Springer Medizin

© Springer-Verlag 2020

www.memoinoncology.com

02/20

memo – inOncology 特別号

Congress Report ESMO 2020

肺がんに関する国際会議・大会のダイジェスト

欧州臨床腫瘍学会（ESMO）バーチャル年次総会からの報告
開催日：2020年9月19～21日

著作権者/免責事項

メディア所有者および出版元：Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **電話番号：**+43/(0)1/330 24 15-0, **ファックス：**+43/(0)1/330 24 26, **インターネット：** www.springer.at, www.SpringerMedizin.at. **所有者・著作権：** © 2020 Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature. **マネージング・ディレクター：**Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber.
メディカルライター：Dr. Judith Moser.**企業出版担当者：**Elise Haidenthaller.**編集支援：**Anna Fenzl, PhD.**レイアウト：**Katharina Bruckner.**製作地：ウィーン　出版地：リンツ　印刷：**Global-Print, Wien, Austria
「memo, magazine of european medical oncology」の編集者は本号に対して一切の責任を負わないものとします。
出版元は、本号に記載された情報の正確性、完全性、および有用性や表現された意見に対して法的な責任および義務を負いません。
出版社、その代理人、および従業員は、この文書から得た情報の所持、出版、もしくは使用、または情報への依拠から直接的または間接的に生じた損失または損害に対して責任を負いません。本号は善意により提供され、明示・暗示を問わず保証はありません。

特定の製品およびサービスに関する言及はこれらに対する支持あるいは推奨を意味するものではありません。記事はすべて査読済みで、商業的影響を排除しています。

本号は、米国、英国、オーストラリア以外の国の医療従事者を対象としています。

目次

3 巻頭言

3 免疫チェックポイント阻害薬：抗がん剤を使用しない治療レジメンと新規のPD-1阻害薬

8 初期の肺がん：各治療法の注目すべき知見

11 小細胞がん患者への治療を成功に導く決め手

13 インタビュー：放射線治療と免疫系の相互作用の探索

14 まれな遺伝子変異陽性患者への画期的かつ有効性などが確立した治療薬

16 治療の選択肢が変わりつつある中でのEGFR TKIの選択肢

20 インタビュー：悪性中皮腫：免疫療法をベースにした標準治療の実施

© Skynesher / Getty Images / iStock

編集委員：

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 and Hematology AUSL della Romagna, Ravenna（イタリア）
Wolfgang Hilbe（MD） Departement of Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminenspital, Vienna（オーストリア）
Frau Vera Hirsh（MD） McGill University, Health Centre, Montreal, Quebec（カナダ）
Maximilian Hochmair（MD） Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Klinik Floridsdorf, Vienna（オーストリア）
Herbert H F Loong, (MD) The Chinese University of Hong Kong, Department of Clinical Oncology, Hong Kong（中国）
Massimo Di Maio（MD）University of Turin, Dipartmento di Oncologica, Turin（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, Ben-Gurion University, Beer Sheva（イスラエル）
Robert Pirker（MD）Privatklinik Confraternität, 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）国立がん研究センター東病院（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：
Paul Baas, MD, PhD; Byoung Chul Cho, MD, PhD; Maximilian Hochmair, MD; Maarten Lambrecht, MD, PhD

BeiGene Boehringer Ingelheim

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

© Springer-Verlag

巻頭言

臨床医の皆様へ

2020年度ESMO年次総会は150を超す国から3万人以上の方々がご参加になり、70以上のセッションでの研究発表が実現しました。87本のLate breaking abstractsを含めて2,137本のアブストラクトの発表があり、セッションでは135の掲載前の論文発表、195の口頭発表、1807のeポスター発表がありました。複数のピアレビュー誌で12件の研究結果が同時に掲載されたことは、230人以上の招待講演者が参加者の皆様に伝えた解析の科学的意義を現しているのではないでしょうか。

私たち肺がん治療の専門家にとって今後の臨床の取り組みを一変させるきっかけになるような、さまざまな秀でたアブストラクトの発表が本総会でありました。初期の肺がんについてですが、LungART試験は、NSCLCを完全に切除したpN2症例への術後放射線治療が治療の一助にならないことを、前向きの調査で示した初めての試験です。初期のNSCLCや転移性NSCLCへの免疫療法の有効性がやはり抜きん出ていることは、PACIFIC試験やKEYNOTE-024試験といった長期試験の最新結果にも表れています。新しい免疫チェックポイント阻害薬も続々と登場していて、さまざまながんに有効性を示しています。PIONeeRプロジェクトはPD-(L)1阻害薬への耐性についての理解を深め、その予測精度を高めることを目的にしています。また、近年では、放射線治療と免疫療法との相互作用に研究の焦点が移ってきています。悪性中皮腫の治療ですが、免疫チェックポイント阻害薬の有効性を裏付けるエビデンスが今では数多く集まっています。

免疫療法についても注目に値する知見が得られつつあります。ALK阻害薬のなかでもロルラチニブは、*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者へのファーストライン治療に用いた際に納得のいく有効性を示しました。*KRAS*^{G12C}遺伝子変異陽性肺がんに関しては画期的医薬品の研究が続いていて、期待を持てる結果が得られています。*EGFR*活性型遺伝子変異を検出した患者を対象にした、新規の併用療法の研究も進んでいます。初めのうちは大部分の患者に効果が現れてもそれが徐々に弱まることが避けられない状況で、よく見られる遺伝子変異がある場合に、有効性が確立している治療薬を併用

© 著者所有

することでさらに治療効果を高めて、耐性の獲得を遅らせたり防いだりするというのが、この研究の要点なのです。現在行われている併用療法には、EGFR阻害薬と血管新生阻害薬の組みあわせのほか、MET阻害薬とEGFR阻害薬の組みあわせなどがあります。標準治療を少し調整して用いれば、望ましい結果を得られることにもつながるでしょう。ここまでに申し上げたように、最近の治療法で重要な位置を占める忍容性も高まっていますが、それと共に胸部腫瘍の治療管理法も今後さらに進化を遂げるのだと思います。

Byoung Chul Cho, MD, PhD
韓国・ソウル市
Yonsei Cancer Center
Yonsei University College of Medicine
腫瘍内科

免疫チェックポイント阻害薬：抗がん剤を使用しない新しい治療レジメンと新規のPD-1阻害薬

単独療法と化学療法の比較

KEYNOTE-024試験開始から5年後の成績

腫瘍細胞のうちPD-L1発現陽性細胞の占める割合（TPS）が50%以上の転移性非小細胞性肺がん（NSCLC）患者を対象にしたKEYNOTE-024試験で、ペムブロリズマブを単独で最大35コース行ったところ、プラチナダブレット化学療法4～6コースで得た以上の効果がみられた。追跡期間の中央値にして11.2か月時点の無増悪生存期間（PFS）はペムブロリズマブ群が10.3か月、化学療法群が6.0か月（HR：0.50、p<0.001）、全生存期間（OS）はどちらの群も中央値の期間に達していなかったが、6か月時点で前者の80.2%、後者の72.4%が生存していた（HR：0.60、p=0.005）[1]。Brahmerらが追跡開始から5年間後に得た最新結果を本総会で報告した[2]。ペムブロリズマブと化学療法をそれぞれ154人と151人に投与したが、病勢が進行した際にペムブロリズマブの2コース目を始めた患者が12人いたため、ペムブロリズマブを35コースすべて受けた患者39人は別に解析した。

ペムブロリズマブ群全体に臨床的意義のあるOSの延長効果が引き続き認められた（前者は26.3か月、後者は13.4か月、HR：0.62）。有効なクロスオーバー率が66%にのぼったが、5年生存率はペムブロリズマブ群でほぼ2倍になった（前者は31.9%、後者は16.3%）。PFSの中央値は7.7か月と5.5か月、36か月時点の無増悪生存率は22.8%と4.1%となった。奏効に達したのはそれぞれ46.1%と31.1%で、ペムブロリズマブ群の患者7人（4.5%）は完全奏効の判定を受けた（これに対して化学療法群では0人）。奏効期間は前者が29.1か月、後者が6.3か月である。ペムブロリズマブ35コースを受けた患者39人に長期間の生存が認められ、データカットオフの時点で病勢の進行もみられず、次のラインの治療も受けていなかった患者が46%にのぼった。治療終了後の3年生存率は81%、奏効率は82%になり、4人の患者（10%）は完全奏効に達した。1人の患者に二次がんが発生したため、それに適した治療を行った。

2コース目のペムブロリズマブ投与により抗腫瘍作用が得られたことも判明した。この試験での2コース目実施時の全奏効率（ORR）は33%にのぼり、データカットオフ時点で病勢が進行せずに生存

© Springer-Verlag

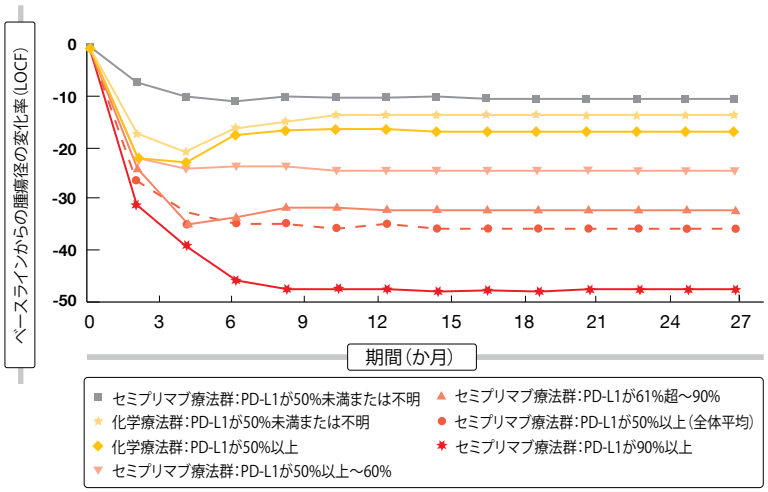

図1：セミプリマブ療法または化学療法を受ける患者におけるPD-L1発現率別のベースラインからの腫瘍径の変化率

していた患者の率は42%となった。このうち25%の患者は次のラインの治療を受けていない。長期投与が安全性に新たな悪影響を与える原因にはならなかった。グレードの有害事象とグレード3から5の治療関連AEの発現率については、化学療法群よりもペムブロリズマブ群で低くなった。単群試験のKEYNOTE-001試験で対象になった未治療患者の5年生存率を、今回のデータでおおむね確認することができた[3]。KEYNOTE-024試験はファーストライン療法の免疫チェックポイント阻害薬に5年間の有効性がみられた初の第Ⅲ相試験となり、ペムブロリズマブ単独療法がPD-L1のTPSが50%以上の転移性NSCLC患者に有効なファーストライン療法になることを示した。

肺がんへのセミプリマブ使用：EMPOWER-Lung 1試験

ファーストラインの単独療法の新しい選択肢に数えられているのが、皮膚扁平上皮がんの治療薬としてすでに多くの国で承認を受けているのPD-L1阻害薬のセミプリマブである。EMPOWER-Lung 1試験の第Ⅲ相ランダム化比較試験で事前に規定した2回目の中間解析結果をSezerらが発表した。同試験はPD-L1の発現率が50%以上ある未治療の進行NSCLC患者を対象に、セミプリマブの単独療法を治験責任医師が選んだプラチナダブレット化学療法と比較している[4]。ITT解析対象集団のうち356人をセミプリマブ350 mgを3週間隔（Q3W）投与する群に、354人を4～6コースの化学療法群にランダムに割り付けた。同集団のうちPD-L1の発現率が50%以上ある患者は563人で、内訳はセミプリマブ群が283人、化学療法群が280人である。OSとPFSの両方を主要評価項目に設定した。

同試験では主要評価項目も副次評価項目も満たす結果になった。PD-L1の発現率が50%以上あるITT解析対象集団の死亡リスクは43%減少し（OSの中央値：セミプリマブ群は判明せず、化学療法群は14.2か月、HR：0.57、p=0.0002）、進行するリスクや死亡に至るリスクは46%減少した（PFSの中央値：前者は8.2か月、後者は5.7か月、HR：0.54、p<0.0001）。12か月後に生存していた患者は前者が72.4%、後者は53.9%となり、増悪が認められなかったのはそれぞれ40.7% と7.1%になった。クロスオーバー率が74%にもなったが、OSに統計学的有意性のある効果が得られた。ORRは前者が39.2%、後者が20.4%で、前者のセミプリマブ群の奏効期間がより長くなった（前者は16.7か月、後者は6.0か月）。セミプリマブ群ではPD-L1の発現率の高さとアウトカムの良さには相関性があり、腫瘍量（**図1**）、ORR、OS、PFSそれぞれの変化からもそれが見てとれた。一方、化学療法群にこの相関性はみられなかった。

全体的な健康状態と健康関連のQoLについては、セミプリマブ群には早い段階から改善がみられ、日を追うごとにさらに改善していったが、化学療法群では悪化する例が初期からみられ、最終的にはかなり悪い状態に陥った。セミプリマブの投与期間は化学療法のそれよりかなり長くはなったものの安全性は高く、血液毒性と非血液毒性のどちらの発生率も著しい低さをみせた。免疫関連有害事象の発現により2.5%の患者の投与を中止した。著者らが端的に示したように、こういったデータが、PD-L1のTPSが50%以上ある進行NSCLC患者にペムブロリズマブ単独療法が新たなファーストライン療法になりうる根拠になった。

免疫チェックポイント阻害薬と血管新生阻害薬の併用療法

ニボルマブをベースにした治療レジメン

免疫チェックポイント阻害薬、細胞傷害性化学療法、血管新生阻害薬を併用すれば、相互作用を発揮すると考えられている。進行NSCLC患者へのファーストライン療法として、化学療法とベバシズマブに加えてアテゾリズマブを併用したIMpower150試験でその有効性がみられた[5]。そこで、ONO-4538第Ⅲ相ランダム化比較試験にてⅢB期からⅣ期の化学療法未実施の非扁平上皮NSCLC患者で、PD-L1が発現している患者全体を対象に、ニボルマブ360 mgの3週間隔投与にカルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブを併用して評価した。対照群には化学療法とベバシズマブの併用に加えてプラセボを投与している。両群にはそれぞれ275人を割り付けた。

本総会で報告のあった中間解析結果によると、主要評価項目であるPFSはニボルマブ群で良好な結果が出ていた（ニボルマブ群は12.1か月、プラセボ群は8.1か月、HR：0.56、p<0.0001）[6]。12か月時点のPFSは前者が50.1%、後者が30.2%となり、ニボルマブの併用により同群のほぼすべてのサブグループでPFSが改善していた。特筆すべきはPD-L1の発現がアウトカムに影響しなかったことであるが、OSの中央値だけは両群に違いが認められなかった（前者は25.4か月、後者は24.7か月、HR：0.85）。新たに安全性の問題になる点はニボルマブ群にはなかった。ファーストライン療法としての化学療法とベバシズマブの併用療法にニボルマブを追加した得られたPFSの延長効果には、統計学的有意性も臨床的意義もあると著者らが強調したように、同試験の対象者のような患者への新しい標準治療になりうることが示された。

アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法

PD-L1発現量の多い患者は、抗がん剤を使用せずにアテゾリズマブにベバシズマブを併用する治療レジメンだけで、顕著な効果が得られるかもしれない。PD-L1のTPSが50%以上で未治療の進行非扁平上皮NSCLC患者39人を対

© Springer-Verlag

象に、WJOG @Be試験の第Ⅱ相多施設共同オープンラベル単群試験でこの併用療法を評価した[7]。アテゾリズマブ1,200 mgをベバシズマブ15 mg/kgと共に3週間隔で、最長で2年にわたって併用投与した。同試験の主要評価項目はORRである。

完全奏効または部分奏効の判定を受けたのは全体で64.1%になり、この患者の大部分で腫瘍が縮小していた（**図2**）。PFS中央値は15.9か月になり、12か月時点では患者の70.6%が生存し、48.2%が奏効に達し、54.9%に進行がみられなかった。奏効期間の中央値は10.4か月で、データカットオフの時点でまだ半数の患者がアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法を受けていた。予期せぬAEが起きることはなく、グレード4～5のAEも認められなかったが、2人が毒性により投与を中止している。この知見を補完するエビデンスが求められているため、三群間で行う@Be-F1rst試験の第Ⅲ相並行群間試験でアテゾリズマブとベバシズマブの併用療法を、IMpower150試験の治療レジメンとアテゾリズマブ単独療法と比較することになっている。

PD-L1阻害薬の新薬に関する第Ⅲ相試験成績

チスレリズマブ：第Ⅲ相ピボタル試験

新規のPD-L1阻害薬の開発が進んでいるが、その中でもチスリズレマブはマクロファージの Fc γ Rへの結合を最小限にとどめるよう設計されている。このメカニズムによって、T細胞の排除やPD-L1阻害薬への耐性獲得につながる可能性のある、抗体依存性細胞貪食を抑えられるようになる[8、9]。第I相や第Ⅱ相の段階の3試験（BGB-A317-001、BGB-A317-102、BGB-A317-206）では、進行肺がんを含む固形がんが発生したアジア系とそれ以外の患者集団にチスレリズマブの単独療法と化学療法との併用療法を行ったが、おおむね忍容性は高く、抗腫瘍作用も認められた[10～12]。第Ⅲ相試験の場合、RATIONALE 304多施設共同オープンラベルランダム化比較試験で、ⅢB期／IV期の非扁平上皮NSCLC患者を対象に、チスレリズマブ200 mgの3週間隔投与にペメトレキセドとシスプラチンまたはカルボプラチンの併用療法をファーストライン療法とする群と、化学療法単独群を比較して調査した[13]。それぞれの療法を4～6コース終えたあとの維持期には、チスレリズマブ群にはチスレリズマブ200 mgとペメトレキセド500 mg/m^{2}の併用療法を3週間隔で行い、化学療法単独群にはペメトレキセドの単独療法を行った。同試験には中国の47施設が参加している。

チスレリズマブを追加したことが、PFSの統計学的有意な改善（前者は9.7か月、後者は7.6か月、HR：0.645、p=0.0044、**図3**）だけでなくORRの高さ（前者は57.4%、後者は36.9%）、そして奏効期間の長さ（前者は8.5か月、後者は6.0か月）にも好影響を与えた。初めに指定したほとんどのサブグループにPFSの延長効果が一貫して認められた。なお、どちらの群もOSの中央値は判明していない。チスレリズマブ群の忍容性はおおむね良好で、大部分の有害事象は軽度もしくは中等度で、治療可能なものだった。発現率が最も高かったのは汎血球減少症で、次いで悪心とトランスアミナーゼ値上昇が報告されている。免疫関連AEがチスレリズマブ群の25.7%に発現したが、主にみられたのは間質性肺炎（9.0%）、甲状腺機能低下症（8.6%）、甲状腺機能亢進症（2.7%）で、大半が軽度から中等度だった。チスレリズマブとプラチナダブレット化学療法との併用療法が、進行非扁平上皮NSCLC患者にとって新しいファーストライン療法の標準になる可能性を、同試験のデータが高める結果になった。

扁平上皮NSCLCへの作用

三群間で行われた中国のRATIONALE 307試験の第Ⅲ相並行群間オープンラベルピボタル試験では、ⅢB期／IV期の扁平上皮NSCLC患者を対象に、パクリタキセルとカルボプラチン、nab-パクリタキセルとカルボプラチンそれぞれにチスレリズマブを追加する併用療法について調べている。今年度のASCOで発表のあった試験成績によると、この化学療法の単独療法群に比べて、3週間隔のチスレリズマブ投与を追加した群のPFS、ORR、奏効期間が統計学的有意に改善していた[14]。臨床的意義のある血液中の遺伝子変異量（bTMB）の評価も含めた試験成績を解析した最新データが、本総会で報告された[15]。

パクリタキセル・カルボプラチンとチスレリズマブの併用療法（A群）とnab-パクリタキセル・カルボプラチンとチスレリズマブの併用療法（B群）のPFSの中央値はどちらも7.6か月で、パクリタキセル・カルボプラチン療法（C群）の5.5か月を統計学的有意に上回り、リスク減少率は約50%になった（HR：A群は0.524、p=0.0001、B群は0.478、p<0.0001）。チスレリズマブを追加したA、B両群に認められたPFSへの効果は、PD-L1陽性コホートも含めてすべてのサブグループに表れていた。ORRはA群で73%、B群で75%であったのに対してC群では50%となり、チスレリズマブを追加した群にはPD-L1の発現状況に関わらず高い奏効率がみられた。なお、この時点でOSの中央値は判明していなかった。

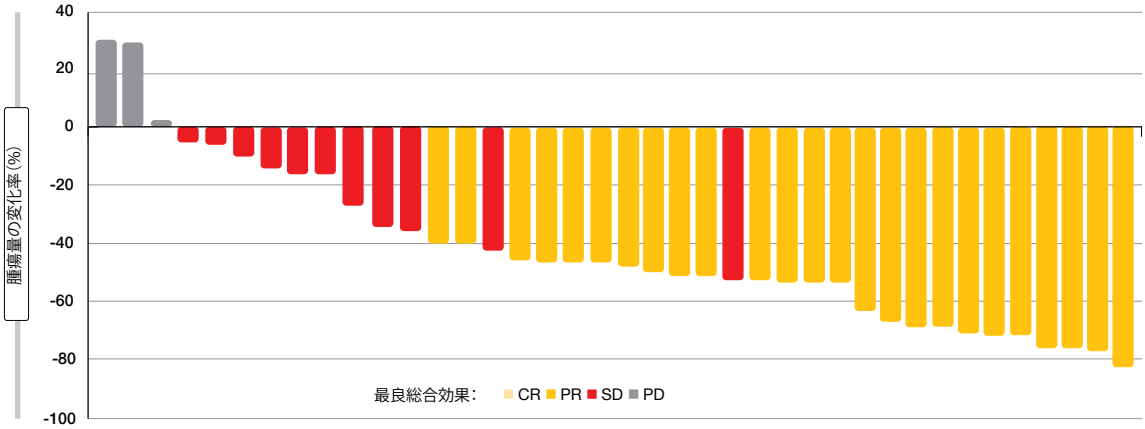

図2：アテゾリズマブ+ベバシズマブの併用療法：ほぼすべての患者の腫瘍が縮小

© Springer-Verlag

bTMBの探索的データ解析結果からは、bTMBが多い患者（6変異／Mb以上）にも少ない患者（6変異／Mb未満）にも、化学療法単独に比べてチスレリズマブを追加した併用療法にORRとPFSへの効果が見てとれた。相互作用解析を見る限り、チスレリズマブを追加した両群のPFSへの効果を予測するバイオマーカーとしてのbTMBの臨床的有用性は限られているようだった。グレード3以上の有害事象も含め、治療期間中の有害事象（TEAE）の発現率はどの群でも違いはなく、大部分のAEは軽症もしくは中等度で、治療可能なものだった。扁平上皮NSCLC患者から得た今回の結果は、とくに強く求められているアンメットニーズに応えられる内容だったと、著者らは結論づけた。パクリタキセル・カルボプラチンやnab-パクリタキセル・カルボプラチンにチスレリズマブを追加する併用療法が、進行非扁平上皮NSCLC患者へのファーストライン療法の標準になる可能性のあることを、今回のデータが裏付けた。

ORIENT試験：シンチリマブ

PD-L1阻害薬のもう一つの新薬であるシンチリマブも、扁平上皮NSCLCと非扁平上皮NSCLCの両患者を対象に第Ⅲ相試験で評価がなされている。扁平上皮NSCLC患者については、ORIENT-12試験の第Ⅲ相二重盲検ランダム化比較試験でファーストラインのシンチリマブ＋ゲムシタビン＋シスプラチンまたはカルボプラチンの併用療法に良好な結果が認められた[16]。ⅢB期／ⅢC期で手術や局所療法の対象外とされた患者およびⅣ期の患者を、PD-L1の発現状態を問わずに同試験に組み入れ、シンチリマブと化学療法の併用群（n=179）またはプラセボと化学療法の併用群（n=178）のどちらかにランダムに割り付け、4～6コース行った。独立評価委員会のX線画像所見に基づいたPFSを主要評価項目とした。

プラセボ群に比べてシンチリマブ群でPFSが統計学的有意に改善し（シンチリマブ群は5.5か月、プラセボ群は4.9か月、HR：0.536、p<0.00001）、OSは判明していなかったとはいえ、シンチリマブ群に有効性のあることが暫定的な結果から見てとれた（HR：0.567、p=0.01701）。奏効率は前者が44.7%、後者が35.4%になり、病勢コントロール率はそれぞれ86%と80.3%になった。TEAE、グレード3～5のTEAE、休薬や脱落の原因になるAEのいずれについても、両群に差異は認められなかった。

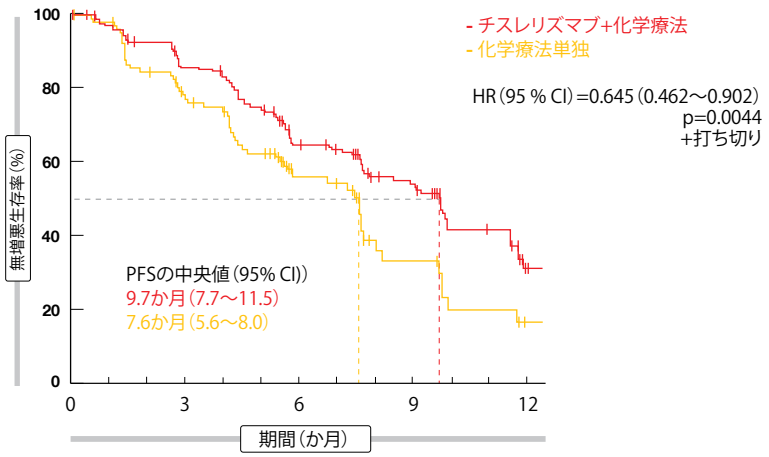

図3：化学療法単独群と比較したチスレリズマブ+化学療法併用群の無増悪生存率

進行非扁平上皮NSCLC患者には、シンチリマブと化学療法（ペメトレキセドとシスプラチンまたはカルボプラチン）の併用療法にプラセボと化学療法の併用療法を上回る効果のあることが、ORIENT-11試験の第Ⅲ相ランダム化比較試験で明らかになった[17]。両群のPFSの中央値は前者が8.9か月、後者が5.0か月となっている（HR：0.482）。主要組織適合遺伝子複合体（MHC）のクラスⅡ分子が抗原を提示する経路によって、シンチリマブ＋化学療法の作用を予測できたことを、本総会でYangらが解析結果を通じて報告した[18]。この抗原提示経路のスコアリング表示と臨床的有効性には統計学的有意な相関性があり、*HLA-B*、*HLA-DMB*、*B2M*、*CIITA*といった代表的な遺伝子とも相関性があった。

効果予測マーカーに関するさらなる知見

PIONeeRプロジェクト

ファーストラインまたはセカンドラインで免疫チェックポイント阻害薬の投与を始めてから6か月以内に病勢が進行する患者の割合は、それぞれ約30%と約50%である。病勢進行を予測するバイオマーカーがないことから、PIONeeR試験は進行NSCLC患者のPD-L1阻害薬への耐性獲得についての理解を深め、予測精度を上げることに主眼を置いた。同プロジェクトは、デュルバルマブと複数の免疫チェックポイント阻害薬の組みあわせを評価する、PIONeeRバイオマーカー試験とPIONeeRアンブレラ試験から成っている。このPIONeeRバイオマーカー試験に参加した最初の患者100人に関する成績を、Barlesiらが発表した[19]。

ファーストライン療法もしくはセカンドライン療法でPD-L1阻害薬を単独で使用または化学療法と併用している進行NSCLC患者に、投与開始前と投与開始から6週間後に生検を行った。同試験は400種類を超えるバイオマーカーを対象にしており、薬物応答性（薬物動態［PK］／薬力学［PD］モデル）、免疫細胞浸潤、エフェクター細胞への感受性（免疫関連遺伝子発現シグネチャー）、免疫チェックポイント阻害薬、免疫抑制と腫瘍の異質性（TMBなど）と関連している。また、末梢バイオマーカーには循環免疫細胞、溶解性のあるバイオマーカー、血管内皮細胞マーカー、血中循環腫瘍DNA、マイクロバイオームなどがある。

同試験の対象になった患者のうち初めの100人の大半（87%）がセカンドラインでPD-L1阻害薬を使用していた。ORRの高さは13%、PFSとOSの中央値はそれぞれ3.0か月と11.0か月と、予想どおりの結果になった。これらの評価項目に関して特定の臨床的特徴とバイオマーカーの予測検出力を、試験を担当した医師らが分析した。いずれの臨床的特徴も奏効判定の予測との間に明確な相関性はなかったが、複数のバイオマーカー（治療前のPD-L1陽性率の程度、細胞傷害性T細胞［CD3陽性細胞、CD8陽性細胞］の腫瘍内の密度、エフェクターT細胞の腫瘍内の密度、間質領域での制御性T細胞の密度など）との間には相関性がみられた。治療に反応しなかった患者に比べて反応のあった患者の間質領域に、投与開始から6週間後の時点で好中球の増加を認めた。

変わりないPSの予測精度の高さ

PFSについては、ECOGパフォーマンスステータス、組織型、治療薬の種類、腫瘍

© Springer-Verlag

表1
PD-L1阻害薬を投与している進行NSCLC患者のアウトカムに著しい影響を与える臨床的特徴とバイオマーカー

臨床的特徴およびバイオマーカー	無増悪生存率		全生存期間	
	PFSの中央値	ハザード比、p値	OSの中央値	ハザード比、p値
ECOG PS（2／3と0／1の対比）	1.22対3.22	10.8、p=0.002	3.09：12.78	3.9、p=0.041
組織型（腺がん以外と腺がんの対比）	1.51：4.63	2.24、p=0.007	相関性なし	
PD-L1阻害薬の種類（ペムブロリズマブとニボルマブの対比）	3.22：2.56	0.58、p=0.049	相関性なし	
腫瘍細胞中のPD-L1発現率（1%未満と1%以上の対比）	2.25：6.6	2.0、p=0.004	相関性なし	
腫瘍細胞中のPD-L1発現率（%）		0.98、p=0.0209	相関性なし	
循環T細胞	相関性なし			0.99、p=0.039
活性化T細胞の循環		1.06、p=0.0008		1.07、p=0.001
腫瘍中の細胞傷害性T細胞		1.00、p=0.047	相関性なし	
血清中IL-6濃度		1.00、p=0.047		1.00、p=0.037
血清中TNF-α濃度	相関性なし			1.04、p=0.031

