nivolumab in previously treated patients with metastatic squamous NSCLC: results of a European, single-arm, phase 2 trial (CheckMate 171) including patients aged ≥ 70 years or with poor performance status. ESMO 2017, abstract 1303P
11 Brahmer J et al., AACR Annual Meeting 2017, abstract 8356
12 Spigel DR et al., CheckMate 153: randomised results of continuous vs. 1-year fixed-duration nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2016, abstract 1297O
13 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: 1497-1508
14 Papadimitrakopoulou P et al., First-line carboplatin and pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) for advanced nonsquamous NSCLC: updated results of KEYNOTE-021 cohort G. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl; abstr 9094)
15 Borghaei H et al., Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: a randomised, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. ESMO 2017, abstract LBA49
16 Champiat S et al., Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. Clin Cancer Res 2017; 23(8): 1920-1928
17 Lahmar J et al., Immune checkpoint inhibitors induce paradoxical progression in a subset of non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 2016; 27 (suppl_6): 1222P
18 Ferrara R et al., Hyperprogressive disease (HPD) is frequent in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with anti PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies (IO) and predicts poor survival. ESMO 2017, abstract 1306PD

れた後ろ向き研究では、免疫療法を受けた進行NSCLC患者の大規模コホートでのHPDの罹患率、その予後値、臨床的特徴とその相関関係を評価した[18]。免疫療法の開始前に2回、治療中に1回のCTスキャンが必要だった。基準CTスキャンと治療開始の間隔は6週間以内にする必要があった。RECIST 1.1に従って、CTスキャンを一元的に評価した。スクリーニングを受けた患者365人のうち、242人(66%)が含まれた。

この分析によると、免疫療法の投与によって患者の36%で腫瘍の成長を早めた一方で、64%が退行またはSDのいずれかを示した。40症例(16%)でHPDが生じた(図4)。これは治療開始前後での腫瘍成長率の50%を超える差違と定義された。疑似進行は1.2%で起こった。

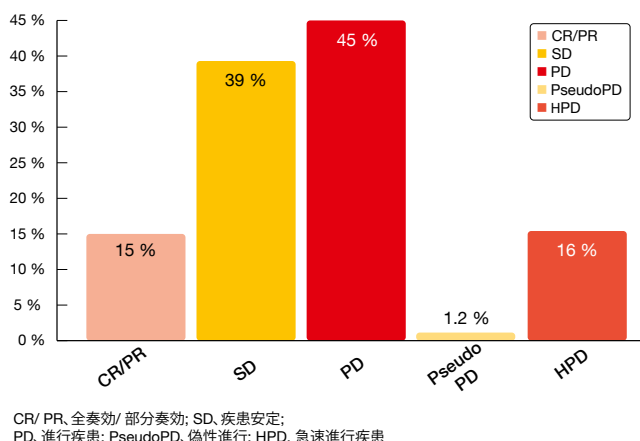


図4:免疫療法の治療を受けた肺癌患者での奏効パターン

進行状態による臨床的特徴の分析によると、治療開始前に2つ以上の転移部位が存在することでHPDのリスクが増加した。HPDは悪い予後因子として認識された:HPDを発症している患者

はたった3.3ヶ月のOS中央値を示したのに対して、HPDではない進行を経験している患者の場合、OS中央値は5.7ヶ月であった(HR, 0.39; p = 0.011)。

SCLCでの有望なアプローチとしての免疫刺激

傾向

9~11ヶ月のOS中央値の悪い転帰を示す進展型小細胞肺癌(SCLC)に関して満たされない高い医学的ニーズがある。第一選択化学療法では一般的に際立った奏効を示すが、奏効者は通常、限られた期間の疾患制御のみを経験する。

免疫系の活性化によってこれらの患者の疾患安定性を延長し、結果として最終的に生存期間に影響を及ぼすという仮定に基づいて、Thomas等はToll様受容体9(TLR9)作動薬Lefitolimodの活性を評価した[1]。Lefitolimodは、化学療法中の腫瘍負荷量削減および放出腫瘍抗原を上手く利用しながら、複数の経路を通じた自然および適応免疫系の広範な増強によって免疫学的監視を開始する[2-4]。

IMPULSE予備的、無作為化、比較フェーズIII臨床試験はベルギー、オーストリア、ドイツ、およびスペインの41施設で行われた。4サイクルのプラチナベ-

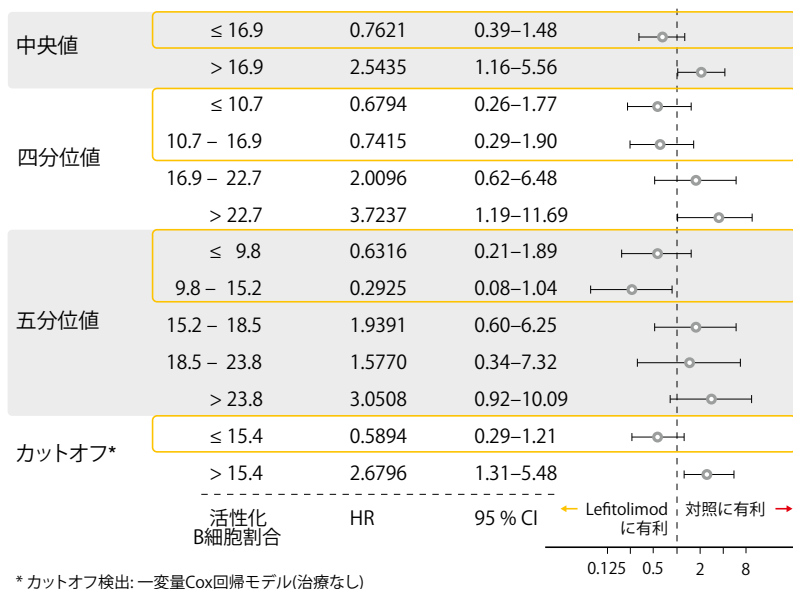


図:さまざまな分析にわたる活性化B細胞の数が少ない患者の全生存期間

ス導入化学療法後に既にPRまたはCRになった進展型SCLC患者が登録された。これらの患者をLefitolimodに加え、プラチナベース化学療法(第5/第6

サイクル)、続いてLefitolimodの継続による治療を受ける試験群(n = 61)、または対照群(n = 41)のいずれかに3:2の比率で無作為に割り付けた。ここで、患者

は現地の慣行に従って第5/第6サイクルの化学療法、続いてその後の治療のみを受けた。Lefitolimodは週2回、60 mgの用量で皮下に投与された。治療意向(ITT)集団のOSが、IMPULSE試験の主要評価項目と定義された。

作用様式の確認

臨床試験の選択された副次的評価項目は、Lefitolimodの作用様式を確認するための薬力学的マーカーの標準化された検出(すなわち、単球の活性化とケモカインIP-10の分泌)から構成された。治療開始前とその後の少なくとも4週目に、比較法で単球とIP-10を評価した。実際、CD169-陽性単球数とIP-10濃度の有意な増加が予想通りに生じた。IMPULSEでは、化学療法との併用でLefitolimodの限定追加毒性を実証した。対照群と比較して試験治療群では咳と頭痛が優勢だった。グレード3のAEは希にしか起こらず、グレード4または5のAEは報告されなかった。

ITT集団のOS分析では生存期間に有意な差は見られなかったが(Lefitolimodベースの投薬計画と化学療法のみで、それぞれ、279.0日対272.0日; HR, 1.27; $p = 0.53$)、予め計画された分析によると特定のサブグループでLefitolimodの活性の兆候があった。慢性閉塞性肺疾患(COPD)が報告されている患者は、死亡リスクの46%削減を経験した(316.0日対246.0日; HR, 0.54)。

小数での活性化B細胞存在下での活性

ベースライン時に活性化B細胞数が少ない集団に関して興味深い結果が得られた。このコホートは38人の患者から構成され、そのうちの23人はLefitolimod治療を受けた。OS中央値は、これらの患者にLefitolimodと化学療法のみでの治療を行った場合に284.0日対231.5日であった(HR, 0.59)。活性化B細胞は、CD19-陽性B細胞のうちのCD86-陽性比率と定

義され、15.4 %でカットオフした。低活性化B細胞数の予測値はさまざまな分析にわたって持続した(すなわち、中央値、四分位値、五分位値、線引きカットオフ; 図)。

この現象は、活性化/制御性B細胞によるLefitolimod誘発性の抗腫瘍反応の抑制によるかもしれない、このことはこれらの細胞の数が少ないと、Lefitolimod治療の最大効果を容易にすることを暗示している。次の段階には、活性化B細胞の数が少ない患者集団でのLefitolimodの検証を含む。 ■

