

© Springer-Verlag 2021

www.memoinoncology.com

www.memoinoncology.com

01/21 memo – inOncology 特別号

Congress Report WCLC 2020

肺がんに関する国際会議・大会のダイジェスト

国際肺癌学会(IASLC)からの報告 2020年度世界肺癌学会バーチャル会議 開催日:2021年1月28~28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.awww.SpringerMedizin.at.所有者・著作権で2021 Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature:マネーシング・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。 出版元は、本号に記載された情報の正確性: 完全性、および企業の所務・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務、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

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

- 巻頭言
- 3 早期肺がんの範囲を広げる
- KRAS・HER2・ALKの各遺伝子の阻害薬と使用する 治療ラインの問題点
- 11 EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに特化した治療薬
- 15 インタビュー:抗体薬物複合体:可能性が無限に広 がる時代の幕開け
- 16 小細胞肺がんに関する最新知見
- 18 免疫療法:併用療法および発現頻度の多い遺伝子 変異に関する最新データ
- 21 インタビュー:肺がん検診:普段の検診や研究室に とっての課題
- 22 再発悪性中皮腫患者への新しい治療選択肢・ニボ ルマブ
- **23** J-AXEL試験: 前治療歴のあるNSCLC患者にnab-パク リタキセルがドセタキセルに匹敵する効果を示す



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) Vera Hirsh, MD, McGill University, Health Centre, Montreal, Quebec(カナダ)

Maximilian Hochmair (MD) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, KH Nord, Vienna (オーストリア) Herbert H F Loong, (MD) 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) Masahiro Tsuboi(MD)Hospital East, National Cancer Center, Chiba(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; Luis M. Montuenga, PhD; Ross Soo, MB BS, PhD; Alexander Spira, MD, PhD



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

2020年度世界肺癌学会(WCLC)は当初、昨年の8月にシンガポールで開催する予定でしたが、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が世界中に蔓延したため今年1月に延期となり、同月28日から31日にかけて何とかバーチャル会議を開催することができました。肺がんをはじめ胸部悪性腫瘍領域の科学者・研究者・患者支援団体が一堂に会する、世界有数の会議であるWCLCは今回も参加者同士を結びつけ、研究や治療法についての最新の知識や知見を互いに分かち合って学ぶ、絶好の場になりました。

本号では、早期がんから転移がんに至るまで臨床上の関心が集まる幅広い分野についての発表を総括しています。分子標的治療は、アジュバント化学療法を受けたか否かを問わず、再発しやすい傾向がある、早期肺がんと診断された患者の無病生存期間を延長させる効果を現しています。その一

方で、がんゲノムプロファイリング検査 の結果を基に個別化したアジュバント 化学療法が、生存期間に延長効果をも たらすことはありませんでした。進行が んの場合、肺がん患者の約13%に見つ かるKRAS p.G12C変異をはじめ、多様 な遺伝子変異に治療効果が現れやすく なることもあり、分子標的治療が支持を 得るようになってきています。KRASG12C 阻害薬の画期的新薬にも納得のいく効 果が認められつつあるだけでなく、HER 変異への個別化治療からは新しい治療 法の可能性が出てきています。ま た、EGFR遺伝子陽性変異肺がんでは、 耐性を獲得した症例を含めた難治症例 にも新薬や新規の治療レジメンが抗腫 瘍作用を現しています。その他にも、抗 体薬物複合体は広範囲に対応する新し いタイプの薬剤を代表するもので、今の 時代に期待されている個別化治療にも ぴったりと合っています。

免疫療法薬はさまざまな組織型の肺がんへの中心的な治療法になってきています。複数の薬剤の併用療法の治療成績が思わしくなかったという、重要な解析結果が本学会で発表されましたが、免疫チェックポイント阻害薬によって化学療法を必要としない治療法を確



立する道が開いたとも言えます。分子標的治療薬との併用療法によって別の角度から肺がんを治療できるようになり、同薬が免疫療法の効果を増強させる可能性もあります。低線量肺がんCT検診の実施が困難な国はまだまだ数多く存在していますが、それでも肺がんの早期発見にメリットがあることに疑う余地はありません。バイオマーカーによってより的確に高リスク患者を見つけ出せるようになれば、肺がん検診を受けるメリットが増すでしょう。

Ross A. Soo, MB BS, PhD, FRACP シンガポール

National University Cancer Institute, 血液•腫瘍内科

早期肺がんの範囲を広げる

ADAURA試験:アジュバント化学療法が果たす役割

非小細胞肺がん(NSCLC)患者のおよそ30%は、診断を受けた時点で切除可能な段階にある[1~3]。この場合は根治手術が推奨療法となり、術後はII期・III A期の患者とIB期の一部の患者にはシスプラチンベースのアジュバント化学療法を行っているが[4~6]、アジュバント化学療法の実施状態に関わらずどのステージでも再発率は高止まりしている[7]。NSCLCを完全切除したIB期からIII A期の患者を対象にした第III 相二重盲検ランダム化比較ADAURA試

験で、第三世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)・オシメルチニブを術後に投与した群で無病生存期間(DFS)に統計学的有意かつ臨床的意義のある延長効果(HR:0.20、p<0.0001)が認められた[8、9]。 アジュバント化学療法を併用するかどうかを問わず、オシメルチニブ群(n=343)と比較したところ、両群とも患者の60%はランダム割り付けまでに化学療法を中央値にして4コース受けていた。同試験でのアジュバント化学療法の実施と治療成績に関する探索的データ解析結果を、本学会でWuらが報告した[10]。

初期のがん患者と70歳以上の患者に比べて、進行期のがん患者と70歳未満の患者で予想したとおりにアジュバント化学療法を受ける割合が全体的に増えていたが、WHOのパフォーマンスステータス(0または1)は同化学療法の実施の判断に影響していなかった。同化学療法の実施は、これまでの研究や臨床で観察してきたこととおおむね一致していた[11、12]。同化学療法を実施していたもそうでなくてもオシメルチニブ群とプラセボ群のDFSに影響することはなかった。同化学療法を受けた後の患者のリスク減少率は84%に達し(DFSの中央値はオシメルチニブ群が未達、プラ

表1 ADAURA試験でのステージ別およびアジュバント化学療法の有無別の無病生存期間の比較					
ステージ	割り付けた群	DFSの中央値(月数)	HR	DFSの中央値(月数)	HR
		アジュバント化学療法は	あり	アジュバント化学療法	なし
全体	オシメルチニブ群	未達	0.16	未達	0.23
	プラセボ群	22.1		33.1	
IB期	オシメルチニブ群	未達	算出不能	未達	0.38
	プラセボ群	48.2		未達	
II期	オシメルチニブ群	未達	0.15	未達	0.20
	プラセボ群	29.4		22.1	
IIIA期	オシメルチニブ群	38.8	0.13	38.6	0.10
	プラセボ群	12.9		11.2	

セボ群が22.1か月、HR:0.16、表1)、24 か月後のDFSは前者が89%、後者が49%になっている。同化学療法を受けていない患者の場合、リスク減少率は77%(前者は未達、後者は33.1か月、HR:0.23)、24か月後のDFSは89%と58%となった。

どのステージでもオシメルチニブ群 にはDFSの延長効果が一貫して認めら れた(表1)。同化学療法を受けた IB期 の患者のサブグループはサンプルサイ ズが小さく、事象の発生件数も少なかっ たため、ハザード比を算出しなかった。 プラセボ群で同化学療法を受けなかっ た患者よりも受けた患者で再発率が高 くなったのは、ステージが臨床転帰の予 測因子になることでもわかるように、Ⅱ 期・ⅢA期の患者が大分部を占めていた からだろう[4]。IB期・II 期・III A期の EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者が術 後にアジュバント化学療法を受けたかど うかに関係なく、オシメルチニブのアジ ュバント療法に高い有効性があること を今回の試験データが裏付けたと、著 者らは結論づけた。

ADAURA試験での患者報告アウト カム

アジュバント化学療法を行う目的は臨床転帰を改善させるだけでなく、健康関連QoL(HRQoL)を維持することでもあるが、NSCLC患者に同化学療法を行ったときのHRQoLのデータはわずかしかない。ADAURA試験はアジュバント化学療法をすでに受けたか否かを問わず、NSCLCを完全切除したEGFR遺伝子変異陽性患者をEGFR TKIを用いるアジ

ュバント療法群とプラセボ群に分けて HRQoLを評価した、初めての第Ⅲ相国際共同ランダム化比較試験である [13~17]。再発、3年後の治療完了、治療中止のうち先にそうなる時点までのHRQoLを、健康状態を測る調査表の SF-36を用いて判断した。データカットオフの時点の投与期間の中央値はオシメルチニブ群で22.5か月、プラセボ群で18.7か月となった。

本学会での発表によると、完全切除し、無病生存中の患者には同化学療法実施の有無を問わず、オシメルチニブのアジュバント療法はHRQoLに影響を及ぼしていなかった[18]。ベースラインから96週目までの身体的側面と精神的側面のサマリースコアにも健康関連のTスコア(具体的には身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康)にも、両群の間に臨床的意義のある差異は認められなかった。

無病生存期間中、両群の80%を超える患者の身体的側面と精神的側面のどちらのサマリースコアにも、臨床的意義のある低下はみられなかった。スコアが低下した患者については、両群で両方のサマリースコアが低下した時期に違いはなく、健康関連のTスコアが低下した時期についても差はみられなかった。同試験ではオシメルチニブ群の投与期間が長くなったもののHRQoLは低下しておらず、今回のような患者への新しい治療法になりうる可能性をさらに強める結果となった。

イコチニブに関する中間解析結果

現在行われている第Ⅲ相オープンラベ ルランダム化比較EVIDENCE試験では、 中国でEGFR遺伝子変異陽性NSCLCへ の単独のファーストライン療法として承 認を受けている第一世代のEGFR TKI・ イコチニブを、アジュバント療法として 評価している。Ⅱ期からⅢA期のNSCLC を完全に切除した患者をイコチニブ 125 mgの1日3回投与を2年間続ける群 (n=161)と、シスプラチンと組織型に 応じてビノレルビンまたはペメトレキセ ドを併用して4コース行う化学療法群 (n=161)のどちらかにランダムに割り 付け、DFSを主要評価項目とした。どちら の群でもおよそ3分の2がⅡA期、同じく 3分の1がⅢA期に該当したが、ⅡB期の 人数は非常に限られ、約90%の患者が 肺葉切除術を受けていた。

本学会で報告のあった中間解析結 果によると、化学療法群に比べてイコチ ニブ群でDFSが統計学的有意に延長し ており、リスク減少率は64%になっていた (イコチニブ群は46.95か月、化学療法 は22.11か月、HR:0.36、p<0.0001) [19]。なお、この時点ではOSの結果は 出ていなかった。イコチニブ群は投与期 間の中央値の22.2か月後、化学療法群 は同じく2.8か月後に行った安全性解析 で、新たな懸念材料を見いだすことはな かった。発現率が最高になったグレード 3から4の治療関連有害事象(AE)はイ コチニブ群では発疹(1.9%)になり、下痢 (0.6%)と皮膚乾燥(0.6%)が続き、化 学療法群では好中球減少症(41.0%)、 白血球減少症(19.4%)、嘔吐(12.9%)と なった。なお、間質性肺疾患はどちらの

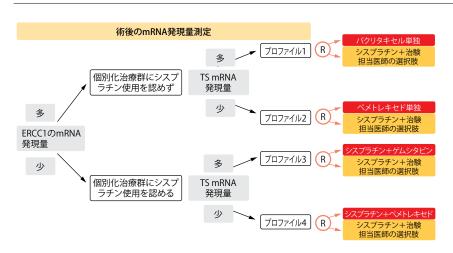


図1:ITACA試験のデザイン:ERCC1およびTSのmRNA発現量を基準に患者を4群にランダム割り付け

群にも起きなかった。EGFR遺伝子変異陽性の初期NSCLCを完全に切除した患者には、イコチニブのアジュバント療法が新しい治療の選択肢になりうると著者らは報告の中で強調した。

ITACA試験:個別化した化学療法

プラチナ製剤ベースのアジュバント化学療法が初期NSCLCのOSに劇的な延長効果をもたらすことはないが、この化学療法によってOSが延長する可能性のある患者と同療法が必要のない患者とを区別する必要性のあることは、はっきりしている。異なる遺伝子に発現するmRNA量と特定の抗がん剤への感受性や耐性との間に相関性がみられるため[20、21]、アジュバント療法を評価する第Ⅲ相ITACA試験では、分子マーカーのexcision repair cross

complementation 1(ERCC1)およびチミジル酸合成酵素(TS)のmRNA発現量が効果予測因子になりうるか評価することを目的にした[22]。完全切除したII期からIII A期のNSCLCの検体にリアルタイムPCRを行って測定したERCC1とTSのmRNA発現量を中央評価した後に、ランダムに割り付けている。まず、ERCC1のmRNA発現量の多い群と少ない群に分け、次は各群でTSのmRNA発現量の多い群と少ない群に分けた(図1)。

最終的にmRNA発現量の多さで4群に分かれ、それぞれの患者を各治療群にランダムに割り付けた。4つの対照群の全患者にはシスプラチンと治験担当医師の選んだもう一剤を併用する、標準的な化学療法を行うことにした。ERCC1mRNA発現量の多い被験群にはシスプラチンの使用を認めないことにして、次

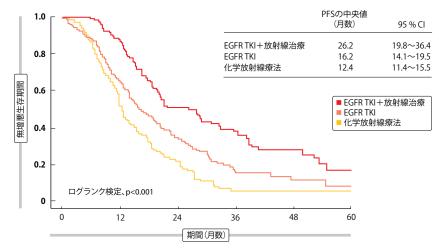


図2:IPTW法で解析した化学放射線療法、EGFR TKI単独療法、EGFR TKI+放射線治療の併用療法でとの無 増悪牛存期間

の段階ではERCC1 mRNA発現量の多い被験群をTS mRNA発現量の多さ別にパクリタキセル群またはペメトレキセド群に、少ない被験群を同じくゲムシタビン群またはペメトレキセド群に振り分けた。同試験に参加したのはイタリア、ドイツ、ポーランドの医療機関31施設である。

試験データの検出力不足で統計学 的有意差はつかず

2008年から2014年の間に患者773人をランダムに割り付けた。解析の都合上、mRNA発現量別に分けた全被験群を個別化治療群(n=344)、対照の4群を合わせた標準治療群(n=346)にまとめ直し、主要評価項目はOSとした。両群とも中央値にして4コースの治療を受けている。

