

03/18

memo – inOncology

特別号

Congress Report ESMO 2018

肺がんに関する世界会議のダイジェスト

欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 年次総会からの報告

開催日: 2018年10月19～23日 開催地: ドイツ・ミュンヘン

著作権者/免責事項

メディア所有者および出版元: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, 電話番号: +43(0)1/330 24 15-0, ファックス: +43(0)1/330 24 26, インターネット: www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at. 著作権: © 2018 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer MedizinはSpringer Natureグループです。マネージング・ディレクター: Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. メディカルライター: Dr. Judith Moser. 企業出版担当者: Elise Haidenthaller. 編集支援: Stefanie Wurm, PhD. レイアウト: Katharina Bruckner. 製作地: ウィーン 出版地: フルダ 印刷: Druckerei Rindt GmbH & Co KG, Fulda, Germany; 「memo, magazine of european medical oncology」の編集者は本号に対して一切の責任を負わないものとします。

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

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

目次

- 3 巻頭言
- 3 すべての治療ラインで免疫チェックポイント阻害薬の優位性が示される
- 6 EGFR遺伝子変異陽性肺がん: 活性および抵抗性に関する新たな知見とは?
- 10 インタビュー: EGFR TKI療法の順番を重視するいくつかの理由
- 11 ALK融合遺伝子変異陽性肺がんおよびMET遺伝子変異陽性肺がんへの効果の高い治療選択肢



© Judith Moser

講師:

Alex A. Adjei (MD, PhD) Mayo Clinic, Department of Oncology, Rochester, Minnesota (米国)
 Maria Rosario Garcia Campelo (MD) Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña (スペイン)
 Federico Cappuzzo (MD) Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno (イタリア)
 Wolfgang Hilbe (MD) Department of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna (オーストリア)
 Frau Vera Hirsh (MD) McGill University, Health Centre, Montreal, Quebec (カナダ)
 Maximilian Hochmair (MD) 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Vienna (オーストリア)
 Herbert H F Loong (MD) 中国、香港中文大学、臨床腫瘍科
 Massimo Di Maio (MD) National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli (イタリア)
 Filippo de Marinis (MD, PhD) Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan (イタリア)
 Barbara Melosky (MD) FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver (カナダ)
 Nir Peled (MD, PhD) Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa (イスラエル)
 Robert Pirker (MD) Medical University of Vienna, Vienna (オーストリア)
 Martin Reck (MD) Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf (ドイツ)
 Matthias Scheffler (MD) Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne (ドイツ)
 Riyaz Shah (PhD, FRCP) Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone (英国)
 Yu Shyr (PhD) Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN (米国)
 坪井正博 (MD) 神奈川県立がんセンター (日本)
 Gustavo Werutsky (MD) Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre (ブラジル)
 Yi-Long Wu (MD, FACS) Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou (中国)

本号の講師:

Maximilian Hochmair, MD; Enriqueta Felip, MD, PhD; Sanjay Popat, PhD, FRCP.



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

巻頭言

臨床医の皆様へ

欧州臨床腫瘍学会(ESMO)の年次総会は、ヨーロッパで行われるがんの国際会議としてはトップクラスのものだ。ドイツ・ミュンヘンで10月19日から23日に開催した今年の会議は、「最適ながん治療を誰もが受けられるように」というテーマの下に行われた。がん治療に携わる専門医をはじめ、医療分野の政策立案者、患者支援団体など、世界各国からおおよそ2万5000人が一堂に会し、がんに関する新しい知見を患者の治療に生かすためのイノベーションや主な課題について議論が交わされた。数多く存在している構造的な問題や財政面の課題がどの国でも足かせになっているため、それを克服するためには国同士の協力が必要になる。

本総会で報告のあった、肺がん関連の重要な新データの要旨を本号で紹介する。免疫療法だけでなく分子標的治療の分野で、ここ数年の間にめざましい進展があり、次々と行われる臨床試験で得た知見からは、異なる状況

や環境に合わせた治療法が確立しており、それぞれの治療法に向いている患者は大きな効果を得ていることが浮き彫りになった。人数は限られているが特に重要とされている、*ALK*融合遺伝子を検出した患者の転帰を顕著に改善できるようになっている。異なる臨床試験でアジア人患者とそれ以外の患者の両方に臨床活性を示したアレクチニブなど、現在では複数の治療の選択肢がある。ブリガチニブとセリチニブには特に効果の持続性が見られるが、新薬も近々登場する。*EGFR*遺伝子変異陽性がんにはいくつかの治療薬があるが、どの順番でこれらの治療薬を投与するのかわという重要な問題を本号で取り上げて、臨床試験成績を示しながら答えていくことにする。胸部悪性腫瘍を専門にする腫瘍内科医は3つの世代の治療薬から選ぶことができるが、獲得耐性のメカニズムとその後に治療への影響を考える必要がある。

肺がんへの免疫療法も今回の総会で注目を集めたテーマで、ネオアジュバント療法やⅢ期の根治治療、また緩和ケアにも効果のあったことがデータで示された。免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測の新規マーカーとしては、PD-L1発現量以外に遺伝子変異量にも注目が集まっており、さらなるデー



© 著作権所有

タも公開された。新たなデータや驚きを覚えるようなデータが数多くあったが、それが示すのは、肺がん克服への努力は加速度を付けて進んでいるということだ。

Sanjay Popat, PhD, FRCP
英国・ロンドン
王立マーズデン病院
胸部腫瘍内科コンサルタント

すべての治療ラインで免疫チェックポイント阻害薬が優位に

ネオアジュバント療法:NEOSTAR試験

初期の局所進行(I~ⅢA期)非小細胞肺がん(NSCLC)患者には通常、手術を行うことが多いが、長期転帰には不満が残る。手術だけを行った場合の再発率はかなり高く、50%を超えている[1]。再発防止策として術後化学療法を行ったとしても、手術単独に比べて5年生存率がわずかに5%改善するだけである[2,3]。そのため、腫瘍作用を強化し、微小転移巣を根絶するのを目標に、抗PD-L1抗体薬を用いるネオアジュバント療法を評価することになった[4]。

非盲検ランダム化試験の第Ⅱ相NEOSTAR試験では、手術を受けることを承諾しているI~ⅢA期のNSCLC患者36人に、ニボルマブ3 mg/kgのみを3回(A群)もしくは、ニボルマブ3 mg/kgを3回とイピリムマブ1 mg/kgを1回(B群)、術前に投与した[5]。両群とも主要評価項目は、病理学的奏効(MPR、活動性のある腫瘍細胞が10%以下と定義)とした。ネオアジュバント療法後の生存期間の評価項目にはMPRを代用した。ニボルマブの単独投与やニボルマブとイピリムマブを併用投与する導入療法で、MPR率が40%には達すると予測した。この数値を達成するとプラチナ製剤

ベースの導入化学療法でのMPR率を超えることになる。なお、両群間でMPRを比較する際に検出力は調整していない。

バイオマーカーから臨床活性を確認

患者の89%がネオアジュバント療法を完了し、84%が手術を受けた。手術を受けた群のMPR率は31%である。MPRを達成したのはA群で28%、B群で33%だった。手術を受けた群の組織標本に活性のある腫瘍細胞は認められなかった(A群は14%、B群は25%)。画像的完全

表
ニボルマブ単独のネオアジュバント療法およびニボルマブとイピリムマブを併用するネオアジュバント療法の画像的奏効

評価状態*	n=32*	ニボルマブ n=16	ニボルマブ+イピリムマブ n=16
完全奏効, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (6)
部分奏効, n (%)	6 (19)	5 (31)	1 (6)
病勢安定, n (%)	19 (59)	8 (50)	11 (69)
病勢進行, n (%)	6 (19)	3 (19)	3 (19)
評価不能, n (%)	4	2*	2**

*1人が保留、1人が治療中、**2人が治療中

奏効を達成したのは22%となり(A群は31%、B群は12%、表)、画像的完全奏効とMPRには正の相関性が認められた($p<0.002$)。全体的に見て、ネオアジュバント療法でのニボルマブの単独投与も、イピリムマブとの併用投与も忍容性は高かった。

バイオマーカーの分析結果からは、ネオアジュバント療法を行わなかった場合に比べて、両療法で腫瘍浸潤リンパ球(TIL)中の反応性細胞が増殖し活性する割合に有意な増加があった。これ以外にも、腫瘍が認められない肺に比べて、治療を行うことにより腫瘍内部のT細胞受容体の多様性が増加した($p=0.021$)。ニボルマブの単独投与に比べてイピリムマブとの併用投与によってT細胞サブセットがかなり増殖したようだが、CD8陽性T細胞と制御性CD4陽性T細胞に有意な差はなかった。また、腫瘍のない対側の肺組織に比べて、腫瘍中のT細胞受容体の相関性がニボル

マブとイピリムマブの併用投与により増加することが見られた($p=0.048$)。

著者らは結論の中で、この試験により、単剤のネオアジュバント療法に関するデータセットをさらに増やすことができ、複数の製剤を併用するネオアジュバント療法が広がると記した。ただ、各群の患者数が少なかったのでこの試験には限界がある。バイオマーカーの探索的分析は現在も行われている。

PACIFIC試験成績の事後解析

切除不能なⅢ期のNSCLC患者で、根治的化学放射線療法を受けた後に増悪した患者にはデュルバルマブを標準治療とすることが、PACIFIC試験の第Ⅲ相試験で定まった。この患者らを、デュルバルマブ10 mg/kgを隔週(Q2W)で最長12か月間投与する群($n=476$)と、プラセボを投与する群($n=237$)に無作為に割り付けた。無増悪生存期間(PFS:デュ