参考文献

- 1 Thomas M et al., Top-line data from the randomized phase 2 IMPULSE study in small-cell lung cancer (SCLC): immunotherapeutic maintenance treatment with lefitolimod. ESMO 2017, abstract 15270
- 2 Kapp K et al., Genuine immunomodulation with dSLIM. Mol Ther Nucleic Acids 2014; 3: e710
- 3 Schmidt M et al., Design and structural requirements of the potent and safe TLR-9 agonistic immunomodulator MGN1703. Nucleic Acid Ther 2015; 25(3): 130-134
- 4 Wittig B et al., MGN1703, an immunomodulator and toll-like receptor 9 (TLR-9) agonist: from bench to bedside. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 94(1): 31-44

早期NSCLCの切除後のCTベースの経過観察に関する無作為化所見

早期NSCLCの手術後の最適な経過観察に関して、ESMOガイドラインでは、病歴、身体検査、そしてできれば12ヶ月時と24ヶ月時の造影スパイラル胸部CTを含む通院により、2~3年間、6ヶ月毎に患者観察を実施することを推奨した[1]。その後、二次原発腫瘍(SPC)を発見するために病歴、身体検査、胸部CTを含み年1回の通院を実施する必要があった。しかし、これらの勧告は無作為化臨床試験に基づいたものではなく、そのため、軽度から中等度の証拠だけがある。

IFCT-0302多施設フェーズIII臨床試験は、NSCLC手術後の経過観察に関する最初の大規模無作為化研究であり、胸部CTの利益を評価する最初の無作為化臨床試験だった[2]。病歴と身体検査、胸部X線と、症状または胸部X線に異常がある場合にだけCTスキャンによる通院から構成される最小限の経過観察(Min)を最大限の経過観察(Max)と比

較した。Maxには、病歴と身体検査のほか、胸部X線だけでなく、胸部と上腹部の造影CTスキャンも含まれた。扁平上皮および大細胞癌には、気管支鏡検査ファイバースコープが必須だった。

両方の群で、患者は2年間、6ヶ月毎の経過観察、その後の年1回の通院を完了した。解剖学的完全切除後8週間以内に臨床病期I、II、IIIA、およびT4のNO-2 NSCLC患者合計1,775人を登録した。全生存期間が主要評価項目として定義された。

8年10ヶ月の経過観察中央値の後、OSは2つの群の間で有意に違わなかった(MaxとMinでそれぞれ、123.6ヶ月と99.7ヶ月; HR, 0.94; $p = 0.37$)。8年時点で患者の54.6 %対51.7 %が生存していた。Maxコホートで無病生存期間が短い傾向があった(59.2ヶ月対未達成; $p = 0.07$)、これはCTスキャンによる再発およびSPCの早期発見を反映している。

予備解析によると、CTベースの観察では、24ヶ月時点で再発またはSPCのない患者でOSを有意に改善した一方で、24ヶ月時点で再発またはSPCを経験している患者は両方の観察方法で同じOS中央値を達成した。

6ヶ月毎のCTスキャンは術後の最初の2年間は恐らく価値がないが、年1回の胸部スキャンは長期的には有益かもしれないと著者は結論付けた。治療処置に適している可能性があるSPCのリスクが高い患者は長期的利益を経験することができる。 ■

参考文献

- 1 Vansteenkiste J et al., 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer, early stage non-small cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(8): 1462-74
- 2 Westeel V et al., Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) NCT001983431. ESMO 2017, abstract 12730

EGFR-変異肺癌:新たなデータを考慮した大きな話題としての優先順位付け

EGFR TKI治療失敗後のオシメルチニブによる長期結果

第一世代上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR TKI)エルロチニブおよびゲフィチニブのほか、第二世代EGFR TKIアファチニブも、EGFR-変異NSCLC患者の推奨第一選択肢である[1]。しかし、初期奏効の程度に関わらず、患者の60%以上はT790M耐性変異を発症した[2]。EGFR変異とEGFR T790M耐性変異の両方の活性化に対して選択性がある第三世代EGFR TKIオシメルチニブが、進行T790M-陽性NSCLC患者の治療のために米国と欧州で最近承認を受けた。2つの重要なフェーズII AURA延長試験とAURA2試験では、事前のEGFR TKI治療で疾患が進行した後のT790M-陽性NSCLC患者がORRとPFSに関してオシメルチニブ治療から恩恵を受けた[2, 3]。

2017年ESMO学会で、Mitsudomi等はAURA延長試験とAURA2試験の統合分析からの長期経過観察とOSデータを発表した[4]。合計411人の患者が進行または試験中止までオシメルチニブ80mg/日の治療を受けた。データカットオフの時点で、オシメルチニブ治療期間の中央値は16.4ヶ月であった。OSおよびPFSの中央値はそれぞれ26.8ヶ月と9.9ヶ月で、ORRは66%であった。奏効期間中央値は12.3ヶ月であった。データカットオフ時点の治験責任医師の評価で患者の41%が新たな病変を有し、よく見られた部位は肺(13%)、CNS(8%)、骨(7%)、肝臓(7%)であった。

オシメルチニブで進行した患者301人のうち、221人(73%)が4.4ヶ月の治療期間中央値の間、治療を継続した。オシメルチニブ治療中止後、患者の69%が他の抗癌治療を受けた。この分析では、グレード3以上のAEの比率が非常に低いため、オシメルチニブの管理可能な安全性プロファイルも確認した。合計で、因果関係がある可能性があるAEのために患者の4%が治療を中止した。

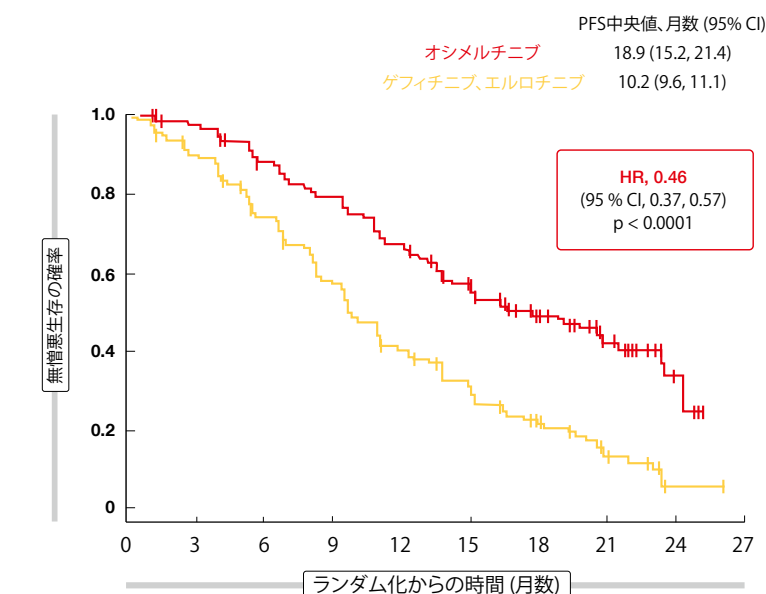


図1:FLAURA臨床試験の主要評価項目:オシメルチニブ対ゲフィチニブおよびエルロチニブによる無増悪生存期間

FLAURA: 第一選択オシメルチニブ

T790M-変異肺癌条件で有効な治療選択肢としてオシメルチニブが確立された後、FLAURA試験では、EGFR変異(すなわち、exon 19欠損またはL858R変異)の活性化を隠す進行NSCLC患者でのこの薬剤の第一選択薬としての使用を評価した[5]。FLAURAは二重盲検、プラセボ対照、無作為化フェーズIII臨床試験実施計画であった。対照群(n = 277)の薬物治療がゲフィチニブ250mg/日またはエルロチニブ150mg/日から構成される一方で、試験治療群では279人の患者がオシメルチニブを80mg/日で投与された。対照群患者の2/3はゲフィチニブによる治療を受けた。安定した中枢神経系(CNS)転移患者の登録が認められたほか、疾患進行およびT790M陽性を集中確認した上で非盲検オシメルチニブ試験への交差も認められた。治験責任医師の評価に基づくRECIST 1.1によるPFSが主要評価項目となった。

対照群と比較して、オシメルチニブ治療群は、進行または死亡のリスクの54%

低減を意味するPFSの有意な改善(18.9ヶ月対10.2ヶ月; HR, 0.46; p < 0.0001; 図1)を経験した。PFSは初期に離れた曲線となり、治療過程全体を通じて離れたままであった。サブグループのすべてが、第一世代EGFR TKIからの転帰よりもオシメルチニブ治療から良好なPFS転帰を得た。