腫瘍検体で測定したERCC1 mRNA 発現量およびTS mRNA発現量を主な 基準にしてアジュバント化学療法を個 別化しても、統計学的に有意なOSの延 長効果はみられなかった。ITT解析対象 集団では個別化治療群の成績が良 好になる傾向があり(個別化治療群 は96.4か月、標準治療群は83.5 か月、 HR:0.76)、最終解析の時点では試験デ ータの検出力不足となり、予測していた 事象のうちのわずか46%しか起きなか った。検出力がかなり不足していたもの の両群間にOSの差異は生じず、無再発 生存期間についても統計学的有意差は 認められなかった(前者は64.4か月、後 者は41.5 か月、HR:0.94)。

一方、個別化治療群では有効性を損ねることなく治療に伴う毒性プロファイルが統計学的有意に改善しており、主な違いは血液学的有害事象にとどまった。両群間で比較した、グレード3から4の有害事象が1つ以上生じる可能性のオッズ比は0.57になった(p<0.001)。今回、検出力が不足したことを考えると、完全切除したNSCLC患者へのアジュバント化学療法を個別化するには、免疫療法の併用を問わず、より対象範囲が広く、早く結果を得られる診断技術が必要になると、著者らは最後に述べた。

III期の*EGFR*遺伝子変異陽性肺が んへのEGFR TKI療法

切除不能な*EGFR*遺伝子変異陽性局所 進行NSCLCに、EGFR TKIを早い段階で

5

投与した場合の有効性は明確になって いない。そこで、中国にある大学付属の がんセンター12施設で治療を受けた切 除不能なⅢA期・ⅢB期のNSCLC患者 440人への、ファーストライン療法のパ ターンを後向き調査することになった [23]。化学放射線療法を並行してもし くは順番に受けた患者を1群、化学療法 の実施は問わずに放射線治療とEGFR TKIを併用した患者を2群、腫瘍進行す るまでEGFR TKI単独で初期治療した患 者を3群とした。解析には多項傾向スコ アモデルを用いた逆数を重みとする重 み付け解析法(IPTW)を行って、交絡因 子の影響を減らしつつ有効なサンプル サイズを最大化することにした。

IPTW法で解析した結果、全生存期間 (OS)と無増悪生存期間(PFS)に関して は、EGFR TKIと放射線治療の併用療法 (化学療法の実施は問わない)に、標準 治療である化学放射線療法とEGFR TKI の初期単独療法を上回る効果のあるこ とが証明された。OSの中央値はEGFR TKIと放射線治療を併用した2群が67.4 か月であるのに対して、化学放射線療法 の1群が51.0か月(HR:0.61、p=0.039)、 EGFR TKIの初期単独療法の3群が49.3 か月となり、PFSの中央値については2 群が26.2か月、1群が12.4か月 (HR:0.40、p<0.001)、3群が16.2か月 となった(図2)。OSに延長効果がみられ たのは、局所・領域と遠隔の転移や再発 を抑制できていたからなのだろう。局 所・領域での治療失敗に関しては、1群 と3群に比べて2群のリスクが最も低く、 リスク減少率は1群に比べて52%となっ た(HR:0.48、p=0.002)。遠隔転移の場 合、EGFR TKIを使用した2群と3群に1 群を上回る結果がみられた(HRは2群 が0.62、3群が0.56、p値はそれぞ れ=0.013と<0.001)。

今回のような併用療法の恩恵を受けられる切除不能な局所進行NSCLC患者は数多くいるだろうと、著者らは最後に語った。化学療法の併用は問わずに放射線治療とEGFR TKIの併用療法を調査する、ランダム化比較試験の実施が必要なことは間違いない。

LCMC3試験:アテゾリズマブのネオ アジュバント療法

切除可能なNSCLCの未治療患者(IB 期からⅢA期の患者は選定せず、ⅢB期 の患者は選定)を対象にしたLCMC3試

へ LCMC3試験にてアテゾリズマブのネオアジュバント療法群に発現した免疫関連有 害事象(irAE)

1つ以上のAEが生じた患者、n (%)	術前のirAE(n=181)	術後のirAE(n=159)
グレード1	22 (12)	18(11)
グレード2	16 (9)	12 (8)
グレード3	3 (2)	11 (7)
グレード4	0	1(1)
グレード5	0	1(1)

験で、アテゾリズマブを用いるネオアジュバント療法を評価した。術前にアテゾリズマブ2コースを行い、その後は、治験実施計画書で認めた、12か月間のアテゾリズマブのアジュバント療法もしくは、治験担当医師の判断でステージに適した治療を行うことにした。本学会ではLeeらが同試験の一次解析結果を発表した[24]。安全性解析対象集団になった患者181人のうち159人が手術を受け、合計144人が主要評価項目の対象解析集団になった。

主要評価項目の病理学的奏効 (MPR、活動性のある腫瘍細胞が10% 以下と定義)に合致し、その数は主要評価項目の対象解析集団の21%を占めた。このうちの7%が病理学的完全奏効の判定を受けた。アテゾリズマブのネオアジュバント療法を受けた後のダウンステージは43%、アップステージは19%になり、治験実施計画書が定めた、2コース目終了後から約10日間という短い間に88%が切除術を受けた。2コース目の終了から手術日までの中央値は22日である。大半の患者(79%)が肺葉切除術を受け、R0切除ができた患者は92%にのぼった。

周術期の罹患率も死亡率も低く、4%の患者に術中合併症が起きたものの、すべて治療により回復した。術後30日以内に突然死により1人が亡くなり、30日から90日の間に間質性肺炎により1人亡くなった。入院期間の中央値は7.5日、従前・術後の免疫関連有害事象はほとんどがグレード1あるいは2だった(表2)。

主要評価項目の探索的データ解析には、主要評価項目の対象解析集団の治療転帰を含めた。1年6か月後のDFS率は I期・II 期の患者群で79%、III 期の患者群で77%になり、OSは前者が91%、後者が87%になった。同試験で得た臨床データとバイオマーカーに関するデ

ータの解析結果からは、MPRの判定を受けた患者にOSとDFSの延長効果が見てとれる[25]。また、病理学的奏効の良さとSTK11野生型には相関性があり、ベースライン時のがん微小環境の遺伝子変異量、活性化免疫細胞数、CD68陽性細胞数がより多いこととも相関していた。

アテゾリズマブをプラチナ製剤ベースの化学療法に併用する療法を評価する、現在実施中の第Ⅲ相プラセボ対照IMpower030試験に、同試験がさらなる確証を与えることになった。

KEYNOTE-799試験の最新情報

切除不能なⅢ期のNSCLC患者への標 準治療には、同時化学放射線療法 (cCRT)と、cCRTを2コース以上受けて 病勢が進行していない患者にはデュル バルマブの地固め療法があるが[26]、 この患者のおよそ3分の1にデュルバル マブの地固め療法は向いていない[27 、28]。そこで、ⅢA期からC期の切除不 能なNSCLCの未治療患者を対象に、第 Ⅱ相非ランダム化比較KEYNOTE-799 試験でペムブロリズマブとcCRTの併用 療法を評価することになった。扁平上皮 NSCLCと非扁平上皮NSCLCの両患者で 構成するコホートAには、ペムブロリズ マブにパクリタキセルまたはカルボプラ チンのどちらか一方(1コース)と胸部放 射線治療(2~3コース)を併用し、その 後はペムブロリズマブを単独投与 (4~17コース)した。もう一方のコホー トBは非扁平上皮NSCLC患者だけで構 成し、ペムブロリズマブにペメトレキセド またはシスプラチンのどちらか一方(1 コース)と胸部放射線治療(2~3コー ス)を併用して、その後はペムブロリズ マブを単独投与(4~17コース)した。一 時解析を行った時点のORRはコホート Aが67.0%、コホートBが56.6%だった

表3 KEYNOTE-799試験でのTPS別および組織型別の全奏効率					
	コホートA (n=112)		コホートB(n=61)		
全体のORR、n(%)	78 (69.6)		43 (70.5)		
PD-L1の発現量	TPSが1%未満(n=21)	TPSが1%以上 (n=66)	TPSが1%未満(n=17)	TPSが1%以上 (n=26)	
ORR, n (%)	14 (66.7)	49 (74.2)	11 (64.7)	18 (60.2)	
組織型	非扁平上皮がん(n=39)	扁平上皮がん(n=73)	非扁平上皮がん(n=61)	扁平上皮がん(n=0)	
ORR, n (%)	27 (69.2)	51 (69.9)	43 (70.5)	評価不能	

[29]。Reckらが報告したのは追跡調 査を6か月間延長した後に得た試験結 果である[30]。

ペムブロリズマブとcCRTの併用 療法には、期待できる抗腫瘍作用が ここでも認められた。ORRはコホート A(n=112)69.6%が、コホートBが (n=61)70.5%となり、腫瘍細胞のうち PD-L1発現陽性細胞の占める割合(1% 未満とそれ以上)と組織型(非扁平上皮 がんと扁平上皮がん)で分けたサブタイ

プでも、同じようなパーセンテージにな った(表3)。どちらのコホートも奏効期 間の中央値には達していなかった が、12か月以上奏効状態が続いたのは コホートAでは82.2%、コホートBでは 72.1%になっていた。PFSもこれと同様 にどちらのコホートも中央値まで達して おらず、12か月時点の同率は前者が 67.7%、後者が65.2%だった。12か月時 点のOSは前者が81.2%、後者が88.0% になり、中央値は未達となった。

ペムブロリズマブとcCRTの併用療法 を受けた患者に生じた有害事象は、Ⅲ 期のNSCLCへのcCRTやペムブロリズマ ブ単独療法に伴うものと同じ内容で [31、32]、グレード3以上の間質性肺 炎の発現率はそれぞれ8.0%と7.9%だっ たため、cCRTに免疫療法を併用した時 の発現率の範囲内に収まった[33]。 ■

- 1 Datta D. Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. Chest 2003; 123(6): 2096-2103
- 2 Le Chevalier T, Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii196-198

 3 Cagle PT et al., Lung cancer biomarkers: present status and future developments. Arch Pathol Lab Med 2013; 137(9): 1191-1198
- 4 Chansky K et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2017;
- 12(7): 1109-1121 **5 Kris MG et al.,** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice guideline update. J Clin
- Oncol 2017; 35(25): 2960–2974 6 Postmus PE et al., Early and locally advanced non-Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (suppl4): iv1-iv21

 7 Pignon JP et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation:
- a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3552–3559 8 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)
- 9 Wu YL et al., Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med
- 2020; 383(18): 1711-1723 10 Wu YL et al., Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: osimertinib as adjuvan therapy for resected EGFR mutated NSCLC. WCLCL 2020, OA06,04
- 11 Chouaid C et al., Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIA non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. Lung Cancer 2018; 124: 310-316
- 12 Buck PO et al., Treatment patterns and health resource utilization among patients diagnosed with

- early stage resected non-small cell lung cancer at US community oncology practices. Clin Lung Cancer 2015; 16(6): 486-495
- 13 Zhong WZ et al., Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19(1): 139-148
- 14 Goss GD et al., Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. J Clin Oncol
- 2013; 31(27): 3320-3326 **15 Kelly K et al.,** Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIA non-small-cell lung cancell (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial,
- J Clin Oncol 2015; 33(34): 4007-4014 **16** Clinicaltrials.gov NCT02193282
- 17 Clinicaltrials.gov NCT02511106 18 Majem M et al., Patient-reported outcomes from ADAURA: osimertinib as adjuvant therapy in patients with resected EGFR mutated (EGFRm) NSCLC. WCLC 2020, OA06.03
- 19 Zhou C et al., Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant NSCLC (EVIDENCE): a randomized, open-label, phase 3 study. WCLC 2020, FP14.11 20 Ceppi P et al., Thymidylate synthase expression in
- gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res 2008; 14(4): 1059-1064
- 21 Joshi MB et al., High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer. Clin Cancer Res 2005; 11(6): 2215-2221
- 22 Novello S et al., International tailored chemotherapy adjuvant (ITACA) phase III study of pharmacogenomic-driven versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage II-IIIA non-small cell lung cancer. WCLC 2020, PS01.04 23 Bi N et al., Results of inverse-probability of
- treatment weighting (IPTW) using propensity score from REFRACT: a multi-center study investigating the treatment patterns in EGFR-mutant unresectable LA-NSCLC. WCLC 2020, OA02.06

- 24 Lee JM et al.. Surgical and clinical outcomes with neoadjuvant atezolizumab in resectable stage IB-IIIB NSCLC: LCMC3 trial primary analysis. WCLC 2020, PS01 05
- 25 Carbone D et al., Clinical/biomarker data for neoadjuvant atezolizumab in resectable stage IB-IIIB NSCLC: primary analysis in the LCMC3 study. WCLC 2020, OA06.06
- 26 National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. 2.
- 27 Agulnik J et al., Understanding clinical practic and survival outcomes in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer in a single centre in Quebec. Curr Oncol 2020; 27(5): e459-e466
- 28 Horinouchi H et al., Real-world outcomes of chemoradiotherapy for unresectable Stage III nonsmall cell lung cancer: The SOLUTION study. Cancer Med 2020; 9(18): 6597-6608
- 29 Jabbour SK et al., Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus platinum doublet chemotherapy and radiotherapy as first-line therapy for unresectable, locally advanced stage III NSCL KEYNOTE-799. J Clin Oncol 2020; 38(15 suppl): 9008 30 Reck M et al., Pembrolizumab plus platinum
- chemotherapy and radiotherapy in unresectable, locally advanced, stage III NSCLC: KEYNOTE-799. WCLC 2020, OA02.03
- 31 Yoon SM et al., Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. World J Clin Oncol 2017; 8(1): 1-20
- 32 Mok TS et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10183): 1819-1830
- 33 Peters S et al., Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-the ETOP NICOLAS trial. Lung Cancer 2019;133: 83-87