ルバルマブ群16.8か月、プラセボ群5.6か月、HR:0.52、 $p<0.001$) [6]、全生存期間(OS:デュルバルマブ群は判明せず、プラセボ群28.7か月、HR:0.68、 $p=0.0025$) [7]のどちらもデュルバルマブ群に有意な効果が見られた。同試験ではPD-L1検査は必須とせずにデュルバルマブを評価する、all-comer(全員参加)臨床試験である。なお、患者の37%でPD-L1の発現量は判明していない。同試験の成績を基に、デュルバルマブはAll comerを対象に日本および米国で承認を受けたが、EU加盟国では適応をPD-L1の発現率が1%以上の患者に限定して承認している。

本総会で発表のあったPACIFIC試験成績の事後解析は、PD-L1の発現率以外に、先に行った同時化学放射線療法で用いた抗がん剤、照射線量、放射線治療終了後から無作為割り付けまでの期間に分けて、その後の結果を調べている [8]。PD-L1に関する解析結果からは、PD-L1の発現率が1%以上あった患者にはPFS(デュルバルマブ群17.8か月、プラセボ群5.6か月、HR:0.46、図1)とOS(OS:デュルバルマブ群は判明せず、プラセボ群29.1か月、HR:0.53)に、デュルバルマブの効果のあることが示された。PD-L1の発現率が1%未満の患者ではPFSに顕著な改善が見られたが(デュルバルマブ群10.7か月、プラセボ群5.6か月、HR:0.73)、OSについてはプラセボ群のパフォーマンスによる交絡が生じた。デュルバルマブ群の場合、生存曲線は初めの12か月間はデュルバルマブに優勢になっており、投与期間の長さとも一致している。一方、プラセボ群は追跡期間の状態が良好になっていた(HR:1.36)。プラセボ群にこのような良い結果が見られたのは、死亡や転移の数が少なかったこと、サブグループの人数が少なかったこと、そしてベースライン時の患者の特性に偏りがあったこととおそらく説明がつく。ここで重要なのは、PD-L1の発現率にかかわらず、安全性プロファイルの内容がほぼ同じであったことである。著者らによると、サブグループへの探索的事後解析には限界があるため、PD-L1の発現率別の結果について結論づけることはできないという。

また、事前に行った化学放射線療法の抗がん剤と照射線量の影響についても事後解析がなされている。抗がん剤の種類、照射線量、放射線治療終了後から無作為割り付けまでの期間にかかわらず、そのデータにはPFSとOSの両方にデュルバルマブの効果が一貫して見ら

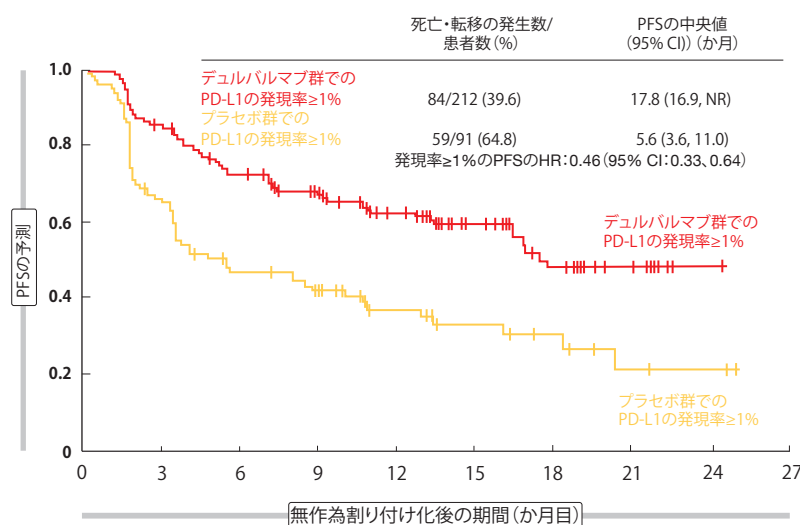


図1: PACIFIC試験でデュルバルマブ群に割り付けられた、PD-L1発現率が1%以上の患者の無増悪生存期間の改善状態

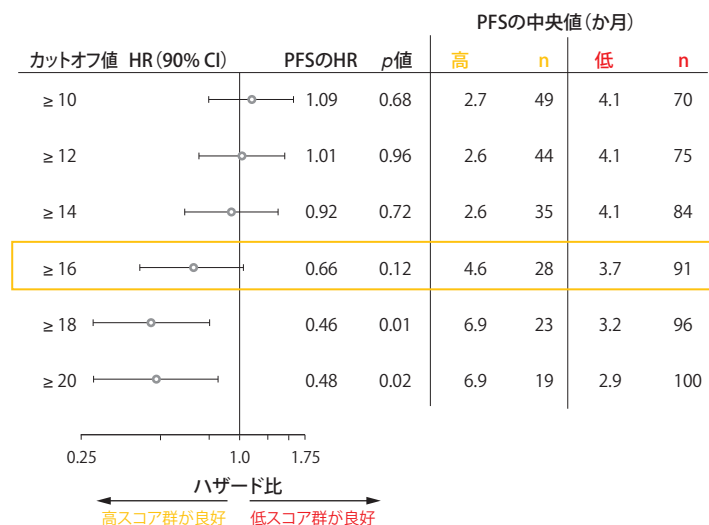


図2: B-F1RST試験での無増悪生存期間をbTMBのカットオフ値別に示したフォレストプロット

れた。有害事象についても、放射線治療終了後から無作為割り付けまでの期間にかかわらず同様な内容であった。化学放射線療法後にデュルバルマブを投与するPACIFIC試験の治療レジメンが、切除不能Ⅲ期のNSCLCへの新たな標準治療になりうることを、同試験で得たデータが支持している。

IMpower130試験: 化学療法にアテゾリズマブを追加する

Ⅳ期の非扁平上皮NSCLCへのファーストライン治療として化学療法にアテゾリズマブを追加するレジメンを、非盲検ランダム化試験の第Ⅲ相IMpower130試験で評価した[9]。カルボプラチンにnab-パクリタキセルを併用する化学療法にアテゾリズマブを追加する群を治療群(n=451)とし、アテゾリズマブを単独投与する群を対照群(n=228)とした。同試験で得た知見は、PD-L1の発現率によらず、アテゾリズマブ+化学療法が進行非扁平上皮NSCLCの治療の選択肢になりうることを支持する内容だった。同試験は、EGFR遺伝子変異あるいはALK融合遺伝子変異のある患者を除いて無作為に割り付けた野生型のITT解析対象集団の、PFSとOSの両主要評価項目の基準に合致した。化学療法にアテゾリズマブを追加することで、増悪と死亡のリスクが36%低下した(PFSの中央値は治療群で7.0か月、対照群で5.5か月、HR:0.64, p<0.0001)。死亡リスクについては21%低下し、OSが4.7か月になったことには統計学的有意性があり、臨床的意義もあった(治療群18.6か月、対照群13.9か月、HR:0.79, p=0.033)。12か月目のPFS率は、対照群に比べて治療

群で2倍になった(治療群29.1%、対照群14.1%)。また、奏効率(ORR)も治療群で高くなり(治療群49.2%、対照群31.9%)、奏効期間の中央値に有意な伸びがあったこと(治療群8.4か月、対照群6.1か月、p=0.0004)がデータで判明した。解析の時点で奏効状態が続いていたのは治療群の36.8%、対照群の19.4%である。

参加者の登録時に肝転移のあった患者を除いて、すべてのサブグループで全生存期間とPFSへの効果が見られた。また、治療群のPD-L1コホート全体(PD-L1高発現、同低発現、同陰性)にもPFSへの効果が見られた。OSに関してもPD-L1のサブグループの治療群に効果が見られたが、対照群との間に有意な差はなかった。EGFR遺伝子変異陽性とALK融合遺伝子変異陽性のサブグループには、PFSとOSへの統計学的有意性のある効果は見られなかった。安全性プロファイルについては、化学療法にアテゾリズマブを併用してもアテゾリズマブ単独療法で見られた有害事象と変わりはなかった。なお、同試験で新たな安全性の問題点は見いだされなかった。

効果予測バイオマーカーとしてのbTMB

遺伝子変異量(TMB)は、免疫チェックポイント阻害薬向けの新たな効果予測バイオマーカーである。だが、TMBの検査に十分な量の腫瘍組織を必ず得られるという保証はない。そのため、侵襲性の低い方法として血中のTMB(bTMB)を測定することへの評価が始まっている。単群試験の第Ⅱ相B-F1RST試験の主要評価項目についてKimらが報告してい

る。この試験は、アテゾリズマブ単独療法をNSCLCのファーストライン治療として行う場合、bTMBが効果予測バイオマーカーとして利用できるかを調べる初の前向き検証試験である[10]。PD-L1の発現率を問わず、全組織型のⅢB期およびⅣA期のNSCLC患者(n=152)に、増悪するまでアテゾリズマブ1,200 mgを3週間間隔(Q3W)で投与した。bTMBスコアのカットオフ値は16と規定した。ベースライン時の血液検体に測定可能な腫瘍遺伝子変異量のある患者が合計で119人おり、効果予測バイオマーカーの評価対象集団(BEP)となった。このうちbTMBスコアが低い(16未満)患者は91人、bTMBスコアが高い(16以上)患者は28人である。

有効性の主要評価項目である試験責任医師が評価するORRはBEPで10.1%にのぼり、奏効率についてはbTMBの低スコア群よりも高スコア群に有意な改善を認めた(高スコア群28.6%、低スコア群4.4%, p=0.0002)。探索解析結果からは、カットオフ値をより高くすると奏効率が改善することが示された。カットオフ値を20以上に設定すると、高スコア群で36.8%、低スコア群で5.0%とより大差がついた(p<0.0001)。なお、この時点では高スコア群の奏効期間の中央値はまだ判明していない。PFSに関しても低スコア群に比べて高スコア群で改善していたが、有意な差ではなかった(高スコア群4.6か月、低スコア群3.7か月、HR:0.66, p=0.12)。9か月目のPFS率は高スコア群で37.4%、低スコア群で9.7%である。OSのデータはこの時点でまだそろっていなかった。bTMBをカットオフ値別(10以上、16以上、20以上)に評価したところ、高スコア群にPFSとOSの両方に改善が見られた(図2)。PFSとOSについては、カットオフ値16以上が有効性の転換点だろう。アテゾリズマブの忍容性は高く、bTMBについては現在、第Ⅲ相前向きランダム化試験で検証が行われている。