奏効期間の倍増

ベースライン時の脳転移の存在による分析から、全コホートにわたって一貫したPFS利益が示された:CNS転移患者では、PFSは15.2ヶ月対9.6ヶ月(HR, 0.47; p = 0.0009)であり、CNS転移のない患者では19.1ヶ月対10.9ヶ月(HR, 0.46, p < 0.0001)であった。CNS進行事象は全群の6%対15%で発生した。

客観的奏効率は2つの群間で有意に違わなかったが(80%対76%; p = 0.2335)、オシメルチニブは奏効期間を倍増(17.2ヶ月対8.5ヶ月)させた。分析時点で、曲線がオシメルチニブの有効性をほのめかしたが、いずれの群でもOS中央値に到達しなかった(HR, 0.63)。p値は0.0068に匹敵した;現在の成熟度

では、オブライエン・フレミング法で決定される通りの統計的優位性のためには、0.0015未満のp値が求められた。

オシメルチニブのグレード3以上のAEの比率は低く(オシメルチニブとゲフィチニブ/エルロチニブでそれぞれ34%対45%)、中止比率が低かったが(13%対18%)、オシメルチニブの安全性プロファイルは、ゲフィチニブおよびエルロチニブの安全性プロファイルに匹敵した。ご瘡様皮膚炎およびトランスアミンナーゼの上昇が比較的低い割合で表れた一方で、オシメルチニブでは口内炎がわずかに多い頻度で発生した。これらの結果に基づいて、オシメルチニブがEGFR変異進行NSCLC患者の第一選択療法としての新たな標準治療であると著者は結論付けた。

FLAURAの批評

FLAURA臨床試験の結果の議論において香港中文大学の医学博士、Tony Mokは、FLAURAは明らかに第一選択薬としてのオシメルチニブの有意な利益を示す肯定的な試験であるが、すべてのEGFR変異陽性患者が実際に第一選択薬としてオシメルチニブ治療を受ける必要があるか疑問を提起した[6]。臨床試験実施計画のいくつかの欠陥について注意が必要である。一例としては、標準治療であるにもかかわらず、対照としてアファチニブが使用されなかった。さらに、ベースライン時に脳転移があった患者で観察されたPFS利益が、頭蓋内PFSではなく全身性のPFSを反映しているため、FLAURAはオシメルチニブの

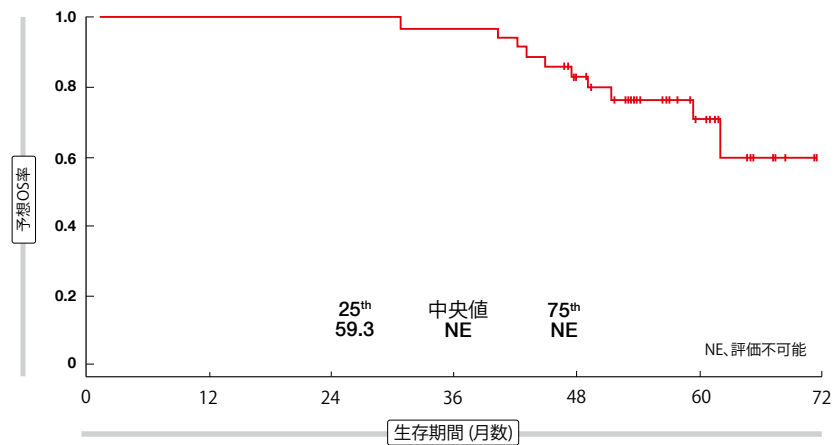


図2: アファチニブ治療から始め、その後、何らかでオシメルチニブ治療を受けた患者の生存期間に関する予備解析

CNS活性を明確に実証しなかった。CNS病変の存在は層別因子ではなかった。このことが2つの群間における罹患率のわずかな不均衡につながり(オシメルチニブ治療群と対照群で、それぞれ19%と23%)、CNS撮像は全患者に必須ではなかった。従って、研究者は有望な方法での頭蓋内CNSの奏効を評価しなかった。さらに、CNS浸透率が異なることが知られているが、ゲフィチニブとエルロチニブで得られた結果は対照群に含まれた。

Mok博士が述べた通り、肺癌治療の最終目標は効果的な薬剤の最適な優先順位付けによるOSの延長である。オシメルチニブのOSデータが不十分で、対照群の64人の患者はゲフィチニブまたはエルロチニブの治療をまだ受けていて、後でオシメルチニブに切り換える

かもしれないことを意味しているため、FLAURA臨床試験の両群での生存期間は不明確なままである。進行した213人の患者のうちの62人だけが今まで第二選択オシメルチニブ治療を受けたため、オシメルチニブへの交差の影響は反映されていない。最終的に、第一選択オシメルチニブ治療に失敗した患者向けの耐性機構と可能な治療方法は現在のところ不明確である。さまざまな標的設定可能変異を調査中であるが、効果的な治療を確立する必要が依然としてある。

LUX-Lung臨床試験からの優先順位付けに関するデータ

フェーズIII LUX-Lung3および6臨床試験では、ステージIIIB/IV EGFR変異NSCLCの治療未経験患者をアファチニブまたはプラチナベースの二剤化学療

参考文献

1 Novello S et al., Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(suppl 5): v1-v27
 2 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: 1288-1296
 3 Goss G et al., Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2016; 17: 1643-1652
 4 Mitsudomi T et al., Overall survival in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer treated with osimertinib: results from two phase II studies. ESMO 2017, abstract 1348P
 5 Ramalingam SS et al., Osimertinib vs. standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO 2017 Congress, abstract LBA2_PR
 6 Mok T, The winner takes it all, ESMO 2017 Congress, Discussion of abstract " Osimertinib vs. standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO 2017 Congress, abstract LBA2_PR"
 7 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
 8 Wu YL 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
 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: 141-151
 10 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
 11 Corral J et al., Afatinib (A) vs gefitinib (G) in patients with EGFR mutation-positive (EGFRm+) NSCLC: updated OS data from the phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7). Ann Oncol 2017; 28(suppl_2): ii28-ii51
 12 Sequist LV et al., Subsequent therapies post-afatinib among patients with EGFR mutation-positive NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7. ESMO 2017 Congress, abstract 1349P
 13 Wu Y-L et al., First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Ann Oncol 2015; 26: 1883-1889
 14 Maemondo M et al., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380-2388

法のいずれかに無作為に割り付けた[7, 8]。化学療法と比較して、アファチニブはこれらの臨床試験でPFSとORRを有意に改善した。腫瘍に19欠失変異があるサブグループでOSは有意に延長された[9]。一方で、フェーズIIb LUX-Lung7臨床試験に含まれた患者は無作為化法でアファチニブまたはゲフィチニブのいずれかの治療を受けた。これらの患者は、治療失敗までのPFS時間とORRに関してアファチニブから有意に恩恵を受けた[10]。2つの群の間でOSの差は観察されなかった[11]。

Sequist等は、EGFR変異NSCLC患者の最適な治療優先順位付けの確立に寄与することを目的として、LUX-Lung3、6、7での一般的なEGFR変異患者でのその

後の治療転帰の後ろ向き解析を行った[12]。アファチニブに無作為に割り付けられた一般的な変異の579人の患者のうち、533人が分析時にアファチニブ治療を中止していた。これらの患者の71%はその後あらゆる次数の治療を受け、その治療は大部分がプラチナベースの化学療法(50%)、第一世代TKI単剤療法(34%)、単剤化学療法(33%)、またはその他の療法(22%)であった。その後の療法によって治療を受けた患者の割合は、その他のEGFR TKIの臨床試験で観察される割合に似ている[13, 14]。19欠失変異とL858R EGFR変異サブグループ全体にわたって治療期間に関連性のある差はなかった。

アファチニブを中止した合計37人の患者は、大部分は第三次以降の条件でその後オシメルチニブ治療を受けた。これらの患者では、あらゆる治療回数におけるオシメルチニブでの時間中央値は20.2ヶ月と長く、4年上の経過観察中央値の後、OSにまだ到達していなかった(図2)。

著者によると、これらの有望な転帰は、大規模コホートにおけるこの治療の優先順位をさらに調査する必要があることを根拠づけている。全般的にこれらの所見は、第一選択アファチニブ、続いてオシメルチニブを含むその後の治療による治療優先順位付けを支持する。■

Interview: Nicolas Girard, MD, PhD; Institut Curie, Institut du Thorax Curie-Montsouris, Paris, France

生存は複数の治療ラインの結果である

EGFR変異進行NSCLC患者でのオシメルチニブの第一選択としての使用を調査したFLAURA臨床試験のデータはどの程度まで臨床診療を変えるか?