細胞でのPD-L1の発現量との間に統計学的有意な相関性が認められた（**表1**）。バイオマーカーに関しては、腫瘍細胞でのPD-L1の発現量、活性化T細胞の循環、血清中IL-6濃度、腫瘍内の細胞傷害性T細胞と相関していた。OSと唯一相関性が見られた臨床的特徴はECOGパフォーマンスステータスだった。バイオマーカーのうち生存関連の予測と相関性のあったのは循環T細胞で、これ以外に活性化T細胞の循環、血清中IL-6濃度、血清中TNF-α濃度とも相関性があった。

腫瘍細胞でのPD-L1の発現率が15%以上あったにも関わらず治療に反応しなかった患者から採取した検体で、PD-L1が陽性になった腫瘍細胞の密度がとりわけ低くなっていた。細胞密度のカットオフ値を546細胞/mm^{2}にした場合、どちらの細胞（腫瘍細胞と間質細胞）でもPD-L1が陽性になった細胞とOSに強い相関性がみられた。その他に強い相関性があると思われるバイオマーカーは、腫瘍内および腫瘍と間質の間にある細胞傷害性T細胞である。

PK／PDパラメーターについては、アテゾリズマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブの暴露後のピーク値とトラフ値の双方が患者間で大きく異なった。各患者のPKパラメーターの評価とPK-PDモデルの解析は続行中である。投与の開始前と開始後6週間目の免疫プロファイルを解析したところ、投与期間中にT細胞関連のパラメーターがすべて上昇していた（具体的には腫瘍細胞中のPD-L1陽性細胞の密度、同細胞傷害性T細胞の密度、近接するCD8陽性T細胞とPD-L1陽性腫瘍細胞との間の距離（proximity index）、腫瘍の実質中の制御性T細胞、同間質中の制御性T細胞、腫瘍細胞中の疲弊T細胞）。PIONeerバイオマーカー試験でも、やはりECOGパフォーマンスステータスがOSの予測因子として最も信頼できることが示され、そして腫瘍中のPD-L1の発現（PD-L1陽性細胞の密度の方が信頼性は高いと思われるが）、細胞傷害性T細胞の密度、制御性T細胞や骨髄由来免疫抑制細胞といった免疫抑制細胞の密度が予測因子になりうると思われた。同試験ではまだ参加者を募集している。解析がさらに進んでより多くのデータを得られれば、進行NSCLC患者により適した免疫療法の選択に役立つ「immunogram（レーダーチャート）」を作成できるようになるだろう。 ■

参考文献：

1 Reck M et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833
2 Brahmer J et al., KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line pembrolizumab vs. platinum-based chemotherapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer and PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 %. ESMO 2020, LBA51
3 Garon EB et al., Five-year overall survival for patients with advanced non–small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 Study. J Clin Oncol 2019; 37: 2518-2527
4 Sezer A et al., EMPOWER-Lung 1: phase 3 first-line cemiplimab monotherapy vs. platinum-doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with programmed cell death-ligand 1 ≥ 50%. ESMO 2020, LBA52
5 Socinski MA et al., Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378(24): 2288-2301
6 Lee JS et al., ONO-4538-52/TASUKI-52 – randomized phase III trial of nivolumab in combination with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab as first-line treatment for patients with advanced or recurrent nonsquamous NSCLC. ESMO 2020, LBA54
7 Seto T et al., WJOG @Be Study: a phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small-cell lung cancer with high PD-L1 expression. ESMO 2020, LBA55
8 Zhang T et al., The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. Cancer Immunol Immunother 2018; 67(7): 1079-1090
9 Dahan R et al., FcγRs modulate the anti-tumor activity of antibodies targeting the PD-1/PD-L1 axis. Cancer Cell 2015; 28(3): 285-295
10 Desai J et al., Phase IA/IB study of single-agent tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, in solid tumors. J Immunother Cancer 2020; 8(1): e000453
11 Shen L et al., Tislelizumab in Chinese patients with advanced solid tumors: an open-label, non-comparative, phase 1/2 study. J Immunother Cancer 2020; 8(1): e000437
12 Wang Z et al., A phase 2 study of tislelizumab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced lung cancer in Chinese patients. Lung Cancer 2020; 147: 259-268
13 Lu S et al., Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for locally advanced/metastatic non-squamous NSCLC. ESMO 2020, 1263P
14 Wang J et al., Phase III study of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9554)
15 Wang J et al., Updated analysis of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer. ESMO 2020, 1264P
16 Zhou C et al., ORIENT-12: sintilimab plus platinum/gemcitabine as first-line treatment for locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. ESMO 2020, LBA56
17 Zhang L et al., ORIENT-11: sintilimab + pemetrexed + platinum as first-line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC. 2020 World Conference on Lung Cancer. Presidential Symposium, abstract 1
18 Yang Y et al., MHC-II antigen presentation pathway as a predictive biomarker for sintilimab plus chemotherapy as first-line treatment of non-squamous NSCLC. ESMO 2020, LBA57
19 Barlesi F et al., Precision immuno-oncology for advanced NSCLC patients treated with PD(L)1 immune checkpoint inhibitors: a first analysis of the PIONeeR Study. ESMO 2020, LBA53

© Springer-Verlag

初期の肺がん：各治療法の注目すべき知見

術後放射線治療に関する第Ⅲ相試験のデータ

NSCLCを完全に切除した患者への術後放射線治療（術後照射、PORT）は長年の間、議論の的になっている。術後照射の有効性を証明する確実なデータが限られているため、患者の選択基準、術後（術前）補助化学療法、手術、放射線治療に関してこの20年間にさまざまな変化が起きたことで、この療法を行うことがさらにためらわれるようになった。そこで、NSCLCを完全切除したTNM分類がN2の患者に対して、縦隔リンパ節への現行の術後照射が果たす役割を評価するべく、LungART試験の第Ⅲ相大規模ランダム化比較試験を行うことになった。フランス、英国、ドイツ、スイス、ベルギーの医療機関で、線量54 Gyの術後原体照射を5.5週間にわたり行う群（n=252）と術後照射をしない対照群（n=249）に患者をランダムに割り付けた。

両群とも96%の患者が術後（術前）補助化学療法を受けていた。主にPET検査結果をもとに患者を選択したが、およそ40%にTNM臨床分類のN2のリンパ節転移が見つかった。pTNM分類やypTNM分類を用いると、それぞれの群で縦隔リンパ節の1領域だけに転移のある例が45%に、2領域以上に転移のある例が52%にのぼった。

どちらの群でも約80%の患者が肺葉切除術を受けていた。術後照射群に行ったのは主に三次元原体照射（3D-CRT）で（89%）、11%には強度変調放射線治療を行った。同試験は、術後（術前）補助化学療法を受け、主にPET検査結果をもとに選んだ患者のNSCLCの完全切除後に行う術後照射を評価する、ヨーロッパ初のランダム化比較試験になった。この試験の主要評価項目は無病生存期間（DFS）とした。

心毒性・肺毒性の増加

LungART試験の主要評価項目についてLe Péchouxらが本総会で報告した[1]。中央値にして4.8年追跡したところ、DFSの中央値は術後照射群で30.5か月、対照群で22.8か月となり、照射の利点には統計学的有意性がないのと同じことになった（HR：0.85、p=0.16）。

表 LungART試験での術後放射線治療（PORT）の有無別の死因

死因、n（%）	術後照射群（死亡99例）	対照群（死亡102例）
病勢進行または再発	68（69.4）	87（86.1）
心毒性・肺毒性	16（16.2）	2（2.0）
二次原発腫瘍	5（5.1）	1（1.0）
放射線治療または化学療法による毒性	3（3.0）	0（0）
その他	6（6.1）	11（10.9）
未報告	1	1

3年時点のDFSは前者が47.1%、後者が43.8%となり、どちらとも予想以上の結果が出た。初めて認められた事象が縦隔リンパ節への転移という患者が術後照射群（25.0%）よりも対照群で多くなった（46.1%）ものの、術後照射群では死亡が初めての事象となることが多くなった（前者は14.6%、後者は5.3%）。OSは両群に差異はなく、3年生存率は前者が66.5%、後者が68.5%で、総死亡率は両群でほぼ同等だった（前者は39.6%、後者は41.5%）。一方、対照群では進行や再発が死因となる患者が多くなったのに対して、術後照射群では死因が心毒性・肺毒性となる患者が多くなった（表）。

予想したとおり、初期からグレード3や4の毒性が術後照射群で多く生じ、後期についても同じだった（前者は14.6%、後者は8.9%）。ランダム割り付けから3か月以内に術後照射群の3人が毒性（具体的には心肺停止、間質性肺炎、感染性間質性肺炎）で死亡したのに対して（1.2%）、対照群では0人だった。後期に発生したグレード5の毒性については両群に差異はなかった（前者は1.2%、後者は0.8%）。グレード3または4の心毒性・肺毒性が少なくとも1回生じたのは、術後照射群で26人（10.8%）、対照群で12人（4.9%）だった。二次がんが術後照射群の11.2%に、対照群の7.2%に発生したが、特に多かったのは肺の二次がんだった（前者は39.3%、後者は22.2%）。以上のことから、二次がんの発生部位、注目している事象の評価の妨げになる別の事象が原因で治療不成功になるパターン、その他の要因を深く分析する必要があることに疑いの余地はない。

全般的に、対照群に比べれば術後照射群で縦隔リンパ節に転移する例がほぼ半分に減ったとはいえ、毒性の発生が増加したことを考えると、ⅢA期のNSCLCを完全に切除したN2症例の患者全員に原体照射を標準治療として行うことは勧められない。この試験で得たデータをさらに解析する予定になっている。

ADAURA試験：中枢神経系の再発リスクが82%減少

ADAURA試験の第Ⅲ相二重盲検試験では、腫瘍を完全に切除したIB期からⅢA期の*EGFR*遺伝子陽性NSCLCの患者に、第三世代のEGFR TKIのオシメルチニブを術後補助療法として投与したところ、DFSに統計学的有意性および臨床的意義が非常に高い改善が認められた[2]。同試験でみられたCNSを含む再発の種類に事前に設定した方法で探索的データ解析を行った結果を、本総会で坪井らが報告した[3]。*EGFR*遺伝子変異陽性がんでは、局所（領域）進行した症例よりも遠隔再発した症例の方の予後が悪くなり、遠隔再発の多い部位がCNSであるためその重要性が高いことから、NSCLCを完全切除した患者に関しては再発の種類を十分に考慮する必要がある。オシメルチニブの脳の暴露量は他のEGFR TKIに比べて臨床的意義のある多さになり、血液脳関門の透過性がより高いことも示されている[4〜6]。

同試験のオシメルチニブ群とプラセボ群で再発または死亡した患者の割合は、合計でそれぞれ11%と46%になった。オシメルチニブ群の再発患者の内訳

© Springer-Verlag

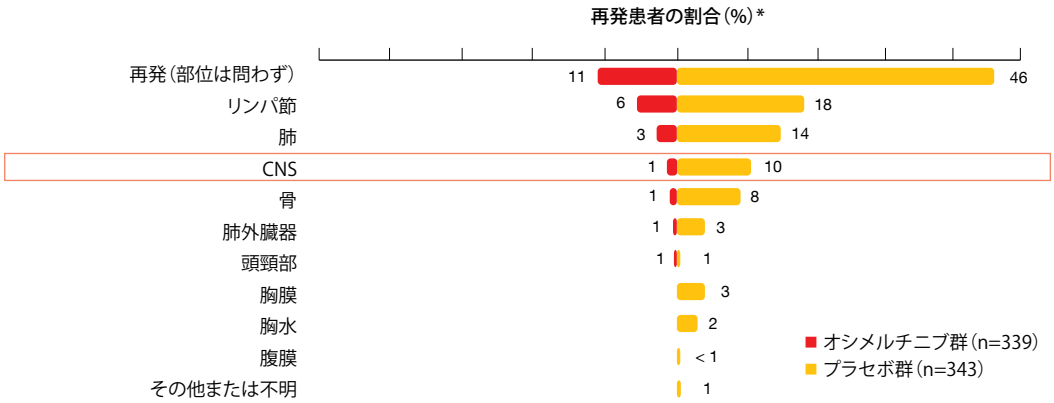

図1：ADAURA試験：再発群の再発部位

をみると、局所（領域）再発が62%と大部分を占め、遠隔再発は38%だった。一方、プラセボ群ではこの割合が反対になった（局所（領域）再発は39%、遠隔再発は61%）。CNSに再発したのがオシメルチニブ群ではわずか1%であったのに対して、プラセボ群では10%にのぼった（**図1**）。オシメルチニブ群のCNSへの再発リスクや死亡リスクはプラセボ群のそれに比べて82%減少した（HR：0.18、p<0.0001）。Kaplan-Meier推定量を見ると、オシメルチニブ群のCNSへの再発に関する累積罹患率が一貫して低くなっていた。18か月時点でCNSでの再発もなく死亡していない患者に、CNSに再発する条件付き確率は、オシメルチニブ群が1%未満、プラセボ群が9%である。著者らが報告の際に強調したように、腫瘍を完全に切除したIB期、II期、IIIA期の*EGFR*遺伝子陽性NSCLCの患者へのオシメルチニブの術後補助療法が、非常に効果の高い、現行の治療法を変える存在になる可能性が試験データによって強まった。

アテゾリズマブの術前補助療法：PRINCEPS試験

NSCLC患者に免疫チェックポイント阻害薬を術前投与すると、病理学的奏効率が17%～45%になることがみられている［7、8］。第II相PRINCEPS試験では、腫瘍径が2 cm以上あるI期からIIIA期のNSCLC患者にアテゾリズマブを単独投与する術前補助療法について調査した［9］。PD-L1の発現状況を問わずに選んだ患者30人にアテゾリズマブ1,200 mgを1回点滴静注し、約4週間後にあたる21日目から28日目に手術を行った。同試験の実施地域のガイドラインに応じて、術後補助化学療法と場合によっては放射線治療も行うことを認めた。

2か月間の忍容率（具体的には術前補助療法の開始日から手術実施から1か月後の間に、主な毒性も合併症も生じなかった患者の割合）を主要評価項目とした。主な毒性と合併症を、手術を15日以上延期させる原因になる治療関連毒性、アテゾリズマブの投与後2か月以内に生じるグレード3以上の毒性、主な術後合併症、アテゾリズマブの投与日から術後30日までの間にアテゾリズマブが関与するすべての死亡、早期の病勢進行による手術中止とした。

臨床評価項目以外にも、切除して間もない組織とその際に採血した血液のがん微小環境における獲得免疫、リキッドバイオプシーで特定した循環免疫細胞マーカー、切除時・投与開始前・病勢進行時の分子プロファイリングなどを調査対象にした。ベースライン時のPD-L1の発現量が1%未満で陰性になった患者は62%になったが、1%以上の患者は21%となり、必要に高い発現量（50%以上）が17%の患者にみられた。