ペンブロリズマブの長期転帰: KEYNOTE-010試験

治療経験があり、PD-L1が発現している進行NSCLC患者を対象にした非盲検ランダム化試験の第Ⅲ相KEYNOTE-010試験では、ドセタキセル群よりも2通りの用量のペンブロリズマブ単独療法群にOSへの高い効果が見られた[11]。本総会ではHerbstらが、30か月延長した追跡期間のOSと安全性に関する成績のほか、ペンブロリズマブ療法を35サイクル

または2年間の治療を完遂した患者の転帰を報告した[12]。

解析結果によると、ドセタキセル群に比べてペンブロリズマブ群でOSの延長が続いている。腫瘍細胞のうちPD-L1発現が陽性になる細胞の割合を表すTPSが50%以上の患者で、36か月目に生存していたのはペンブロリズマブ群の35%、ドセタキセル群の13%だった(OSの中央値はペンブロリズマブ群が16.9か月、ドセタキセル群が8.2か月、HR:0.53、 $p<0.00001$)。TPSが1%以上の患者の場合は、前者が23%、後者が

11%である(OSの中央値はペンブロリズマブ群が11.8か月、ドセタキセル群が8.4か月、HR:0.69、 $p<0.00001$)。

79人の患者がペンブロリズマブ療法を35サイクルまたは2年間の治療を完遂した。独立評価委員会の判定によると、この患者群の95%が完全奏効または部分奏効に達している。解析時点で奏効状態が持続していたのは64%である。この時点では奏効期間の中央値だけでなく、PFSおよびOSの中央値にもまだ達していなかった。36か月目には98.7%の患者が生きており、そのうち70.3%に

は増悪も認められなかった。ペンブロリズマブ療法を35サイクルもしくは2年間の治療の終了後、25人に病勢進行が見られた。そのうち14人が2コース目のペンブロリズマブ療法を始めることができ、部分奏効率は43%に達した。36%の患者が安定と判定された。ペンブロリズマブ療法を35サイクルまたは2年間の治療を完遂した患者のものも含めて、この薬剤の長期間の安全性プロファイルがコントロール可能であることが証明された。■

参考文献:

- 1 Howington JA et al., Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl): e278S-e313S
- 2 Pignon JP et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552-3559
- 3 NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 2014; 383: 1561-1571
- 4 Forde PM et al., Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(21): 1976-1986

- 5 Cascone T et al., NEOSTAR: neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer. ESMO 2018, abstract LBA49
- 6 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929
- 7 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809697
- 8 Faivre-Finn C et al., Exploratory analyses of overall survival in PACIFIC. ESMO 2018, abstract 13630
- 9 Cappuzzo F et al., IMPower130: efficacy and safety from a randomised phase 3 study of carboplatin and nab-paclitaxel with or without atezolizumab in 1L ad-

vanced non-squamous NSCLC. ESMO 2018, abstract LBA53

- 10 Kim ES et al., Primary efficacy results from B-FIRST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2018, abstract LBA55
- 11 Herbst RS et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10027): 1540-1550
- 12 Herbst RS et al., Long-term survival in patients with advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 study overall and in patients who completed 2 years of pembrolizumab. ESMO 2018, abstract LBA63

EGFR遺伝子変異陽性肺がん: 活性および耐性に関する新たな知見とは?

エルロチニブをネオアジュバント療法に使用する

ⅢA~N2期のNSCLC患者に現在行っている集学的治療には、根治的放射線療法、手術とアジュバント化学療法、ネオアジュバント療法と手術がある。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるエルロチニブを、ⅢA~N2期のNSCLCへのファーストラインのネオアジュバント療法として使用できることはすでに示されている[1]。そこで、EGFR遺伝子変異陽性の局所進行NSCLC患者を対象にした非盲検ランダム化試験の第Ⅱ相CTONG-1103試験で、エルロチニブをシスプラチンベースのネオアジュバント化学療法・アジュバント化学療法と比較した[2]。術前にエルロチニブ150 mg/日を42日間投与する群(n=37)または、ゲムシタピンとシスプラチンを3週間に2サイクル行う群

(n=35)のどちらかに、患者を無作為に割り付けた。治療群の患者には術後にエルロチニブ150 mg/日を12か月間投与し、対照群の患者には術後に化学療法をあと2サイクル行った。主要評価項目はORRである。

エルロチニブを用いたネオアジュバント療法はORRを上昇させたが、有意な上昇とはいえなかった(治療群54.1%、対照群34.3%、 $p=0.092$)。手術の結果に関しても治療群に数値上の優位性が見られた。この群の患者の大部分が手術を受けており(治療群83.8%、対照群68.6%、 $p=0.129$)、より多くの患者で完全に切除でき(治療群73.0%、対照群62.9%、 $p=0.358$)、リンパ節の病理学的ダウンステージも多く認められている(治療群10.8%、対照群2.9%、 $p=0.185$)。切除した50例の組織標本が利用可能な状態だった。両群とも病理学的完全奏効は認められなかったものの、治療群に病理学的奏効がより多く認

められた(治療群10.7%、対照群0%)。エルロチニブの投与により、副次評価項目のPFSに有意な改善が見られた(治療群21.5か月、対照群11.9か月、HR:0.42、 $p=0.003$ 、図1)。解析を行った時点では、OSに関するデータはそろっていないかった。術後の合併症については両群とも同等で、ネオアジュバント療法やアジュバント療法に伴う有害事象についても、既に報告のあったものと同様だった。著者らが結論で言及したように、エルロチニブをネオアジュバント療法に用いた場合の探索的データ解析をさらに行う必要がある。

ゲフィチニブを化学療法と併用するファーストライン治療

EGFR遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者にはEGFR TKI単独療法がファーストライン治療となっているが、化学療法を併用すれば転帰がより改善するのでは

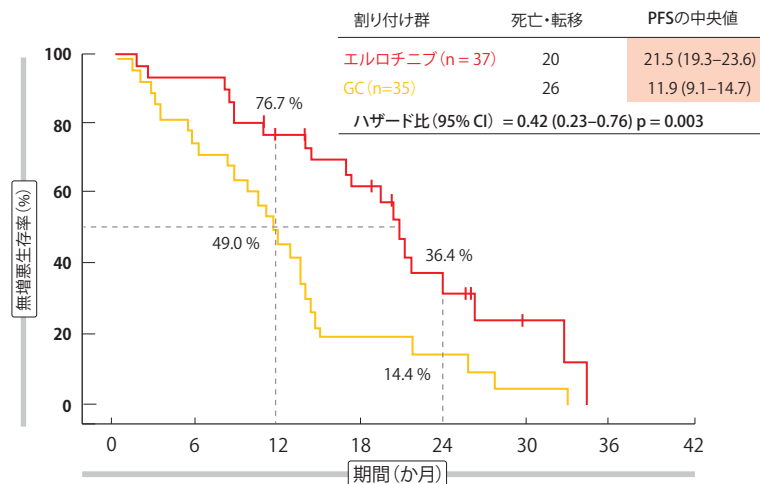


図1: ネオアジュバント療法としてのエルロチニブ投与と化学療法との比較: EGFR TKIのエルロチニブに見られた無増悪生存率の上昇

ないかという仮説がある。NEJ009試験の第Ⅲ相試験では、未治療のⅢB期とⅣ期の、EGFR遺伝子変異陽性の非扁平上皮NSCLC患者342人を対象に、カルボプラチン+ペメトレキセドの化学療法にゲフィチニブを併用する療法と、ゲフィチニブ単独療法とを比較した[3]。治療群には化学療法にゲフィチニブを併用する療法を4～6サイクル行い、その後は増悪するまでゲフィチニブとペメトレキセドを併用する維持療法を行った。一方、対照群にはゲフィチニブを継続して投与し、増悪した場合には治験実施計画書が推奨するプラチナ製剤ベースの化学療法に切り替えた。

対照群に比べて治療群ではPFSが有意に改善した(治療群20.9か月、対照群11.2か月、HR:0.490, p<0.001)。対照群で2回目の増悪を認めるまでの期間と、治療群で1回目の増悪を認めるまでの期間とを比較したPFS2に有意な差はなかった。また、治療群ではOSが有意に延長し(治療群50.9か月、対照群38.8か月、HR:0.72, p=0.02)、ORRも治療群で高くなった(治療群84.0%、対照群68.0%)。1回目と2回目の病勢進行が生じたときの臨床状態を評価したところ、規定の治療レジメンが成功しなかった際には、対照群よりも治療群のパフォーマンスステータスが良くなることが分かった。

予想通りに治療群で血液学的毒性が多く認められたが、そのために投与中止に至った患者は両群でもわずかにない(治療群11.2%、対照群9.4%)。生活の質に関する解析結果には、治験期間の最後まで両群の間に差異は見られなかった。カルボプラチン+ペメトレキセドにゲフィチニブを併用する療法

は、EGFR遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者への有効なファーストライン治療の選択肢になると、試験責任医師らは述べている。

LUX-Lung 8試験の最終解析: 扁平上皮NSCLCへのアファチニブ投与

非盲検試験の第Ⅲ相LUX-Lung 8試験の成績に基づいて、プラチナ製剤ベースの化学療法の実施中または終了後に増悪した、ⅢB期およびⅣ期の扁平上皮NSCLC患者へのアファチニブの使用が承認された。同試験でアファチニブをエルロチニブと比較したデータの一次解析結果では、アファチニブ群でPFS(アファチニブ群2.6か月、エルロチニブ群1.9か月、HR:0.81, p=0.0103)と病勢コントロール率(アファチニブ群50.5%、エルロチニブ群39.5%, p=0.002)に有意な改善が見られた[4]。PFSとOSへの効果については、ErbB受容体が正常な患者よりも同受容体変異が陽性の患者に強く現れているように思われた[5]。

