Springer Medizin

© Springer-Verlag 2021

www.memoinoncology.com

04/21

memo – inOncology 特別号

Congress Report WCLC 2021 · ESMO 2021

肺がんに関する国際会議・大会のダイジェスト

世界肺癌学会（開催日：2021年9月8～14日）および欧州臨床腫瘍学会（開催日：同16日～21日）の両バーチャル会議からの報告

著作権者/免責事項

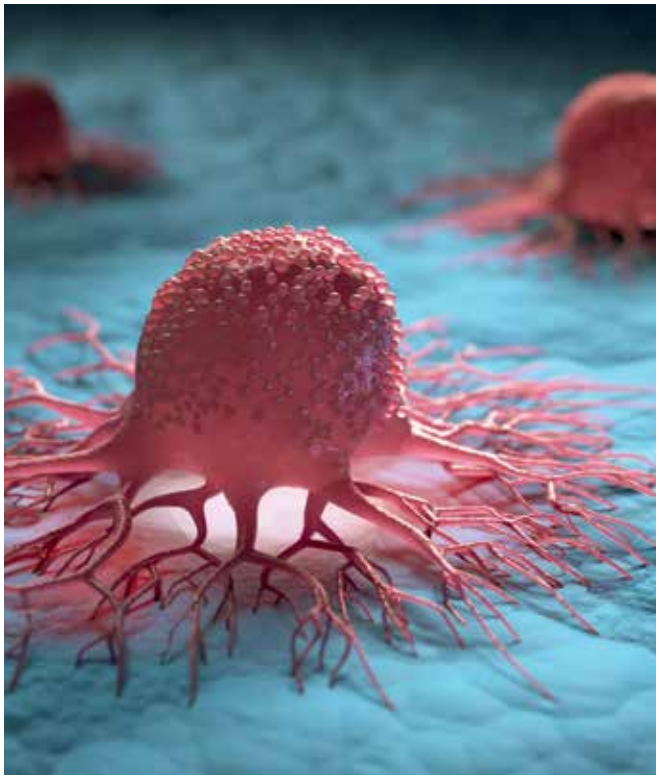
メディア所有者および出版元：Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, **電話番号：**+43(0)1/330 24 15-0, **ファックス：**+43(0)1/330 24 26,
インターネット：www.springernature.com, www.SpringerMedizin.at.**著作権：**© 2021 Springer-Verlag GmbH Austria.Springer MedizinはSpringer Natureグループです。
マネージング・ディレクター：Joachim Krieger, 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.
出版編集/編集支援：Anna Fenzl, PhD.**レイアウト：**Katharina Bruckner.**製作地：**ウィーン**出版地：**フルダ**印刷：**Druckerei Rindt GmbH & Co KG（ドイツ、フルダ市）
「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 I期からIII期の肺がんへの治療法と新たな知見の増加
7 多岐にわたる遺伝子変異をターゲットにする新規治療薬や既存の治療薬
13 免疫チェックポイント阻害療法：効果の増大および耐性の克服
17 小細胞肺がん：有効性と忍容性改善への道のり
19 悪性胸膜中皮腫：全治療ラインで行う免疫チェックポイント阻害薬をベースにした治療法
21 インタビュー：徐々に進展する中皮腫および胸腺腫の治療管理法
21 ATALANTE-1試験：がん免疫療法が不成功に終わった後の抗がんワクチン使用
22 DUBLIN-3試験:二次治療や三次治療での選択的免疫調節微小管結合薬であるプリナブリンの使用