手術日に大幅な延期なし

アテゾリズマブの投与開始から中央値にして24日後に手術を行った。注目すべきは15日以上手術を延期した患者が一人もいなかったことである。全患者が肺葉切除術を受け、R0切除を行えた患者は97%になり、R1切除となったのは3%だった。術後照射を29.7%の患者に行った。術後1か月以内に患者30人のうち7人（23%）に合併症が起き、心房細動と感染症が主だった。この合併症の発生率は、今回の患者集団で発生すると予測した率と一致していた。なお、グレード4から5の合併症は発生していない。

RECISTガイドライン1.1版の基づくと、7%の患者が部分奏効に達した。14%の患者に病理学的奏効（残存腫瘍細胞が10%未満と定義）が、41%の患者に50%以上の病理学的部分奏効（残存腫瘍細胞が50%未満と定義）がみられた。一方、病理学的完全奏効がみられた患者はいなかった。オクトレオチド検査や18F-FDG PET/CT検査の所見に、病理学的奏効とRECISTガイドライン1.1版に基づく奏効率との相関性も、代謝変動との相関性もないことが、解析で示された。しかし、腫瘍細胞に占めるPD-L1陽性細胞の増加とより顕著な病理学的退縮につながりがみられたことから、病理学的奏効とベースライン時のPD-L1発現量に相関性のあることを研究者らが見いだし、定量解析でこの相関性を確認することができた。切除後4時間未満の組織への免疫浸潤の特徴も調べることになった。フローサイトメトリーのデータを解析したところ、リンパ球でのPD-L1の発現とTIGIT発現にはっきりとした相関性が認められた。

術前に投与するアテゾリズマブが1コースなら安全性も高く、手術の大幅な延期の原因にもならないと、著者らは結論づけた。トランスレーショナルリサーチの対象になる術前補助療法を受けない患者と対照群に入る患者30人を、現在募集している。対照群に入る患者の募集は完了した時点で、血液と採取して間もない腫瘍組織の浸潤免疫細胞の特徴（immune contexture）について最終解析を始めることになっている。

PACIFIC試験開始から4年後にみられた前例のないOSの改善

切除不能なIII期の局所進行NSCLC患者で、プラチナ製剤ベースの化学放射線療法実施後に進行が見られなかった患者にデュルバルマブを用いる地固め療法が有効であったことが、PACIFIC試験の第III相二重盲検ランダム化比較試験で示された。一次解析結果による

© Springer-Verlag

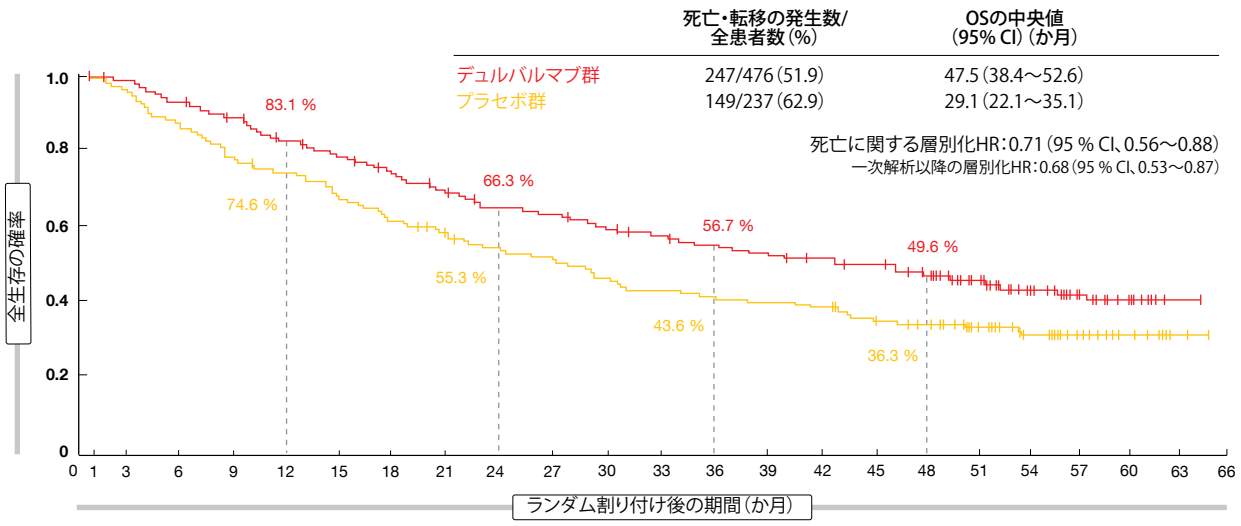

図2：PACIFIC試験におけるデュルバルマブ地固め療法群とプラセボ群の長期生存率の比較

と、PFS（デュルバルマブ群は16.8か月、プラセボ群は5.6か月、HR：0.52、p<0.001）とOS（前者は17.2か月、後者は5.6か月、HR：0.68、p=0.0025）の両方に改善がみられた［10、11］。また、デュルバルマブ群の安全性プロファイルは治療可能な内容で、患者報告アウトカムへの悪影響もみられなかった［10〜12］。化学放射線療法後のデュルバルマブ投与が切除不能なⅢ期のNSCLC患者への標準治療になりうることが、こういった知見から証明された。

同試験で最後の患者をランダム割り付けしてからおよそ4年後に得たOSとPFSの最新解析データを、Faivre-Finnらが発表した［13］。今回の知見のひとつは、デュルバルマブ群のOSの中央値の初回推定値が47.5か月で、プラセボ群に比べて死亡率が29%低下したことを意味する（プラセボ群は29.1か月、HR：0.71、**図2**）。48か月時点のOSは前者が49.6%、後者が36.3%だった。PFSに関する最新に解析データからは、進行と死亡のリスクが45%減少したことが示され（前者は17.2か月、後者は5.6か月、HR：0.55）、48か月時点のPFSの推定値は35.3%と19.5%になった。*EGFR*遺伝子変異陽性患者を除いて、事前に決めていたすべてのサブグループの患者のOSとPFSにデュルバルマブ投与のメリットが得られたが、サブグループの患者数が少なく、探索的データ解析の特性もあり、はっきりと結論づけることはできなかった。PD-L1関連の全サブグループのPFSがデュルバルマブ投与により改善し、PD-L1陽性患者のOSにも延長効果があったのに対して、PD-L1が発現していない患者のOSにはデュルバルマブによる延長効果がないように思われた。ただ、この解析は予定外の事後解析で有効性の検出力を十分に確保できなかったため、限界があることを考慮する必要がある。

化学放射線療法実施後に行ったデュルバルマブを用いた地固め療法によって、PFSの改善とOSの延長効果が4年後でも確実に続いていることがおおむね認められた。免疫チェックポイント阻害薬と化学放射線療法の併用療法を複数の臨床試験で調査しており、場合によっては切除不能なⅢ期のNSCLC患者への治療の在り方がさらに変わるきっかけになるのかもしれない。■

参考文献：

1 Le Péchoux C et al., An international randomized trial comparing post-operative radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected NSCLC and mediastinal N2 involvement. ESMO 2020, LBA3_PR
2 Herbst RS et al., Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA5)
3 Tsuboi M et al., Osimertinib adjuvant therapy in patients with resected EGFR mutated NSCLC (ADAURA): CNS disease recurrence. ESMO 2020, LBA1
4 Colclough N et al., Preclinical comparison of the blood brain barrier permeability of osimertinib (AZD9291) with other irreversible next generation EGFR TKIs. Eur J Cancer 2016; 69: S28
5 Ballard P et al., Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. Clin Cancer Res 2016; 22(20): 5130-5140
6 Vishwanathan K et al., Osimertinib displays high brain exposure in healthy subjects with intact blood-brain barrier: a microdose positron emission tomography study with 11C-labelled osimertinib. Cancer Res 2018; 78(13 Suppl): CT013
7 Forde PM et al., Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 1976-1986
8 Cascone T et al., Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab for resectable non-small cell lung cancer: Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8504)
9 Besse B et al., Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: results from the phase II PRINCEPS trial. ESMO 2020, 12150
10 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929
11 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342-2350
12 Hui R et al., Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20(12): 1670-1680
13 Faivre-Finn C et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase PACIFIC trial. ESMO 2020, LBA49

© Springer-Verlag

小細胞がん患者への治療を成功に導く決め手

CASPIAN試験における予測因子

CASPIAN試験の第Ⅲ相オープンラベルランダム化比較対照試験で進展型小細胞肺がん(ES-SCLC)患者を対象に、ファーストラインのデュルバルマブ+シスプラチンとエトポシド(EP)に場合によってはトレメリムマブを追加する併用療法をEP単独療法と比較検討した。EP単独療法群に比べてデュルバルマブ+EP併用療法群でOSが統計学的有意に改善した(HR:0.73、p=0.0047)[1]。この効果は中央値にして2年以上たった時点でも続いていた(併用療法群は12.9か月、単独療法群は10.5か月、HR:0.75、p=0.0032)[2]。24か月時点で生存していた患者の割合は前者で22.2%、後者で14.4%だった。長期間効果が続いている患者のアウトカムを予測できるような臨床的特徴のほか、腫瘍組織の遺伝子変異量(tTMB)および有効性を特定するために、探索的データ解析を行った[3]。12か月以上のPFSを暫定的なしきい値にして、治療を受けている患者のアウトカムを予測できる可能性のある因子を特定することにした。

デュルバルマブ+EP併用療法群でPFSが12か月以上になったのは265人のうち45人(17%)、デュルバルマブ+トレメリムマブ+EP併用療法群では266人のうち42人(15.8%)だった。両群のPFSが12か月以上になった患者を合計すると(531人のうち87人、16.4%)、EP単独療法でこうなった患者の人数(266人のうち12人、4.5%)の3倍を超えた。全群でPFSが12か月以上になった患者を12か月未満になった患者と比べると、ORR、奏効期間、最大腫瘍縮小率、OSが改善していた(**表1**)。2年生存率は75%を超えており、今までにない長期有効性の高さを示した。

ただ、長期間効果が続いている患者に特有の臨床的特徴はみつからなかった。全群を見渡してみてもPFSが12か月以上になった患者には、良好なアウトカムにつながる従来型の予測因子(ECOGパフォーマンスステータスが0で脳転移も肝転移もない)が多くあることがみられたが、臨床的に意義のある割合の患者に予後不良の予測因子も同時にみられた。シスプラチンやその他の抗がん剤投与の点では、PFSが12か月以上と未満の患者に差異はなかった。デュルバルマブ+(トレメリムマブ)EP併用療法群をEP単独療法とどのカットオフ時点で比べても、tTMBはOSの改善を予測する因子にも連続変数にもなっていなかった。PFSが12か月以上の患者群でのデュルバルマブの投与量の多さと、免疫関連有害事象の発現率の高さに関わらず、重篤な有害事象であり、投与中止の原因にもなるグレード3から4の有害事象の発現率は、PFSが12か月未満の患者群での発現率とほぼ同じだった。デュルバルマブ投与により長期有効性が得られるかどうかを予測する因子について、さらに調査が続いている。

IMpower133試験

進展型小細胞肺がんへのファーストライン療法としてのアテゾリズマブ+カルボプラチン/エトポシド併用療法を、IMpower133試験の第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験で評価した。プラセボ+カルボプラチン/エトポシド療法群に比べると、アテゾリズマブ併用療法群でOS(併用療法群は12.3%、プラセボ群は10.3か月、HR:0.70、p=0.007)とPFS(前者は5.2か月、後者は4.3か月、HR:0.77、p=0.02)が改善した[4]。さらに追跡したところアテゾリズマブ併用療法群でOSの延長効果が続いており、12か月時点、18か月時点、24か月時点の生存率も上昇していたことから、同併用療法群が新たな標準治療になりうることが証明された[5]。生存期間が延長した患者の特性に関するデータが限られたため、ランダム割り付けから18か月以上生存していた患者を長期生存者(LTS)として、その特性に探索的データ解析を行った結果をLiuらが報告した[6]。

LTSが占める割合を調べると、プラセボ群(191人のうち39人、20.4%)よりもアテゾリズマブ併用療法群(182人のうち61人、33.5%)でその割合が大きくなっていた。患者特性(性別、年齢、ECOGパフォーマンスステータス)ごとに調べた場合、LTSに該当する患者ほどプラセボ+カルボプラチン/エトポシド療法ではなくアテゾリズマブ併用療法を受けていることがわかった。疾病負荷の大きさと関連することの多い疾患特性(転移部位の数、肝転移または脳転移、LDH値の上昇、最大腫瘍径を合計した長さ)にも同じことが当てはまり、疾患特性を個別にみてもLTSほどアテゾリズマブ併用療法を受けていた。

バイオマーカーの解析結果によると、複数のカットオフ日で血中のTMBとPD-L1の発現量が高値を示すことと、長期生存の可能性との間に相関性はなかった。従って、患者の選択にはTMBと

表1
CASPIAN試験:PFSが12か月未満の患者群と比べたPFSが12か月以上の患者群の療法別アウトカムの改善データ

アウトカム	PFSが12か月以上		PFSが12か月未満	
	デュルバルマブ併用群の合計(n=87)	EP単独群(n=12)	デュルバルマブ併用群の合計(n=443)	EP単独群(n=254)
確定した奏効率(%)	94	100	58	57
奏効期間の中央値(か月)	未到達	20	4	5
24か月時点で奏効が続いていた患者(%)	59	48	0	0
標的病変のベースラインからの平均縮小率(%)	74.59	78.91	52.78	50.67
全生存期間の中央値(か月)	未到達	未到達	10.1	10.0
24か月時点の全生存率(%)	82.2	83.3	11.0	10.4

© Springer-Verlag

PD-L1の発現状態に有用性はないと思われる。多変量解析であるCox回帰分析を行ったところ、パフォーマンスステータスの悪化、LDH値上昇、最大腫瘍径の合計値だけが、予後不良の予測因子であることを確認した（表2）。多変量モデルのその他の変数を補正するとOSへのアテゾリズマブ併用療法の影響がよりはっきりとし、統計学的有意なハザード比が0.71となった。著者らが結論づけたように、評価した患者特性や疾患特性に関わらず、アテゾリズマブ+カルボプラチン／エトポシド併用療法がES-SCLC患者に効果をもたらす可能性があり、未治療の同患者への標準治療になりうることを今回の探索的データ解析で確認した。

表2
IMpower133試験のITT解析対象集団に行った多変量解析のCox回帰分析：長期生存の可能性と相関している特定の特性

特性	HR（95% CI）	p値
治療群（基準はアテゾリズマブ）	0.71	<0.01
性別（基準は男性）	1.21	0.13
年齢（基準は65歳以上）	1.18	0.17
ECOGパフォーマンスステータス（基準は1）	1.43	0.01
転移部位の数（基準は3以上）	1.22	0.15
LDH（基準は正常値の上限超え）	1.30	0.04
最大腫瘍径の合計（基準は111 mm以上）	1.56	<0.01