本総会で発表のあった同試験の最終解析で、次のような成績を確認した[6]。最新のOSは、エルロチニブ群よりもアファチニブ群で有意に延長していた(アファチニブ群7.8か月、エルロチニブ群6.8か月、HR:0.84, p=0.0193)。アファチニブ群の21人に病勢コントロールが長期間続いていた(12か月以上の治療)。アファチニブ群の全患者の中でもこの21人には、一部の遺伝子変異、とりわけErbBファミリーの異常が多く見られた。この患者らの治療期間の中央値は19.0か月で、PFSの中央値は12.9か月、OSの中央値は27.5か月だった。また、29%の患者が部分奏効に達している。

長期間の治療の忍容性も高く、起きる可能性の高い有害事象は支持療法や忍容性に基づいて減量することで対処できる内容だった。特にErbBファミリーに異常のある扁平上皮NSCLC患者のうち、化学療法の実施中に増悪した患者への治療の選択肢には、アファチニブが適しているというデータが著者らの結論に見られた。

GIDEON試験およびNEJ027試験

ドイツの医療機関で日常的に行う、アファチニブを用いたファーストライン治療の臨床活性および忍容性を調べる前向き非介入試験、GIDEON試験の1回目の中間解析結果をBruecklらが報告している[7]。治療を受けた患者151人のうち大半(72.8%)にはアファチニブの初回投与量を40 mg以上にしたが、61.8%には投与量を40 mg未満に減量した。初回投与量を40 mg未満にした患者のうち46.2%で減量したが、33.3%には増量した。アファチニブの安全性プロファイルについては、別の治験で認められた内容と同様だった。

脳転移のある患者(約30%)とまれなEGFR遺伝子変異のある患者(約13%)の割合が比較的大きかったものの、同試験の成績は、日常的に行うアファチニブ療法のデータを裏付ける結果となった。PFSの中央値は12.9か月で、12か月目のPFS率は54.4%だった。73%の患者に治療反応があり、90%で病勢コントロールができていた。ORRと病勢コントロール率(DCR)の両方とも、EGFR遺伝子変異の種類、ベースライン時に認めた脳転移、初回投与量との間に相関性はなかった(図2)。治験には少数しか組み入れられない高齢患者にも、アファチニブが有効であることが証明されている。PFSの中央値に関しては、75歳未満の患者にも75歳以上の患者にも同等な効果が見られた(75歳未満12.2か月、75歳以上14.2か月)。OSの予備解析結果からは、OSの中央値が33か月を超えることが判明した。同試験の最終成績は2019年に出る予定である。

非盲検単群試験の第Ⅱ相NEJ027試験でも、EGFR遺伝子変異陽性の進行NSCLCの高齢患者(75歳以上)に対するアファチニブの有効性と安全性が同様に証明された[8]。ORRは75.7%、DCRは89.2%となり、PFSの中央値は14.3か月で、1年後に増悪を認めなかった患者は64.3%に上った。OSの追跡調査は進行中で、1年後の生存率は83.6%に達している。78.9%の患者に減量

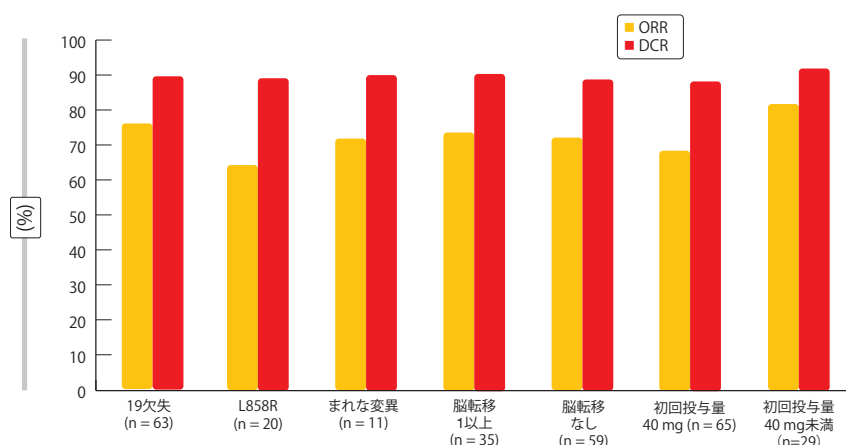


図2: 非介入試験のGIDEON試験でアファチニブによるファーストライン治療を行った際の全奏効率および病勢コントロール率

が、73.7%の患者に休薬が必要になった。治療期間は全体で368.0日に及び、1日の平均投与量は28.4 mgだった。

オシメルチニブ: FLAURA試験で得た獲得耐性に関するデータについて

EGFR遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者に対しては、CNS転移に臨床活性のある、第三世代のEGFR TKIオシメルチニブに、ゲフィチニブとエルロチニブのファーストライン治療を上回る効果のあることが、FLAURA試験の第Ⅲ相試験で示された[9]。オシメルチニブをファーストライン治療で使用した場合の、獲得耐性のメカニズムに関しては、現段階でも限られた数のデータしか発表されていない。しかし、今後開発されるであろう新薬の情報を伝えるには、まず理解を深めてもらうことが必要である。FLAURA試験の期間中に増悪を認めた患者や投与中止になった患者から採取した血漿検体をもとに、ファーストライン治療に用いるオシメルチニブに耐性を示すようになる複数のメカニズムを、Ramalingamらが本総会で報告した[10]。血中循環腫瘍DNA(ctDNA)から検出可能な遺伝子変異の解析を行った。小細胞肺がんへの形質転換やタンパク質発現の変化といった、遺伝子とは関係のない獲得耐性のメカニズムは検出していない。また、血漿の解析では遺伝子の増幅を十分に検出できないのかもしれない。

ベースライン時と、増悪を認めた時点または投与中止になった時点で採取した血漿ペア検体を、次世代シーケンサー(NGS)を用いて解析した。ペアのNGSデータを得た患者272人のうち、対照薬

のEGFR TKIを投与した129人そしてオシメルチニブを投与した91人のベースライン時の血漿検体からEGFR遺伝子変異を検出したため、解析対象とした。その結果、対照群で最も多く検出した獲得耐性のメカニズムは予想したとおり、EGFR T790M遺伝子変異によるものだった(47%)。ほかにもMET遺伝子増幅(4%)およびHER2遺伝子増幅(4%)を検出しており、3%の患者からPIK3CA遺伝子変異を検出した。また、2%からはRET融合遺伝子変異を検出している。

これに対してオシメルチニブ群からは、EGFR T790M遺伝子変異による獲得耐性は見つかっていない。検出レベルの上位はMET遺伝子増幅(15%)とEGFR C797S遺伝子変異(7%)だった。3%の患者からは、L718QといったEGFR遺伝子の二次変異が検出されている。PIK3CA遺伝子変異は7%、HER2遺伝子増幅は2%、HER2遺伝子変異は1%、BRAF遺伝子変異とKRAS遺伝子変異をそれぞれ3%の患者から検出している。そのほか、多岐にわたる細胞周期遺伝子の変異を合計で10%の患者から検出している。患者の約14%に獲得耐性

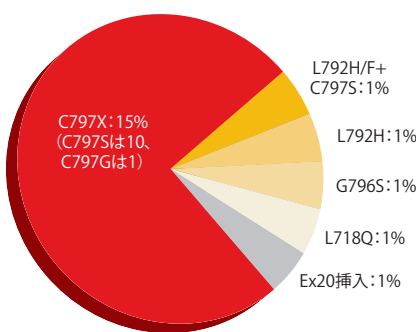


図3: AURA3試験でのオシメルチニブ投与後に発生したEGFR遺伝子変異

に関わる遺伝子変異が同時に複数認められていて、耐性が生じる経路は一つだけではないことがうかがえる。

以上の結果を見る限り、ファーストライン治療に用いるオシメルチニブに耐性を生じさせ、がんの生物学的態度に悪影響を及ぼす新たなメカニズムは示されなかった。しかし、獲得耐性のメカニズムに関与するすべての遺伝子変異を理解するためには、腫瘍の組織を解析する必要がある。オシメルチニブの獲得耐性のメカニズムを解明するには、腫瘍組織の解析に継続して取り組まなければならない。

AURA3試験について

オシメルチニブの投与を受けた患者の獲得耐性のメカニズムに関して、ランダム化試験のAURA3試験でも同様なデータが得られている[11]。ファーストラインのEGFR TKIを用いた治療後に増悪したT790M変異陽性進行NSCLC患者を対象にした同試験では、オシメルチニブが化学療法以上に優れていることが証明された[12]。同試験中にオシメルチニブの投与中に増悪した患者のctDNAを解析し、獲得耐性のメカニズムに重点を置いて遺伝子プロファイル調べた。この試験でも、ベースライン時と、増悪を認めた時点または投与中止になった時点で採取した血漿ペア検体を、NGSを用いて解析した。解析対象になった患者はオシメルチニブ群の73人、化学療法群の24人である。今回は遺伝子変異以外の獲得耐性のメカニズムの因子を検出することはなく、遺伝子増幅を十分に反映しなかったことがその原因だろう。

増悪あるいは投与中止した時点で採取した血漿検体から、耐性に関わるT790M遺伝子変異の喪失を示したのは49%で、先に行われた他の試験と同様だった[13~15]。T790M変異クローンの喪失が、別の獲得耐性のメカニズムの発現と同時に起きることが頻繁に認められた。EGFR遺伝子変異の中で最も多いのがC797S遺伝子変異だが、患者の21%から検出されている(図3)。EGFR遺伝子変異が生じた患者全員にT790M変異は認められていない。MET遺伝子増幅が約19%の患者から検出されており、EGFR C797S遺伝子変異(7%)だけでなく、EGFR G796S遺伝子変異とHER2遺伝子増幅(1%)も同時に検出されている。T790M遺伝子変異の喪失と同変異陽性の両方がMET遺伝子増幅よりも多く、細胞周期遺伝子の変異が12%に生じ