© peterschreiber.media / stock.adobe.com

編集委員：

Alex A. Adjei（MD, PhD）Mayo Clinic, Department of Oncology, Rochester, MN（米国）
Maria Rosario Garcia Campelo（MD）Lung Cancer and Thoracic Tumors, University Hospital Quirón A Coruña, La Coruña（スペイン）
Federico Cappuzzo（MD）Medical Oncology Department, Ospedale Civile di Livorno, Livorno（イタリア）
Michael Duruisseaux（MD, PhD）Hôpital Louis Pradel, Lyon（フランス）
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, KH Nord, Vienna（オーストリア）
Maarten Lambrecht（MD, PhD）Department of Oncology, University of Leuven, Leuven（ベルギー）
Herbert H F Loong(MD) The Chinese University of Hong Kong, Department of Clinical Oncology, Hong Kong（中国）
Stephen Liu（MD）SOM Medicine Academic Department, Washington DC（米国）
Massimo Di Maio（MD）National Institute of Tumor Research and Therapy, Foundation G. Pascale, Napoli（イタリア）
Filippo de Marinis（MD, PhD）Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan（イタリア）
Barbara Melosky（MD, FRCPC）University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver（カナダ）
Luis Montuenga（PhD）Centro de Incestigación Médica Aplicada (CIMA), University of Navarra, Pamplona（スペイン）
Nir Peled（MD, PhD）Pulmonologist & Medical Oncologist, Thoracic Cancer Unit, Petach Tiqwa（イスラエル）
Robert Pirker（MD）Medical University of Vienna, Vienna（オーストリア）
Martin Reck（MD）Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf（ドイツ）
Matthias Scheffler（MD）Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne（ドイツ）
Riyaz Shah（PhD, FRCP）Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone（英国）
Yu Shyr（PhD）Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN（米国）
Ross Soo（MB BS, PhD, RACP）National University Cancer Institute, Singapore（シンガポール）
Alexander Spira（MD）US Oncology Research, Virginia Cancer Specialists, Fairfax（米国）
坪井正博（MD, PhD）国立がんセンター東病院 呼吸器外科科長（日本）
William N. William（MD）BP Hospital, Sao Paulo（ブラジル）
Yi-Long Wu（MD, FACS）Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou（中国）

本号の講師：
Alex A. Adjei, MD, PhD; Oliver Gautschi, MD; Maximilian Hochmair, MD

Boehringer Ingelheim　BeiGene

本レポートは、Boehringer Ingelheim社とBeiGene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

今年の9月8日から14日には世界肺癌学会が、同じく9月16日から21日にはESMO総会が開催の運びとなり、権威ある両会で、肺がん領域の前臨床試験および臨床試験で得た貴重な知見が新たにもたらされました。ピボタル試験の最新成績そして新規治療法の優れた成績が大勢の参加者に向けて報告されたのですが、今回、ESMO総会だけでも143か国から22,700人以上の方が参加しています。

WCLCそしてESMOで発表のあった、肺がん患者さんの治療管理法に関する重要な知見の要旨を本号でご紹介します。ドラッガブルな標的分子の中でもEGFRファミリーやHER2ファミリーに属するものは、肺がんの発生に大きく関わっていますが、ポジオチニブやモボセルチニブ、アミバンタマブやトラスツズマブデルクステカンなどを調査した試験が多く行われたところに、これらの標的分子への関与の大きさが表れています。c-METやTROP2を標的にした抗体薬物複合体として、テリソツズマブベドチンとダトポタマブデルクステカンがそれぞれ開発されています。また、エルロチニブやアファチニブといった従来からのEGFR阻害薬の理想的な使用についてのデータも新たに得られています。

免疫チェックポイント阻害薬が、今なおがん治療の柱であることを忘れてはなりません。どの治療ラインでもその有効性と安全性が実証されていて、非小細胞肺がんだけでなく、小細胞肺がんや中皮腫など他のがんの治療にも用いられています。ニボルマブとイピリムマブの併用投与が、切除不能な悪性胸膜中皮腫の治療に新たな可能性を示しました。Ⅲ期のNSCLCに関しては、PACIFIC試験が切除不能な腫瘍に対して化学療法を行った後の新しい標準治療を見いだしています。デュルバルマブを用いた地固め療法が延命効果をもたらすことが実臨床で示され、他の治療薬との併用療法やこれ以外の免疫チェックポイント阻害薬も実臨床で評価を受けているところです。脳転移のある患者さんに免疫チェックポイント阻害薬が奏効しただけでなく、新たな転移を予防できる可能性も浮上しています。