FLAURAは、その結果がゲフィチニブおよびエルロチニブよりもオシメルチニブを支持するため、肯定的試験である。現在では、EGFR変異肺癌の一次選択治療に利用できる複数の選択肢のうちでこの療法を検討する必要がある。オシメルチニブを除いて、第一世代TKIエルロチニブおよびゲフィチニブ、そして第二世代TKIアファチニブがあるが、恐らく近いうちにダコミチニブも含まれ、そのデータは前回のASCO会議で発表された[1]。

EGFR変異肺癌患者向けに治療を開始する前に、全般的な優先順位を検討する必要がある。化学療法およびその他の選択肢を含むその後の治療選択肢を調べ、耐性機構について検討する必要がある。各患者に最良の優先順位内容を理解することは重要である。オシメルチニブが最優先か、あるいはAURA3データに基づいて、第一世代または第二世代TKI、続いてオシメルチニブの優先順位か[2]?

さまざまなEGFR-指向型薬剤の優先順位付けが生存期間にどのように影響を及ぼすか?



Nicolas Girard, MD, PhD
Institut Curie, Institut du Thorax
Curie-Montsouris, Paris, France

抗EGFR治療優先順位の最終的な目標は生存期間の改善である。明確にPFSを伸ばす必要があるが、一次選択と二次選択治療のPFS結果の中央値は必ずしも患者の実際のOSにつながらないと私は考える。この学会では、患者のOSがいくつかの次数の治療後のPFS結果の中央値の合計よりもはるかに長いことを示すLUX-Lung 3、6、7臨床試験におけるアファチニブ治療後の治療に関してSequist博士等が発表した。明らかに、以前の治療がその後の療法の効果に影響を及ぼしている。これは主に腫瘍生物学と

T790M耐性変異の発生によって決定されるが、まだ特定されていないオシメルチニブに対する他の耐性機構による可能性もある。

臨床診察への影響の内容は?

臨床試験での薬剤の優先順位付けに関してより多くのデータが明確に必要である。さらに、臨床決定を誘導するために、患者の密接した臨床経過観察と放射線学的経過観察を行う必要があるが、分子的経過観察も行う必要がある。一点は安全性である。EGFR TKIを用いた10年の経験後に、副作用を防止し、管理する方法を知っているが、第二世代TKIではより高い頻度で副作用が起こるかもしれないことに気付いている。しかし、これが国際的な患者の生活の質に関して検討する要因である。■

参考文献

- 1 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* 2017; 35 (suppl; abstr LBA9007)
- 2 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexid in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-64
- 3 Sequist LV et al., Subsequent therapies post-afatinib among patients with EGFR mutation-positive NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7. ESMO 2017 Congress, abstract 1349P

悪性中皮腫で前例のない転帰範囲に到達

悪性胸膜中皮腫(MPM)は希ですが、予後不良の侵襲性の強い癌です。ペバシマブの有無にかかわらず、プラチナおよびペメトレキセドとの併用化学療法が第一選択治療での標準である一方、今まで承認された第二選択法は確立されなかった[1]。この状況ではゲムシタビンまたはビノレルビンが使用されることが多いが、これらは限られた活性だけを示す[2]。

しかし、MPM患者での免疫療法の評価には強い論理的根拠がある。これらの腫瘍の炎症表現型はT細胞の関与をほのめかし、MPM細胞は症例のかなり大きな割合でPD-L1を発現する[3-6]。さらに、PD-L1発現はMPMでの予後不良と相関関係があった[7, 8]。

MAPS2: 併用免疫療法

MAPS-2無作為化比較フェーズII臨床試験は独立して、隔週で3mg/kgのニボルマブ(n = 63)と、6週間毎に1mg/kgの抗CTLA-4抗体イピリムマブとのニボルマブの併用(n = 62)を、最長2年間、疾患の進行または毒性まで評価した。切除不能なMPMで、ペメトレキセド/プラチナ二剤を含む1回または2回の化学療法後の進行が記録されている患者を登録した。各群で、PD-L1発現状態が患者の79%にあった。

12週時の疾患制御率(DCR)が統計的計画に基づいて主要評価項目と定義され、療法の群で適合した。最初の108人の有資格患者のうち、併用とニボルマブ単剤療法で治療を受けた患者のそれぞれ50.0%と44.4%が、以前報告された通りに12週時に疾患制御を経験した[9]。ITT集団では、DCRがそれぞれ51.6%と39.7%であった。これらは、病歴データや以前の非免疫療法臨床試験と比較して有意な増加である。

Zalcman等は、2017年ESMO学会でMAPS-2臨床試験からの最新所見を発表した[10]。PD-L1状態にある患者の統合分析によると、1%以上のPD-L1発現は奏効と有意に相関し、高い

表MAPS2でのPD-L1発現と奏効の関連性(ニボルマブまたはニボルマブに加えてイピリムマブによる治療を受けた患者の統合分析)

	陰性 (n = 58)	陽性、 $\geq 1\%$ (n = 41)	p値
客観的奏効	12.1 % (n = 7)	39.0 % (n = 16)	0.003
疾患制御	41.4 % (n = 24)	53.7 % (n = 22)	0.26
	陰性 (n = 92)	陽性、 $\geq 25\%$ (n = 7)	p値
客観的奏効	19.6 % (n = 18)	71.4 % (n = 5)	0.007
疾患制御	43.5 % (n = 40)	85.7 % (n = 6)	0.047
進行	44.6 % (n = 41)	14.3 % (n = 1)	0.23

PD-L1発現(25%以上)は客観的奏効と疾患制御の両方に相関した(表)。奏効期間中央値はそれぞれ、7.9ヶ月と7.4ヶ月であった。すべての組織学的亜型(すなわち、類上皮、二相性、肉腫様)で長期にわたる寛解が観察された。

15ヶ月を超える生存期間中央値の延長

15ヶ月の経過観察中央値の後、OS中央値は併用群と単剤治療法群でそれぞれ未到達と13.6ヶ月であった。最新の分析[9]の通り、各分析の成熟度を示す延長経過観察の後、ニボルマブに加えてイピリムマブと、ニボルマブ単剤のPFSはそれぞれ、5.6ヶ月と4.0ヶ月であった。肉腫様/二相性組織構造の患者は、併用治療を受けた時にOSに関して良好であった一方で、ニボルマブ単剤療法では良くなかった。このことは、第3選択対第2選択治療で免疫療法を受けた患者にも当てはまった。反対に、PD-L1を発現する患者(1%以上対1%未満)はニボルマブから恩恵を得た一方で、両方の部分集団はニボルマブに加えてイピリムマブから同様に恩恵を得た。ニボルマブ単剤からの最大の恩恵は、ペメトレキセド治療の3ヶ月以上後に進行した患者で起こった(HR, 0.25; p = 0.002)。しかし患者数が少ないため、これらの結果は仮説を生じるだけである。

評価された治療計画の毒性は一般

的に管理可能であった。グレード3のAEは、有意な程度ではないが高い頻度で併用にて生じた(22.9%対12.7%)。ニボルマブに加えてイピリムマブによって2人の患者がグレード4のAEを経験し、劇症肝炎、脳炎、および急性腎不全によって、臨床試験の早期に発生した治療関連と見なされる死亡が3例あった。ニボルマブ単剤療法を受けた患者にグレード4/5のAEはなかった。併用群の患者はより高い頻度で下痢、掻痒症、乾燥肌を報告した。記録された免疫関連AEの大半では、ニボルマブに加えてイピリムマブで高い比率が言及されるが、これらの大部分がグレード1と2であった。

12週時の生活の質評価では、有意ではないが全般、疼痛、食欲不振、および障害項目に関してニボルマブ単剤療法を支持した。一方で、併用治療を受けた患者は一般項目と症状の苦痛尺度に関する優位を報告した。長期かつ縦断的な生活の質研究は保留中である。著者が結論付けた通り、MAPS-2の結果は、再発MPM患者での第2選択または第3選択療法の選択肢としての単剤療法または併用療法を推奨する最新のNCCNパネルの決定を支持する。

スイスレジストリにおけるペムブロリズマブの活性

中皮腫患者での抗PD-1抗体ペムブロリズマブを研究している初期段階の臨

床試験は期待できる転帰をもたらした。KEYNOTE-028試験で、DCRは72%で、OS中央値は18ヶ月であった[11]。シカゴコホートで80%のDCRと11.9ヶ月のOS中央値を示した[12]。これらの臨床試験に基づいて、ペムプロリズマブはスイスでの再発MPMの認可外治療に使用開始された。スイスレジストリの群は、実際の条件で再発MPM患者でのペムプロリズマブの活性を評価するためのものであった。スイスの13の癌センターがこれらのデータに貢献した。地域の治験責任医師が臨床的奏効を判断する一方で、PD-L1定量は中央研究室で行われた。