STIMULI試験：免疫療法を用いる地固め療法

限局型小細胞肺がん（LS-SCLC）には、化学放射線療法（CRT）とその後の予防的全脳照射（PCI）が根治療法の標準になっている。試験番号ETOP/IFCT 4-12のSTIMULI試験の第Ⅱ相国際共同ランダム化比較試験は、CRTとPCIの実施後に病勢が進行しなかったLS-SCLC患者（Ⅰ期からⅢB期）へのニボルマブとイピリムマブを用いる地固め療法の優越性を示すことを目的にした［7］。導入期にはニボルマブ1 mg/kgとイピリムマブ3 mg/kgの3週間隔投与を4コース行い、維持期にはニボルマブ 240 mgの隔週投与を最長で12か月間行った。対照群の患者にはこの後の治療を行わなかった。合計で153人の患者をニボルマブとイピリムマブの地固め療法群（n=78）と観察群（n=78）のどちらかにランダムに割り付けた。事務処理の都合上、患者登録を早めに打ち切った。また、LS-SCLCが特定できた患者数が予想に反して少なく、患者の参加中止率（CRTとPCIを完遂できなかった患者の率）も高かった。こういったことが原因で、最終的に、もう1つの主要評価項目をもともとの試験デザインに入れた後のPFSを主要評価項目に設定した。

同試験の主要評価項目を達成することはできなかった（PFSの中央値は地固め療法群が10.7か月、観察群が14.5か月、HR：1.02、p=0.93）。地固め療法群の治療開始から中止までの期間の中央値は1.7か月と短く、12か月時点で治療を続けていた患者はわずか15.6%だった。何度か曲線が交差するなどPFSの曲線が同じようなパターンになったのは、このことで説明がつくだろう。

特定のサブグループにもたらした効果

サブグループ解析を行ったところ、ECOGパフォーマンスが1の患者と放射線治療の分割照射を1日2回受けた患者には、ニボルマブとイピリムマブの地固め療法でPFSに改善がみられた（HRは前者が0.67、後者が0.63）。解析の時点では地固め療法群はOSの時期に達しておらず、観察群は31.6か月となったが、統計学的有意差は認められなかった（HR：1.06、p=0.83）。繰り返しになるが、ECOGのPSが1の患者（HR：044）と放射線治療を1日2回受けた患者（0.41）以外に、女性患者（0.34）にも地固め療法の効果がみられた。

両群で病勢進行が同じようなパターンになっていた。地固め療法群で治療失敗の最大原因になったのは毒性で、観察群では病勢進行になった。グレード3から5の治療関連有害事象が併用療法群の51%、観察群の25%に起き、地固め療法群ではこの大半（49%）が投与中止に至った。あらゆる有害事象で特に発現率が高かったのは疲労、食欲不振、下痢、嘔吐、間質性肺炎、悪心、咳だった。

毒性や投与中止により地固め療法群の治療期間が短くなったことが、同試験の有効性に関する成績に影響を与えたことは間違いないと、著者らは結論の中で述べている。期間の短かった今回の追跡で効果があることはわかったので、追跡期間が長くなれば免疫療法を用いた地固め療法が後半になって生存期間などに延長効果をもたらす可能性を調べられるだろう。また、どのバイオマーカーのサブグループがこの療法の恩恵を受けられるかを、トランスレーショナルリサーチで調査しているところである。 ■

参考文献：

1 Paz-Ares L et al., Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019; 394: 1929-1939

2 Paz-Ares L et al., Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: updated results from the phase 3 CASPIAN study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9002)

3 Goldman JW et al., Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in 1L ES-SCLC: characterisation of long-term clinical benefit and tumour mutational burden in CASPIAN. ESMO 2020, LBA86

4 Horn L et al., First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379(23): 2220-2229

5 Reck M et al., IMpower133: updated overall survival analysis of first-line atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC. Ann Oncol 2019; 30(suppl_5): v710-v717

6 Liu SV et al., IMpower133: characterization of long-term survivors treated with first line chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer ESMO 2020, 1781MO

7 Peters S et al., Consolidation nivolumab and ipilimumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy – results from the randomized phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. ESMO 2020, LBA84

© Springer-Verlag

インタビュー：Maarten Lambrecht, MD, PhD, Department of Oncology, KU Leuven – University of Leuven（ベルギー）

放射線治療と免疫系の相互作用の探索

患者が放射線治療にどう反応するかを決める分子経路の調節が、患者のアウトカムが改善するきっかけになるかもしれません。今後重要になるかもしれないこの分野の研究で、今のところどういったことが分かっていますか。
放射線生物学分野への関心や放射線治療と分子生物学の相互作用への関心はますます高まっていまして、ここ数年は電離放射線と免疫系の相互作用に注目が集まっています。放射線照射と免疫系との相乗効果を利用すれば治療反応性を改善させられることを、目にしています。また、放射線治療に伴うある特定の副作用への免疫系の影響にも関心が寄せられています。

免疫療法と放射線治療を互いにどう作用させられるとお考えですか。
放射線治療は局所療法ですが、それと免疫系が相互作用することは何十年も前から知られています。放射線治療を成功させるためには、免疫系が正常に機能していることが必要だと認識しています。非常に珍しい例では、腫瘍縮小効果が認められた場合、照射野の外側にアブスコパル効果と呼ばれる反応まで生じることがあるんですが、この効果を引き出すのは至難の業なのです。ですが、この効果の基本的な仕組みがここ数年で解明されつつあります。免疫原性細胞死、サイトカインの放出、抗原の発現量を増す主要組織適合性複合体クラスⅠ分子の上方制御を介して、免疫系に対して放射線治療が相互作用を示すことが分かっていますが、その一方で、制御性T細胞やPD-L1発現の上方制御によって、がん微小環境で免疫抑制を起こすこともあります。免疫チェックポイント阻害薬のような治療薬と電離放射線を組み合わせると、腫瘍での免疫抑制作用が弱まることが時折みられるので、この組みあわせは非常に期待できます。放射線治療をさまざまなタイプの免疫療法と併用すれば、がんのin-situワクチンのような感じで免疫系を賦活化させるのに利用できるでしょう。

腫瘍領域における侵襲性の低いイメージングバイオマーカーについて進展はありましたか。
これに関してこの何年間にあった大きな進展というと人工知能の導入でしょう。腫瘍縮小効果と毒性発現の両方を予測できる侵襲性の低いイメージングバイオマーカーの特定については、数多くの研究が行われていて、期待できるデータもかなり得られています。ただ、今のところ問題になっているのはそのデータを検証することで、そのためには相当な数のデータが必要になります。標準化したデータの回収方法を探して、臨床的な関連性の高いデータをすべて用いて特定のイメージングバイオマーカーを確定するのは、今後の問題になるでしょう。でも、こうやって努力したことは、患者のアウトカムの予測改善につながると信じています。

© 著者所有

Maarten Lambrecht, MD, PhD, Department of Oncology, KU Leuven – University of Leuven（ベルギー）

ESMO 2020で一番印象に残った演題を教えていただけますか。
私は胸部悪性腫瘍が専門の放射線腫瘍医ですので、印象に残った演題が3つありました。1つ目は、Ⅲ期の切除不能なNSCLC患者にデュルバルマブを地固め療法とすることの効果を評価した、PACIFIC試験の4年生存率に関する報告です[1]。探索的データ解析結果によると、デュルバルマブを追加した場合、4年生存率が50%近く上昇したわけですが、このタイプの患者では前代未聞の結果です。毒性が治療可能であることも踏まえると、アウトカムが不良になることが多いこのタイプの患者への朗報と言えます。放射線治療と免疫療法の相互作用が転移のない患者のOSに延長効果を示す場合の、参考になります。

2つ目はどちらかというと落胆した成績が出た報告で、限局型小細胞肺がん患者へのニボルマブとイピリムマブの地固め療法を評価した、第Ⅱ相のSTIMULI試験です[2]。PACIFIC試験と同様に、この試験では2種類の免疫チェックポイント阻害薬に放射線治療の併用という効果を期待できる併用療法を評価したのですが、PFSに延長効果がみられずに終わりました。免疫チェックポイント阻害薬がⅣ期の小細胞肺がんにある程度作用することが認められているのに、限局型の患者に同じ作用がみられなかったという所に、とてもがっかりしました。試験責任医師らが地固め療法群に認めたのは過度な毒性だけということですが、この群で実際に地固め療法を十分に受けた患者は非常に限られているので、大半の患者が十分に併用療法を受けられなかったわけです。

3つ目はLungART試験です。Ⅲ期の切除可能なNSCLC患者のN2症例に術後照射を追加しているので[3]、放射線腫瘍医にとっては重要な研究になります。患者を術後照射群と観察群のどちらかにランダム割り付けしていますが、標準治療に追加した術後照射が同群の生存期間などに、一切の延長効果をもたらさなかったことを見いだす結果になりました。 ■

参考文献：

1 Faivre-Finn C et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase PACIFIC trial. ESMO 2020, LBA49
2 Peters S et al., Consolidation nivolumab and ipilimumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy – results from the randomized phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. ESMO 2020, LBA84
3 Le Péchoux C et al., An international randomized trial comparing post-operative radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected NSCLC and mediastinal N2 involvement. ESMO 2020, LBA3_PR

© Springer-Verlag

まれな遺伝子変異陽性患者への画期的かつ有効性などが確立した治療薬

CROWN試験：ファーストライン療法に用いるALK阻害薬のロルラチニブ

非常に強力で、血液脳関門を通過する、第三世代のALKチロシンキナーゼ阻害薬であるロルラチニブは、別の同阻害薬を使用したことのある、*ALK*融合遺伝子陽性進行NSCLC患者への治療薬として広く認められている。ⅢB期からⅣ期の*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者ほぼ300人を対象に、CROWN試験の第Ⅲ相ランダム化比較試験でファーストライン療法としてのロルラチニブをクリゾチニブと比較した。試験計画で定めた、対象患者300人に関する中間解析結果をSolomonらが報告した[1]。

同試験には23か国の104施設が参加している。被験薬のロルラチニブ群の149人にはロルラチニブ100 mgを1日1回投与し、対照薬のクリゾチニブ群の147人にはクリゾチニブ250 mgを1日2回投与した。CNS転移はあるが症状を伴わない患者は治療経験の有無を問わず試験に組み入れたが、どちらの群でもベースライン時点に約25%の患者に脳転移が認められた。なお、両群の間でのクロスオーバーは禁止した。盲検化した独立中央判定委員会が確認したPFSを主要評価項目にした。

PFSの判定のため中央値にしてロルラチニブ群で18.3か月、クリゾチニブ群で14.8か月追跡したところ、ロルラチニブの投与で進行や死亡のリスクが72%低下した（PFSの中央値は前者が判明せず、後者が9.3か月、HR：0.28、p<0.001）。12か月時点で増悪が認められなかったのはロルラチニブ群で78%、クリゾチニブ群で39%だった。事前に規定したすべてのサブグループに、ロルラチニブの効果が見られている。特に脳転移のある患者のHRが0.20だったことは、80%のリスク低下率と一致している。

頭蓋内奏効とCNS転移発生の防止

以上の効果だけにとどまらず、ロルラチニブ群ではORR（ロルラチニブ群は76%、クリゾチニブ群は58%、OR：2.25）と奏効期間の中央値（前者は判明せず、後者は11.0か月）に統計学的有意な効果がみられた。また、ロルラチニブ群では測定可能かどうかを問わずベースライン時に脳転移巣を認めた患者に、頭蓋内奏効率の高さがみられた（前者は66%、後者は20%、OR：8.41）。測定可能な脳転移巣がある患者の場合、クリゾチニブ群nの頭蓋内奏効率が23%であったのに対して82%にものぼり（OR：16.83）、頭蓋内完全奏効率の差には目を見張るものがあった（前者は71%、後者は8%）。CNS転移巣の無増悪期間もロルラチニブ群で統計学的有意に長くなり（前者は判明せず、後者は16.6か月、HR：0.07、p<0.001、**図1**）、リスク低下率に換算すると93%となった。ロルラチニブ群では頭蓋内転移巣が進行する例が少なかったため、グラフの曲線の大きな開きが目に留まる。ロルラチニブには既存の脳転移巣の進行を遅らせるだけでなく新たな発生を予防する効果もあることを、以上の知見が示すこととなった。

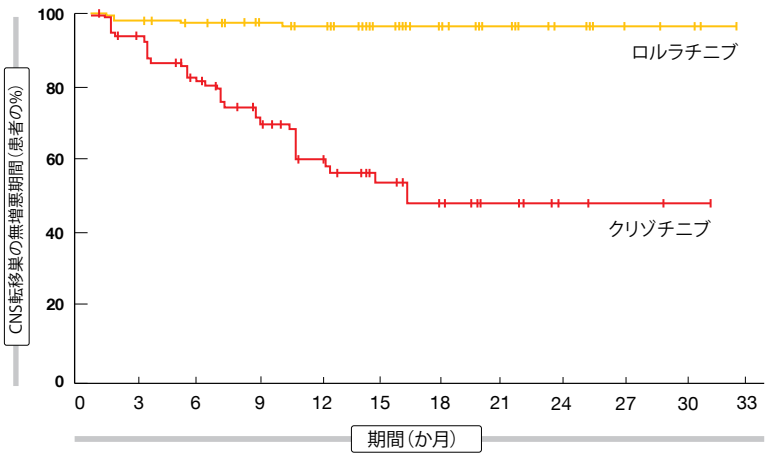

図1：*ALK*融合遺伝子陽性肺がん患者にロルラチニブまたはクリゾチニブをファーストラインで投与した場合のCNS転移巣の無増悪期間の比較

中間解析を行った時点ではOS関連のデータがまだ出そろっていなかったが、HRが0.72とロルラチニブ群に良好な結果がみられた。ロルラチニブの安全性プロファイルはこれまでの試験報告の内容と一致していた。グレード3から4の有害事象はクリゾチニブ群よりも多くなったが、その大半は無症状ですぐに治療できる臨床検査値の異常だった。投与中止や休薬が必要になる有害事象については両群に統計学的有意差はなかった。

EORTC QLQ-C30調査票を用いた患者報告アウトカムを評価したところ、ロルラチニブ群でベースライン時点からのGQoL（全体のQoL）が統計学的有意かつ大幅に改善していた（p<0.01）。この改善は早い段階からみられ、18コースを行う間も続いていた。著者らが報告の際に触れたように、CROWN試験の成績はロルラチニブを*ALK*融合遺伝子陽性の進行NSCLC患者へのファーストライン療法に使用できることの裏付けになった。なお、ロルラチニブの効果がみられなくなった後の治療に関するデータはなく、とりわけ他のALKチロシンキナーゼ阻害薬に関しての報告もなかった。

画期的医薬品であるKRAS阻害薬のソトラシブ

*KRAS*がん遺伝子の発見から40年近くたつが、この遺伝子の阻害薬で承認を受けたものはいまだにない。しかし、NSCLC患者のおよそ13%から*KRAS*^{G12C}の遺伝子変異を検出している[2～4]。