この10年間、NSCLCに対する抗がんワクチンの効果は芳しくない状態が続いています。そのような中、免疫チェックポイント阻害薬による治療に失敗した後に、これまでとは違うタイプの抗がんワクチンOSE-2101のリスク・ベネフィット比が良好だったという、今後に期待できる結果が初めて出たことは特筆すべきです。数多くの研究者、医師、そして患者の皆様の惜しみない協力のおかげで、早期から進行期に至るまでどのステージの症例にも最大限の効果をもたらすというという目標を達成できるように、肺がん治療薬の幅が広がってきています。

© 著者所有

Alex A. Adjei, MD, PhD
米国・ロチェスター
メイヨークリニック腫瘍内科・薬理学科教授
2021年度ESMO特別功労賞受賞者

I期からⅢ期の肺がんへの治療法と新たな知見の増加

ステージI期からⅢ期の非小細胞肺がん（NSCLC）は治癒を目指して治療しても60%近くの患者が再発するため、アンメットニーズの高さがいまだ特徴になっている[1]。IMpower010試験は、完全切除とプラチナ製剤ベースの化学療法の実施後に行った免疫アジュバント療法が、無病生存期間（DFS）に延長効果をもたらした初の第Ⅲ相試験である。DFSに関する中間解析の結果によると、PD-L1が陽性（TCの1%以上に陽性反応あり）のⅡ期からⅢA期の患者集団と、ランダム割り付けしたⅡ期からⅢA期の全患者集団では、ベストサポーティブケア（BSC）に比べてアテゾリズマブ1,200 mgを3週間おきに投与した群にDFSの延長効果がみられた（HRはPD-L1陽性群が0.66、ランダム割り付けした全群が0.79）[2]。ITT解析対象集団（ランダム割り付けしたIB期～ⅢA期の全患者）の場合、DFSが統計学的有意性のある境界を越えることはなかった。

DFSを中間解析した時点で認められた再発部位と再発がんの治療について、FelipらがESMO 2021で報告した[3]。なお、ランダム割り付けしたⅡ期からⅢA期の全患者集団のDFSをPD-L1の発現率ごとに調べているが、アテゾリズマブを投与されたTC50%以上の患者群でリスク減少率が最大（HR：0.43）になっていたのに対して、TC1～49%の患者群に統計学的有意な減少（HR：0.87）はみられなかった。

IMpower010試験で一貫したベネフィットを認める

全集団を通じて同じような再発のパターンがみられた。Ⅱ期からⅢA期のPD-L1陽性集団では、局所・領域再発のみが両治療群に多く認められたのに対して（アテゾリズマブ群では47.9%、BSC群では41.2%）、遠隔転移再発のみというのはあまり認められなかった（同38.4%、同39.2%）。一方、ランダム割り