レジストリの後ろ向き解析によると、診断時に年齢中央値が68.5歳である患者48人を2017年4月まで含めた[13]。大多数(73%)には類上皮組織構造の腫瘍があった。10%の患者では組織構造が肉腫様で、17%の患者では混ざり合っていた。事実上全患者が事前の化学療法を受けていた。ペムプロリズマブの投与量は3週間毎に2mg/kg～2週間毎に10mg/kgの範囲に及んだ。大部分の患者は3週間毎に200mgの一定用量でのペムプロリズマブ治療を受けた。

PD-L1発現による転帰

この解析に含まれた48人の患者のうち、1人と11人がそれぞれCRとPRを達成し、これらが合計25%のORRになった。これはPD-(L)-1阻害剤による初期段階の臨床試験データと類似しており[11, 12, 14]、最新の化学療法選択肢に対して好意的に比較される。SDを達成したさらに13人の患者では、DCRが52%であった。全コホートのPFSとOSの中央値は、それぞれ3.6ヶ月と7.2ヶ月であった。ペムプロリズマブによる生存期間の改善の予測因子には、良好な一般状態、早期の治療、および肉腫様組織構造を含んだ。これらの選択された群で得られた生存期間の結果は、KEYNOTE-028臨床試験とシカゴコホートからの結果と共通点があった[11, 12]。一方で、このレジストリに含まれた全患者集団の転帰は、臨床試験で見られた転帰より明らかに劣っていた。

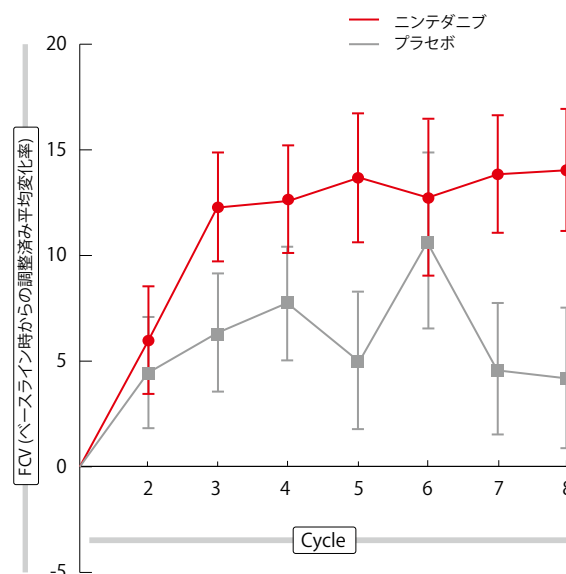


図: ニンテダニブまたはプラセボのいずれかの治療を受けた類上皮組織構造の患者に関するベースライン時からのFVCの調整済み平均割合

PD-L1発現に関して、37人の患者に対して結果を入手できた。これらの患者の67%は定義(すなわち、PD-L1発現5%未満)によってPD-L1陰性であった。一方で22%と11%にそれぞれ、5～49%と50%以上のPD-L1発現があった。PD-L1陰性が類上皮組織構造で優性であったため、組織構造とPD-L1発現の間の有意な相関関係が発見された。一方で高いPD-L1発現は肉腫様組織構造と相関があった。PD-L1陽性サブグループは、PD-L1陰性コホートと比較して4～5倍高いORRを示した。PD-L1発現が50%以上の患者は100%のDCRを達成した。同様に、PD-L1発現が高くなることでPFSとOSが改善した。特に、完全寛解を達成したたった1人の患者は肉腫様組織構造と高いPD-L1発現の両方を示した。これらの2つの特徴は、ペムプロリズマブ治療による転帰改善の前兆かもしれないと著者は結論付けた。

15例の治療関連AEが14人の患者で生じ、グレード3/4のAEが5例で、そのうち4例がデータカットオフ時点で解決していた。7人の患者(15%)はAEのためにペムプロリズマブ治療を中止した。継続中の前向き無作為化対照臨床試験では、MPMでのチェックポイント阻害の役割を立証する。

ニンテダニブ治療による第一選択治療の利益

経口マルチキナーゼ阻害剤ニンテダニブは、LUME-Meso無作為化二重盲検プラセボ対照フェーズII/III臨床試験で未切除MPM患者において研究されている。化学療法未経験患者が、1日2回、200mgのニンテダニブに加えてペメトレキセド/シスプラチン(n=44)またはプラセボに加えてペメトレキセド/シスプラチン(n=43)のいずれかで治療される。疾患の進行のない試験治療群の患者はニンテダニブ維持療法を受ける。2017年ESMO学会で、臨床試験のフェーズII部分からの成熟OSと努力性肺活量(FVC)の結果が報告された[15]。

ニンテダニブ治療を支持するOSの改善に向けた傾向が全コホートに対して明らかになった(18.3ヶ月対14.2ヶ月; HR, 0.77; p=0.3193)。ニンテダニブ治療によってもたらされる生存期間の利益は、類上皮組織構造の患者で最大であった(20.6ヶ月対15.2ヶ月; HR, 0.70; p=0.1965)。FVCが評価項目として含まれた。これは、MPMの患者の動作と生活の質を反映するためである。高いベースラインFVCと治療中のFVCの増加は、良好な患者報告転帰と相関がある[16, 17]。確かに、この解析によ

ると、全患者と類上皮組織構造の患者に対する第2サイクルから、FCVの調整済み平均変化率はプラセボよりもニンテダニブが勝った(図)。第8サイクルも同じである:ここで平均治療差は全患者に対して7.2%、類上皮組織構造の群で9.9%であった。

一次PFS分析の確認

初期分析に関しては、プラセボと比較してニンテダニブ治療によってPFSを改善したことが最新PFSデータから分か

った(9.4ヶ月対5.7ヶ月; HR, 0.54; p = 0.0103)。この改善は、類上皮組織構造の患者で最大であった(9.7ヶ月対5.7ヶ月; HR, 0.49; p = 0.0056)。ニンテダニブ群の患者では、プラセボ群よりも数的に多くの客観的奏効が生じた(56.8%対44.2%)。このすべてが部分奏効であった。

ニンテダニブ治療の安全性プロファイルは管理可能であることを示し、先の試験と一致していた。一般的に血管新生阻害剤に関連するAEは、治療群間

で釣り合うか、対照群よりもニンテダニブ群の患者で報告が少なかった。さらに、最後の試験投薬療法の恒久的試験中止につながるAEは、ニンテダニブによる治療でプラセボよりも発生頻度が低くなった(6.8%対17.1%)。ニンテダニブによってバックボーン化学療法の実施に支障を来すことはなかった。LUME-Meso試験のフェーズIII部分では、類上皮組織構造の患者を現在募集している。 ■

参考文献

1 Baas P et al., Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.2015; 26 Suppl 5: v31-v39
 2 Zauderer mg et al., Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 84(3): 271-274
 3 Thapa B et al., The immune microenvironment, genome-wide copy number aberrations, and survival in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017; 12(5): 850-859
 4 Lanteajoul S et al., PD-L1 Testing for Immune checkpoint inhibitors in mesothelioma: for want of anything better? *J Thorac Oncol* 2017; 12(5): 778-778
 5 Mansfield AS et al., B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol* 2014; 9(7): 1036-1040
 6 Khanna S et al., Malignant mesothelioma effusions are infiltrated by CD3+ T cells highly expressing PD-L1 and the PD-L1+ tumor cells within these effusions are susceptible to ADCC by the anti-PD-L1 antibody avelumab. *J Thorac Oncol* 2016; 11(11): 1993-2005
 7 Cedrés S et al., Analysis of expression of

programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One* 2015; 10(3): e0121071
 8 Combaz-Lair C et al., Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas. *Hum Pathol* 2016; 52: 9-18
 9 Scherpereel A et al., Second or third-line nivolumab versus nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma patients: results of the IFCT-1501 MAPS-2 randomized phase 3 trial. *ASCO* 2017, abstract LBA8507
 10 Zalcman G et al., Second or 3rd line nivolumab (nivo) or nivo plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: up-dated results of the IFCT-1501 MAPS1 randomized phase 2 trial. *ESMO* 2017, abstract LBA58_PR
 11 Alley E et al., Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 623-630
 12 Kindler H et al., Phase II trial of pembrolizumab in patients with malignant mesothelioma (MM): interim analysis. *WCLC* 2016, abstract OA13.02