表
脳転移のある患者およびない患者へのナザルチニブ投与後に独立評価委員会
が盲検化して判定した最良総合効果

	脳転移なし (n=27) n (%)	脳転移あり (n=18) n (%)
完全奏効 (CR)	1 (3.7)	0
部分奏効 (PR)	16 (59.3)	12 (66.7)
安定 (SD)	6 (22.2)	6 (33.3)
進行 (PD)	2 (7.4)	0
CR/PDなし	1 (3.7)	0
不明	1 (3.7)	0
ORR (CR + PR), n (%) (95% CI)	17 (63.0) (42.40, 80.60)	12 (66.7) (41.00, 86.70)
DCR (CR+PR+SD+CR/PDなし), n (%) (95% CI)	24 (88.9) (70.80, 97.60)	18 (100) (81.50, 100)

ていた。*HER2*遺伝子増幅を5%、融合が
ん遺伝子を3%、*BRAF*V600Eミスマス
変異を3%の患者から検出した。遺伝子
解析の結果、獲得耐性に関する遺伝
子変異が複数ある患者が19%存在して
いた。

獲得耐性のメカニズムとして考えら
れるものごとくに無増悪生存期間の事前
解析を行ったが、メカニズムが異なっ
ていたため、メカニズムごとの数値が小さ
くなってしまった。PFSの中央値が若干
短くなるとは、T790M遺伝子変異
陽性(7.06か月)よりもT790M遺伝子変

異の喪失(5.54か月)との間に相関性が
見られた。

今後の治療法を決める際には重複す
る標的遺伝子変異が臨床的な意味を持
つと、著者らは結論の中で述べている。
オシメルチニブへの新たな獲得耐性の
メカニズムそして、それに適した治療
策についての研究が進行している。たと
えば、第Ⅱ相前向き単群試験では、オシ
メルチニブ療法が無効となった患者へ
のアファチニブとベバシズマブの併用
療法について調べている[16]。オシメ
ルチニブが無効になったことに関係し

ている獲得耐性のメカニズム(まれな
*EGFR*遺伝子変異や*MET*遺伝子増幅な
ど)は、この治療レジメンで克服できると
いう仮説を立てている。

ナザルチニブを用いるファーストラ イン治療: 第Ⅱ相試験の成績

ナザルチニブもオシメルチニブと同じ、
第三世代の*EGFR* TKIの経口薬である。
どちらも野生型の*EGFR*遺伝子には影響
を及ぼさず、*EGFR*遺伝子の活性型変
異ならびにT790M遺伝子変異といった
獲得耐性のメカニズムに関わるもの
だけを選択的に阻害する薬剤である。第
Ⅰ相および第Ⅱ相多施設共同試験で
は、これまでに3ラインまで全身療法を
受けたことのある、*EGFR*遺伝子変異陽
性の進行NSCLC患者に、第Ⅱ相試験の
推奨用量としている150 mgを1日に1
回投与した[17]。未治療患者を対象に
した第Ⅱ相試験の先行成績からは、ベ
ースライン時に脳転移を認めた患者の
割合が大きかったにもかかわらず、期待
できる有効性を確認した[18]。*EGFR*遺
伝子変異陽性の、局所進行NSCLC患者
および転移性NSCLC患者の45人に増
悪が認められるまでナザルチニブ
150 mgの1日1回投与をファーストラ
イン治療として行った試験の主要評価
項目と安全性に関する知見を、Tanらが本
総会で報告している[19]。脳転移巣を

参考文献:

- 1 Zhong W et al., Phase II study of biomarker-guided neoadjuvant treatment strategy for IIIA-N2 non-small cell lung cancer based on epidermal growth factor receptor mutation status. J Hematol Oncol 2015; 8: 54
- 2 Zhong WZ et al., Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment for stage IIIA-N2 EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): multi-centre phase 2 randomized study. ESMO 2018, abstract LBA48_PR
- 3 Seike M et al., Phase III study of gefitinib (G) versus gefitinib + carboplatin + pemetrexed (GCP) as 1st-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). ESMO 2018, abstract 1382PD
- 4 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
- 5 Goss GD et al., Association of ERBB Mutations With Clinical Outcomes of Afatinib- or Erlotinib-Treated Patients With Lung Squamous Cell Carcinoma: Secondary Analysis of the LUX-Lung 8 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018; 4(9): 1189-1197
- 6 Goss GD et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung: final analysis of the global phase III LUX-Lung 8 trial. ESMO 2018, abstract 1442P
- 7 Brueckl WM et al., Effectiveness of afatinib in clinical practice – first results of the GIDEON trial: a prospective non-interventional study in EGFR-mutated NSCLC in Germany. ESMO 2018, abstract 1449P
- 8 Aiba T et al., A phase II study of first-line afatinib for patients aged 75 or older with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: North East Japan Study Group Trial NEJ027. ESMO 2018, abstract 1445P
- 9 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 113-125
- 10 Ramalingam SS et al., Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the double-blind, randomised phase III FLAURA study. ESMO 2018, abstract LBA50
- 11 Papadimitrakopoulou V et al., Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. ESMO 2018, abstract LBA51
- 12 Mok TS et al., Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-640
- 13 Oxnard GR et al., Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. JAMA Oncol 2018 Aug 2. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2969. [Epub ahead of print]
- 14 Lin CC et al., Outcomes in patients with non-small-cell lung cancer and acquired Thr790Met mutation treated with osimertinib: a genomic study. Lancet Res Med 2018; 6(2): 107-116
- 15 Le X et al., Landscape of EGFR-dependent and -independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy post-progression in EGFR-mutant NSCLC. Clin Cancer Res 2018 Sep 18. pii: clincanres.1542.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1542. [Epub ahead of print]
- 16 Hata A et al., Afatinib plus bevacizumab combination after osimertinib failure for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a multicentre prospective single arm phase II study (ABCD study). ESMO 2018, abstract 1501TIP
- 17 Tan DS et al., Updated results of a phase 1 study of EGF816, a third-generation, mutant-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring T790M. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9044)
- 18 Kim DW et al., Preliminary Phase II results of a multicenter, open-label study of nazartinib (EGF816) in adult patients with treatment-naïve EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9094)
- 19 Tan DSW et al., Phase II results for single-agent nazartinib (EGF816) in adult patients (Pts) with treatment-naïve EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2018, abstract LBA61

治療しており、安定していれば同試験に登録した。

独立評価委員会が盲検化して判定したORRは64.4%で、完全奏効に達したのは1人、部分奏効に達したのは28人だった。病勢コントロール率は93.3%となり、大半の患者の標的病変に縮小が見られた。データカットオフ時点で、PFSと奏効期間のデータはそろっていなかった。

ナザルチニブは、ベースライン時にCNS病変のあった患者にも活性を示している。判定したORRは脳転移のある患者66.7%、脳転移のない患者で63%になり、DCRは前者が100%、後者が88.9%である(表)。ベースライン時に脳転移を認めた患者18人のうち、標的病変ではない脳転移の消失(正常な状態に戻る)が52.9%に認められた。標的病

変の脳転移のある患者には、ベースライン時に比べて38.5%の転移巣の縮小が認められた。新たに脳転移が生じた患者は2人にとどまった。ナザルチニブの安全性プロファイルも忍容できるものだった。■

インタビュー: Maximilian Hochmair, MD, オーストリア・ウィーン、Otto Wagner Spital、呼吸器内科・集中治療科呼吸器腫瘍部

EGFR TKI療法の順番を重視するいくつかの理由

FLAURA試験の成績が報告されて以来、EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者へのファーストライン治療にどのEGFR TKIを選択するかで議論が起きています。どういった点がこの試験の限界だと、今はお考えになりますか？

ゲフィチニブとエルロチニブに比べてオシメルチニブには生存期間などへの効果があることが、この試験で示されています[1]。しかし、対照群にアファチニブを含めなかったことで、得られるはずだった知見を得ることができなくなりました。エルロチニブあるいはゲフィチニブの投与中に増悪した患者のT790M遺伝子変異の検査が必須ではなく、オシメルチニブをセカンドライン治療として投与していませんので、この質問にはお答えできません。オシメルチニブを投与されたのは患者の25%ほどにとどまっています。こういった理由で、ここで結論を出すことができないのです。

オーストリアでは通常、EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者にはオシメルチニブをファーストライン治療として処方しています。LUX-Lung 3と6の各試験では、エクソン19欠失変異のある患者の生存期間などに有効であることが示されました[2]。また、アファチニブの有効性を損ねずに投与量を減量できることも分かっています。その一方、オシメルチニブをファーストライン治療に使用するとしたら、耐性が生じることが頻繁に問題となるでしょう。アファチニブ療法が失敗した後よりもオシメルチニブ療法に失敗した後に、ドラッグブルトーゲッ



Maximilian Hochmair, MD, オーストリア・ウィーン、Otto Wagner Spital、呼吸器内科・集中治療科呼吸器腫瘍部

トを見つけることの方がはるかに難しいのです[3, 4]。60%の患者からはドライバー変異がまったく見つかっていません。オシメルチニブへの耐性を獲得してしまったら、大半の患者に残された選択肢は化学療法だけになります。

EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者には、どの順番に治療を行うのが理想的ですか？

アファチニブの後にオシメルチニブという順番にする理由は複数あります。一つは、第一世代あるいは第二世代のEGFR TKIの使用中に増悪した際のT790M遺伝子変異による耐性の多さで、検出率は60%から75%に上ります。T790M遺伝子変異が生じた患者へのオシメルチニブの効果に疑う余地はありません。もう一つは、長期転帰の良さです。私が勤

務する医療機関では日常的にアファチニブの後にオシメルチニブを投与していて、多くの患者に非常に高い効果が現れています。患者にはアファチニブとオシメルチニブを長期間続ける傾向があります。