© Springer-Verlag

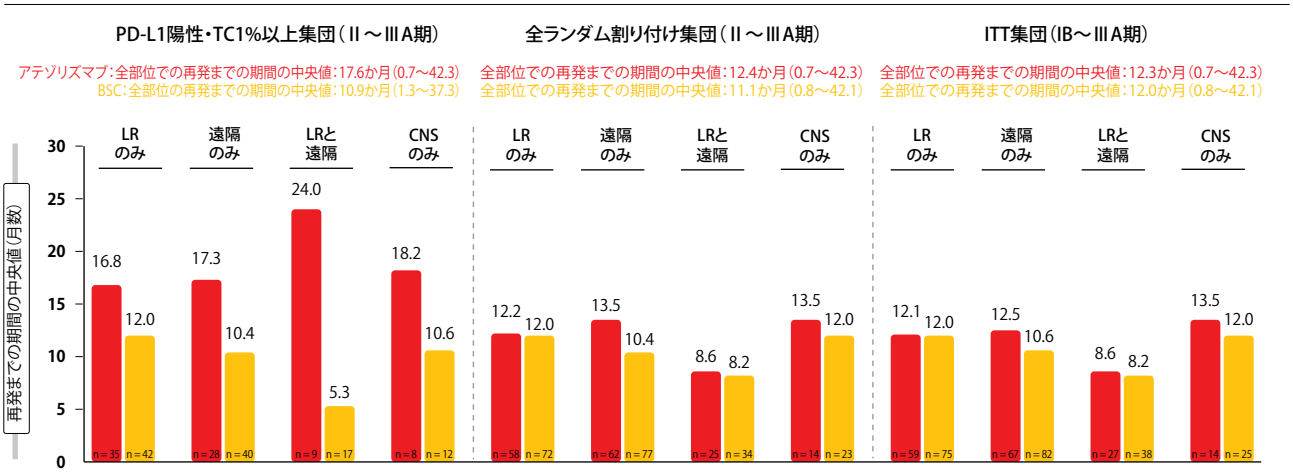


図1：IMpower010試験で対象になったPD-L1陽性でTCが1%以上のⅡ期からⅢA期の患者集団、ランダム割り付けしたⅡ期からⅢA期の全患者集団、IB期からⅢA期のITT解析対象集団のランダム割り付けから再発までの期間 LR：局所・領域、CNS：中枢神経系

付けしたⅡ期からⅢA期の全患者集団とIB期からⅢA期のITT解析対象集団の場合、どちらの治療を受けているかにかかわらず、局所・領域再発よりも遠隔転移再発が若干多くなっていた。中枢神経系での再発だけがみられたのは、全集団を通じてアテゾリズマブ群が9.0%、BSC群が12.3%だった。Ⅱ期からⅢA期のPD-L1陽性集団では、どの再発部位でもアテゾリズマブ群でランダム割り付けから再発までの期間が延長していたが、ランダム割り付けしたⅡ期からⅢA期の全患者集団そしてIB期からⅢA期のITT解析対象集団の場合、両治療群の間であまり差はなかった（**図1**）。

再発後の治療については、3集団のアテゾリズマブ群に比べてBSC群で免疫療法の実施率が高くなったことが中間解析結果から判明したが、化学療法や分子標的薬といった他の治療法に差異はみられなかった。また、手術と放射線治療でも同様の傾向がみられた。追跡期間をより長くとることが必要で、そうすれば再発部位や治療法の間で差が明らかになるだろうと、著者らは締めくくった。

手術の術式など再発前に受けていた治療法およびDFSへのその影響について、同試験の一環で行う探索的データ解析で評価している[4]。ランダム割り付けしたITT解析対象集団（n＝1,005）の場合、大半の患者が肺葉切除術（78.1%）やリンパ節郭清術（80.7%）を受けており、大部分の患者がアジュバント化学療法を4コース受けていた。手術後からアテゾリズマブの初回投与またはBSCの1回目までの期間の中央値はほぼ同じだった（アテゾリズマブは5.2か月、BSCは5.1か月）。Ⅱ期からⅢA期のTC1%以上のPD-L1陽性患者集団とランダム割り付けしたⅡ期からⅢA期の全患者集団の場合、ほぼすべてのステージ、リンパ節に再発した患者、ほぼすべての術式と化学療法レジメンで、BSC群よりもアジュバント療法のアテゾリズマブ群でDFSが延長したことがフォレストプロットから見て取れた。

NADIM試験：ニボルマブを用いたネオアジュバント化学療法

第Ⅱ相単群NADIM試験では、ⅢA期N2またはT4 N0またはN1の切除可能な腫瘍のある患者を対象に、パクリタキセルおよびカルボプラチンのネオアジュバント化学療法3コースにニボルマブ360 mgの3週間間隔投与を加えた療法を評価している。3コース目の最終日（21日目）から3、4週間後に手術を行い、アジュバント療法にはニボルマブを単独で1年間投与した。主要評価項目である24か月後の無増悪生存率（PFS）は一時解析によると77.1%となり、プラチナ製剤ベースの化学療法にニボルマブをネオアジュバント療法として追加する妥当性を示した[5]。

WCLC 2021では、ITT解析対象集団（n＝46）および治験実施計画書に適合した対象集団（PPS：n＝37）の3年全生存率（OS）に関する解析報告があった[6]。なお、PPSにはアジュバント化学療法を受けた患者群が含まれている。同試験では3年生存率がITT解析集団で81.9%、PPSで91.0%と、生存に関して期待できる成績が示された。この数十年間、およそ30%にとどまっていた3年生存率をはるかに上回る結果がみられ、42か月目の生存率はITT解析対象集団が78.9%、PPSが87.3%、PFSはそれぞれ69.6%と81.1%にのぼった。