13 Mauti LA et al., Pembrolizumab as second or further line treatment in relapsed malignant pleural mesothelioma; a Swiss registry. *ESMO* 2017, abstract 16150
 14 Quispel-Janssen J et al., A phase II study of nivolumab in malignant pleural mesothelioma (NivoMes): with translational research (TR) biopsies. *WCLC* 2016, OA13.01
 15 Novello S et al., Overall survival and forced vital capacity results from the LUME-Meso study of nintedanib + pemetrexed/cisplatin versus placebo + pemetrexed/cisplatin in chemotherapy-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. *ESMO* 2017, abstract 1618PD
 16 Krug LM et al., Forced vital capacity (FVC) as a reproducible measure of pulmonary function (PF) in chemotherapy-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7028)
 17 Nowak AK et al., Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3172-3180

形質転換に起因するSCLCの特性および転帰

EGFR TKI療法に対する耐性の取得時にEGFR変異腺癌の少ないが有意な割合がSCLCに形質転換する[1]。さらに、EGFR変異を隠すデノボSCLCの例が報告されている[2]。SCLC-形質転換EGFR変異肺癌の臨床的特徴と臨床経過はほとんど不明であるため、Marcoux等は2006年~2017年に治療を受けたEGFR変異SCLC患者16人の記録を遡及的に再検討した[3]。この分析によると、腫瘍はその創始者EGFR変異を維持し、T790Mとは相互排他的であった。このことは、以前にT790M陽性であった症例にも当てはまった。デノボSCLCと同様に、EGFR変異SCLC-形質転換腫瘍

はTP53, RB1およびPIK3CAの変異が高い頻度で隠した。

形質転換後の初回療法の全コホートのPFS中央値は3.3ヶ月であった。プラチナ-エトポシドがSCLC診断直後の最も一般的な治療法として使用された。プラチナベースの化学療法に対して奏効が高い頻度で見られたが、一過性であった。検討されたすべての形質転換後の治療のうち、プラチナベースの治療法の初回使用では72%の臨床奏効率と4.6ヶ月のPFS中央値を示した。免疫チェックポイント阻害剤治療を受けた5人の患者には奏効は見られなかった。

転移性肺癌の初期診断からのOS中央値は38ヶ月で、SCLC形質転換を経験していない患者での予想OSに類似している。SCLC形質転換以降、OS中央値は8.8ヶ月であって、デノボSCLC患者で見られた値と類似している。この群の患者向けに最適な診断方法および治療方法を上手く解明するために、さらなる調査が求められている。 ■

参考文献

1 Sequist LV et al., Genotyping and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(75): 75ra26
 2 Okamoto I et al., EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(6): 1028-1029
 3 Marcoux N et al., Clinical outcomes for EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small cell lung cancer. *ESMO* 2017, abstract 1531PD

ALK-陽性NSCLC:クリゾチニブおよびアレクチニブに関する最新情報

PROFILE 1014は、ALK-陽性肺癌患者の第一選択治療でのALK阻害剤クリゾチニブの役割を定義するための最初の研究であった。この研究は、第一選択治療の条件下におけるALK-陽性、局所進行、再発または転移非扁平上皮NSCLC患者への1日2回、250mgのクリゾチニブ(n = 172)と、ペメトレキセドに加えてシスプラチン(n = 171)から構成された。有効性の主要評価項目(すなわち、PFSに関してクリゾチニブ対化学療法の優位性)を0.454のHRで満たした(PFS中央値、クリゾチニブと化学療法に関してそれぞれ、10.9ヶ月対7.0ヶ月; $p < 0.0001$) [1]。ORRは化学療法よりもクリゾチニブによる治療で有意に高かった(74%対45%; $p < 0.001$)。その時点で、いずれの群でもデータカットオフ時にOS中央値に到達していなかった。

PROFILE 1014での長期的OS利益

両群における約46ヶ月の経過観察中央値の後、Mok等は最新のOSおよび安全性分析を発表した[2]。これらのデータによると、クリゾチニブは統計的に有意ではないが($p = 0.0978$)、化学療法と比較して死亡リスクを24%低減させた(HR, 0.76)。クリゾチニブでは、45.8ヶ月と利益が少なく、OS中央値にまだ到達していなかった。これは化学療法に対して

得られた47.5ヶ月のOS中央値と類似していた。4年OS比率は56.6%対49.1%であった。これは、これまでのステージIV NSCLC患者でのあらゆるTKI療法で最高の4年生存率の1つである。

PROFILE 1014では交差が認められているため、クリゾチニブによるその後のTKI治療を受けた化学療法群に無作為に割り付けられた患者の割合はかなりのものであった。交差用に調整されたランク保存構造失敗時間モデルを用いて、交差が生じなかった場合にOSのHRが0.346になるであろうことが予測された(OS中央値、59.8ヶ月対19.2ヶ月)。その後の療法の影響に関して、化学療法を受け、その後ALK AKIまたは他の治療を受けなかった患者は良くなかった一方で、クリゾチニブ、その後別のALK TKIの治療を受けた患者は最長のOSになったことが分かった(図1)。長期クリゾチニブ治療で予想外の毒性は明らかにならなかった。

ALEX:直接比較

しかし、第一世代ALK阻害剤クリゾチニブによる治療を受けた患者では進行が不可避なため、さらなる標的選択肢が利用できるようになった。第二世代ALK阻害剤アレクチニブは、以前に2件の重要なフェーズII臨床試験においてクリゾチニブによる治療を受けた患者で全身的

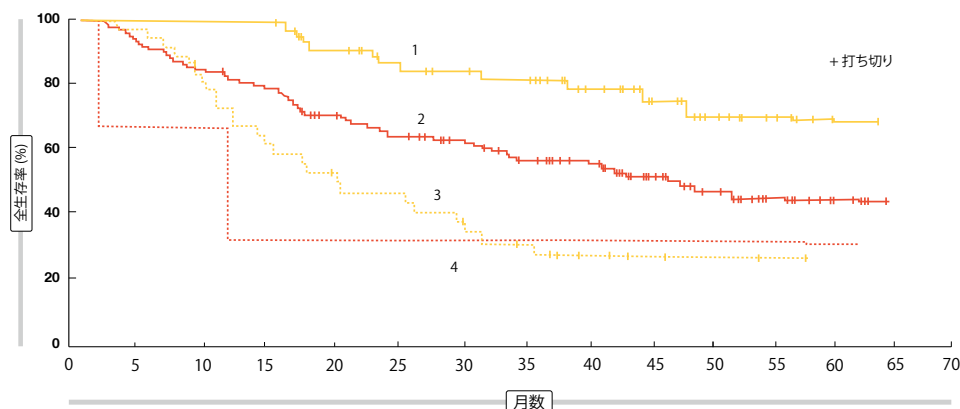
有効性とCNS有効性を示した[3, 4]。これらの研究に基づき、アレクチニブは、クリゾチニブで進行した、あるいはこれに耐性のないALK-陽性NSCLC患者の治療に対して承認を受けた。

第一選択療法の条件で、アレクチニブとクリゾチニブの比較を、ALK-陽性、ステージIIIB/IV NSCLC患者でこれらの2つの薬剤の全身的有効性とCNS有効性の両方を調査したALEX臨床試験で行った。全体として303人の患者がALEX臨床試験に参加し、152人と151人がそれぞれ、1日2回600mgのアレクチニブの治療と、1日2回250mgのクリゾチニブの治療を受けた。ALEX試験の主要評価項目が満たされた:アレクチニブはクリゾチニブと比較してPFSを有意に向上させた(未達成対11.1ヶ月; HR, 0.47; $p < 0.001$) [5]。

CNSは、ALK-陽性NSCLC患者の転移および疾患進行の一般的な部位である。初期診断時に既に30%もの患者にCNS病変があり[6]、クリゾチニブ治療を受けた患者の最高50%でそのCNSは進行の最初の部位である[7, 8]。無症候性脳転移の治療が行われているか、行われていないかに関わらず、無症候性脳転移のある患者のALEX臨床試験への参加が許可された。患者の全員が、試験登録前とその後8週間毎に脳撮像を受けた。2017年ESMO学会では、Gadgeel等が約18ヶ月の経過観察中央値後のALEX臨床試験から得たCNS有効性結果を発表した[9]。

複数のCNS評価項目にわたる活性

試験の全集団のうち、ベースライン時、122人にCNS疾患があった。ここで、64人がアレクチニブに、58人がクリゾチニブに無作為に割り付けられた。各群の約60%は、試験登録前に脳転移のいかなる治療も受けていなかった。クリゾチニブと比較して、アレクチニブはベースライン時にCNS転移があった患者(未達成対7.4ヶ月; HR, 0.40; $p < 0.0001$)とCNS転移がなかった患者(未達成対14.8ヶ月; HR, 0.51; $p = 0.0024$)の両方でPFSを有意に向上させた。ベースライン時にCNS転移のあった患者では、事前の放射線治