ESMO年次総会で報告のあったデータでも、アファチニブをファーストライン治療に用いることの有用性が強調されています。治療ラインにかかわらずアファチニブの後にオシメルチニブを投与することで、第一世代のEGFR TKIの後にオシメルチニブを投与するよりも奏効率と病勢コントロール率が有意に改善することが、後ろ向き試験で示されました[5]。この結果は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブのいずれかの治療を受けた患者1,354人を解析した日本のリアルワールド研究の結果とも一致しています[6]。傾向スコアで補正しても、第一世代のEGFR TKIよりもアファチニブにOSを延長させる傾向のあることを、責任医師らが言及しています。

治療期間については、治療の順番に期待できることはありますか？

LUX-Lung 3、6、7の各試験での後ろ向き解析の結果では、治療ラインを問わずアファチニブの後にオシメルチニブを投与された患者の、オシメルチニブの投与期間の中央値は20.2か月になっていました[7]。当医療機関で行った、近々発表する解析結果によると、アファチニブとオシメルチニブをそれぞれ12か月間投与された患者67人のうち、半数

が解析を行った時点でまだオシメルチニブの投与を受けていました。先頃報告された国際共同試験のGioTag試験では、実臨床でアファチニブの後にオシメルチニブをファーストライン治療に用いて評価しています[8]。同試験ではデータの入力を始める10か月前から、オシメルチニブの投与を開始した患者のデータのみを収集しています。10か国で合計204人の患者がこの順番で治療を行っており、そのうちの48%が現在でもその治療を続けています。この結果は非常に期待できる内容です。この患者集団の治療期間全体の中央値は27.6か月です。治療成功期間については、アファチニブのファーストライン治療が11.9か月、オシメルチニブのセカンドライン治療が14.3か月となっています。このデー

タは、当医療機関の小規模の患者コホートを観察した結果と一致しています。24か月目には79%の、30か月目には69%の患者が生存していました。L858R点突然変異を検出した患者よりもエクソン19欠失変異を検出した患者で治療期間が長くなっています(エクソン19欠失変異30.3か月群、L858R点突然変異19.1か月)。ベースライン時のパフォーマンスステータスの良好さ(ECOG PSが0または1)も治療期間の長さに関係していて、ECOG PSが2以上の患者では22.2か月であったのに対して、0または1の患者では31.3か月です。ファーストライン治療にアファチニブを投与し、増悪した時点でオシメルチニブを投与する方法で、脳転移の病勢をコントロールできていました。

CNS病変へのオシメルチニブの効果と比べたアファチニブの効果をどう評価しますか?

脳転移は、アファチニブとオシメルチニブのどちらでも十分に治療可能です。実際のところCNS病変のある患者へのEGFR TKIの効果に関しては、大半のデータに両薬剤の有効性が示されています。アファチニブは脳脊髄液に移行して蓄積し、適度な濃度になります[9]。当医療機関では、アファチニブの投与により何人かの患者の脳転移が完全寛解に達し、その状態が長期間持続しているのを確認しています[10]。脳転移のない患者の治療中に転移が見られる場合は大半がCNS以外の部位なので、アファチニブにはCNSへの転移を防止する効果もあると思われます[11]。 ■

参考文献:

- 1 Soria JC et al., Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113-125
- 2 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
- 3 Ramalingam SS et al., Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the double-blind, randomised phase III FLAURA study. *ESMO* 2018, abstract LBA50
- 4 Papadimitrakopoulou V et al., Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *ESMO* 2018, abstract LBA51

- 5 Tamiya M et al., Which is better EGFR-TKI followed by osimertinib between afatinib and gefitinib/erlotinib? *ESMO* 2018, abstract 1459P
- 6 Ito K et al., Comparative analysis of overall survival using propensity score between first- and second-generation EGFR TKI: real world data of 1,354 patients with EGFR mutant NSCLC. *ESMO* 2018, abstract 1455P
- 7 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, abstract 1349P
- 8 Hochmair MJ et al., Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. *Future Oncol* 2018 Oct 19. doi: 10.2217/fon-2018-0711. [Epub ahead of print]

- 9 Tamiya A et al., Cerebrospinal fluid penetration rate and efficacy of afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis: a multicenter prospective study. *Anticancer Res* 2017; 37(8): 4177-4182
- 10 Hochmair M et al., Complete remissions in afatinib-treated non-small-cell lung cancer patients with symptomatic brain metastases. *Anti-cancer Drugs* 2016; 27(9): 914-915
- 11 Girard N, Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? *Future Oncol* 2018; 14(11): 1117-1132

ALK融合遺伝子変異陽性肺がんおよびMET遺伝子変異陽性肺がんへの効果の高い選択肢

ALESIA試験: ALEX試験で得た知見を確認

非常に選択性が高くCNS転移に有効なALK阻害薬のアレクチニブがALK融合遺伝子変異陽性NSCLC患者へのファーストライン治療としてクリゾチニブを上回る成績を収めたことが、国際共同試験の第Ⅲ相ALEX試験および、日本人患者を対象にしたJ-ALEX試験の第Ⅲ相試験で示された[2]。アレクチニブは米国と欧州で承認を受けており、最近中国でも優先審査を経て承認されたばかりである。ALK融合遺伝子変異陽性進行NSCLCのアジア人患者を対象に、国際的な承認用量のアレクチニブをファーストライン治療として用いて、クリゾチニブ

と比較評価するALESIA試験の第Ⅲ相試験で得た主要評価項目の結果を、Zhouらが本総会で報告した[3]。同試験の第一目標は、ALEX試験で認められたPFSへのアレクチニブの効果と同等な結果を得ることである。クリゾチニブ群のPFSが10.9か月であるのに対してアレクチニブ群では34.8か月となった(HR: 0.43) ALEX試験で見られた、50%以上のリスク低下の維持を同等な結果の定義とした[1]。中国、韓国、タイの21の医療機関で合計187人の患者を無作為に割り付けた。アレクチニブ群の患者125人には600 mgを1日に2回投与し、対照のクリゾチニブ群の患者62人には250 mgを1日に2回投与した。試験責任医師が判定したPFSを主要

評価項目とした。

同試験でも主要評価項目の基準を満たしたため、ALK融合遺伝子変異陽性進行NSCLC患者へのファーストライン治療にはアレクチニブが標準となることをさらに確認できた。試験責任医師らの判定では、クリゾチニブ群のPFSに比べてアレクチニブ群のPFSに有意な改善が見られた(アレクチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群のPFS群は11.1か月、HR: 0.22、 $p < 0.0001$ 、図1)。これは、副次評価項目である独立評価委員会が判定したPFSとも一致しており(アレクチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群のPFS群は10.7か月、HR: 0.37、 $p < 0.0001$)、すべてのサブグループでアレクチニブ群に優位性があった。さらに

ORR(アレクチニブ群91.2%、クリゾチニブ群77.4%)と奏効期間(アレクチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群は9.3か月、HR:0.22、 $p<0.0001$)にもアレクチニブの効果がみられている。頭蓋内転移の奏効率に関しては、ベースライン時に測定可能なCNS病変のあった患者でも(アレクチニブ群94.1%、クリゾチニブ群28.6%)、測定可能かどうかを問わず脳転移のある患者でも(アレクチニブ群72.7%、クリゾチニブ群21.7%)、クリゾチニブ群よりアレクチニブ群で高くなった。競合リスクに関する解析結果によると、CNS転移の初めての増悪もしくは死亡の数値も、クリゾチニブ群に比べてアレクチニブ群で有意に低くなっている(アレクチニブ群7.3%、クリゾチニブ群35.5%、原因別HR:0.14、 $p<0.0001$)。OSに関するデータはこの時点ではまだそろっていなかった。同試験で対象になったアジア人患者の安全性に関するデータも、アレクチニブの既知の安全性プロファイルとほぼ同様だった。

頭蓋内転移へのブリガチニブの効果

ALK阻害薬による治療を受けたことのない患者に対して説得力のある効果を見せたのが、次世代のALK/ROS1阻害薬、ブリガチニブである。非盲検ランダム化試験の第Ⅲ相ALTA-1L試験の、初回の中間解析結果からは、ブリガチニブ群のPFSがクリゾチニブ群のPFSを上回ったことが示された(HR:0.49、 $p=0.0007$) [4]。頭蓋内転移への効果について、この中間解析結果の詳細が本総会で報告されている [5]。ベースライン時には両群の1/3の患者にCNS病変が認められた。

ベースライン時に脳転移のあった患者では、全身の病変に関するPFSのHRが0.20だったため、サブグループ解析での最小レベルのひとつに数えられた。CNS病変のない患者のPFSのHRは、統計学的有意性のある水準に届かなかった。その原因はおそらく、追跡期間が短かったためにCNS病変の増悪が脳転移のある患者にとっての初期の増悪として、特に強調されたからだろう。ベースライン時に測定可能な脳転移のあった患者(ブリガチニブ群78%、クリゾチニブ群29%、OR:10.42、 $p=0.0028$)と、あらゆる脳転移を認めた患者(ブリガチニブ群67%、クリゾチニブ群17%、OR:13.00、 $p<0.0001$)の両方で確認した頭蓋内病変のORRを、ブリガチニブが有意に改善させた。頭蓋内転移に関するPFSについては、ITT解析集団(HR:0.42、 $p=0.0006$)とベースライン時に脳転移のあった患者集団(HR:0.27、 $p<0.0001$)のどちらも、クリ