KRAS・HER2・ALKの各遺伝子の阻害薬と使用する治療ラインの問題点

ソトラシブの効果の高さ: CodeBreak 100試験

KRAS p.G12C変異は肺がん患者の約 13%に生じるがん関連の主要な遺伝子 変異で[1]、転帰不良の一因にもなって いる。極めて選択性が高いKRAS^{G12C}の 画期的な不可逆的阻害薬であるソトラ シブが、第 I 相CodeBreaK 100試験に 参加した、前治療歴の多いNSCLC患者 コホート59人にしっかりとした臨床的 有用性を示した[2]。本学会では、申請 のもとになる第Ⅱ相オープンラベル単 群試験の対象になったNSCLC患者コホ ートに関する成績をLiらが発表した [3]。標準治療後に進行の判定を受け た、KRAS p.G12C変異陽性の局所進行 性NSCLC患者と転移性NSCLC患者が 11か国から合計で126人参加して、病 勢が進行するまでソトラシブ960 mgを 1日1回経口投与された。なお、ほぼ全員 が喫煙者もしくは禁煙者である。全身化 学療法を1ライン受けたことのある患者 は42.9%、2ライン受けたことのある患 者は34.9%、3ライン受けたことのある 患者は22.2%となり、プラチナ製剤ベー スの化学療法後とPD-1/PD-L1阻害薬 による治療後に進行した患者が81%に もなった。主要評価項目は奏効率 (ORR)とした。

中央値にして12.2か月間の追跡後に 確定したORRは37.1%、完全奏効の判 定を受けたのは2.4%、部分奏効は 34.7%で、病勢コントロール率は80.6% だった。81%には程度を問わず腫瘍縮 小効果がみられ、奏効の判定を受けた 患者の最良腫瘍縮小効果の中央値は 60%になった。また、ソトラシブを投与し た患者は早い段階で奏効に至り、それ が続くことも認められている。奏効に至 るまでの期間の中央値は1.4か月、奏効 期間の中央値は10.0か月である。奏効 した患者の43%はデータカットオフの 時点で投与を続けていて、病勢の進行 もなく、無増悪生存期間の中央値は6.8 か月と推定した。

治療関連有害事象は総体的に軽度で治療も可能なもので、グレード3から4の有害事象の発現率は低くなっていた(グレード3は19.8%、グレード4は0.8%)。7.1%に投与中止が必要にな

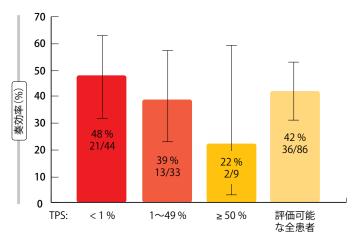


図1:PD-L1発現量別ソトラシブの奏効率

り、22.2%に用量調節が必要になった。 発現率が最高レベルだった有害事象は 下痢と悪心のほか、ALTとASTの上昇だった。CodeBreak 100試験で行ったバイオマーカーの探索的データ解析結果 によると、PD-L1発現量が少ない患者や 発現していない患者ほどソトラシブに 反応しており(図1)、 STK11遺伝子や KEAP1遺伝子の変異は関係していなかった。ソトラシブをセカンドライン治療のドセタキセルと比較検討する 第Ⅲ相CodeBreak 200試験(検証的試験)の被験者を現在募集している (NCT04303780)。

DESTINY-Lung01試験

HER2の体細胞変異が認められる種類 のがんは比較的限られている[4]。前臨 床動物モデルに体細胞変異のサブセッ トがみられると、キナーゼシグナル伝達 の構成要素、発がん性形質転換、腫瘍 細胞増殖の強化につながっていた[5]。 多施設共同第Ⅱ相オープンラベル DESTINY-Lung01試験は、標準治療後 に再発したあるいは耐性のある、HER2 遺伝子変異陽性で切除不能の非扁平 上皮NSCLC患者と同じく転移性非扁平 上皮NSCLC患者を対象に、新規の抗体 薬物複合体のトラスツズマブデルクス テカン(T-DXd)を評価するようデザイン している。この試験のコホート1には HER2過剰発現のある患者(n=49)を、 コホート2にはHER2活性化変異のある 患者(n=42)を割り付け、両コホートに

T-DXd 6.4 mg/kgを3週間ごとに投与した。本学会では中川らがコホート1に関する中間解析結果を発表した[6]。

中央値にして3ラインもの前治療歴があり、HER2過剰発現のある患者で構成したこのコホートからは、T-DXdに抗腫瘍作用があるエビデンスが示された。全体のORRは24.5%になったがHER2の発現量によって差が生じることはみられず、IHC法が3+の患者のORRは20.0%、同2+の患者は25.6%だった(表)。1人がCRの判定を受け(2.0%)、病勢コントロール率は69.4%になった。奏効期間の中央値は6.0か月で、PFSの中央値は5.4か月、OSの中央値は11.3か月になった。

安全性の問題になる間質性肺疾患

安全性プロファイルについては、これま での臨床試験で認められた内容とおお むね一致していた[7~11]。治療関連 有害事象(TEAE)により減量が必要にな ったのは32.7%、投与中止が必要になっ たのは12.2%である。グレード3以上の TEAEで最も発現率の高かったのは好 中球数減少(20.4%)で、これが減量 や休薬の主な理由になっていた(各 10.2%)。8人に間質性肺疾患(ILD)が生 じ(16.3%)、4.1%にグレード1、6.1%に グレード2、6.1%にグレード5のILDが認 められたが、ILDに関して死亡の報告が あった3人のうち1人の死因は間質性肺 炎だった。治療関連のILDが発症するま での期間の中央値は全体で64.5日であ

衣
HFR2過剰発現のあるNSCIC患者へのトラスツズマブデルクステカン投与:全体およびHFR2発現量別の奏効率と奏効期間

独立評価委員会による奏効判定	IHC法3+(n=10)	IHC法2+(n=39)	全体(n=49)
確定したORR、n(%)	2 (20.0)	10 (25.6)	12 (24.5)
完全奏効、n(%)	0	1 (2.6)	1 (2.0)
部分奏効、n(%)	2 (20.0)	9 (23.1)	11 (22.4)
安定、n(%)	6 (60.0)	16 (41.0)	22 (44.9)
進行、n(%)	1 (10.0)	10 (25.6)	11 (22.4)
判定不能、n(%)	1 (10.0)	3 (7.7)	4 (8.2)
病勢コントロール率、n(%)	8 (80)	26 (66.7)	34 (69.4)
奏効期間の中央値(月数)	6.0	5.8	6.0

る。8人全員の投与が中止になり、グレード2と5のILDが生じたそれぞれの患者はステロイドで治療した。この試験で期待の持てる有効性が示されたことが、HER2過剰発現のあるNSCLC患者に対するT-DXdの評価を続ける動機になると、著者らは結論の中でこう語った。試験が進むにつれてさらに他のデータも集まるので、試験中はILDが発症しないか慎重にモニタリングを続け、発症すれば積極的に治療していくことになる。

HER2活性化変異のある進行NSCLC 患者42人で構成するコホート2に関す るデータを、Smitらが報告した[12]。コ ホート2のORRは61.9%、病勢コントロ ール率は90.5%で、解析の時点では奏 効期間の中央値に達しておらず、しっか りとした効果のあることが証明さ れ、PFSの中央値は14.0か月だった。コ ホート1と同様に、安全性プロファイルも 先の報告とおおむね一致していて、グレ ードの高いILDは発生しなかっ た。HER2活性化変異のあるNSCLCには 高いアンメットニーズがあるが、T-DXd が新しい治療薬になりうることがデータ で示されたと著者らは語っている。コホ ート2の患者へのT-DXdの特徴をさらに 調べ、現在実施中の同試験を継続でき るように、このタイプの患者を新たに50 人組み入れることになった。

ネラチニブの単独療法と併用療法

経口の不可逆的チロシンキナーゼ阻害薬であるネラチニブは、EGFR、HER2、HER4の各遺伝子を標的にしている[13]。HER2遺伝子のさまざまな変異とそれが陽性のがんに幅広く臨床活性を示していて、感受性は組織型と変異

の両方のコンテクストに依存している [14]。国際共同第Ⅱ相試験の2試験 が、HER2遺伝子変異陽性肺がん患者 へのネラチニブの臨床活性を評価して いる。PUMA-NER-4201試験では、ⅢB 期・IV期のHER2遺伝子変異陽性 NSCLC患者の、未治療患者および前治 療歴のある患者を、ネラチニブ 240 mg/日を単独投与する群(n=17) または、これにmTOR阻害薬のテムシロ リムス8 mg/週を併用投与する群 (n=43)にランダムに割り付けて比較 検討した。オープンラベルのSUMMITバ スケット試験(PUMA-NER-5201試験) には、治療法が存在していないHER2 遺伝子変異陽性肺がん患者の一連のオ ープンラベルコホートを組み入れ、ネラ チニブを単独で投与(n=26)もしくは、 最初はトラスツズマブを8 mg/kgを、 その後は3週間ごとに6 mg/kgを併 用投与(n=52)した。どちらの試験で もHER2遺伝子変異で最も多くみられた のは、エクソン20の小さなインフレー ム挿入変異である(PUMA-NER-4201 試験では95%、SUMMIT試験では 67%)。Liらが両試験の成績を発表し た[15]。

解析結果によると、HER2遺伝子変異陽性NSCLCへのネラチニブ単独療法の臨床活性は限定的で、ORRは4201試験の単独療法群では0%、SUMMIT試験では4%となった。テムシロリムスとの併用群とトラスツズマブとの併用群ではこの数値が上昇し、それぞれ14%と8%になった。前治療歴のある患者のサブセットではしっかりとした効果がみられ、奏効期間はテムシロリムス併用群が22.6か月、トラスツズマブ併用群が18.3か月になり、OSの中央値はテムシ

ロリムス併用群で最も長く、15.1か月に 及んだ。

最も発現率の高かったAEは下痢で、グレードを問わず全患者コホートの80%超に生じた。グレード3以上の下痢が40%近く生じたとの報告があったが、減量や投与中止が必要になることはごくまれにしかなかった。下痢以外のAEは悪心、嘔吐、便秘、疲労などだった。HER2遺伝子変異陽性NSCLC患者に行える、ネラチニブに別のHER2阻害薬を併用する新しい療法を検討中だと著者らは語った。

ARIA試験

ALK TKIの耐性を獲得するメカニズム がわかれば、ALK融合遺伝子変異陽性 NSCLC患者への次の治療薬が選びやす くなるかもしれない。そこで、リキッドバ イオプシー検体に含まれる薬剤耐性遺 伝子変異のある血中循環腫瘍 DNA(ctDNA)をもとに、次世代のALK TKIの臨床活性をARIA試験で調査した [16]。解析対象になったのは、ヨーロ ッパの9施設のALK融合遺伝子変異陽 性進行NSCLC患者58人で、いずれも第 一世代や第二世代のALK TKI療法を受 けたことがある。ブリガチニブまたはロ ルラチニブの投与を始める直前にリキ ッドバイオプシーに用いる検体を採取 し、遺伝子変異の状態によって次の3通 りにグループ分けをして両薬剤の活性 を評価した。

- ctDNAのALK遺伝子変異陽性(遺伝 子変異が1つ:単一、同2つ以上:複 合)
- ALK遺伝子以外の遺伝子変異陽性
- 検出可能な遺伝子変異なし

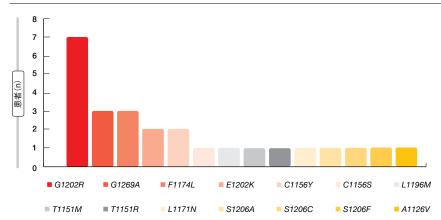


図2:リキッドバイオプシーで同定したALK遺伝子変異のサブタイプ

解析対象の58人のうち16人がブリガチニブ療法を、42人がロルラチニブ療法を受けていた。この両サブグループのうち前者は94%、後者は74%がそれ以前にクリゾチニブ療法を受けていて、第二世代のALK TKI療法を受けたことのある患者はそれぞれ69%と98%に上った。ほとんどの患者に3つ以上の転移巣があり、前者では88%、後者では71%に頭蓋内病変が認められている。

ALK遺伝子変異が陽性になったのは全体で16人(28%)になり、そのうち9人は単一、7人は複合で、その他の遺伝子変異が陽性になったのは17%、遺伝子変異が陰性になったのは55%だっ

た。ALK遺伝子変異は多岐にわたり、最も多く検出したのはG1202R変異、次いでG1269A変異、F1174L変異となった(図2)。検体ごとに変異を1つから6つ検出したが、ALK遺伝子変異が陽性になった16人のうち5人にはアレクチニブの前治療歴があり、これとは別の5人にセリチニブ、6人にブリガチニブの前治療歴があった。

耐性獲得に関わるALK遺伝子変異 別の成績

3群のいずれにも、後に行ったロルラチ ニブは臨床活性を示した。PFSの中央値 はALK遺伝子変異陽性群(n=13、6.5か月)、その他の遺伝子変異陽性群(n=7、7.6か月)、遺伝子変異陰性群(n=22、7.3か月)で大差はなく、ORRはそれぞれ46%、71%、23%に、CNS病変のORRは56%、60%、67%になった。OSの中央値は順番に62.6か月、45.0か月、未達となっている。

-方、ALK遺伝子変異陽性群へのブ リガチニブの効果は振るわなかったが、 この群の患者は3人にしかおらず、この 人数は一般的にみても少なすぎるた め、同群に関する成績は限定的になって しまう。同群のPFSの中央値3.5か月だっ たのに対して、その他の遺伝子変異陽 性群(n=3)では6.2か月、遺伝子変異陰 性群(n=10)では8.1か月になり、ORRは それぞれ0%、67%、22%に、CNS病変の ORRは0、%、100%、50%になった。OSの 中央値は38.4か月、62.6か月、未達であ る。 最近は第二世代のALK TKIを初期 治療に用いるので、ctDNAが次の治療 を決める際のバイオマーカーになりうる のかを確認する目的で今回と同様な試 験を行う必要があると、著者らは試験成 績を総括する中でこう強調した。

- 1 Biernacka A et al., The potential utility of remining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. Cancer Genet 2016; 209(5): 195-198
- **2 Hong DS et al.,** KRAS^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. N Engl J Med 2020; 383: 1207-1217
- **3 Li BT et al.,** CodeBreaK 100: registrational phase 2 trial of sotorasib in *KRAS* p.G12C mutated non-small cell lung cancer. WCLC 2020, PS01.07
- 4 Cousin S et al., Targeting ERBB2 mutations in solid tumors: biological and clinical implications. J Hematol Oncol 2018; 11(1): 86
- **5 Bose R et al.,** Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer Cancer Discov 2013; 3(2): 224-237
- 6 Nakagawa K et al., Trastuzumab deruxtecan in HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. WCLC 2020, OA04.05