- 1: クリゾチニブ、続いていずれかのALK TKI
- 2: 化学療法、続いていずれかのALK TKI
- 3: クリゾチニブ、続いてALK TKI以外のいずれかのフォローアップ療法
- 4: 化学療法、続いてALK TKI以外のいずれかのフォローアップ療法

図1: 全生存期間に関するさまざまな治療優先順位の影響

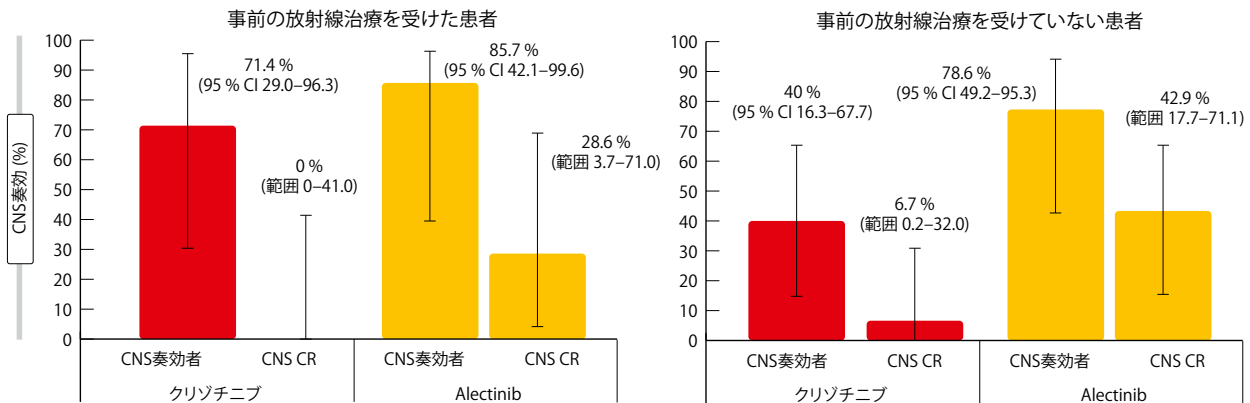


図2: ALEX臨床試験における評価可能なCNS疾患の患者でのCNS奏効: 事前に放射線治療を受けた患者(左)と受けていない患者(右)

療によってPFSも評価した。放射線治療が行われていたか、行われていないかに関わらず、アレクチニブはPFSの有意な延長をもたらした(それぞれ、HRs、0.34と0.44)。

最初の進行時のCNSの進行は、ベースライン時にCNS転移があった患者とCNS転移がなかった患者の両方でクリゾチニブによる治療よりもアレクチニブによる治療で頻度が少なかった。このことは、事前の放射線治療に関わらず、ベースライン時に病変のある患者にも当てはまった。ALEX臨床試験の重要な副次的評価項目はCNS進行までの時間であった。競合リスク分析に基づいて、ベースライン時にCNS転移がある患者(12ヶ月時の累積発生率、アレクチニブによる治療とクリゾチニブによる治療でそれぞれ、16.0%対58.3%; 原因別HR, 0.18; $p < 0.0001$)と、CNS転移のない患者(12ヶ月時の累積発生率、アレクチニブによる治療とクリゾチニブによる治療でそれぞれ、4.6%対31.5%; 原因別HR, 0.14; $p < 0.0001$)の両方でアレクチニブがCNS進行を有意に遅延させることが分かった。このことは、アレクチニブがCNS進行の発症に対して保護作用を有することを示唆している。再び、アレクチニブ治療は事前の放射線治療を受けた患者と受けなかった患者の両方に、CNS進行の累積発生率に関する恩恵をもたらした(HRs、それぞれ0.11と0.22)。

頭蓋内奏効に関する優位性

ベースライン時に評価可能なCNS疾患があり、事前に放射線治療を受けた患者と受けていない患者で、RECISTによるCNS

奏効を別途評価した。放射線治療を受けた患者では、アレクチニブによるCNS ORRは85.7%で、CNSの完全寛解は28.6%で発生した(図2)。クリゾチニブでは、これらの比率がそれぞれ71.4%と0%であった。事前の放射線治療を受けていない患者は、アレクチニブの治療でそれぞれ78.6%と42.9%の全奏効率と完全奏効率を示し、クリゾチニブの治療でそれぞれ、40.4%と6.7%を示した。事前の放射線治療を受けた患者と受けていない患者において、アレクチニブによって得られた奏効期間も、クリゾチニブで見られる対応する結果を超えた。

ベースライン時に測定可能なCNS疾患患者と測定不可能なCNS疾患患者の両方において、CNS奏効は類似した転帰となった。事前に放射線治療を受けていない群が最良となった:ここで、CNS全奏効率と完全寛解率はそれぞれ、74.4%と61.5%であった。クリゾチニブでは、これらの割合がそれぞれ24.3%と10.8%であった。再び、アレクチニブは、放射線治療を受けた患者と受けなかった患者での奏効期間に関して良い成績を収めた。

ALEX臨床試験では、RANO基準を使用することで有効性も評価した。RECISTとRANO基準で作製されたデータが一致することが分析から分かった。RANO基準によると、12ヶ月時のCNS進行の累積発生率は、クリゾチニブによる治療よりもアレクチニブによる治療で有意に低かった(8.0%対32.2%; 原因別HR, 0.18; $p < 0.0001$)。全身的な結果と共にこれらの所見は、事前未治療、進行ALK-陽性NSCLC患者の新たな治療標準としてアレクチニブを確立する。

ALUR:アレクチニブ対化学療法

最近まで、クリゾチニブによる治療失敗後のALK陽性NSCLC患者でアレクチニブを標準化学療法と直接比較した研究はなかった。ALUR無作為化フェーズIII臨床試験によってこの不足が補われた。この試験に登録された患者はクリゾチニブと1次のプラチナベースの化学療法を既に受けていた。患者は1日2回、アレクチニブ600mg(n = 72)または治験責任医師の選択の通りペメトレキセドまたはドセタキセルによる化学療法(n = 35)のいずれかに無作為で割り付けられた。

治験責任医師の評価によってITT集団のPFSであった主要評価項目が0.15のHRで満たされた[10]。PFSの中央値は9.6ヶ月対1.4ヶ月であった($p < 0.001$)。サブグループのすべてが、化学療法よりもアレクチニブによる治療から著しく大きなPFS利益を経験した。同様に、独立審査委員会(IRC)による分析から、7.1ヶ月対1.6ヶ月のPFS中央値(HR, 0.32; $p < 0.001$)によってアレクチニブの明確な優位性が分かった。全奏効率の差に関して類似した大きさの影響が観察された:これらは治験責任医師では37.5%対2.9%、IRCでは36.1%対11.4%であった。治験責任医師によると80.6%対28.6%で疾患制御が得られ、奏効期間は9.3ヶ月対2.7ヶ月であった。

アレクチニブ治療群に限定されたCNS奏効

ALURでは、各治療群の患者の約70%に、試験登録時にCNS転移があった。ベースライン時に評価可能なCNS病変があった患者でのIRCのCNS全奏効率が、臨床試

験の重要な副次的評価項目と定義された。試験治療群の患者の54.2%で治療が奏効したため、アレクチニブはこの転帰に関して有意な利益をもたらした(表)。1人の患者がCRを達成し、12人がPRとなった。それに対して、対照群に含まれた患者は誰もCNS寛解を一切経験しなかった($p < 0.001$)。

治療の平均回数は化学療法よりもアレクチニブで3回以上多かった(それぞれ、20週間対6週間)。このように治療に対して多く曝されるにもかかわらず、すべてのグレードのAEは化学療法と比較してアレクチニブでは少ない頻度で起こった(77.1%対85.3%)。このことは、グレード3～5のAEにも当てはまった(27.1%対41.2%)。さらに、アレクチニブ療法では治

表
ALUR臨床試験:アレクチニブと化学療法によって得られたCNS奏効

	アレクチニブ(n=24)	化学療法(n=16)
IRCによるCNR ORR, %	54.2	0
p値	< 0.001	
CNS最良全奏効, n (%)		
完全奏効	1 (4.2)	0
部分奏効	12 (50.0)	0
疾患安定	6 (25.0)	5 (31.3)
進行疾患	3 (12.5)	8 (50.0)
評価不可	2 (8.3)	3 (18.8)

療中止につながるAE(5.7%対8.8%)と用量削減につながるAE(4.3%対11.8%)に関して優位性を示した。全般的に、進行または転移性NSCLCのALK陽性患者に対