奏効状態に関係するパラメーターの予測因子として役立つかを明確にするため、探索的データ解析を行った。CT所見に基づいた臨床的奏効では生存転帰の予測ができなかったのに対して、病理学的完全奏効と血中循環腫瘍DNAクリアランス（ネオアジュバント療法後のctDNAの検出不能）は長期生存の予測に非常に役立っていた。

ネオアジュバント化学療法にニボルマブを追加しても安全性プロファイルに悪影響を及ぼすことはなく、アジュバント化学療法とネオアジュバント化学療法のどちらでも、実施期間中に現れた治療関連有害事象（TRAE）は大半がグレード1もしくは2で、命に関わるものは発現しなかった。

PACIFICリアルワールド観察研究

切除不能なⅢ期のNSCLC患者で、同時化学放射線療法（CRT）を受けた後に病勢進行した患者にはデュルバルマブによる地固め療法が標準治療になりうることが、PACIFIC試験の第Ⅲ相試験で定まった。同試験ではOS、PFSへの延長効果が安定して長期間続き、5年間の追跡調査後でも3分の1の患者に増悪がみられなかった[7]。現在、複数の国で行われているPACIFIC-Rリアルワールド観察研究で、PACIFIC試験のレジメンの有効性を実臨床下で調査している。ESMO 2021で発表のあった解析の対象者は切除不能なⅢ期のNSCLC患者の合計1,399人で、PD-L1の発現状況を問わず、11か国の医療機関290施設で早期アクセスプログラムに組み入れられた患者である[8]。

治療期間の中央値の約11か月後に確認したデュルバルマブ群のPFSについては、リアルワールド観察研究で認められた中央値がPACIFIC試験のそれを上回った（観察研究では21.7か

© Springer-Verlag

表
COAST試験：デュルバルマブ単独療法と比較したデュルバルマブ＋オレクルマブまたはモナリズマブとの併用療法の抗腫瘍作用

評価項目	デュルバルマブ＋オレクルマブ	デュルバルマブ＋モナリズマブ	デュルバルマブ単独
確定ORR、n（%）	18（30.0）	22（35.5）	12（17.9）
確定＋未確定のORR、n（%）	23（38.3）	23（37.1）	17（25.4）
RECISTに沿った奏効率、n(%)			
完全奏効	1（1.7）	3（4.8）	2（3.0）
部分奏効	22（36.7）	20（32.3）	15（22.4）
安定	25（41.7）	27（43.5）	27（40.3）
進行	7（11.7）	7（11.3）	15（22.4）
評価不能	5（8.3）	5（6.5）	8（11.9）
16週時点の病勢コントロール率、n（%）	49（81.7）	48（77.4）	39（58.2）
奏効期間の中央値（月数）	12.9	未達	未達
無増悪生存期間（月数）	未達 ハザード比 0.44	15.1 ハザード比 0.65	6.3
10か月時点の無増悪生存率（%）	64.8	72.7	39.2

月、PACIFIC試験では16.9か月）。リアルワールド観察研究のデータ収集が適切にできなかったことで、比較に支障を来したと著者らは指摘している。RECISTの用い方が国によって異なったり、病勢進行の評価が新型コロナウイルス感染症の影響できちんと行えなかった可能性があったりする点などが、その理由である。こういった問題があったにも関わらず、解析対象になったサブグループにCRTを行った後のデュルバルマブ投与の効果については、PACIFIC試験で得たデータとほぼ一致していた[9]。リアルワールド観察研究でのデュルバルマブを用いた地固め療法に関しては、ⅢA期のPFSの方がⅢB期・ⅢC期のPFSよりも長くなっており（ⅢA期群は23.7か月、ⅢB期・ⅢC期群は19.2か月）、PD-L1陽性群と同陰性群（22.4か月、16.3か月）、同時化学放射線療法群と逐次化学放射線療法群（23.7か月、19.4か月）、非扁平上皮がん群と扁平上皮がん群（25.3か月、14.7か月）では、それぞれ前者のPFSが長くなっていた。