- 7 Tsurutani J et al., Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. Cancer Discov 2020; 10(5): 688-701
- 8 Tamura K et al., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. Lancet Oncol 2019; 20(6): 816-826
- 9 Modi S et al., Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2020; 382(7): 610-621
- 10 Modi S et al., Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase lb study. J Clin Oncol 2020; 38(17): 1997, 1998.
- 11 Shitara K et al., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. Lancet Oncol 2019; 20(6): 827-836

- 12 Smit EF et al., Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. WCLC 2020, MA11.03
- 13 Wissner A & Mansour TS, The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer. Arch Pharm Chem Life Sci 2008; 341(8): 465-477
- 14 Hyman DM et al., HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature 2018; 554(7691):189-194
- **15 Li BT et al.,** Neratinib-based combination therapy in *HER2*-mutant lung adenocarcinomas: findings from two international phase 2 studies. WCLC 2020, FP14.15
- 16 Mezquita L et al., The ARIA study: Activity of next-generation ALK TKIs based on ALK Resistance mutations detected by liquid biopsy in ALK positive NSCLC patients. WCLC 2020, P84.01

EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに特化した治療薬

エクソン20挿入変異を伴う肺がん: モボセルチニブを評価する第I相お よび第 II 相の試験データ

EGFRエクソン20挿入遺伝子変異 は、EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者の およそ5~12%、NSCLC全体で見れば2% から検出されている[1、2]。エクソン20 挿入遺伝子変異はL858R点突然変異、 エクソン19欠失変異に次いで3番目に多 く検出されているが[1、3]、同変異を伴 う肺がんの治療にEGFR TKIは使えな い。TKIに結合するEGFRの部位の構造が 立体的になるため、EGFR TKIに感受性 を示さなくなるのがその理由である[4]。 同変異陽性肺がんを適応症にする分子 標的薬で承認を受けたものはいまだに なく、第一世代と第二世代のEGFR TKIも 化学療法も奏効率は10%から15%程度 で、PFSの中央値は3か月から5か月にと どまっている[5~10]。

モボセルチニブ(TAK-788)はエクソ ン20挿入遺伝子変異肺がんを標的にし た、強力な作用を持つ画期的な経口 EGFR TKIである。米国および中国では 第I相・第Ⅱ相試験の暫定的な成績に基 づいて、化学療法がうまくいかなかった 同変異陽性のNSCLC患者への治療薬と してブレークスルーセラピー指定を受け た[11]。第Ⅰ相・第Ⅱ相試験と延長試験 で対象になった患者コホート(EXCLAIM コホート)に含まれるプラチナ製剤の前 治療歴のある患者コホート(PPPコホー ト)から選び出した、転移性NSCLS患者 およびEGFRエクソン20挿入遺伝子変 異陽性患者に関する知見をZhouらが 報告した[12]。PPPコホートは114人、 EXCLAIMコホートは96人である。

改善した状態が持続

どちらのコホートにもモボセルチニブは臨床的意義のある効果を示した。独立評価委員会(IRC)が判定したPPPコホートのORRは26%、奏効期間の中央値は17.5か月になり(表)、PFSの中央値は7.3か月になった。EXCLAIMコホートではORRは23%、PFSの中央値は7.3か月となり、奏効期間の中央値の時期には至っていなかった。両コホートの評価に関してIRCと治験担当医師の間で数字

モボセルチニブを投与したPPP、EXCLAIMの両コホートでの臨床転帰

項目	PPPコホート (n=114)	EXCLAIMコホート (n=96)
IRCが確定したORR、n(%)	30 (26)	22 (23)
治験担当医師が確定したORR、n(%)	40 (35)	31 (32)
IRCが判定した奏効期間の中央値(月数)	17.5	推定不能
治験担当医師が判定した奏効期間の中央 値(月数)	13.9	推定不能
IRCが判定した病勢コントロール率、n(%)	89 (78)	73 (76)
治験担当医師が判定した病勢コントロール率、n(%)	89 (78)	72 (75)
IRCが判定したPFSの中央値(月数)	7.3	7.3
治験担当医師が判定したPFSの中央値 (月数)	7.3	7.1

上の違いがみられたが、病勢コントロール率とPFSが似通っていたことから、臨床的有用性の程度についてはどちらの評価もほぼ同じであることが示唆された。

PPPコホートでは78%、EXCLAIMコホートでは84%の奏効期間が6か月を超え、データカットオフの時点で奏効状態が続いていたのはどちらのコホートでも50%を超えていた。標的病変のベースラインからの最大縮小率は前者が82%、後者が80%になり、規定した全サブグループ(具体的にはアジア人群とそれ以外の人種群、以前の治療が免疫療法群とEGFR TKI群、ベースライン時の脳転移がある群とない群)で確定したモボセルチニブの奏効率はほぼ同等だった。

安全性プロファイルについてはEGFR TKIの既知のプロファイルと一致しており、治療関連の二大有害事象は下痢と発疹で、グレード3から4の下痢が認められたのは前者で21%、後者で16%になった。悪心と下痢が投与中止の二大原因になり、AE全体による投与中止率は前者で17%、後者で10%、減量が前者の25%に、後者の21%に必要になった。PPPコホートの1人に治療関連死が生じたが死因は心不全だった。

症状スコアも解析対象になっている。EXCLAIMコホートではモボセルチニブが2コース目以降、肺がんの中心的

症状に臨床的意義のある改善をもたらし (EORTC QLQ-LC13調査票の症状スコアが10点以上低下)、その状態が投与期間終了まで続いた。臨床的意義のある変化が呼吸困難(EXCLAIMコホートの54.4%)、咳嗽(44.4%)、胸痛(37.8%)で顕著になった。

アミバンタマブの優れた有効性

エクソン20挿入遺伝子変異陽性の NSCLC患者への治療薬として、米国と中 国でブレークスルーセラピー指定を受 けたもう一つの治療薬が、EGFR遺伝子 の活性化変異や耐性変異だけでなく MET遺伝子の変異と増幅を標的にした 二重特異性抗体のアミバンタマブである [13、14]。CHRYSALIS試験の成績を 受けて、第Ⅱ相試験のアミバンタマブ の推奨用量は体重80 kg未満は 1,050 mg、80 kg以上は1,400 mgとな った。プラチナ製剤ベースの化学療法を 受けた後に病勢が進行した、EGFRエク ソン20挿入遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC患者および切除不能NSCLS患者 を対象に、同試験の用量拡大期に安全 性と有効性を調べた。臨床カットオフま でに最低でも判定を3回受けた患者で 構成する有効性評価群(n=81)と、第Ⅱ 相試験の推奨用量が投与された患者で 構成する安全性評価群(n=114)に関す る知見をSabariらが報告した[15]。有効

性評価群がこれまでに受けた治療ラインの中央値は2ラインで、EGFR-TKI療法を受けたのは25%、免疫療法を受けたのは46%だった。

IRCの盲検下での判定によるとアミバ ンタマブのORRは40%となり、優れた有 効性を示した。臨床的有用率(完全奏 効、部分奏効、安定のいずれかの判定が 2つ以上)は74%、奏効期間の中央値は 11.1か月、データカットオフ時点で患者 の47%が治療を続けていて、PFSの中央 値は8.3か月、OSの中央値は22.8か月に なった。抗腫瘍作用がすべてのサブグ ループとエクソン20のそれぞれの挿入 部位(ヘリカル領域、ループ領域近傍、ル ープ領域から離れた領域)に認められ た。 エクソン20挿入遺伝子変異を伴う NSCLC患者向けの既存の治療薬に比べ ても、アミバンタマブの有効性は引けを 取らなかった[16]。

また、安全性プロファイルも良好で、EGFR TKIやMET阻害薬のそれと変わりなかった。治療関連の二大有害事象は発疹と注入に伴う反応だったが、発疹が原因で投与中止になったのはわずか2%にとどまり、注入に伴う反応がみられたのは大半が初回投与時で、投与中止に至るようなことはめったになかった。グレード3以上のTEAEが発現したのは16%、投与中止に至ったのは4%だった。以上の成績を受けて、現在、アミバンタマブと別の薬剤クラスの治療薬との併用療法の評価が行われている。

PCRでは50%が検出失敗に

エクソン20挿入遺伝子変異陽性の NSCLC患者に適応する新薬の開発が進 んでいるが、分子が不均一なエクソン 20挿入変異を確実に同定する重要性 がますます増している。とりわけ行うこと が多いのはポリメラーゼ連鎖反応法 (PCR)と次世代シーケンシング(NGS) であるが、PCRで未検出になるケースが 多いことをBaumlらが指摘している[17]。そこで、米国のNSCLC患者に協力して もらい、EGFRのエクソン20挿入変異の 種類全般を同定する能力がPCRとNGS にどの程度あるのかを評価することにし て、実臨床関連のデータベースである AACR Project Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange & FoundationInsightの2種類を分析 した。

両データベースを分析した結果、NGSでエクソン20挿入変異を検出

した患者のおよそ半数が、PCRでは検出できていないことが判明した。NGSが幅広い種類のエクソン20挿入変異を検出したことから(40~102)、大学や民間企業の次世代シーケンサーを利用すれば同変異の種類が明らかになり、検出率の改善につながると思われる。

HER3を標的にする抗体薬物複合体 のパトリツマブデルクステカン

80%を超えるEGFR遺伝子陽性NSCLCを含めて大半の肺がんにはHER3が発現しているが、これが有望な治療標的になりうる。HER3の過剰発現と臨床転帰の悪さとの間には相関性があるものの[18~20]、承認を受けたHER3阻害薬はいまだに存在しない。HER3を標的にする抗体薬物複合体の被験薬であるパトリツマブデルクステカンは、HER3 IgG1モノクローナル抗体にペイロードのポイソメラーゼI阻害薬を結合させたものである。EGFR遺伝子変異陽性の転移性NSCLC患者および切除不能なNSCLC患者を対象にした、国際共同多施設オープンラベル第 I 相試験で評価中である。

オシメルチニブの治療後に進行した 患者か、エルロチニブ・ゲフィチニブ・アファチニブのいずれかの治療後に進行 したがT790M変異が陰性だった患者の どちらかが、この試験の用量漸増期の 対象になった。用量拡大期の推奨用量・ 用法は5.6 mg/kgを3週間ごとに静注す ることとなった。この用量拡大期の対象 になった患者を3つのコホートに分け、 コホート1に割り当てた患者のデータを 解析した結果をYuらが発表した[21]。 コホート1はEGFR TKIとプラチナ製剤 ベースの化学療法の前治療歴がそれぞれ1ライン以上あった。 2020年4月30日時点で、用量漸増期と用量拡大期の両コホート57人にパトリツマブデルクステカン5.6 mg/kgを投与し、このうち56人の奏効状態が判定可能だった。進行NSCLC、転移性NSCLCの各患者の前治療歴の中央値は4ラインで、47%にCNSへの転移があった。

耐性変異の有無を問わない早期の 有効性

EGFR遺伝子変異陽性NSCLCでさまざま なTKIの耐性変異があり、前治療歴の多 いコホートに、パトリツマブデルクステカ ン5.6 mg/kgが臨床的に意義のある抗 腫瘍作用を示したことが、追跡期間の中 央値の5か月後にわかった。この耐性変 異は、EGFR C797S変異、MET遺伝子増 幅、HER2 遺伝子変異、BRAF融合遺伝 子、PIK3CA遺伝子変異などである。全 体的にみると患者の25%に奏効し、7病 勢コントロール率が70%になったが、解 析の時点で3例の部分奏効が確定して おらず、6人が一度しか奏効判定を受け ていなかった。なお1人(2%)が完全奏 効の判定を受けている。投与開始から3 か月以内に腫瘍が縮小しており(図1)、 奏効期間の中央値は6.9か月だった。

パトリツマブデルクステカンの安全性プロファイルを見る限り治療可能な内容で、グレード3以上のTEAEの発現率が最高レベルになったのは血小板減少症と好中球減少症で、9%がTEAEにより投与中止になった。IRCは間質性肺疾患の3例(5.3%)をTEAEと判定した。なお、グレード5のAEは発現していない。著者らが要旨の中で述べたように、今回の試験成績全体が、該当する分子標的薬のない患者へのパトリツマブデルクステカンの使用を臨床試験でさらに調べる必要性

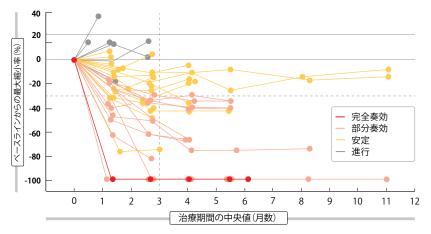


図1:パトリツマブデルクステカン:腫瘍径の経時的変化(n=49)

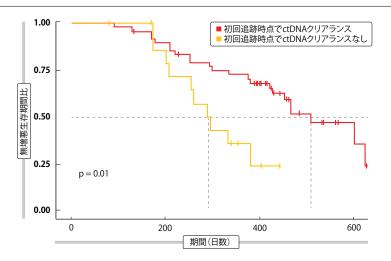


図2:メファチニブ投与開始後初めての追跡調査時点でのctDNAクリアランスと無増悪生存期間の相関性

を裏付けることになった。EGFR TKIあるいはプラチナ製剤ベースの化学療法がうまくいかなかった患者を対象に、パトリツマブデルクステカン単剤療法について調査する第 II 相HERTHENA-Lung01 試験(NCT04619004)の被験者を募集中である。

フロントライン治療に用いたメファ チニブの優れた阻害作用

変異EGFR遺伝子に不可逆的に結合す る第二世代のEGFR TKIであるメファチ ニブ(Mefatinib)は、EGFRやHER2が過 剰発現するEGFR遺伝子変異やKRAS遺 伝子変異を伴う肺がんだけでなく、同じ 過剰発現がある別のがん種にも阻害作 用を示す。IIB期・IV期のEGFR遺伝子変 異陽性NSCLC患者106人を対象にした 第Ⅱ相オープンラベルランダム化比較 試験で、メファチニブ60 mgと80 mgを 1日1回経口投与した場合の有効性と安 全性を評価した[22]。解析結果による と全体のORRは84.9%という高さで、用 量別では60 mg群が80.4%、80 mg群 が89.1%、全体の病勢コントロール率は 97.2%となり、PFSの中央値は全体で 16.3か月、OSの中央値は26.6か月にな った。忍容性も良く、全グレードを通して 主なAEは下痢(94.3%)そして発疹 (86.8%)で、グレード3以上のAEでは 下痢(19.8%)、発疹(17%)、口腔内潰瘍 (4.7%)、口内炎(4.7%)の順になった。