してアレクチニブの以前実証された利益が、ALUR臨床試験の結果でさらに確認された。 ■

参考文献

1 Solomon BJ et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-2177
2 Mok TS et al., Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: updated results from PROFILE 1014 ESMO 2017, abstract LBA50
3 Ou et al., Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 661-668
4 Shaw A et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 234-242

5 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
6 Johung KL et al., Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol* 2015; 34(2): 123-129
7 Weickhardt AJ et al., Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(12): 1807-1814
8 Yoshida et al., Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-

positive non-small lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 97:43-47
9 Gadgeel S et al., Alectinib vs. crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. ESMO 2017, abstract 12980_PR
10 Novello S et al., Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017, abstract 12990_PR

希少ドライバー変異: BRAFおよびHER2変異NSCLC

第一選択ダブラフェニブに加えてトラメチニブ

NSCLCでのBRAFドライバー変異は2%で希であるが[1, 2]、BRAFV600E変異による腫瘍には態を示唆する組織学的特徴を有する[3]。プラチナベースの化学療法で治療した場合、これらの患者は良好な転帰をあまり示さなかった[3, 4]。

BRF113928マルチコホート非無作為化フェーズII試験では、進行BRAFV600E変異NSCLC患者で、BRAF阻害剤ダブラフェニブとMEK阻害剤トラメチニブを用いて標的方法を調査した。この臨床試験にはダブラフェニブ単剤療法群(コホートA)のほか、1日2回ダブ

ラフェニブ150mgに加えて毎日トラメチニブ2mgの治療を受ける2剤併用群(コホートBとコホートC)を含んだ。コホートCが治療未経験集団を含んだ一方で、コホートBは事前に治療を受けた患者から構成された。各コホートの主要評価項目は治験責任医師が評価したORRであった。独立審査委員会(IRC)がRECISTに従って奏効を審査した。

コホートAとB全体にわたる間接比較によって、事前治療を受けた患者においてダブラフェニブ単剤療法よりもダブラフェニブとトラメチニブの併用投与でORRが高く、PFS中央値が長くなることを実証した[5, 6]。2017年ESMO学会

で、Planchard等は、ステージIV NSCLC患者36人から構成される治療未経験コホートCで得られた所見を発表した[7]。これは、BRAFV600E変異転移NSCLC患者における第一選択療法としてのBRAFとMEK阻害剤併用の最初の研究である。

2年時に51%生存

ダブラフェニブに加えてトラメチニブの治療法によって相当な抗腫瘍活性と持続的奏効となった。治験責任医師とIRCの両方の評価によると、ORRは64%であった。SDを示す患者の割合と共に、これによって治験責任医師とIRCの審査でそ

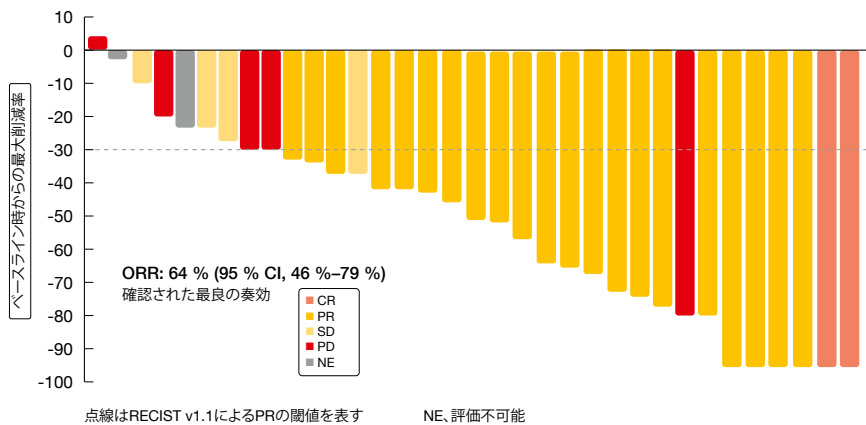


図: ダブラフェニブに加えてトラメチニブの併用治療による標的病変の治験責任医師評価最大変化

それぞれ75%と72%のDCRとなった。患者2人がCRを経験し、21人がPRを達成した(図)。奏効期間は、治験責任医師とIRCの評価によると、それぞれ10.4ヶ月と15.2ヶ月であった。PFS中央値は、それぞれ10.9ヶ月と14.6ヶ月であった。6ヶ月時に、それぞれ患者の72%と69%に進行がなかった。併用によって、24.6ヶ月の事前OS中央値となった。患者の51%が2年時に生存していた。ORR、奏効期間、およびPFSは、BRF113928において併用治療および事前治療を受けたコホートに対して報告されたものと類似した[5、6]。

安全性プロファイルは管理可能なことが分かり、併用の以前の経験と類似した。すべてのグレードのAEが19%で治療中止、31%で用量削減を余儀なくさせた。発熱、吐き気、下痢が最もよく見られるAEとなった。新たな安全性のメッセージは認められなかった。これらの結果に基づき、事前の治療履歴に関わら

ず、*BRAF*V600E変異を発現する転移NSCLC患者での使用のために、ダブラフェニブに加えてトラメチニブの治療がEMAとFDAの承認を最近受けた。

HER2変異があり前治療歴の多い患者でのアファチニブ

肺の腺癌の約1~4%は*HER2*変異を隠しているが [8]、これらの患者向けの承認済みの標的治療はまだ不足している。*HER2*を含め、すべての*ErbB*ファミリー受容体ホモ二量体およびヘテロ二量体からの信号伝達を不可逆的に阻害することで、アファチニブが機能する [9、10]。2010年に開始された国際的指定患者使用プログラムが、確立された治療選択肢のないNSCLC患者に対する全世界の臨床診察でのアファチニブの使用に関する実際のデータを提供している。Peters等は*HER2*-変異NSCLCのコホートの治療転帰を報告した[11]。

指定患者使用プログラムで治療を受けた患者は毎日アファチニブ50mgの治療を受けた; 医師の裁量により、少ない開始用量が認められた。2017年4月現在、28人の患者に関するデータが入手できた。その半分以上は3次以上の全身性療法による治療を受けていた。36%で第一世代EGFR TKI単剤療法が行われていた。7人の患者は*HER2*-指向型薬剤による治療を既に受けていた。すべての指定*HER2*変異は、2325/YVMA挿入である最も一般的な変異型でexon 20において特定された(n = 8)。

分析から、アファチニブの臨床的に有意な有効性が示唆された。治療失敗までの時間(TTF)の中央値は2.9ヶ月であった;ここで、2325/YVMA挿入を示す患者は、他の指定*HER2*変異(1.9ヶ月)のある患者と比較して著しく改善されたTTFを経験した(9.9ヶ月)。全集団において、患者の32%は1年超のTTFを示した。奏効データのある16人の患者のうち、ORRとDCRはそれぞれ、19%と69%であった。これは、*HER2*-変異NSCLC患者でのアファチニブに関する別の国際的多施設臨床試験からの所見と一致している[12]。2325/YVMA挿入のある患者は100%疾患制御を得た。予想外のAEは起こらなかった。これらの結果に基づき、*HER2*-変異NSCLC患者における早期治療選択肢でのアファチニブの評価を根拠づけられるかもしれない ■

参考文献

1 Barlesi F et al., Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (FCT). *Lancet* 2016; 387: 1415-1426
2 Kris MG et al., Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311: 1998-2006
3 Marchetti A et al., Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring *BRAF* mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3574-3579
4 Cardarella S et al., Clinical, pathologic, and biologic features associated with *BRAF* mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4532-4540

5 Planchard D et al., Dabrafenib in patients with *BRAF*(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 642-650
6 Planchard D et al., Updated survival of patients (pts) with previously treated *BRAF* V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. *J Clin Oncol* 2017; 35(suppl) abstract 9075
7 Planchard D et al., Phase 2 trial (BRF113928) of dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated *BRAF*V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. *ESMO* 2017, abstract LBA51
8 Peters S & Zimmermann S, Targeted therapy in NSCLC driven by *HER2* insertions. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3(2): 84-88

9 Solca F et al., Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible *ErbB* family blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343(2): 342-350
10 Li D et al., BIBW2992, an irreversible EGFR/*HER2* inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008; 27(34): 4702-4711
11 Peters S et al., Activity of afatinib in heavily pre-treated patients with *HER2* mutation-positive advanced NSCLC: findings from a global NPU programme. *ESMO* 2017, abstract 1355P
12 Lai W-C V et al., Afatinib in patients with metastatic *HER2*-mutant lung cancers: An international multicenter study. *J Clin Oncol* 2017; 35(suppl) abstr 9071