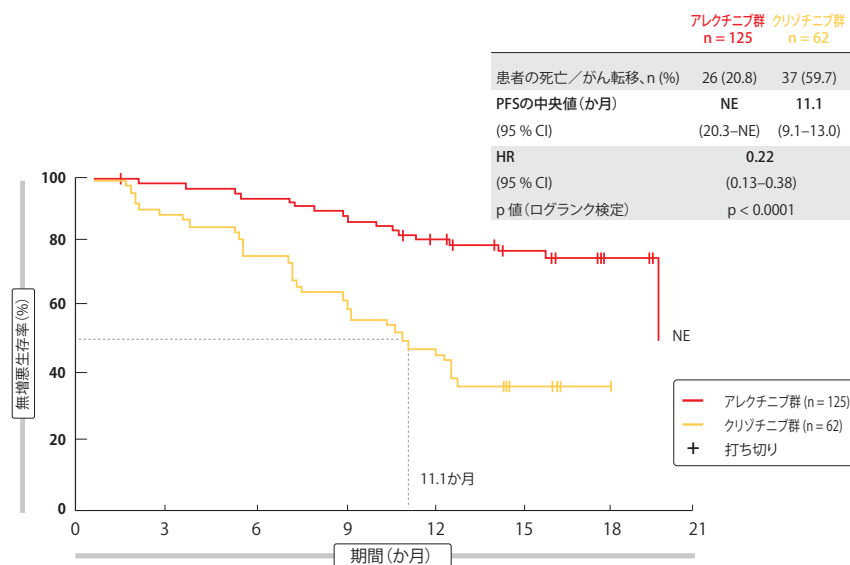


図1: ALESIA試験の主要評価項目: 試験責任医師が判定する無増悪生存期間

ゾチニブ群よりもブリガチニブ群で有意に長くなっていた。ベースライン時に脳転移のなかった患者では、頭蓋内転移に関するPFSは判明していない。

探索的な競合リスク解析を行って、ITT解析対象集団のCNS病変の増悪、全身進行、死亡の累積罹患率を推定した。その結果、CNS病変の無増悪期間(これまでに全身進行がない)も全身進行までの期間(これまでにCNS病変が増悪していない)も、クリゾチニブ群に対してブリガチニブ群で有意に延長したことが判明した。

ASCEND-3試験の最終成績

多施設共同単群試験の第Ⅱ相ASCEND-3試験で行った有効性と安全性に関する最終解析でも他の試験と同様に、ALK融合遺伝子変異陽性NSCLCに対する次世代のALK阻害薬セリチニブの優れたベネフィット・リスクプロファイルを確認した [6]。最多で3コースの化学療法を受け、最後の化学療法の実施中または終了後に増悪した、ALK阻害薬による治療を受けたことのない患者124人にセリチニブ750 mg/日を投与したASCEND-3試験で、すでに臨床的意義のあるORR (67.6%)とPFS (16.6か

表

ASCEND-3試験で試験責任医師が判定した、最大の解析対象集団の全身の病変に対するセリチニブの奏効状態 (n=124)

ORR, n (%) (95% CI)	84 (67.7) (58.8, 75.9)
最良総合効果, n (%)	
-完全奏効 (CR)	2 (1.6)
-部分奏効 (PR)	82 (66.1)
-安定 (SD)	27 (21.8)
-進行 (PD)	5 (4.0)
-CR/PDなし*	1 (0.8)
-不明	7 (5.6)
DCR, n (%) (95% CI)	112 (90.3) (83.7, 94.9)
奏効期間の中央値, (か月) (95% CI)	M + =84 24.0 (14.8, 37.5)
PFSの中央値 (か月) (95% CI)	16.6 (11.0, 23.2)
初回奏効までの期間 (範囲, か月)	M + =84 1.8 (1.6~18.4)

*CR/PDなし: ベースライン時のみ病変の測定が不可能だった患者へのRECISTガイドライン1.1版に基づいた判定が、CRでもPRでもない場合の最良総合効果

†完全奏効または部分奏効を確認した合計患者数

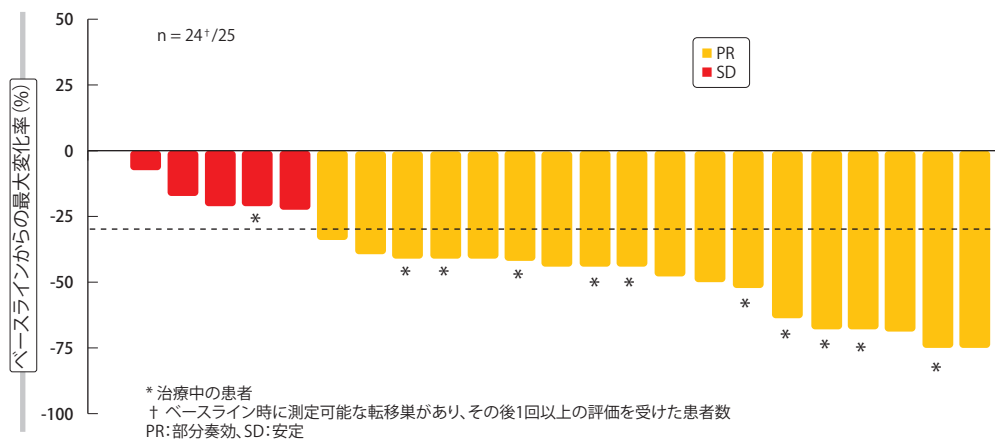


図2: 未治療の患者コホートに対して独立評価委員会が盲検下で判定した、腫瘍へのセリチニブの奏効状態

月)が示されている。ベースライン時に認めた脳転移が無症候性もしくは神経学的に安定していれば、適格とした。同試験の登録時にCNS病変が発現していた患者は合計で49人(39.5%)である。中央値にして52.2か月追跡した時点で、主要評価項目である試験責任医師が判定するORRは67.7%だった(表)。病勢コントロール率は90.3%に、奏効期間の中央値は24.0か月になった。脳転移のあることは転帰に影響せず、病勢コントロール率については脳転移のある患者で87.8%、脳転移のない患者で92.0%となった。患者群全体でPFSは16.6か月、OSは51.3か月に達した。

患者の55%が2コース以上の化学療法を受けているので、これまでに数コースの化学療法を受けたことのある患者にも、セリチニブによって臨床的に意義あるOSの延長があったと著者らは総括している。18か月目に生存していたのは脳転移のある患者の65.5%、脳転移のない患者の78.4%だった。安全性で問題になるようなことは新たに生じず、安全性プロファイルも既知のデータと同様だった。同試験では患者報告アウトカムも評価しており、それによるとセリチニブによる治療中も生活の質をほぼ維持できていた。

セリチニブの投与: 空腹時投与か食後投与か?

セリチニブは当初、ALK融合遺伝子変異陽性NSCLCへのファーストライン治療もしくはクリゾチニブ療法の失敗後に、750 mg/日を空腹時に服用することで承認を受けていた。非盲検ランダム化試験である第I相ASCEND-8試験では、450 mg/日と600 mg/日を低脂肪食の後に、750 mg/日を空腹時に投与して調べている。この試験で450 mg食後投与群を750 mg空腹時投与群と比べても、定常状態での薬物動態は同等

で、消化器症状の発現も少ないことが判明したため、米国やEU加盟国をはじめそれ以外の国でも450 mg/日の食後投与を初回推奨投与量に改めることとなった[8]。未治療患者の主要評価項目および、セリチニブ750 mg空腹時投与群(n=111)に比べた450 mg食後投与群(n=108)と600 mg食後投与群(n=87)の全患者に関する安全性の新データを、Choらが報告した[9]。

450 mgの食後投与は750 mgの空腹時投与と同等の薬物動態および有効性を示し、消化器症状の発現についてはより良い結果を示したことを同試験のデータで確認できた。ORRは450 mg食後投与群が78.1%、600 mg食後投与群が72.5%、750 mg空腹時投与群が75.7%だった。PFSの中央値は450 mg食後投与群が推定不能、600 mg食後投与群が17.0か月、750 mg空腹時投与群が12.2か月である。投与期間中の相対用量強度の中央値は450 mg食後投与群が最高で、3群のうち投与量を減量した患者の割合がこの群で最も少なくなった。消化器症状の発現については、重症度を問わず、750 mg空腹時投与群よりも450 mg食後投与群で少なくなった。

GEOMETRY試験: カプマチニブ

METエクソン14スキップ変異は新規のドライバー変異であり、NSCLC患者の3~4%で検出されている[10~12]、これが進行NSCLCの予後不良因子であることも知られている[13]。PD-L1の発現量や遺伝子変異量の多さが顕著であっても、免疫療法も含めた標準治療に反応しづらいことが事前データに現れていた[14, 15]。選択性が高い不可逆的MET阻害薬の経口薬カプマチニブ(INC280)は、最も効果の高いMETΔエクソン14変異阻害薬であることが示されている[16]。この阻害薬は血液脳関門を通過するので、脳転移に臨床活

性を示すことも事前データに現れている[17, 18]。

GEOMETRY mono-1試験の第II相試験では、MET遺伝子増幅、METΔエクソン14スキップ変異の両方またはいずれかを検出したIII B期およびIV期のNSCLC患者を対象に、カプマチニブ400 mgの1日2回投与について調べている[19]。両遺伝子変異のほか、これまでの治療経験(未治療患者、これまでに1つまたは2つの治療ラインを受けた患者)も個別に解析した。患者の脳転移が神経学的に安定しているもしくは無症候性であれば、同試験に登録した。METΔエクソン14変異のある患者集団を、治療経験のある患者で構成するコホート4(n=69)と未治療患者で構成するコホート5b(n=28)に分けた。両コホートの全員が試験に組み入れられ、募集を締め切った同試験の成績を、本総会でWolfらが報告した[19]。独立評価委員会が盲検下(BIRC)で判定したORRを主要評価項目とし、コホートごとに解析した。

未治療患者への優れた活性

独立評価委員会が盲検化で判定した、治療経験のあるコホート4のORRは39.1%で、病勢コントロール率は78.3%となった。未治療患者で構成するコホート5bでは、ORRが72.0%、病勢コントロール率が96.0%に達した。この数値は、カプマチニブによるファーストライン治療で、ほぼ完全に腫瘍を制御できたことを示唆している。奏効期間の中央値についてはどちらのコホートのデータもまだそろっていないため、報告はなかった。とりわけコホート5bの大部分の患者に、最大の腫瘍縮小の程度(奏効の深さ)が認められた(図2)。脳転移への活性に関する事前データには、同試験の登録時に未治療のCNS転移巣が複数あった80歳の患者の例が示されていたが、