今回の試験では、メファチニブの耐性を獲得する予測因子になりうるバイオマーカーと、その分子機構を突き止めることも目的にした。遺伝子パネル検査で168種類の肺がん関連遺伝子がいず

れも検出されなければ、血中循環腫瘍 DNA(ctDNA)クリアランスと定めた。投 与開始から6週間後の初めての追跡時 点でctDNAクリアランスになった患者の PFS(p=0.01、図2)およびOS(p=0.005) は、遺伝子変異を検出した患者のそれ に比べて統計学的有意に長くなり、デー タカットオフの時点で38人の病勢が進 行していた。今回、メファチニブの耐性 獲得に最も多く関わっていたのがEGFR T790M遺伝子変異(42.1%)だった。 この遺伝子変異が陽性の3人の患者 には耐性遺伝子が共発現しており、 BRAFV600Eミスセンス変異(n=2)と MET遺伝子増幅(n=1)を検出した が、18人(48%)からは既知の耐性遺伝 子は検出しなかった。

ORCHARD試験

第三世代のEGFR TKIであるオシメルチニブを、EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者へのファーストライン治療に用いたところ良好な結果がみられたが、ほとんどの患者が耐性を獲得した。次の治療ラインで耐性機序に応じた治療ができれば、標準治療の細胞傷害性化学療法に代わる個別化治療が可能になるかもしれな

い。オシメルチニブをファーストラインで使用する際の耐性機序として今のところ見受けられるものは多い順に、小細胞肺がんへの形質転換(15%)、MET遺伝子増幅($7\sim15\%$)、EGFR C797Xの発現($7\sim11\%$)、EGFR遺伝子の二次変異($11\sim12\%$)である(図3)[23,24]。

現在進行中の第 II 相ORCHARDプラットフォーム試験では、オシメルチニブのファーストライン治療後に病勢が進行し、遺伝子変異を検出したEGFR遺伝子変異陽性進行NSCLCを対象に、バイオマーカーを指標にした治療を評価している[25]。また、遺伝子変異が陰性になった患者を対象に新規の療法についても評価している。2019年6月から被験者の募集を始め、2023年11月に試験終了を予定している。

RET融合遺伝子:オシメルチニブとセルペルカチニブの併用療法

ファーストラインのオシメルチニブに耐性を獲得している患者の約5%から、RET融合遺伝子を検出している[26]。そこで、Rotowらが、RET融合遺伝子変異が生じてオシメルチニブの耐性を獲得したEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者に、オシメルチニブと選択的RET阻害薬のセルペルカチニブを併用した際の臨床的奏効の特徴を系統的に分析した[27]。多施設拡大アクセスプログラムでセルペルカチニブを使用した全施設から11人のデータを収集した。

この11人にオシメルチニブ+セルペルカチニブ併用療法は活性を示し、ORRは50%、病勢コントロール率は80%となり、病勢が進行したのは1人に限られた。治療が奏効した患者では、治療期間の中央値は11か月になった。同併用療法の忍容性はおおむね良好で、発現した有害事象の内容も、両薬剤に既知のものと一致していた。グレード2の間質性肺炎により1人が投与中止になり、各薬剤の減量がそれぞれ1人に必要になった。グレードの3のTEAEは高血圧、QT延長、



図3:オシメルチニブを用いるファーストライン治療を受けた患者が獲得した主な耐性機序

好中球減少症、白血球減少症などで、重 篤なAEを除いて正式な有害事象報告は 任意とした。

同併用療法に生じた耐性遺伝子変異は一貫しておらず、TKIの単独療法にみられるものとほぼ同じで、EGFR C797SやRET G810Sに起きた第二変異などだった。現在、ORCHARD試験で、RET融合遺伝子変異が生じたEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象に、同併用療法を前向きに評価中である[25]。

EGFR G724S変異陽性肺がんへの アファチニブ使用

EGFR遺伝子エクソン18のG724Sはま れにしかみられない変異で、第三世代 のEGFR TKIの耐性獲得に関与している が、アファチニブといった第二世代の EGFR TKIへの感受性はある[28、29]。 肺がん患者42,316人分のデータベー スから抽出したデータをもとに、Zhaoら がG724S変異を伴うNSCLC患者へのア ファチニブの有効性と安全性を調査した [30]。生存分析を23人に行い、EGFR とその他の遺伝子の同時変異の分析を 52人に行った。その結果、EGFR遺伝子 のエクソン19欠失変異の同時変異が 75%にのぼり、E746_S752 delinsVと いう非常に珍しいバリアントとの同 時変異が最も多く(55%)、エクソン20 との同時変異は15%であることが 判明した。EGFR G724S変異はE746_ S752delinsVと同時に発現することが 多かったが、EGFR遺伝子エクソン20変

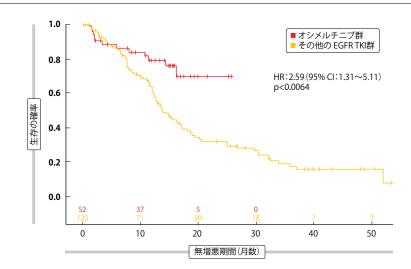


図4:オシメルチニブとその他のEGFRTKIをEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者へのファーストライン治療に使用した場合の実臨床での無増悪生存期間

異と同時に発現するG724Sの方が一次変異である可能性が高いと、著者らは結論づけた。

アファチニブによる治療を受けた G724S変異陽性患者全員(n=8)が安定 の判定を受けたため、病勢コントロール率は100%になった。アファチニブ以外の治療を受けた患者(n=15)と比べると、PFSは統計学的有意に長くなった(アファチニブ群は4.5か月、その他の治療群は1.7か月、HR:0.33、p=0.04)。オシメルチニブの治療後に進行した患者のサブセットでは、アファチニブ群(n=5)のPFSがその他の治療群(n=8)のそれを上回った(前者は6.2か月、後者は1.0か月、HR:0.04、p=0.006)。アファチニ

ブ単独療法はEGFR G724S変異陽性 NSCLC患者への治療の選択肢になりうると、著者らは語った。オシメルチニブの治療を受けた2人にEGFR T790M変異がアファチニブへの主な耐性機序として再度生じたが、アファチニブを用いたファーストライン治療を受けた1人にMET遺伝子増幅が関与する耐性が認められている。

ファーストラインやセカンドラインで 使用するEGFR TKIとオシメルチニ ブの比較

FLAURA試験でEGFR遺伝子陽性進行 NSCLC患者へのファーストライン治療

- 1 Riess JW et al., Diverse EGFR exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC. J Thorac Oncol 2018; 13(10): 1560-1568 2 Fang W et al., EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. BMC Cancer 2019; 19(1): 595
- 3 Vyse S, Huang PH, Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. Signal Transduct Target Ther 2019; 4: 5
- 4 Robichaux JP et al., Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. Nat Med 2018: 24(5): 638-646
- Med 2018: 24(5): 638-646 **5 Yasuda H et al.,** Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. Sci Transl Med 2013; 5(216): 216ra177
- 6 Beau-Faller M et al., Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. Ann Oncol 2014; 25(1): 126-131
- 7 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
- 8 Udagawa H et al., Clinical outcome of nonsmall cell lung cancer with EGFR/HER2 exon 20 insertions identified in the LC-SCRUM Japan. J Thorac Oncol 2019; 14(10 suppl): S224 [abstract OA07.03]
- 9 Hanna N et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1589-1597
- 10 Kim ES et al., Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372(9652): 1809-1818
- 11 Neal J et al., Safety, PK, and preliminary antitumor activity of the oral EGFR/HER2 exon 20 inhibitor TAK-788 in NSCLC. J Thorac Oncol 2018; 13(10): S599
- **12 Zhou C et al.,** Mobocertinib in NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions: results from EXCLAIM and platinum pretreated patient populations. WCLC 2020, OA04.03

- 13 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)
- 14 Park K et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9512)
- **15 Sabari JK et al.,** Amivantamab in postplatinum EGFR exon 20 insertion mutant nonsmall cell lung cancer. WCLC 2020, OA04.04
- 16 Girard N et al., Comparative clinical outcomes for patients with NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. WCLC 2020, MA04.07
- 17 Bauml JM et al., Underdiagnosis of EGFR exon 20 insertion mutation variants: estimates from NGS-based real-world datasets. WCLCL 2020, FP07.12
- **18 Tan CS et al.,** Third generation EGFR TKIs: current data and future directions. Mol Cancer 2018: 17(1): 29
- 19 Scharpenseel H et al., EGFR and HER3 expression in circulating tumor cells and tumor

にオシメルチニブを用いたところ、第一世代のEGFR TKIに比べてPFSにもOSにも延長効果がみられている[31]。2014年から2019年の間に米国で第一世代・第二世代のEGFR TKIをファーストライン治療に用いた患者と、オシメルチニブを用いた患者の転帰を、多施設共同後ろ向き臨床研究で評価した[32]。全体で172人が対象になり、そのうちオシメルチニブ療法を受けたのが52人(30.2%)に対して、アファチニブ(n=25、

14.5%)、ゲフィチニブ(n=1,0.6%)、エルロチニブ(n=94,54.7%)のいずれかの療法を受けたのは120人(69.8%)だった。

解析の際には二群にまとめ直した(オシメルチニブ群とその他のEGFR TKI群)。ベースライン時の両群の患者背景はどちらもほぼ同じだったが、その他のEGFR TKI群の総ビリルビン値が高い点だけが異なっていた。12か月と18か月時点のPFSは、その他のEGFR TKI群に

比べてオシメルチニブ群に延長効果が認められたが(HR:2.59、p<0.0064、図4)、OSには統計学的有意差が認められなかった(HR:0.95、p<0.9128)。著者らが述べるように、オシメルチニブのOSの延長効果が実臨床でも現れるのかを明確にするためにも、さらに臨床試験を重ね、追跡調査期間も長くとる必要がある。

参考文献:

tissue from non-small cell lung cancer patients. Sci Rep 2019: 9(1): 7406

20 Yi ES et al., High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. Mod Pathol 1997: 10(2): 142-148

21 Yu HA et al., Efficacy and safety of the novel HER3 directed antibody drug conjugate patritumab deruxtecan (HER3-DX4; US-1402) in *EGFR*-mutated NSCLC. WCLC 2020, OA03.04 22 Wang P et al., Phase II study of the efficacy of the EGFR inhibitor mefatinib in patients with advanced EGFR-mutant NSCLC. WCLC 2020, P76.28

23 Ramalingam SS et al., Osimertinib as firstline treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018; 36(9): 841-849 24 Schoenfeld AJ et al., Tumor analyses reveal squamous transformation and pff-target alterations as early resistance mechanisms to first-line osimertinib in *EGFR*-mutant lung cancer. Clin Cancer Res 2020; 26(11): 2654-2663
25 Cho BC et al., ORCHARD: A biomarker-directed phase 2 platform study in patients with advanced EGFRm NSCLC progressing on first-line osimertinib. WCLC 2020 P76.27

26 Leonetti A et al., Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2019; 121(9):725-737 27 Rotow J et al., Combination osimertinib plus selpercatinib for EGFR-mutant non-small cell

lung cancer with acquired RET fusions. WCLC 2020, FP14.07 **28 Fang W et al.,** Emergence of EGFR G724S After Progression on Osimertinib Responded to

Afatinib Monotherapy. J Thorac Oncol 2020; 15(3): e36-e37

29 Oztan A et al., Emergence of EGFR G724S mutation in EGFR-mutant lung adenocarcinoma post progression on osimertinib. Lung Cancer 2017: 111: 84-87

30 Zhao H et al., Afatinib as a potential therapeutic option for non-small cell lung cancer patients with EGFR G724S. WCLC 2020, P76.38 31 Ramalingam SS et al., Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41-50

32 Lee CS et al., A comparison of sequential EGFR-TKI therapy versus first-line osimertinib in NSCLC: a multi-center, retrospective study. WCLC 2020, P76.09

インタビュー: Alexander Spira, MD, PhD, US Oncology Research, Virginia Cancer Specialists, Fairfax, Virginia, USA

抗体薬物複合体:可能性が広がりゆく時代が始まる

他の治療法に比べて抗体薬物複合体 (ADC)にはどういったメリットがありますか。

抗体薬物複合体が登場したことでまったく新しい常識が生まれたと思っています。分子標的治療はある特定の遺伝子変異の発現が必須ですし、免疫療法は腫瘍にネオアンチゲンが発現していたの治療にも反応することが前提にもなって治療とも効果がいつまでも続くわけではありませんし、患者さん全員に標的の遺伝子変異があるとは限りません。だからから、これまでとは違う新しい治療法があるにこしたことはないのです。ADCは抗原・その隣にあるリンカー・薬剤という構造をとってい



Alexander Spira, MD, PhD, US Oncology Research, Virginia Cancer Specialists, Fairfax, Virginia, USA

て、通常は化学療法薬と結合しています。ですので、理論上の話になりますが、 トラスツズマブやリツキシマブといった 抗体だけの薬剤よりも強い作用を示す はずなのです。

他のクラスの薬剤に比べてADCに特有の副作用などデメリットはありますか。

ADCの毒性プロファイルは今までのものとは違うと考えておく必要があります。ADCは特異性を非常に高めていて、化学療法薬は腫瘍細胞に取り込まれるのですが、これが細胞外に漏れたり散ったりすると全身の副作用が生じてしまいます。発現頻度の多いのは血球減少症や下痢ですが、抗体やリンカーの種類によっては眼毒性のように限局的な副作用も少なからず起きているので、この点を複数の治験で調べているところです。多くのADCで一部の肺毒性も認められていますが、ADCに共通の副作用と言えます。肺の副作用が起きることはめった

にありませんが、起きれば多大な影響を 及ぼすことになります。

とりわけ期待を持てるADCの新薬で、将来、日常的に使えるようになりそうなものはありますか。

個人的には3種類に注目してい て、2020年度世界肺癌学会でも議題に のぼりました。比較的新しい膜貫通糖タ ンパク質のTrop-2を標的にしていること もあって、抗TROP2抗体薬物複合体の ダトポタマブデルクステカンには驚きを 覚え、これは期待できる思いました。ダト ポタマブデルクステカンは第 I 相TRO-PION-PanTumorO1試験で病勢コントロ ール率が最大で80%と非常に高い抗腫 瘍作用をうかがわせる結果を出し、前治 療歴の多いNSCLC患者に生じた有害事 象も治療可能なものでした[1]。この結 果を受けて、免疫療法とプラチナ製剤べ ースの化学療法を受けたことのあるⅢB 期とIV期のNSCLC患者さんを対象に、 第Ⅲ相TROPION-Lung01試験でドセタ キセルを対照に評価しているところで す。もう一つの抗TROP2抗体薬物複合 体のサシツズマブゴビテカンは、トリプ ルネガティブ乳がんを適応症にして、す でにFDAの承認を受けています。