ソトラシブ（AMG 510）は非常に選択性の高い新規の画期的なKRAS^{G12C}阻害薬で、*KRAS*^{G12C}遺伝子変異陽性の固形がん患者に対して抗がん作用を発揮しつつ、安全性プロファイルは治療可能な内容になっている[4、5]。CodeBreaK100試験の第Ⅰ相多施設共同オープンラベル用量漸増・用量拡大試験で、*KRAS*^{G12C}遺伝子変異陽性の局所進行固形がん患者と転移性固形がん

© Springer-Verlag

患者を対象に、標準治療後のソトラシブ使用について評価した。ソトラシブ960 mgの1日1回経口投与が、第Ⅱ相試験の推奨用量であることを見いだした。全体で13種類の固形がん患者129人が参加し、そのうち59人がNSCLC患者だった。

Hongらが、NSCLC患者に関するデータを本総会で報告した[6]。この群の患者のうちソトラシブ960 mgを投与したのは34人である。960 mg投与群の82.4%、NSCLC群全体の89.8%が以前にPD-L1阻害薬の投与を受けていた。NSCLC患者全員がプラチナ製剤ベースの化学療法を受けており、このうちの75%が2ライン以上の抗がん剤の全身療法を受けていた。

病勢コントロール率の高さが持続

試験責任医師らの評価によると、ORRは960 mg投与群が35.5%、NSCLC群全体が32.2%となった。奏効期間の中央値は10.9か月で、奏効に至った患者19人のうち10人にカットオフ時点でまだその状態が続いていた。病勢コントロール率については前者が91.2%、後者が88.1%となり、腫瘍の縮小がどの用量群にも認められた。NSCLC群全体のPFSの中央値は6.3か月だった。*KRAS*^{G12C}の突然変異対立遺伝子の発現頻度、腫瘍組織でのPD-L1発現量、血漿中遺伝子変異量のすべての範囲で、ソトラシブの臨床活性が認められた。また、腫瘍組織に別の遺伝子変異（例：*TP53*、*SMAD4*、*PTEN/PIK3CA*、*KEAP1*、*EGFR*）が検出されていても臨床活性が示された。

同試験で報告のあった有害事象の大半は軽度もしくは中等度で、グレード3から4の治療関連有害事象の発現率は18.6%である。グレード3の有害事象（トランスアミナーゼ値上昇）により1人だけ投与中止となった。なお、用量制限毒性も致死的な治療関連有害事象も発生していない。グレードを問わず発現率の上位を占めた有害事象は下痢、トランスアミナーゼ値上昇、疲労、悪心だった。かなりの治療を受けたことのある患者でもソトラシブの安全性プロファイルは良好で、病勢コントロール率が高い状態で持続したと著者らは強調して締めくくった。ソトラシブの単独療法や他の抗がん剤との併用療法についてCodeBreaK試験の追加試験で評価が続いている。

まれな*EGFR*遺伝子変異陽性肺がんへのアファチニブ投与

*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者のうちまれな変異が占める割合は7%から23%にのぼり、EGFR TKI療法への感受性に影響を及ぼしている[7]。珍しい遺伝子変異として知られているG719X、L861Q、S768Iなどに対して、不可逆的ErbBファミリー阻害薬のアファチニブが臨床活性を示している[8]。しかし、これ以外のまれな*EGFR*遺伝子変異陽性肺がんへのEGFR TKIの有効性に関する臨床データはわずかしかなく、人種ごとの変異頻度やアウトカムについての知識も限られている。そこで、まれな遺伝子変異陽性肺がんへのアファチニブの効果に関するデータベースにプール解析を行い、まれな*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者をアジア人（n=178）とそれ以外の人種（n=120）に分けて、アファチニブの有効性を評価した[9]。遺伝子変異の種類を、まれな中でも主な遺伝子変異（G719X、L861Q、S768I）、遺伝子複合変異、エクソン20挿入変異、T790M変異、その他の変異の5つに大別した。

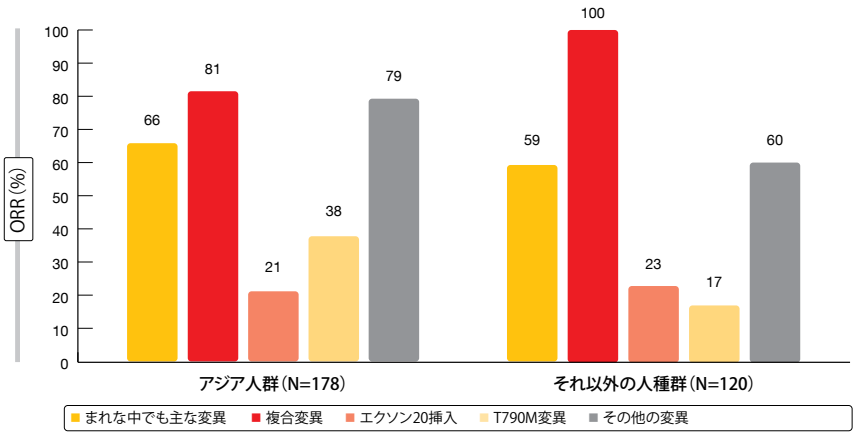

図2: アファチニブ療法を受けた、まれな*EGFR*遺伝子変異陽性のアジア人群とそれ以外の人種群の奏効率

アジア人群では、アファチニブが適応になる、まれな中でも主な変異を検出した患者の割合が多くみられ（61.8%）、それ以外の人種群で最も多くみられたのはエクソン20挿入変異（39.2%）、次いでまれな中でも主な変異（35.0%）となった。アファチニブの臨床活性は両群にみられ、ORRの幅は17%から100%になった（**図2**）。エクソン20挿入変異患者では一定の割合の患者が治療に反応しており、サブグループ間に均一性のないことを現した。

奏効期間と治療成功期間を評価したところ、臨床活性が特に長く続いていたのはまれな中でも主な変異群や遺伝子複合変異群、その他の変異群だった。患者がアジア人かどうかに関係なく、まれな中でも主な*EGFR*遺伝子変異や遺伝子複合変異を検出した患者には、アファチニブをファーストラインで使用することを検討すべきだと、著者らは締めくくった。

*NRG1*融合遺伝子を検出した患者への治療パターン

*NRG1*融合遺伝子変異が固形がん患者全体に認められる割合は0.2%だが、浸潤性粘液性肺腺がんなど特定の型では検出率が高く、31%と推測されている[10、11]。この遺伝子変異が陽性の固形がんを適応症に承認を得た治療薬はまだないものの、アファチニブ療法の効果が長期間持続することが複数の研究報告で示唆されているため[12～14]、この遺伝子変異を検出した患者への新しい治療の選択肢になる可能性がある。

実臨床での後ろ向きのフィージビリティ調査を行って、アファチニブ療法を受けたことのある米国在住の*NRG1*融合遺伝子陽性患者と、アファチニブ療法を受けたことはなく他の全身療法を受けた同患者を特定した[15]。同調査を行った目的は、解析対象になる*NRG1*融合遺伝子陽性固形がん患者を評価すること、そして治療パターンと検査法について理解を深めることである。合計で108人が対象になり、そのうち67人がアファチニブ療法を受けたことがあった。

複数の種類の固形がんで*NRG1*融合遺伝子を検出したというこれまでの知見が、今回のデータで裏付けられた[10]。アファチニブ療法群とその他の全身療法群の両方で最も多い種類はNSCLCとなり（前者は40%、後者は56%）、次いで消化器がんと乳がんになった。*NRG1*遺伝子の融合パートナー遺伝子の上位を占めたのは、*SDC4*、*CD74*、*ATP1B1*で、その検出に最も多く行ったのはmRNAシーケンスだった。アファチニブはセカンドラインで投与する

© Springer-Verlag

ことが多く、ファーストラインには他の治療薬を用いることが多かった。

以上の知見が、同調査よりも規模の大きい、図表を基にした後ろ向きコホート研究でのアウトカム評価を必要とする根拠になると、著者らは述べている。*NRG1*融合遺伝子陽性固形がん患者へのアファチニブの使用については、Drug Rediscovery Protocol（既存の分子標的薬を再評価する）試験（DRUP、NCT02925234）やTargeted Agent and Profiling Utilization Registry（同薬の感受性など実臨床に関する）試験（TAPUR、NCT02693535）といった前向き試験で調査中である。■

参考文献：

1 Solomon B et al., Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: results of the phase 3 CROWN study. ESMO 2020, LBA2
2 Biernacka A et al., The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. Cancer Genet 2016; 209(5): 195-198
3 Wiesweg M et al., Impact of RAS mutation subtype on clinical outcome-a cross-entity comparison of patients with advanced non-small cell lung cancer and colorectal cancer. Oncogene 2019; 38(16): 2953-2966
4 Canon J et al., The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature 2019; 575(7781): 217-223
5 Govindan R et al., Phase I study of AMG 510, a novel molecule targeting KRAS G12C mutant solid tumors. Ann Oncol 2019; 30(suppl_5): v159-v193
6 Hong DS et al., Durability of clinical benefit and biomarkers in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with AMG 510 (sotorasib): CodeBreaK 100. ESMO 2020, 12570
7 Kohsaka S et al., A method of high-throughput functional evaluation of *EGFR* gene variants of unknown significance in cancer. Sci Transl Med 2017; 9(416): eaan6566
8 Yang JCH et al., Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol 2015; 16(7): 830-838
9 Yang JCH et al., Afatinib in Asian and non-Asian patients with EGFR mutation-positive NSCLC harboring uncommon mutations. ESMO 2020, 1341P
10 Jonna S et al., Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors. Clin Cancer Res 2019; 25(16): 4966-4972
11 Trombetta D et al., Frequent *NRG1* fusions in Caucasian pulmonary mucinous adenocarcinoma predicted by Phospho-ErbB3 expression. Oncotarget 2018; 9(11): 9661-9671
12 Gay ND et al., Durable response to afatinib in lung adenocarcinoma harboring NRG1 gene fusions. J Thorac Oncol 2017; 12(8): e107-e110
13 Jones MR et al., Successful targeting of the NRG1 pathway indicates novel treatment strategy for metastatic cancer. Ann Oncol 2017; 28(12): 3092-3097
14 Cadranel J al., Therapeutic potential of afatinib in NRG1 fusion-driven solid tumors: a case series. Oncologist 2020 Aug 27. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0379
15 Gajra A et al., A real-world feasibility study of patients with solid tumours harbouring NRG1 fusions. ESMO 2020, 1956P

治療の選択肢が変わりつつある中でのEGFR TKIの選択肢

アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法

EGFRとMETの両遺伝子変異を標的にする二重特異性抗体のアミバンタマブと、強力な作用を持つ第三世代のEGFR TKIラゼルチニブの併用療法について、進行NSCLC患者を対象に調査が進んでいる。活性化変異と薬剤耐性変異の両方を検出した、複数の型の*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLCにアミバンタマブは臨床活性を示し［1］、プラチナ製剤ベースの化学療法の実施後にエクソン20挿入変異を認めた同NSCLC患者への治療薬として、米食品医薬品局よりブレークスルーセラピー指定を受けた。ラゼルチニブもまた、*EGFR*遺伝子の活性化変異やT790Mの薬剤耐性変異を検出したNSCLC患者や、CNS転移巣への有効性も示している［2、3］。発疹や下痢といったEGFR-TKI関連毒性の発現率についても他の第三世代の同阻害薬と同様に低くなっている。 両治療薬を併用すると、毒性の発現を増やさずに薬剤耐性の獲得を遅らせたり獲得自体を防いだりできる可能性があると、仮説を立てた。

*EGFR*遺伝子変異陽性（エクソン19欠失変異、L858R点突然変異）NSCLCの転移巣のある患者や切除不能な患者に、第I相CHRYSALIS試験でアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法を行った［4］。その結果、第Ⅱ相試験の推奨用量が各治療薬の単独投与の推奨用量と同等であることが判明した（アミバンタマブの場合、体重が80 kg未満の患者には1,050 mg、80 kg以上の患者には1,400 mg、ラゼルチニブは240 mg）。アミバンタマブの1コース目は1日1回の静脈内投与、2コース目からは隔週1回の静脈内投与とし、ラゼルチニブは1日1回の経口投与とした。用量漸増コホートは26人、用量拡大コホートは65人で構成し、用量拡大コホートの45人はオシメルチニブの耐性がある化学療法を受けていない患者で、残る20人は未治療患者だった。合計91人の患者のうちベースライン時に脳転移を認めたのは37%、これまでに受けた治療ラインの数は0から9、第一世代または第二世代のEGFR TKIの治療を受けたことのある患者は59%、第三世代の同阻害薬の治療を受けたことのある患者は58%だった。

奏効に達するのが早く持続期間も長い

オシメルチニブの耐性がある化学療法未実施の患者群のうち36%のORRが判明し、1人が完全奏効に、15人が部分奏効の判定を受けた。臨床的有用率は60%となった。オシメルチニブをどの治療ラインで使用したかに関わらず腫瘍退縮がみられ、以前にラゼルチニブの治療を受けた際に病勢が進行した患者にもこれがみられた（**図1**）。大半の患者で奏効状態が続いており、この患者群のバイオマーカーとCNS転移に関する解析結果を、今後の総会で発表することになるだろう。未治療患者群のORRと臨床的有用率はそれぞれ100%で、*EGFR*

© Springer-Verlag

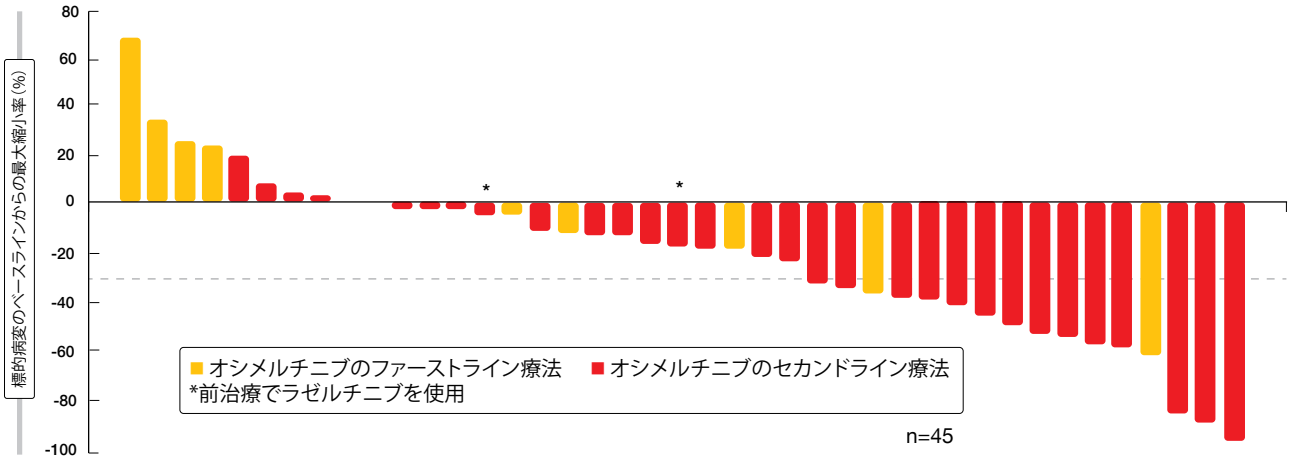

図1：オシメルチニブ耐性がある化学療法未実施患者へのアミバンタマブ+ラゼルチニブ併用療法後の標的病変の変化率

遺伝子の変異型を問わず腫瘍縮小効果を認めた。1回目の奏効に達するまでの期間は中央値で1.5か月と短かった。中央値にして7か月間の追跡後でも全患者が治療を続けていた。

アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法は安全性が高く忍容性も良好で、用量漸増期に用量制限毒性が生じることはなかった。発現した有害事象は主にグレード1か2で、重篤な治療関連有害事象の発現率は6%、グレード3以上の発現率は11%だった。最も発現率の高かった有害事象は予想したとおり発疹で85%に及び、次いで注入に伴う反応（65%）となった。注入に伴う反応がみられたのは初回投与時がほとんどで、投与中止や用量調節が必要になることはなかった。有害事象の発現によって、アミバンタマブとラゼルチニブのどちらか一方あるいは両方を休薬もしくは減量したのはそれぞれ19%だったが、投与中止が必要になったのはわずか6%だった。用量漸増群、未治療患者群、オシメルチニブの耐性がある化学療法未実施群のいずれでも有害事象の発現率はほぼ同じだった。

アミバンタマブはラゼルチニブと安全に併用することが可能で、この併用療法が*EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLC患者に臨床活性を示したと著者らは結論づけた。耐性メカニズムごとの有効性に関する解析が現在行われている。アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法を評価する新しい臨床試験が始まっており、その中でも第Ⅲ相MARIPOSA試験（NCT04487080）ではファーストラインでのこの併用療法の使用をオシメルチニブと比較している。

併用療法のパートナーになる血管新生阻害薬：アパチニブ

血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）シグナル伝達経路を遮断すると、EGFR TKI療法の有効性が高まることが示されている[5]。そこで、ACTIVE試験の第Ⅲ相多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験で、EGFR TKIのゲフィチニブと経口低分子化合物のVEGFR2チロシンキナーゼ阻害薬のアパチニブをファーストラインの併用療法として進行肺がん患者に投与して評価することになった[6]。局所進行性や転移性、再発性の*EGFR*遺伝子変異陽性非扁平上皮NSCLCで化学療法を受けたことのない患者を、中国の30施設で1日1回のアパチニブ500 mgとゲフィチニブ250 mgの併用療法群（n=157）またはプラセボとゲフィチニブの対照群（n=156）のどちらかにランダムに割り付けた。

独立評価委員会のX線画像所見に基づいたPFSを主要評価項目としたが、併用療法群に良好な結果がみられた（併用療法群は13.7か月、対照群は10.2か月、HR：0.71、p=0.0189、**図2**）。ほぼすべてのサブグループにアパチニブを併用した効果が認められた。ORR（併用療法群は77.1%、対照群は73.7%）もDCR（前者は84.7%、後者は87.8%）も対照群と大差なかったが、30%以上（前者は89.2%、後者は79.5%、p=0.0209）と50%以上（前者は64.3%、52.6%、p=0.0238）の腫瘍縮小効果については併用療法群に統計学的有意な改善が認められた。奏効期間についても併用療法群で長くなった（前者は12.9か月、後者は9.3か月、HR：0.64、p=0.005）。併用療法の忍容性はおおむね高く、毒性も治療可能な内容だった。治療関連有害事象（TEAE）が原因で休薬が必要になったのは併用療法群で59.9%、対照群で22.7%となり、減量が必要になったのは前者が48.4%、後者が4.5%となったが、併用療法群でTEAEによる投与中止が必要になったのはわずか5.1%である（対照群は3.2%）。アパチニブとゲフィチニブそれぞれの安全性プロファイルに当てはまらない、予期せぬ有害事象は生じなかった。

患者145人に行ったバイオマーカー解析（併用群は73人、対照群は72人）によると、*TP53*遺伝子のエクソン8変異を検出した患者（HR：0.24）には、同エクソン8変異のない患者（HR：0.79）を上回る併用療法の効果が認められた。*TP53*遺伝子変異のない患者ではPFSに延長効果がまったくみられなかったが（HR：0.92）、対象患者数の少なさが原因なので、大規模試験でこの点を確認する必要がある。*EGFR*遺伝子のエクソン19欠失変異を検出した患者とエクソン21のL858R点突然変異を検出した患者には、PFSの延長効果が認められている（HRは前者が0.67、後者が0.72）。耐性獲得に関するバイオマーカー解析によると、両群にT790M耐性変異によく似たパターンが現れており、この変異の陽性率は併用療法群で37.8%、対照群で37%だった。著者らは報告の中で、アパチニブとゲフィチニブの併用療法は*EGFR*遺伝子変異陽性進行NSCLC患者にとって、新たなファーストライン療法の選択肢になる可能性があると語った。この併用療法はどちらも経口薬なので、長期投与が必要な患者にとって負担の少ない治療法になるだろう。

© Springer-Verlag

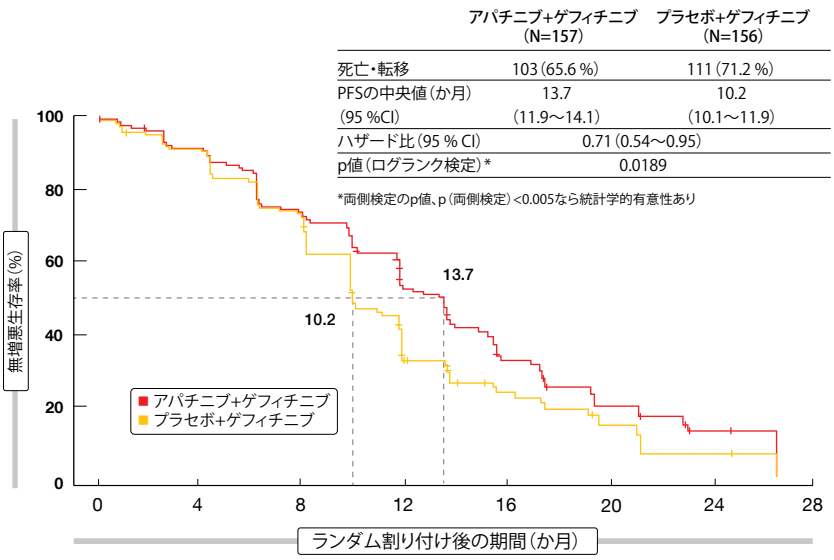

図2: プラセボ+ゲフィチニブと比較したアパチニブ+ゲフィチニブによる無増悪生存期間の延長効果

オシメルチニブとベバシズマブの併用療法にベネフィットなし

T790M変異陽性NSCLC患者への標準治療である第三世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬のオシメルチニブと、抗VEGF抗体のベバシズマブとの併用療法の成績は振るわなかった。第Ⅱ相WJOG8715Lランダム化比較試験では、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬耐性を示すT790M耐性陽性の進行肺がん患者を対象に、オシメルチニブ80 mgの1日1回投与とベバシズマブ15 mg/kgの3週間隔投与の併用(n=40)を、オシメルチニブ80 mgの1日1回の単独投与(n=40)を比較した。

本総会であった一次解析結果の報告によると、併用療法群に主要評価項目のPFSに延長効果がみられなかった(併用療法群は9.4か月、単独療法群は13.5か月、HR:1.44、p=0.20)[7]。このことはサブグループ解析の結果でも確認した。以前に抗VEGF療法を受けた患者の場合、併用療法群のPFSが他の療法群(オシメルチニブ+ベバシズマブ[事前の抗VEGF療法なし]併用群、オシメルチニブ単独[事前の抗VEGF療法実施の有無は問わず])よりもさらに短くなった。ORRは併用療法群が単独療法群の数値を上回ったが(前者は71.8%、後者は55.0%)、治療成功期間とOSのどちらにも両群間に統計学的有意差は認められなかった。蛋白尿や高血圧といった有害事象の発現率も併用療法群で統計学的有意に高くなっていた。

抗体薬物複合体のパトリツマブデルクステカン

HER3は*EGFR*遺伝子変異陽性肺がんのおよそ80%に発現し、この過剰発現が臨床的アウトカムの悪さにつながっている[8]。被験薬の抗HER3抗体薬物複合体パトリツマブデルクステカン(U3-1402)について、転移性または切除不能な*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象に第I相試験で評価した。用量漸増コホートは、オシメルチニブの投与中に病勢が進行した患者や、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブのいずれかの投与中に病勢が進行した後のT790M変異が陰性だった患者12人で構成した。用量拡大コホートは、EGFR TKIを1剤以上使用し、プラチナ製剤ベースの化学療法を1コース以上受けた患者で構成した(n=45)。この両コホートに、第Ⅱ相試験のパトリツマブデルクステカンの推奨用量5.6 mg/kgの3週間隔投与を行った。

両コホートに関する最新の知見をYuらが報告した[9]。このコホートは治療ライン数の中央値が4という、かなり多くの治療を受けている患者で構成している。86%の患者が試験の組み入れ前にオシメルチニブ療法を受けており、プラチナ製剤ベースの化学療法を受けていたのは90%、PD-(L)1阻害薬の投与を受けていたのは40%だった。無症状で脳転移巣が安定していれば組み入れることにしたので、CNS転移を認める患者が47%になった。後ろ向き解析に使用するので治療開始前に腫瘍組織を採取していたが、HER3の発現状態を患者選択の基準にはしなかった。同解析結果から大半の患者にHER3の発現が認められた。

46人の奏効状態を評価した。中央値にして5か月間追跡した時点で確認したORRは25%で、確定していない3例の部分奏効は除外している(**表**)。1人(2%)が完全奏効に達し、病勢コントロール率は70%になった。奏効に達した患者が早い段階からみられ、大半の患者にある程度の腫瘍の縮小がみられた。血漿や腫瘍組織の検体を用いた次世代シークエンシングによれば、さまざまな耐性変異のある患者に臨床的意義のある抗腫瘍作用がみられ、*EGFR* C797S変異、*MET*遺伝子増幅、*HER2*遺伝子増幅、*BRAF*融合遺伝子、*PIK3CA*遺伝子の変異が陽性の部分奏効の判定を受けた患者もこの中に含まれている。なお、PFSの中央値を出せる時期には達していなかった。

パトリツマブデルクステカン5.6 mg/kg投与に関わる安全性プロファイルは、引

表 複数の治療を経験した患者へのパトリツマブデルクステカン投与後に盲検化した独立中央判定委員会が判定した臨床的アウトカム

アウトカム	n=56
確定した最良総合効果、n (%)	
完全奏効	1 (2)
部分奏効	13 (23)
安定	25 (45)
進行	9 (16)
評価不能	8 (14)
確定した奏効率 (%)	25
病勢コントロール率 (%)	70
奏効までの期間の中央値 (か月)	2.0
奏効期間の中央値 (か月)	6.9

© Springer-Verlag

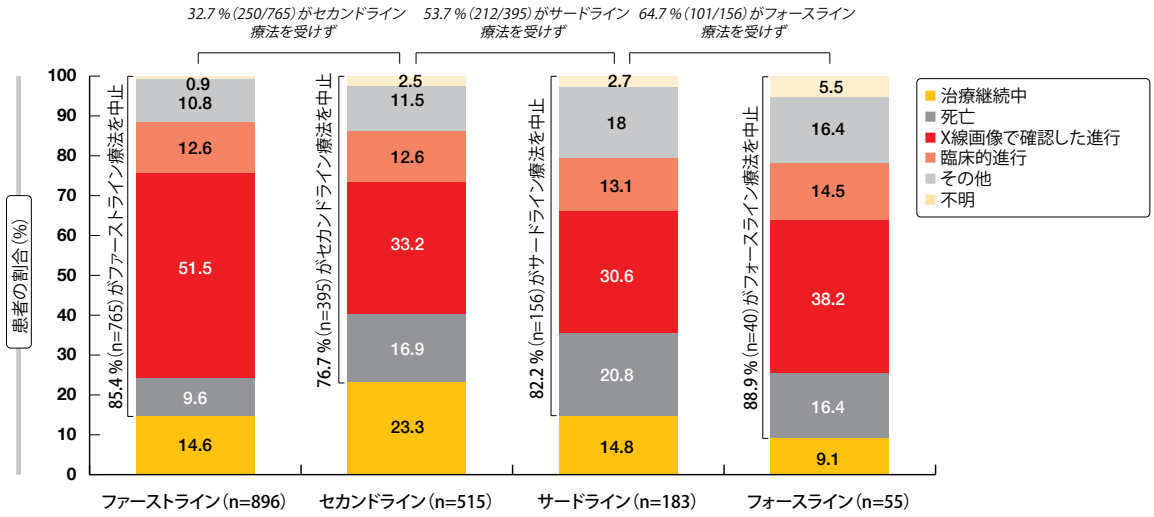

図3: REFLECT試験での投与中止率と治療ライン別の中止理由

き続き治療可能な内容だった。発現率が最高になったグレード3以上のTEAEは血小板減少症と好中球減少症の両方だったが、このどちらかが原因で投与中止になる患者はいなかった。3例の間質性肺炎(5.3%)が報告されたが、ほとんどのTEAEは減量や休薬で対処できた。上述のデータを総合してみると、分子標的薬の選択肢がない患者へのパトリツマブデルクステカンの使用について、さらに臨床研究が必要になることがわかった。EGFR TKIやプラチナ製剤ベースの化学療法の効果が認められなかった患者を対象にした、パトリツマブデルクステカン単独療法の有効性などを調べる第Ⅱ相試験が、2021年の早い時期に始まる予定である。

低用量アファチニブの評価

*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者にとってアファチニブは有効な治療薬ではあるが、その毒性のなかでもとりわけ爪や皮膚の有害事象のほか下痢が原因で用量調節が必要になることがしばしばある。治療開始時から用量を少なくすれば有効性を損ねず安全性を改善できる可能性があるという仮説に基づいて、発現頻度の多い*EGFR*遺伝子変異陽性で未治療の進行NSCLC患者を対象に、野呂らが第Ⅱ相多施設共同単群オープンラベル試験でアファチニブ20 mgの1日1回投与を評価した[10]。完全奏効、部分奏効、安定のいずれかに達し、8週間目に腫瘍の増大がなかった患者には20 mg投与を続け、腫瘍が増大した患者には1日の用量を30 mgまたは40 mgまで増量した。増量後にグレード2以上の薬剤関連有害事象が現れた場合は10 mgずつ減量した。治療開始後9日目と病勢進行のあった時点で血漿中アファチニブ濃度を測定した。日本国内の21施設に53人の患者が参加した。

66.0%の患者(n=35)が部分奏効に達した。このうち30人(56.6%)に20 mgの連日投与が続いたが、残る5人(9.4%)は同じ用量でも投与間隔が隔日に減った。安定の判定を受けた患者(n=14、26.4%)のうち、用量を30 mgに増量したのは4人(7.5%)、40 mgに増量したのは2人(3.8%)、20mg投与を続けられたのは8人だった。 病勢進行を認めたのは3人(5.7%)で、評価不能だったのは1人だった。アファチニブ20 mg投与の病勢コントロール率は全体で92.5%にのぼった。PFSの中央値は12.6か月、治療成功期間の中央値は9.7か月となったが、OSの中央値は解析の時点で判明していなかった。