試験開始後1回目のCT検査の画像では脳の転移巣が完全奏効に至っていた。この患者の奏効期間は11.3か月となったが、頭蓋外転移巣が増悪したため最終的にカプマチニブの投与を中止した。

発現率の高さが最高レベルだった有害事象は末梢浮腫、嘔気、血中クレアチニン上昇、下痢、食欲不振、疲労などである。血中クレアチニン値の上昇は腎機能の低下によるものというより、腎臓トランスポーターの阻害によりクレアチニン値が上昇したと思われる。カプマチニブが原因と思われる有害事象により、全体で10.3%の患者への投与が中止となった。

試験責任医師らは結論の中で、*MET* Δエクソン14変異陽性の進行NSCLC患者にカプマチニブをどの治療ラインで使用しても、奏効率には臨床的意義があり、有害事象のプロファイルもコントロール可能だったと指摘した。また、ファーストライン治療でカプマチニブを投与した患者群と、セカンドライン治療あるいはサードライン治療で投与した患者群とに異なる効果が見られたため、早期診断・分子標的薬による早期治療の必要性も強調した。

MET/EGFR遺伝子変異陽性NSCLCへのテボチニブ+ゲフィチニブ療法

EGFR-TKI耐性のNSCLC患者には、MET、EGFRの双方を阻害することが有効だと考えられている[20]。非常に選択性の高い経口薬のMET TKIテボチ

ニブは、前臨床試験で*MET*遺伝子変異のある動物モデルに活性を示したため、EGFR TKIの耐性を克服しうること示した[21]。*EGFR*遺伝子変異と*MET*遺伝子変異が陽性のNSCLC患者を対象に、テボチニブ+ゲフィチニブ療法を評価する第I b相試験と第II相試験のうち、第II相試験で得たデータの報告が本総会でなされた[22]。第I b相非盲検単群試験の用量漸増期の結果に基づいて、テボチニブ500 mg/日とゲフィチニブ250 mg/日の併用療法を第II相試験での推奨投与量にすることとなった[23]。*EGFR*遺伝子変異は陽性だがT790M遺伝子変異は陰性の局所進行のNSCLC患者および転移性NSCLC患者で、*in situ*ハイブリダイゼーション法により*MET*遺伝子の過剰発現(免疫組織化学検査によりMET2+ または3+を検出)と*MET*遺伝子増幅の両方またはいずれかを検出した患者に、テボチニブ500 mg/日+ゲフィチニブ250 mg/日またはペメトレキセド+シスプラチンとカルボプラチンのどちらかを併用投与した。*EGFR* TKIへの耐性を獲得していることを組み入れ基準とした。なお、患者はこれまでにHGF-MET経路のシグナル伝達を阻害する分子標的薬の治療を一切受けていない。全体で患者55人が参加し、そのうち31人がテボチニブ+ゲフィチニブの併用療法を受けた。参加患者の応募が低調だったため募集を早い段階で打ち切った。

試験責任医師が判定する無増悪生存期間に関しては、両治療群の間に差

異は認められなかった(テボチニブ+ゲフィチニブ群4.9か月、ペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン群4.4か月、HR:0.71)。しかし、*MET*遺伝子が過剰発現している(IHC3+)患者については、テボチニブ+ゲフィチニブ群の患者のPFSがほぼ2倍になった(テボチニブ+ゲフィチニブ群8.3か月、ペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン群4.4か月、HR:0.35)。*MET*遺伝子増幅を検出した患者群のPFSに最大の差異が見られ、テボチニブ+ゲフィチニブ群は21.2か月、ペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン群は4.2か月となった(HR:0.17)。また、*MET*遺伝子の過剰発現を検出した患者(テボチニブ+ゲフィチニブ群68.4%、ペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン群33.3%)と、同増幅を検出した患者(テボチニブ+ゲフィチニブ群66.7%、ペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン群42.9%)のORRに多大な効果が見られている。全体で、テボチニブ+ゲフィチニブ群の患者の45.2%、ペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン群の患者の33.3%が治療に反応した。テボチニブ+ゲフィチニブの忍容性は比較的高く、大半のAEは軽度もしくは中等度だった。 ■

参考文献:

- 1 Camidge DR et al., Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALK) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9043)
- 2 Hida T et al., Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2017; 390(10089): 29-39
- 3 Zhou C et al., Primary results of ALESIA: a randomised, phase III, open-label study of alectinib versus crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. ESMO 2018, abstract LBA10
- 4 Camidge DR et al., Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2018
- 5 Popat S et al., Intracranial efficacy of brigatinib vs crizotinib in the phase 3 ALTA-1L trial. ESMO 2018, abstract LBA58
- 6 Felip E et al., Phase II study of ceritinib in ALK inhibitor (ALKi)-naïve patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer: final efficacy and safety results from ASCEND-3. ESMO 2018, abstract LBA57
- 7 Felip E et al., Phase 2 study of ceritinib in ALK-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM). Ann Oncol 2016; 27(suppl 6): 416-454
- 8 Cho B et al., ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in

- Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2017; 12(9): 1357-1367
- 9 Cho B et al., Primary efficacy and updated safety of ceritinib (450 mg or 600 mg) with food vs. 750 mg fasted in ALK+ metastatic NSCLC (ASCEND-8). ESMO 2018, abstract LBA59
- 10 Reungwetwattana T et al., The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable. Lung Cancer 2017; 103: 27-37
- 11 Gelsomino F et al., MET and small-cell lung cancer. Cancers (Basel) 2014; 6(4): 2100-2115
- 12 Ma PC, MET receptor juxtamembrane exon 14 alternative spliced variant: novel cancer genomic predictive biomarker. Cancer Discov 2015; 5(8): 802-805
- 13 Awad MM et al., Impact of MET inhibitors on survival among patients (pts) with MET exon 14 mutant (METdel14) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 8511)
- 14 Sabari JK et al., PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14-altered non-small cell lung cancers (NSCLC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 8512)
- 15 Sabari JK et al., PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. Ann Oncol 2018; 29(10): 2085-2091

- 16 Fujino T et al., In vitro evaluation for optimal MET-TKI selection in lung cancers with MET mutations including exon 14 skipping WCLC 2018, abstract P1.13-41
- 17 Wolf J et al., GEOMETRY Mono-1: phase II, multicenter study of MET inhibitor capmatinib (INC280) in EGFR wt, MET-dysregulated advanced NSCLC. WCLC 2017, abstract P2.04-005
- 18 Shih K et al., SNO 2016, Poster ACTR-45
- 19 Wolf J et al., Results of the GEOMETRY mono-1 phase II for evaluation of the MET inhibitor capmatinib (INC280) in patients with METΔEx14 mutated advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2018, abstract LBA52
- 20 Baldacci S et al., Outcome of EGFR-mutated NSCLC patients with MET-driven resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncotarget 2017; 8(62): 1051030-105114
- 21 Friese-Hamim M et al., The selective c-Met inhibitor tepotinib can overcome epidermal growth factor receptor inhibitor resistance mediated by aberrant c-Met activation in NSCLC models. Am J Cancer Res 2017; 7(4): 962-972
- 22 Cheng Y et al., Phase 2 study of tepotinib + gefitinib in MET-positive/epidermal growth factor receptor-mutant NSCLC. ESMO 2018, abstract 13770
- 23 Wu YL et al., Phase Ib study of tepotinib in EGFR-mutant/c-Met-positive NSCLC: Final data and long-term responders. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 8547)

2018年度欧州臨床腫瘍学会年次総会での専門家へのインタビュー

Sanjay Popat医師は、扁平上皮NSCLC患者への化学療法に用いる抗がん剤の現在の選択肢、免疫療法に化学療法を併用するメリット、転移性NSCLC患者に日常の診療でリキッドバイオプシーを行うことについて語ります。

Luis Paz-Ares医師は、二機能性融合タンパク質を用いる治療の新指針、既存薬と比較した有利な点、そしてNSCLC患者から得た先行結果について解説します。

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

ASCO、ESMO、WCLC 2018の模様をお届けするmemo-inOncologyの最新号および過去の特別号の英語版、日本語版、中国語版は、こちらでご覧になれます。

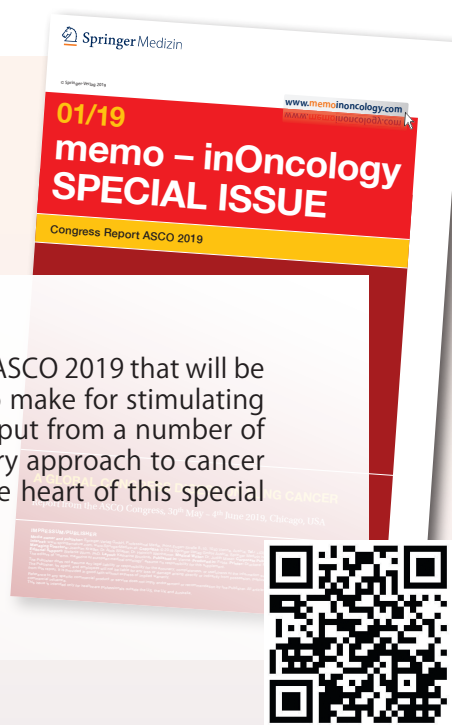
ASCO、ESMO、WCLC 2018の各総会の模様をお届けするmemo-inOncologyをお読みにになり、キーオピニオンリーダーのインタビューの動画もあわせてご覧ください。

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

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

Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ASCO 2019 that will be held in Chicago, in June 2019. The report promises to make for stimulating reading, as the ASCO 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.



ASCO 2019 年次総会

開催地: 米国・シカゴ 開催時期: 2019年5月30日～6月4日