これ以外にもHER2を標的にするトラ スツズマブデルクステカンが、第Ⅱ相 DESTINY-LungO1試験で、HER2過剰発 現のあるNSCLC患者さんやHER2遺伝 子変異陽性肺がんに抗腫瘍作用を示し ているので[2、3]、両方を適応にして FDAが承認するのを期待しています。あ と、EGFR遺伝子変異を伴う患者さんに 関する第I相試験のデータによる と、HER3を標的にしているADCのパト リツマブデルクステカンが抗腫瘍作用 を示してるのですが[4]、ここで対象に なった患者さんは、今までにEGFR TKIと プラチナ製剤ベースの化学療法をそれ ぞれ1ライン以上受けています。EGFR TKIもプラチナ製剤ベースの化学療法も 失敗に終わった後のパトリツマブデルク ステカン使用を、第 II 相HERTHENA-Lung01試験で評価中です。この3種類 のADCが今後の治療法を大きく変える 存在になるのではないかと、個人的に 考えています。

3年後にADCはどうなっているとお思い になりますか。

先ほど申しました3種類のADCだけでなく、多くの新薬候補も、何か月後かあるいは何年後かにFDAの承認を受けるのではないかと思います。複数のがん腫を適応症にしてさまざまなADCの開発が進んでいるのを見るにつけ、こういった新技術が次々と限界突破していくこと

に興奮を覚えます。腫瘍細胞表面の抗原が正常細胞に過剰発現さえしていなければ、どんな抗原であっても標的になります。乳がん治療の場合、ADCに用開発を可能にしています。白血病とリンパ腫への新規治療薬の評価で第I相試験に関わったばかりなのですが、近い将来FDAの承認が受けられるものと期待しています。白血病やリンパ腫へのADCを開発するときには多くのがん特異的抗原が使えますが、固形がんへのADCの開発にも応用できます。こうしてみると、可能性に限界はないのでは、と思えてきます。

参考文献:

- 1 Spira A et al., Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd; DS-1062), a TROP2 ADC, in patients with advanced NSCLC: updated results of TROPION-PanTumor01 phase 1 study. WCLC 2020. OA03.03
- phase 1 study. WCLC 2020, OA03.03

 2 Nakagawa K et al., Trastuzumab deruxtecan in HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. WCLC 2020. OA04.05
- 3 Smit EF et al., Trastuzumab deruxtecan in HER2mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. WCLC 2020. MA11.03
- 4 Yu HA et al., Efficacy and safety of the novel HER3 directed antibody drug conjugate patritumab deruxtecan (HER3-DXd; US-1402) in *EGFR*-mutated NSCLC. WCLC 2020, OA03.04

小細胞肺がんに関する最新知見

ルルビネクテジンとイリノテカンの 併用療法

小細胞肺がん(SCLC)は転写因子に依存する悪性腫瘍であることがわかっているので、新規治療法はトランス活性化転写因子の阻害薬で構成している[1]。そこで、Rudinらは、主な4種類の転写制御因子の差次的発現ごとにSCLCを4通りのサブタイプに分類した[2]。発がん性転写因子を選択的に阻害し、がん微小環境を調節することで作用するルルビネクテジンは、第Ⅱ相試験成績に基づいて、プラチナ製剤ベースの化学療法の最中やその後に病勢が進行した転移性SCLC患者への治療薬として、FDAより2020年6月に迅速承認を受けた[3]。

前臨床試験での観察でルルビネクテ ジンとイリノテカンの相乗作用が示唆さ れたため、多岐にわたるがん腫の患者 を対象に用量を漸増する治療レジメン を第 I B相・第 Ⅱ 相試験で評価した。初 日にルルビネクテジン2 mg/m²とイリノ テカン75 mg/m²を投与し、8日目は同 じ用量のイリノテカンだけを投与した患 者21人から成るコホートAの成績 を、Ponceらが発表した[4]。なお、この コホートにはG-CSF製剤を予防投与に 用いている。21人のうちの81%は進展 型SCLCで、巨大病変が29%に、CNS転 移が24%に認められた。38%が進行が んの治療で2ラインの治療を受けてお り、71%が前に受けたプラチナ製剤ベー スの化学療法により完全奏効または部 分奏効の判定を受けたものの、19%が プラチナ製剤に抵抗性を示した。

予後不良因子のある患者ほど顕著 な効果が現れる

ルルビネクテジンとイリノテカンの併用療法は顕著な抗腫瘍作用を示し、部分寛解の判定を受けた患者は62%にのぼり、病勢コントロール率は90%になった(表)。PFSの中央値は6.2か月、奏効期間の中央値は6.7か月だった。治療抵抗性がある、化学療法完全休薬期間が短い、サードライン治療を受けるといった、予後不良因子のある患者に特に顕著な効果がみられ(表)、脳転移を認める患者でも同様だった。

表 ルルビネクテジン+イリノテカン併用療法後の転帰					
	全患者(n=21)	化学療法完全休薬	期間	治療ライン	
		90日以上(n=13)	90日未満(n=8)	セカンドライン (n=13)	サードライン (n=8)
奏効率(部分奏効)(%)	62	69	50	77	38
臨床的有用率 (部分奏効+安定が4か月超)(%)	81	92.3	62.5	92.3	62.5
病勢コントロール率 (部分奏効+安定)(%)	90	100	75	100	75
奏効期間の中央値(月数)	6.7以上	7.5以上	3.7以上	6.7以上	3.0以上
無増悪生存期間の中央値(月数)	6.2以上	8.1以上	4.8以上	8.5以上	4.2以上

AEもみられたが一過性で治療可能 なものだった。大半がグレード1か2の AEだったが、グレード3または4の好中 球減少症が61.9%に発現し、G-CSF製剤 を予防投与していたにもかかわらずグ レード3または4の発熱性好中球減少症 が9.5%に発現した。血液関連AEを除く と、下痢(全グレードは33.3%、グレード 3と4は28.6%)のほか疲労(全グレード は66.7%、グレード3と4は28.8%)の発 現率が高くなっている。AEが原因で投 与中止になった患者もおらず治療関連 死もなかったが、52.4%に減量が必要に なった。以上の知見を考慮して、SCLC患 者へのルルビネクテジン+イリノテカン 併用療法の安全性と有効性をさらに評 価する必要があると、著者らは語った。 同試験のSCLCコホートは現時点で47 人まで拡大している。

IMpower133試験:患者が維持期 に到達

第Ⅰ相・第Ⅲ相IMpower133試験では、 アテゾリズマブ+カルボプラチン・エト ポシド(CP/ET)を併用する療法後にア テゾリズマブの維持療法を受けた群の OSとPFSが、プラセボ+CP・ET併用療法 後にプラセボの維持療法を受けた群の それに比べて、統計学的有意に改善した [5]。本学会で報告のあった探索的データ解析結果は、同試験で維持期に達 した患者へのアテゾリズマブの有効性 をプラセボと比較して評価したもので ある[6]。

化学療法を何コース受けているかを問わず、最低でも維持療法を1回受けた患者を解析対象としたが、両群でほぼ同じ割合の患者がこの基準を満たしている(アテゾリズマブ群:n=154、77%、プラセボ群:n=164、81%)。ベースライン時の両群の患者背景はどちらの群でもほぼ共通していた。一般化線形モデルを使用して、維持期に到達する可能性を予測する因子(または予後予測因子)を特定し、リードタイムバイアスにつながる原因を知るため、維持療法の開始時点から多変量COX回帰分析を行って治療がもたらすOSとPFSへの影響も評価している。

維持期に達する可能性の予測因子として特定した3種類は年齢の低さ(OR:0.459)、良好なECOG PS(OR:0.439)、LDH値の低さ(OR:0.589)だっ

た。また、年齢が低いと統計学的有意性 のある薬剤の相乗作用があることも示 された(p=0.004)。死亡リスクはプラセ ボ群に比べてアテゾリズマブ群で41% 低下しており(HR:0.59)、維持療法開始 を起点にしたOSの中央値はアテゾリズ マブ群で12.5か月、プラセボ群で8.4か 月になり、ランダム割り付けを起点にし たOSの中央値の場合、前者は15.7か 月、後者は11.3か月になった。PFSの中 央値についてもOSと同様で、維持療法 開始以降(前者は2.6か月、後者は1.8か 月)でもランダム割り付け以降(前者は 5.5か月、後者は4.5か月)でもアテゾリ ズマブ群に延長効果がみられ、リスク減 少率は36%になった(HR:0.64)。維持 期にアテゾリズマブを単独で投与し続 けたにもかかわらず、どちらの群でもAE に大きな差異は認められていない。著 者らは、アテゾリズマブ+カルボプラチ ン・エトポシド(CP/ET)の導入療法、ア テゾリズマブの維持療法の両方が IMpower133試験ではOSの延長に寄与 したようだと結論の中で述べた。

- 1 Christensen CL et al., Targeting transcriptional addictions in small cell lung cancer with a covalent CDK7 inhibitor. Cancer Cell 2014; 26(6): 909-922
- 2 Rudin CM et al., Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019; 19: 289-297
- 3 Trigo J et al., Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol 2020; 21(5): 645-654 4 Ponce S et al., Efficacy and safety profile of lurbinectedin-irinotecan in patients with relapsed SCLC. WCLC 2020, OA11.04
- 5 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 6 Reck M et al., IMpower133: exploratory analysis of maintenance therapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer. WCLC 2020, OA11.06

免疫療法:併用療法そして発現頻度の多い遺伝子変異に関する最 新データ

KEYNOTE-189試験:46.3か月間の 追跡後に得た最新知見

KEYNOTE-189試験でOSおよびPFSに 著しい延長効果をもたらした治療レジメ ンを、EGFR遺伝子・ALK遺伝子感受性 変異を伴わない、Ⅳ期の非扁平上皮 NSCLCへのファーストラインの標準治 療として行い、評価した[1]。ペムブロリ ズマブ+プラチナ製剤+ペメトレキセド 併用療法を最大で4コースまで行い、そ の後にペムブロリズマブ+ペメトレキセ ド併用療法を最大で31コース受けた群 (n=410)を、プラセボ+プラチナ製剤 +ペメトレキセド併用療法の実施後に プラセボ+ペメトレキセド併用療法を 受けた群(n=206)と比較し評価した。ペ ムブロリズマブ併用療法群はOSとPFS の両方でリスク減少率が約50%となった (HRはOSが0.49、PFSが0.52)。追跡期 間の中央値の46.3か月を過ぎた時点で 得たITT解析集団の有効性・安全性に 関する成績以外に、ペムブロリズマブ併 用療法35コース(2年間)を終えた患者 (n=56)に関する成績をGrayらが発表

プラセボ併用療法群に比べて、ペムブロリズマブ併用療法群のOSとPFSの延長効果が続いている一方、安全性プロファイルが治療可能な内容であることがみられた。ITT解析対象集団のOSの中央値はペムブロリズマブ併用療法

群が22.0か月、プラセボ併用療法群が 10.6か月となったが、3年生存率は前者 でほぼ2倍の伸びをみせた(前者は 31.3%、後者は17.4%、HR:0.60図1)。 PFSの中央値は前者が9.0か月、後者が 4.9か月(HR:0.50)、36か月時点で増 悪が認められなかったのは前者が 11.8%、後者群が1.3%だった。ベースラ イン時のPD-L1の発現量にかかわらず OSおよびPFSに延長効果がみられ、PFS2 (ランダム割り付けから、セカンドライ ン治療中止・サードライン治療開始のど ちらかが必要になるほどの病勢進行あ りと治験担当医師が判断するまで、もし くはもしくは死亡するまでの期間)は 17.0か月と9.0か月になっていた (HR: 0.52)。ORRは前者が48.3%、後 者が19.9%、奏効期間の中央値はそれ ぞれ12.6か月、7.1か月である。

ペムブロリズマブ35コース完遂群の 治療完了時を起点にした2年生存率は 79.6%、奏効率は87.5%で、完全奏効の 判定を受けた患者は10.7%にのぼった。 データカットオフの時点で45人(80.4%)が生存しており、そのうちの28人には 病勢進行がみられなかった。

ペムブロリズマブ+イピリムマブ併 用療法:KEYNOTE-598試験

PD-L1のTPSが50%以上かつ標的遺伝子であるEGFRとALKのどちらにも変異

のない、IV期のNSCLC患者にファースト ライン治療として行ったペムブロリズマ ブーイピリムマブ併用療法を評価した KEYNOTE-598試験からは思わしくな い結果が得られた[3]。 PD-1阻害薬の ニボルマブとCTLA-4阻害薬のイピリム マブを併用する免疫療法が、進行性黒 色腫や腎細胞がんへの標準治療になっ ていることを受けて、同試験でこの併用 療法を評価することになった[4、5]。 PD-1阻害薬の単独療法とPD-1阻害薬 とCTLA-4阻害薬の併用療法をNSCLC 患者へのファーストライン治療として、 適切な検出力に設定した上で比較検討 した試験データは現時点で存在してい ない。同試験では、ペムブロリズマブを 最大で35コース、イピリムマブを最大で 18コース行う被験治療群と、ペムブロリ ズマブにプラセボを併用する対照治療 群にそれぞれ284人を割り付けた。

ペムブロリズマブにイピリムマブを 併用しても、ペムブロリズマブの単独投 与を上回る有効性はみられず、OS(被験 治療群21.4か月、対照治療群21.9か 月、HR:1.08、p=0.74)、PFS(前者は8.2 か月、後者は8.4か月、HR:1.06、p=0.72)、 ORR(両群とも45.4%)、奏効期間(前者 は16.1か月、後者は17.3か月)のどれを とっても両群間に統計学的有意差は認 められなかった。この試験はデータモニ タリング委員会からの勧告を受けて、有 益性がないという理由で中止になった。