グレード3以上の有害事象が12人(22.6 %)に生じ、そのうち下痢が生じたのは4人(7.5 %)だった。これは、第Ⅲ相試験でアファチニブ40 mgを投与したときに起きたグレード3以上の有害事象と下痢の発現率(前者は49%、後者は14.4%)よりも低い数値になっている[11]。治療開始後9日目の血漿中アファチニブ濃度はORRと治療成功期間のどちらとも相関しておらず、パフォーマンスステータス、喫煙歴、病期、下痢を含めた有害事象とも相関性はなかった。唯一、統計学的有意性のある相関性がみられたのは*EGFR*遺伝子の変異型で、L858R点突然変異群よりもエクソン19欠失変異群で血漿中濃度が高くなっていた(p=0.03)。血漿中濃度が低い場合でも(平均値11.4 ng/ml)臨床活性を示すことがわかった。以上の知見を踏まえると、アファチニブ20 mg投与は*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者への標準治療になりうると、著者らは強調した。

ヨーロッパでのEGFR TKI使用

後ろ向きの多国間REFLECT試験では、第一世代と第二世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬をファーストライン療法に用いた場合の治療と検査のパターンのほか臨床的アウトカムそして投与中止率を、オーストリア、ブルガリア、ギリシャ、イスラエル、ポーランド、ルーマニア、スロベニア、スイスで調査した[12]。2015年1月1日から2018年6月30日までにアファチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブのいずれかの投与を始めた、*EGFR*遺伝子変異陽性の局所進行NSCLC患者と転移性NSCLC患者の合計896人を解析対象にした。ヨーロッパで行われた同試験は、第一世代や第二世代のEGFR TKIのファーストライン療法の中止率を調べる大規模試験のひとつである。

アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブを投与した割合はそれぞれ45.4%、27.3%、27.2%だった。データ収集日の時点で85.4%の患者が投与中止になっており、ファーストライン療法の場合、投与中止までの期間の中央値は12.6か月になった。いずれの治療ラインでもX線画像で確認した病勢進行が投与中止の主な理由になっており、次の治療ラインを受けない患者の割合も治療ラインが進むごとに増加していった(**図3**)。EGFR TKIのファーストライン療法実施中に病勢進行した患者(n=723)のうち、T790M耐性変異の有無を調べるため検査を受けたのは513人(71.0%)に

© Springer-Verlag

限られた。このうち陽性結果が出た患者の割合は58.3%である。T790M耐性変異陽性を確認した患者の94.6%にセカンドライン以降でオシメルチニブを投与しており、大半がセカンドラインで投与していた。T790M耐性変異陰性患者の場合はこれが41人(18.5%)になり、この耐性変異を確認する検査を受けていない患者では15人(6.2%)になった。

ファーストライン療法開始からのPFSの中央値は13.0か月、同OSの中央値は26.2か月だった。著者らが報告で述べたように、第一世代や第二世代のEGFR TKIのファーストライン療法に*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者の生存期間などを延長させる効果が不足していることが、この試験で示された。臨床的アウトカムを改善させるためには、EGFR TKIの効率的な使用法を深く知ることが第一である。ただ、第三世代のEGFR TKIのオシメルチニブがファーストライン療法として承認を受けると、治療薬の選択肢が変わるだろう。今後、実臨床で多くのエビデンスが積み上がることが待たれる。■

参考文献:

1 Haura EB et al., JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9009)
2 Ahn MJ et al., Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study. Lancet Oncol 2020; 20(21): 1681-1690
3 Kim SW et al., Intracranial anti-tumor activity of lazertinib in patients with advanced NSCLC who progressed after prior EGFR TKI therapy: Data from a phase I/II study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9571)
4 Cho BC et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor, in advanced EGFR-mutant NSCLC. ESMO 2020, 1258O
5 Larsen AK et al., Targeting EGFR and VEGF(R) pathway cross-talk in tumor survival and angiogenesis. Pharmacol Ther 2011; 131(1): 80-90
6 Zhang L et al., ACTIVE: apatinib plus gefitinib versus placebo plus gefitinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CTONG1706). ESMO 2020, LBA50
7 Toi Y et al., A randomized phase II study of osimertinib with or without bevacizumab in advanced lung adenocarcinoma patients with EGFR T790M mutation. ESMO 2020, 1259O
8 Tan CS et al., Third generation EGFR TKIs: current data and future directions. Mol Cancer 2018; 17(1): 29
9 Yu HA et al., Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (U3-1402), a novel HER2 directed antibody drug conjugate, in patients with EGFR-mutated NSCLC. ESMO 2020, LBA62
10 Noro R et al., A prospective, phase II trial of low-dose afatinib monotherapy for patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (TORG1632). ESMO 2020, 1365P
11 Kato T et al., Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. Cancer Sci 2015; 106(9): 1202-1211
12 Addeo A et al., Real-world treatment patterns, clinical outcomes and EGFR/T790M testing practices in patients with EGFR-mutated advanced NSCLC and 1L EGFR TKI therapy – a retrospective multinational study (REFLECT). ESMO 2020, 1299P

インタビュー: Paul Baas, MD, PhD, Department of Thoracic Oncology, Netherlands Cancer Institute(オランダ・アムステルダム)

悪性中皮腫:免疫療法をベースにした標準治療の実施

現行の標準治療を受ける、ヨーロッパの悪性中皮腫患者の転帰はどうなると予測していますか。
プラチナ製剤とペメトレキセドを併用する標準の化学療法を4～6コース行うと、全生存期間の中央値はだいたい15か月か16か月になると予測しています。ここ15年、この予測はほとんど変わっていませんね。患者に適した治療法を選べるようになったこともあって、2004年にこの組み合わせの化学療法を始めてから少しはいい結果がでるようになりましたが、それでも生存期間の延長効果を高めることが急務です。

免疫チェックポイント阻害薬を中皮腫のファーストライン療法にすることですが、現状ではどうなっていますか。
免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法に関する調査は始まったばかりなので、これからエビデンスを積み重ねていくところです。ファーストラインでの使用の場合、第Ⅲ相試験で切除不能な中皮腫患者への免疫チェックポイント阻害薬投与に初めて良い成績が出たのはCheckMate 743試験です。2020年8月に行われたWCLCのプレジデンシャル・シンポジウムで発表のあったデータでは、標準の化学療法よりもニボルマブとイピリムマブの併用療法に患者集団全体の全生存期間の延長効果が見られています[1]。ニボルマブとイピリムマブの併用療法群のOSの中央値は18.1か月であるのに対して、シスプラチンまたはカルボプラチンとペメトレキセドの併用療法群ではこれが14.1か月になっていまして、これを死亡リスクに換算すると26%低下したことになります。2年後に生存していたのは前者が41%で、後者は21%でした。免疫チェックポイント阻害薬をベースにした併用療法の有効性が化学療法のそれを実際に上回った、初めてのエビデンスです。デュルバルマブと化学療法を比較する第Ⅱ相試験では期待できる成績が出てきているので、悪性中皮腫患者に免疫チェックポイント阻害薬をファーストライン療法にする価値が増すことになるでしょう[2、3]。

セカンドライン以降の免疫チェックポイント阻害薬についてはいかがですか。
ファーストラインで化学療法を行ったのなら、免疫チェックポイント阻害薬を単独投与するか併用投与の一つにする可能性が考えられます。ニボルマブ単独療法に中皮腫患者への臨床的有用性があることは示されており、MERIT試験の成績をもとに2018年に日本でセカンドライン使用の承認を得ています[4]。これは、免疫チェックポイント阻害薬をセカンドライン以降の治療ラインで使うことを初めて承認したケースです。

© Springer-Verlag

ファーストラインで免疫チェックポイント阻害薬、とりわけニボルマブとイピリムマブの併用療法を行った場合、何をセカンドラインで使用するかは患者の容体とファーストライン療法の奏効期間、そして参加できる臨床試験の有無で変わってきます。ファーストラインで免疫チェックポイント阻害薬の併用療法を行ったのなら、セカンドラインはできれば臨床試験に組み入れるべきだと、今のところそう考えています。

現在、どういった療法を臨床試験で評価していますか。

免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用をファーストライン療法として、いくつかの第Ⅲ相試験で評価が進んでいるところです。少なくとも3試験の成績が4年以内に出そろうでしょう。ペムブロリズマブをシスプラチンとペメトレキセドと併用する試験（NCT02784171）のほか、デュルバルマブとこの化学療法を併用する試験も行われていまして、アテゾリズマブをカルボプラチン、ベバシズマブ、ペメトレキセドと併用する試験（NCT03762018）も行われています。中皮腫のメカニズムを分子レベルで解明しなくてはなりませんが、今後のトランスレーショナルリサーチによって解明されていない部分が明らかになっていくと思います。

中皮腫への他の免疫療法に進展はありますか。

この5、6年の間に中皮腫に関する研究が数多く行われています。当初は免疫療法に注目が集まっていましたがもちろん

© 著者所有

Paul Baas, MD, PhD, Department of Thoracic Oncology, Netherlands Cancer Institute（オランダ・アムステルダム）

免疫チェックポイント阻害薬だけではなく、CAR-T細胞療法やメソテリン抗体をペイロード（トリチウムやキラーT細胞）に結合させた抗体薬物複合体にも注目しています。がんワクチンの開発も進んでいて、ヨーロッパで実施しているDENIM試験の第Ⅱ相と第Ⅲ相ランダム化比較試験がその例です［5］。ファーストライン療法の実施中に進行しなかった患者から採取した未成熟樹状細胞を利用します。悪性中皮腫の細胞株のエピトープに同樹状細胞を導入したものを、免疫応答の誘導を期待して患者に戻します。同試験では、この樹状細胞ワクチン療法とベストサポーティブケアを比較評価しています。

病状の悪化を食い止めることが困難な患者の転帰を改善させるため、長年にわたって努力が重ねられています。CheckMate 743試験に今後みられるだろうと思っている特徴の一つが、生存曲線のテールプラトーの出現です。テールプラトーになれば、悪性黒色腫や一部のNSCLCの患者にみられるように、特定の患者への長期間の治療がうまくいっているということになります。簡単なこととは言えませんが、この特定の患者を見つけ出さないといけません。中皮腫を完治させることは不可能かもしれませんが、臨床的アウトカムが大きく改善した慢性疾患にすることならできるかもしれません。 ■

参考文献：

1 Baas P et al., First-line nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743. WCLC Presidential Session 2020, abstract 3
2 Nowak A et al., DREAM – a phase 2 trial of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma: final results. WCLC 2018, OA.08.02
3 Forde PM et al., PrE0505: Phase II multicenter study of anti-PD-L1, durvalumab, in combination with cisplatin and pemetrexed for the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) – A PrECOG LLC study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9003)
4 Okada M et al., Clinical efficacy and safety of nivolumab: Results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). Clin Cancer Res 2019; 25(18): 5485-5492
5 Belderbos RA et al., A multicenter, randomized, phase II/III study of dendritic cells loaded with allogeneic tumor cell lysate (MesoPher) in subjects with mesothelioma as maintenance therapy after chemotherapy: DENdritic cell Immunotherapy for Mesothelioma (DENIM) trial. Transl Lung Cancer Res 2019; 8(3): 280-285

© Springer-Verlag

2020年度欧州臨床腫瘍学会年次総会での肺がんに関する専門家へのインタビュー

Paul Baas, MD, PhD,
Department of Thoracic Oncology,
Netherlands Cancer Institute
Amsterdam, Netherlands

Paul Baas医師が悪性中皮腫患者の予後および免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法について、そして免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫療法について語ります。

Maarten Lambrecht, MD, PhD,
Universitair Ziekenhuis Leuven
Leuven, Belgium

Maarten Lambrecht医師が放射線生物学の観点からの放射線治療と免疫系の相互作用、低侵襲なイメージングバイオマーカー、本総会で報告のあった放射線腫瘍医にとって重要性の高い試験成績を取り上げます。

Tony S. K. Mok, MD,
Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, China

Tony Mok医師がPD-L1阻害薬の投与を受ける進行肺がん患者への免疫療法の見識について、またバイオマーカーを基準にした治療法の選択に関すること、患者の予後、治療の選択肢を変える可能性のある新薬について、要旨を語ります。

Byoung Chul Cho, MD, PhD,
Yonsei University College of Medicine
Seoul, Southkorea

Byoung Chul Cho医師が、肺がん患者に免疫チェックポイント阻害薬同士の併用療法を行う根拠そしてそのアウトカムを、EGFR遺伝子変異陽性肺がんを中心に解説し、KRAS G212Cを標的にした画期的新薬に関して得た知見を述べます。

肺がんに関する**その他の専門家へのインタビュー**や啓発資料は、memo-inoncologyのウェブサイト（**www.memoinoncology.com**）をご覧ください。

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

ASCO、ESMO、WCLC 2020の**各総会の模様をお届けする**memo-inOncologyをお読みになり、キーオピニオンリーダーのインタビューの動画もあわせてご覧ください。

研修制度から治験に関するトレーニングに至るまで情報を網羅した、memo-inOncology最新号の**医学教育シリーズ**をご覧ください。

Memoinoncology.com から memo-inOncology**ニュースレター**の配信登録をしていただきますと、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。

© Springer-Verlag

Summary WCLC virtual Presidential Symposium

WCLC 2020 – virtual

English

Improved median PFS for patients with late-stage non-squamous NSCLC treated with first-line sintilimab plus conventional chemotherapy regimen

Improved median PFS for patients with late-stage non-squamous NSCLC treated with first-line sintilimab plus conventional chemotherapy regime Orient-11 evaluated the efficacy and safety of the addition of sintilimab, an anti-PD-1 antibody, to conventional chemotherapy combination of platinum and pemetrexed as first-line therapy in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (nsq NSCLC).

Ensartinib outperforms crizotinib as a treatment for patients with ALK-positive NSCLC who were naïve to ALK-targeted therapy

Ensartinib outperforms crizotinib as a treatment for patients with ALK-positive NSCLC who were naïve to ALK-targeted therapy eXalt3 was a randomized, open-label, comparator-controlled phase III trial designed to evaluate the efficacy and safety of treatment with either of two anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors alone, ensartinib or crizotinib, in the treatment of advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

Read More ›

Combinational immunotherapy of nivolumab and ipilimumab prolongs survival in comparison to standard chemotherapy in malignant pleural mesothelioma

Combinational immunotherapy of nivolumab and ipilimumab prolongs survival in comparison to standard chemotherapy in malignant pleural mesothelioma CheckMate-743, a randomized, open-label, phase III study evaluate the efficacy and safety of the combination treatment of two immunotherapy drugs, nivolumab (NIVO), an anti-PD-1 antibody, and ipilimumab (IPI), an anti-CTLA-4 antibody, as compared to standard chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM).

Read More ›

Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the WCLC 2020 that will be held in January 2021. The report promises to make for stimulating reading, as the WCLC Congress itself draws on the input from a number of partner organizations, representing a multidisciplinary approach to cancer treatment and care. Again, lung cancer will be at the heart of this special issue.

WCLC 2020 – virtual
Annual Meeting

JANUARY 28–31, 2021