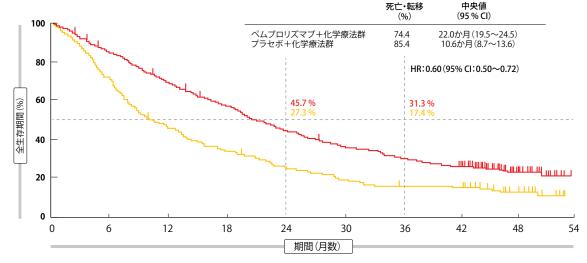


図1:KEYNOTE-189試験ではプラセボ+化学療法群よりもペムブロリズマブ+化学療法群でOSの延長効果が持続

併用療法には有効性に疑問があるだけでなく単独療法を上回る毒性もみられた。結果的に、PD-L1のTPSが50%以上かつEGFRとALKのどちらの遺伝子変異も伴わないNSCLC患者へのファーストライン治療にはペムブロリズマブ単独療法を引き続き標準治療とする、と著者らは総括した。

KRAS、TP53の両遺伝子変異:免疫療法薬の有効性の予測因子

NSCLC患者から検出することが多いのが、KRASおよびTP53の両遺伝子変異である。対象患者が合計で1,129人にのぼる8つのコホート研究にLiらがメタ解析を行い、野生型のEGFR遺伝子やALK遺伝子が発現する非扁平上皮NSCLC患者への、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測における両遺伝子変異の相互関係を調べた[6]。

KRAS遺伝子変異が陽性の患者では TP53変異と高いORR・PFSに相関性が みられたが、KRAS遺伝子が野生型の患 者にこの相関性はみられなかった。対し て、TP53遺伝子変異が陽性の患者では KRAS変異と高いORR・PFSに相関性が みられたものの、TP53遺伝子が野生型 の患者に同様な傾向はみられなかっ た。TP53とKRASの両遺伝子変異は、免 疫療法薬によるPFSの延長効果の予測 因子になったが、遺伝子変異がどちらか 一方だけだとこうはならなかった(図2)。 化学療法を受けた患者の場合、TP53と KRASの両遺伝子変異が陽性でもPFSへ の影響はなかった。両遺伝子変異がある と、遺伝子変異量、PD-L1の発現、重要 性の高い臨床病理学的特性、免疫療法 と関係している一部の遺伝子変異を問 わず、ドセタキセルよりもアテゾリズマブ で高い効果が得られるという予測因子 になることが示された。

免疫チェックポイント阻害薬の効果 予測については、KRASとTP53の両遺伝 子変異に相互関係があると著者らは最 後に強調した。以上を踏まえると、今後、 免疫療法の効果予測を調査する研究者 には、特に目立つ遺伝子変異同士の相 互関係に注目することを勧めたい。

EGFR遺伝子変異陽性NSCLCへの ニボルマブ・イピリムマブ併用療法 は効果なし

EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者に PD-1阻害薬を単独で投与した場合、高 い臨床効果のないことが示されている [7、8]。そのため、EGFR TKIによる標

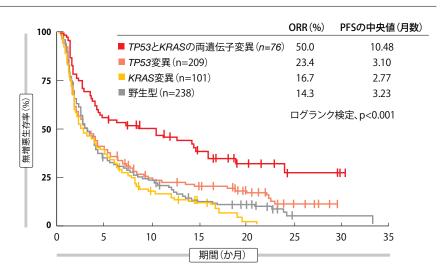


図2:免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療を受けた患者の無増悪生存率と期間: TP53およびKRASの両遺伝子変異陽性群と、TP53遺伝子変異群、KRAS遺伝子変異群、野生型群との比較

準治療と化学療法を1ラインずつ失敗した、EGFR遺伝子変異を伴う進行NSCLC 患者を対象に、Laiらが第 II 相オープンラベルランダム化比較試験で免疫チェックポイント阻害薬の併用療法について調査した[9]。A群(n=15)にはニボルマブを単独投与し、B群(n=16)にはニボルマブとイピリムマブを併用投与して、転移が認められていても治療しているあるいは安定していれば試験に組み入れ、A群の患者は病勢が進行した段階でB群に移行できるようにした。エクソーム解析や血漿を用いたサイトカイン定量解析、それら以外のバイオマーカーも、試験の一環で調査した。

免疫チェックポイント阻害薬の併用 療法に臨床的有用性が認められなかっ たため、同試験を続ける必要性はない との判断に至り、31人目を組み入れた ところで早期中止となった。患者全体の ORRは3.2%になり、併用療法群では1人 が部分奏効との判定を受け、単独療法 では0人だった。各群で6人が安定の判 定を受け(併用群は40.0%、単独群は 37.5%)、PFSは両群でほぼ同じになった (中央値は前者が1.31か月、後者は 1.22か月)。6か月時点でも部分奏効や 安定が継続していている、もしくは部分 奏効が最良総合効果となったため、5人 に臨床的有用性ありと判定した。全患者 からEGFR遺伝子のエクソン19欠失変 異を検出し、1人にはT790M変異が認 められた。なお、PD-L1の発現状態と免 疫チェックポイント阻害薬への反応との 間に相関性はみられていない。単独療 法で病勢が進行したため併用療法に移 行した3人の誰に、統計学的有意な効果 はみられなかった。免疫チェックポイン

ト阻害薬を使用しても安全性の問題は増しておらず、免疫関連AEの発現率もCheckMate 227試験での発現率と変わりなかった[10]。

バイオマーカー解析結果を見ると遺 伝子変異量は全体的に少なく、臨床的 有用性のあった患者でもそうなってい た。遺伝子発現プロファイリング試験 (GEP)のスコアと免疫チェックポイント 阻害薬への反応との間でも同様に、顕 著な相関性は認められていない。ただ、 臨床的有用性ありの判定を受けた患者 の場合、ベースライン時あるいは治療開 始後に"immune-hot"となっており、 骨 髄由来免疫抑制細胞の個数が経時的 に減少する傾向がみられた。頭蓋内病 変への効果がなかったことが転帰不良 になった最大の要因かもしれないと、著 者らは語っている。従って、EGFR遺伝子 変異陽性NSCLC患者に使用する免疫チ ェックポイント阻害薬を選ぶ際には、頭 蓋内病変には十分な効果のないことを 必ず考慮に入れる必要があるだろう。今 回のような併用療法は治療の選択肢に 入るかもしれないが、臨床試験でさらに 調査する必要がある。

ニボルマブとMET阻害薬の併用療法

MET遺伝子のシグナル伝達経路を機能不全にすれば免疫細胞の機能を調節できる可能性があり、そうなれば抗がん免疫応答を抑制できるという根拠に基づいて、MET阻害薬のカプマチニブとPD-1阻害薬のニボルマブの併用療法を臨床試験で評価することにした[11]。マウスモデルではカプマチニブが腫瘍

☆ MET遺伝子の発現量別カプマチニブ+ニボルマブ併用療法後の生存転帰

転帰の項目	MET多量発現群 (n=16)	MET少量発現群 (n=30)			
無増悪生存					
PFSの中央値(月数)	6.2	3.1			
推定のPFS(%)					
6か月後	55.2	42.0			
12か月後	47.3	24.5			
18か月後	28.4	19.6			
24か月後	18.9	14.7			
全生存					
OSの中央値(月数)	28.0	10.2			
推定のOS (%)					
3か月後	93.8	86.7			
6か月後	81.3	72.0			
9か月後	81.3	56.9			
12か月後	73.1	32.5			

細胞自体のMET依存性の高さにかかわらず、免疫療法薬の有効性を高めることが認められている[12]。本学会で発表のあった第Ⅱ相国際多施設共同オープンラベル試験は、野生型のEGFR遺伝子が発現している進行NSCLC患者と同転移性NSCLC患者で、PD-1/PD-L1阻害薬による治療を受けたことがなく、標準治療後に病勢進行した患者を対象にしている[13]。

カプマチニブ400 mgの1日2回投与 に、ニボルマブ3 mg/kgの2週間間隔投 与を併用した。対象患者をMET遺伝子 の発現量に沿って層別化したところ、16 人が多量発現の基準(腫瘍細胞の50% 以上がMET IHC 3+で遺伝子コピー数 [GCN] は問わない、同MET IHC 2+か つGCNが5以上、METex14変異型のい ずれか)を満たし、30人が少量発現の 基準(METex14変異が陰性または不明 かつ次のいずれか1つが該当[腫瘍細 胞の50%以上がMET IHC 2+かつGCN が5未満、腫瘍細胞の50%未満がMET IHC 2+でGCNは問わない、IHC 0または 1+でGCNは問わない])を満たしたこと がわかった。6か月後のPFSの中央値を 主要評価項目として、MET遺伝子の多 量発現群は追跡期間の中央値の22.9 か月後、少量発現群は同30.4か月後の 成績をFelipらが発表した[13]。

初めの報告では、カプマチニブ+ニ ボルマブ併用療法の臨床活性が多量発 現群と少量発現群の双方に認められて いる。ORRは前者が25.0%、後者が16.7%、病勢コントロール率はそれぞれ81.3%と40.0%、奏効期間の中央値は22.89か月と24.99か月だった。両群で腫瘍径が縮小しており、PFSの中央値は6.2か月、後者が3.1か月になり、6か月時点の同率は55.2%と42.0%となった(表)。OSの中央値は28.0か月と10.2か月で、12か月時点で前者の73.1%、後者の32.5%が生存していた。同試験のサンプルサイズが小さかったとはいえ、併用療法を受けた多量発現群の主要評価項目の数値が少量発現群のそれを上回り、95%信頼区間が重複していたと著者らは述べている。

カプマチニブ+ニボルマブ併用療法の安全性プロファイルも治療可能な内容で、グレード3から4の治療関連AEはアミラーゼ値上昇(15.2%)、リパーゼ値上昇(10.9%)が上位を占め、次いで嘔吐(8.7%)、悪心、無力症、末梢性浮腫(各6.5%)となった。同AEにより投与中止になったのは前者が39.1%、後者の19.6%、用量調節もしくは休薬が必要になったのは80.4%と60.9%、AEの発現により他の治療が必要になったのは93.5%と58.7%にのぼった。

抗血管新生薬との併用療法

化学療法薬を使用しない、抗PD-1抗体 薬のシンチリマブと抗血管新生療法に 用いるマルチキナーゼ阻害薬のアンロ チニブの併用療法を、ⅢB期・IV期でド ライバー遺伝子変異のないNSCLCの未 治療患者を対象にした第I相試験で評価 した。一時解析ではPD-L1の発現状態 に関わらずORRに有望な結果がみられ ている[14]。優れた有効性と良好な忍 容性が示された主要評価項目に関する 最終解析結果をHanらが報告した[15]。 全体で患者の72.7%(n=22)が治療に 反応し、病勢コントロール率は100%に 達した。解析の時点では奏効期間の中 央値に達しておらず、PFSの中央値は15 か月で、OSに関するデータは出揃って いなかった。12か月後に生存していた 患者は95.5%で、無増悪生存率は 71.4%だった。

遺伝子変異量、PD-L1の発現状態、組織型を問わず、奏効そして無増悪生存を認め、追跡期間がたつに連れて併用療法を受けている患者に予期せぬ毒性が現れることはなかった。新薬を用いた今回の併用療法は、組織型やPD-L1の発現状態に左右されることなく、幅広いタイプのNSCLC患者に効果をもたらす可能性があると、著者らは強調した。現在、第Ⅱ相ランダム化比較試験で同併用療法をさらに調査しているところである(NCT04124731)。

長期生存者に発症する長期的な有 害事象

Ⅲ期・IV期のNSCLCで、PD-1/PD-L1 阻害薬による免疫療法の開始から1年 超生存した患者に関する後向き研究結 果を、Hsuらが発表した[16]。特定した のは2009年11月から2020年2月まで の間に治療を受けた317人で、このうち の114人(36%)の生存期間が1年を超 えていた。そのおよそ半数は65歳以上 で、喫煙者と禁煙者が占める割合は 80%を超えた。組織型で最も多かったの は腺がんで66%にのぼり、61%のPD-L1 の発現量は不明、21%の同発現量は 50%を上回り、投与回数の中央値は13回 (範囲は1~121回)となった。3分の2 の患者は単独療法を、3分の1の患者は 併用療法を受けていた。

長期生存者の59人(52%)に免疫関連AE(irAE)が発現し、呼吸器系(間質性肺炎)と皮膚系(皮膚炎、そう痒、乾癬)の発現が上位を占め、内分泌系(甲状腺機能低下症、甲状腺炎、下垂体炎、1型糖尿病、疲労)、リウマチ系(炎症性関節炎、乾燥症候群、口内乾燥、ドライアイ、肋軟骨炎)、消化器系(大腸炎、下痢、肝炎、膵炎)のAEが続いた。このうちの39人にはirAEが1つ生じただけだ

ったが、20人には複数のAEが生じ、多臓器でのirAEで特に多く生じたのは皮膚炎を伴う間質性肺炎(n=4)、炎症性関節炎(n=3)、乾燥症候群(n=2)だった。単臓器のirAEが発現するまでの期

間の中央値は22週間、多臓器の場合は 9週間となっている。長期生存者59人の うちの31人(27%)には、治療開始後1 年たってもirAEの治療管理が必要だっ たと著者らは語った。免疫チェックポイ ント阻害薬を治療に用いたNSCLC患者は、AEの長期治療管理が必要になる患者と言えるだろう。

参考文献:

- 1 Gandhi L et al., Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 387(22): 2078-2092 2 Gray JE et al., Pembrolizumab + pemetrexed-platinum for metastatic NSCLC: 4-year followup from KEYNOTE-189. WCLC 2020, PF13.02 3 Boyer M et al., Pembrolizumab plus ipilimumab vs pembrolizumab plus placebo as 1L therapy for metastatic NSCLC of PD-L1 TPS ≥ 50 %: KEYNOTE-598. WCLC 2020, PS01.09 4 Larkin J et al., Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373(1): 23-34 5 Motzer RJ et al., Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018; 378: 1277-1290 6 Li X et al., Interdependence of KRAS and TP53 mutations in predicting ICI efficacy in EGFR/ALKWT non-squamous NSCLC: results from 1,129 patient-level data. WCLC 2020, OA07.06
- **7 Lisberg A et al.,** A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2018; 13(8): 1138-1145
- **8 Gainor J et al.,** EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. Clin Cancer Res 2016; 22(18): 4585-4593
- 9 Lai GGY et al., Randomised phase 2 study of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab combination in EGFR mutant NSCLC. WCLC 2020, OA01.06
- 10 Hellmann MD et al., Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019; 381(21): 2020-2031 11 Papaccio F et al., HGF/MET and the immune system: relevance for cancer immunotherapy. Int J Mol Sci 2018; 19(11): 3595

- 12 Glodde N et al., Reactive neutrophil responses dependent on the receptor tyrosine kinase c-MET limit cancer immunotherapy. Immunity 2017; 47(4): 789-802.e9
- 13 Felip E et al., Efficacy and safety of capmatinib plus nivolumab in pretreated patients with EGFR wild-type non-small cell lung cancer. WCLC 2020, FP76.03
- 14 Han BH et al., Efficacy and safety of sintilimab with anlotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. WCLC 2019, JCSE01.11
- **15 Han B et al.,** Sintilimab in combination with anlotinib as first-line therapy for advanced NSCLC: final analysis of primary endpoints. WCLC 2020, OA07.09
- 16 Hsu M et al., Survivors from anti-PD-(L)1 immunotherapy in NSCLC: clinical features, survival outcomes and long-term toxicities. WCLC 2020, MA07.05

Interview: Luis M. Montuenga, PhD, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Department of Pathology, Anatomy and Physiology, Schools of Medicine and Sciences; University of Navarra, Pamplona, Spain. IdisNa, Pamplona Spain. CIBERONC, Madrid, Spain

肺がん検診:普段の検診や研究室にとっての課題

低線量肺がんCT検診が世界的にいまひ とつ普及しない原因は何だとお思いに なりますか。

低線量CT(LDCT)には効果があり、広く 利用するべきだという考えに異を唱える 人はいないでしょう。どの国でも費用と 認識不足の2つがLDCTの実施の足か せになっていると思います。LDCTの費 用対効果については多くの文献で示さ れていますし、費用対効果の高さに軍配 を上げる文献もあります。肺がん検診に 利用していますが、その際に(冠動脈石 灰化スコアに基づいて)心疾患や肺気 腫といった他の疾患も同時に発見する ことができます。低線量肺がんCT検診 が長年にわたって物議を醸していること が、おそらく認識不足につながっている のだと思います。物議を醸したというと ころがまだ引っかかっているのでしょう が、全米肺がん検診試験(NLST)や他の 診断基準に該当する患者さんへの検診 にLDCTを利用することの有用性が、最 近のエビデンスではっきりと示されてい ます[1~3]。肺がんに悪いイメージが



Luis M. Montuenga, PhD, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA); Department of Pathology, Anatomy and Physiology, Schools of Medicine and Sciences; University of Navarra, Pamplona, Spain. IdisNa, Pamplona Spain. CIBERONC, Madrid, Spain

あることも、LDCTの利用がいまひとつ 広まらない理由なのかもしれません。

新規バイオマーカーが肺がん検診の精 度をどう向上させられるのでしょう。 まず、バイオマーカーを2つのコンセプトで分けないといけません。一つは、肺がんの診断後に患者さんの転帰を予測するのに利用できるバイオマーカーです。世界肺癌学会(IASLC)のstaging committee(病期分類に関わる委員会)には、予後予測に利用できるバイオマーカーを特定して、TNM分類の有効性を改善することを専門にしている分科会があります。私が所属する研究室でも、早期肺がんを予測できるバイオマーカーの特定に取り組んでいます。

もう一つは、低線量肺がんCT検診に役立てられるバイオマーカーです。まず、スクリーニングプログラムに参加してもらいたい高リスク患者を見つけやすくなる可能性があります。すでに使われているリスクモデルの精度が、このバイオマーカーで高められるかもしれません。遺伝子バイオマーカーや、環境暴露や喫煙習慣を基にしたバイオマーカー以外に、ctDNAもあります。また、肺がん検診に役立てられるバイオマーカーには、良性と悪性の鑑別が困難な肺結節の判断に利用できる面もあります。明らかに良

性の肺結節も、間違いなく悪性ですぐに 治療が必要な結節もLDCTは検出しま すが、症例のおよそ70%では、肺結節の 悪性リスクをはっきりと判定できませ ん。このような場合、バイオマーカーによ ってリスク層別化のレベルが向上する ので、結果的にPET検査や生検など 不必要な検査をしなくてすむようになり ます。

肺がんの早期発見という点ではどのバイオマーカーを有望視していますか。

数が多いので絞るのが難しいですね。 バイオマーカーを発見したという文献 は本当にたくさんありまして、自己抗体、 血中タンパク質のプロファイル、補体分 解産物、マイクロRNA、血中遊離メチル 化DNA、気道や鼻腔で採取した検体の RNAの特徴といった候補に期待してい ます[4]。あと、呼気バイオマーカー、メ タボロミクス、喀痰細胞診、遺伝的素因、 次世代シーケンシングによる血液腫瘍 循環DNAの検出といった新規のバイオ マーカーや新技術もあります。

ただ、どれも臨床的有用性を検証す る必要があるのですが、この検証が-番の問題になっています。新規バイオマ ーカーが検証の段階までこぎつければ、 その後に期待できますが、肺がん検診 に活用できそうなもので、この段階に至 ったものはまだありません。いくつかの バイオマーカーに臨床試験である種の 検証をしておりまして、検診を受けた患 者コホートから採取した検体を用いる 対照試験などがその一例です。ですが、 バイオマーカーが高リスク患者さんや 肺がん検診でリスクの程度を特定でき なかった患者さんの治療管理に役立っ たり、治療管理を改善させたりすること が確認できるように臨床試験をデザイ ンするのが筋だと思います。そうは言っ ても生体試料を採取しているスクリーニ ングプログラム自体が少ないので、この 問題が簡単に解決するとは思えません し、すべてのスクリーニングプログラムが協力しあうことや、手順の標準化、試験デザインの改善も必要です。こういった一連の工程を経ることでどのバイオマーカーが有望なのかがわかります。現時点では幅広い領域に利用できるバイオマーカーが市場に出回っていますが、肺がん検診に利活用することで標準治療の効果を上げられるものを発見するのが最重要課題だと思います。

参考文献:

- 1 Aberle DR et al., Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365(5): 395-409
- 2 Henschke Cl et al., CT screening for lung cancer: significance of diagnoses in its baseline cycle. Clin lmaging 206; 30(1): 11-15
 3 Yousaf-Khan U et al., Final screening round of the
- 3 Yousaf-Khan U et al., Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: The effect of a 2.5-year screening interval. Thorax 2017; 72(1): 48-56
- 4 Seijo LM et al., Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises and challenges. J Thorac Oncol 2019; 14(3): 343-357

再発悪性中皮腫患者への新しい治療選択肢・ニボルマブ

再発悪性中皮腫患者のOSの改善効果を示し た第Ⅲ相ランダム化比較試験は最近まで存 在していなかった[1、2]。第 || 相試験の3試験 でニボルマブ単独療法のPD-1阻害作用が認 められたことで、ニボルマブが日本で承認を 受けた[3~5]。CONFIRM試験は、再発中皮 腫患者を対象にPD-1阻害薬の有効性と安全 性を調べた初の第Ⅲ相プラセボ対照ランダ ム化比較試験である。標準治療の化学療法を 複数回受けた患者を、1サイクルを14日とし て1日目にニボルマブ240 mgを投与する群 (n=221) かプラセボ群 (n=111) のどちらか にランダムに割り付けた。両群とも患者の約 60%がサードライン治療まで受けており、腫 瘍細胞中のPD-L1陽性率が1%以上の判定を 受けた患者はニボルマブ群では37%、プラセ ボ群では29%になった。OSおよび治験担当 医師が判定するPFSを主要評価項目に し、Fennellらが暫定的な成績を報告した[6]。

OSの差はほぼ3か月

この試験は主要評価項目を満たす結果となった。ニボルマブ群では死亡リスクの減少率が28%になり、OSの中央値はこの群が9.2か月、プラセボ群が6.6か月(HR:0.72、p=0.018)、

12か月時点で生存していた患者の割合は前者で39.5%、後者で26.9%、PFSの中央値は3.0か月と1.8か月(HR:0.61、p<0.001)、12か月時点のPFSは14.5%と4.9%になった。TPS別のサブグループ解析からは、これがOSの予測因子にならないことが示された。ニボルマブが上皮型中皮腫患者のOSを統計学的有意に延長させたのに対して(前者は9.4か月、後者は6.6か月、HR:0.71、p=0.021)、それ以外の組織型の患者はどちらの群でも同じような転帰になっていため(5.9か月と6.7か月、HR:0.79、p=0.572)、組織型とOSとの間の相関性が見て取れた。

良好な安全性プロファイル

治療期間の中央値はニボルマブ群が84日、プラセボ群が43日に、グレード3以上のAEの発現率はそれぞれ45%と42%、グレード3以上の重篤なAEは36%と39%になり、重篤なAEにより各群で3.6%と5.3%の患者が死亡した。同試験の成績からは、再発中皮腫患者へのニボルマブ療法の安全性および有効性の高さが認められた。以上の事を踏まえて、同患者にはPD-1阻害薬を新しい治療の選択肢として検討すべきだと著者らは強調した。

- 1 Popat S et al., A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pretreated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann Oncol 2020; 31(12): 1734-1745
- 2 Krug LM et al., Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16(4): 447-456
- 3 Scherpereel A et al., Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019: 20(2): 239-253
- 4 Quispel-Janssen J et al., Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2018; 13(10): 1569-1576
- **5 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
- 6 Fennell D et al., Nivolumab versus placebo in relapsed malignant mesothelioma: preliminary results from the CONFIRM phase 3 trial. WCLC 2020, PS01.11

J-AXEL試験: 前治療歴のあるNSCLC患者にnab-パクリタキセルがドセタキセルに匹敵する効果を示す

界面活性剤やアルコールを含有しない、アル ブミン結合型のパクリタキセルのナノ粒子製 剤であるnab-パクリタキセルについては多 岐にわたるメリットが報告されている[1~3]。 第Ⅱ相試験では、前治療歴のある進行 NSCLC患者のORRが32%、PFSの中央値が5 か月になるといった、良好な成績がみられて いる[4]。そこで、中村らが報告した第Ⅲ相試 験では、細胞傷害性化学療法の治療歴があ るNSCLCのⅢB期・Ⅳ期患者と再発患者を対 象に、3週間おきに1日目、8日目、15日目に nab-パクリタキセル100 mg/m²を投与する 群を、3週間おきに1日目にドセタキセル 60 mg/m²を投与する群と比較した[5]。ドセ タキセルに対するnab-パクリタキセルのOS の非劣性を証明することが、この試験の目的 である。それぞれ約250人が各群に割り付け られた。

有意な延長効果をPFSおよびOSに 認める

ITT解析対象集団でOSのハザード比の上限 1.25を下回ったことから、nab-パクリタキセ ルの非劣性が証明された(HR: 0.85、95.2% CI:0.68~1.070)。OSの中央値はnab-パクリ タキセル群が16.2か月、ドセタキセル群が 13.6か月となった。治験実施計画書に規定し たとおり、OSの点でnab-パクリタキセルの非 劣性が証明されれば、次はドセタキセルに対 する優越性を検証することになっていた が、PFSとORRとはいえ生存関連の数値に統 計学的有意な改善は見られなかった。PFSの 中央値はnab-パクリタキセル群が4.2か月、ド セタキセル群が3.4か月となっている (HR:0.76、p=0.0042)。両群(n=459)で 29.9%と15.4%の患者がそれぞれの治療に反 応した(p=0.0002、図)。扁平上皮NSCLC患者 (n=94)の場合はそれぞれ30.4%と10.4%が

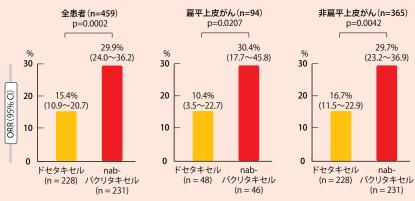


図:ITT解析対象集団におけるnab-パクリタキセル群およびドセタキセル群の組織型別奏効率

反応し (p=0.0207)、非扁平上皮NSCLC患者 (n=365) の場合は29.7%と16.7%の患者が反応した (p=0.0042)。年齢、性別、ECOGパフォーマンスステータス、組織型、喫煙状態、病期、EGFR遺伝子変異、前治療歴のいずれのサブグループでもnab-パクリタキセルにPFS、OS双方の延長効果がみられた。

ドセタキセル群には血液学的毒性 が、nab-パクリタキセル群には神経 学的毒性が発現

有害事象に関してはドセタキセル群で白血球減少症と好中球減少症の発現率がnab-パクリタキセル群よりも統計学的有意に高くなり(どちらもp<0.0001)、発熱性好中球減少症の発現率も同様に大幅に高くなっていた(前者は22.1%、後者は2.0%)。対して、末梢感覚神経障害はnab-パクリタキセル群での発現が多くなっている(nab-パクリタキセル群55.5%、ドセタキセル群20.1%、p<0.0001)。nab-パクリタキセルを、前治療歴のある進

行NSCLC患者への標準治療の選択肢にする ことを一考していただきたい、と著者らが締めくくった。

- 1 Desai N et al., Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. Clin Cancer Res 2006; 12(4): 1317-1324
- 2 Sasaki Y et al., Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. Cancer Sci 2014; 105(7): 812-817
- 3 Gradishar WJ et al., Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(22): 3611-3619
- 4 Sakata S et al., Phase II trial of weekly nabpaclitaxel for previously treated advanced nonsmall cell lung cancer: Kumamoto thoracic oncology study group (KTOSG) trial 1301. Lung Cancer 2016; 99: 41-45
- 5 Nakamura A et al., Phase III study comparing nab-paclitaxel with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer_J-AXEL. WCLC 2020, OA03.05





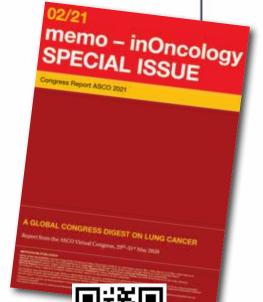
Luis M. Montuenga医師が、低線量肺がん CT検診が世界的に広がらない理由のほか、 肺がんの早期発見の一助として期待できる 新規バイオマーカーや新技術について語り ます。また、リキッドバイオプシーによるがん 種横断的全ゲノム解析の利点と欠点につい ても語ります。



Alex Spira医師が抗体薬物複合体のメリットとデメリットや将来性、がん微小環境における炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのバランス、進行NSCLCや転移性NSCLCの動物モデルにみられた炎症性サイトカインをターゲットにした治療法の、前臨床レベルのエビデンスを中心に語ります。



Ming Tsao医師が肺がんに関するWHO分類シリーズ第5版に新たに加わった章や組織型、グレードの判定基準だけでなく、新規化合物の評価やバイオマーカーの検証にオルガノイドを利用すること、そしてmiRNAを用いる肺がんの早期発見について説明します。



Forthcoming Special Issue

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

ASCO 2021

年次総会

2021年6月4日~8日