休薬（5.2%）および投与中止（9.5%）の場合、原因になったAEは間質性肺炎（間質性肺疾患）が最も多く、患者の18%に間質性肺炎が発症したが軽度または中等度が大半を占め、71.3%にステロイド剤の投与が必要になった。AEによる投与中止率（16.7%）および病勢進行による投与中止率（26.9%）はPACIFIC試験での率（15.4%と31.3%）と一致していた[7]。CRT後に約11か月間行ったデュルバルマブによる地固め療法がおおむね有効だったことが、大規模リアルワールド観察研究のコホートから証明された。

デュルバルマブと新薬の併用療法

患者転帰をさらに改善させることを目的に、デュルバルマブとそれ以外の免疫調節薬を併用する地固め療法の有効性をPACIFIC試験と同じ設定で調査している。第Ⅱ相国際共同オープンラベルランダム化比較COAST試験では、デュルバルマブ単独療法と、デュルバルマブと抗CD73抗体のオレクルマブまたは抗NKG2A抗体のモナリズマブとの併用療法を比較検討した。放射線治療の実施が、抗腫瘍免疫応答を抑制するCD73とNKG2Aのリガンドである HLA-Eの発現を招く[10～12]。免疫チェックポイント阻害薬を併用するかどうかは問わず、放射線治療に抗CD73抗体と抗NKG2A抗体を併用すると抗腫瘍作用が増強することが前臨床モデルで示されている[10、11]。

9か国の82施設で3群を対象に行うCOAST試験では、デュルバルマブ1,500 mgとオレクルマブ3,000 mgの4週間間隔併用投与群（n＝60）を、デュルバルマブ1,500 mgの4週間間隔投与とモナリズマブ750 mgの隔週併用投与群（n＝62）およびデュルバルマブ1,500 mgの4週間間隔単独投与群（n＝67）と比較した。主要評価項目は奏効率（ORR）とした。ESMO 2021で発表した中間解析のデータによると、オレクルマブもモナリズマブもデュルバルマブと併用することで臨床的有用性が高まっていた[13]。どちらの併用投与群でもデュルバルマブ単独投与群に比べてORRの数値が上昇しており、PFSに統計学的有意性のある延長効果がみられた（**表**）。両薬剤の併用投与がPFSの延長をもたらしたことは複数のサブグループで認められている。

安全性プロファイルはすべての群で同様で、間質性肺炎といった特に注目すべきAEの発現率も変わりはなく、どちらの併用投与群でも安全性の問題は新たに浮上していない。COAST試験は第Ⅱ相ランダム化比較試験としては、PACIFIC試験と同様の設定で、免疫調節薬の新薬の併用により転帰改善のエビデンスが初めて認められた試験である。今回得たデータが、治験で両剤の併用投与をより詳しく評価する際の裏付けになるだろう。

GEMSTONE-301試験：スゲマリマブ

PACIFIC試験と同様に地固め療法を調査したもう一つの試験が、第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験のGEMSTONE-301試験である。切除不能なⅢ期のNSCLCの中国人患者で、同時化学放射線療法後もしくは逐次化学放射線療法後に進行しなかった患者を対象に、最長で24か月間にわたって抗PD-L1抗体のスゲマリマブ1,200 mgを3週間おきに投与する群（n＝255）を、プラセボ群（n＝126）と比較した。同時化学放射線療法を受けられる医療機関がなく、毒性の強さも見受けられることから、同試験は、この設定で同時化学放射線療法後や逐次化学放射線療法後

© Springer-Verlag

の抗PD-L1抗体薬の有効性を評価する初の第Ⅲ相試験となった。患者の併存疾患や治療を受けられる施設のないことが、実臨床で同時化学放射線療法をほとんど行えない理由になっている。同試験の対象患者の3分の2が同時化学放射線療法を、3分の1が逐次化学放射線療法を受けた。

盲検化した独立審査委員会が判定したORRを主要評価項目とした。Wuらが規定に沿って行った中間解析の結果をESMO 2021で報告したが、それによると統計学的有意性があり臨床的意義のあるPFSの延長効果がスゲマリマブ群にみられた(スゲマリマブ群9.0か月、プラセボ群5.8か月、HR:0.64、p=0.0026、**図2**)[14]。同時化学放射線療法を受けた場合のPFSは前者が10.5か月、後者が6.4か月(HR:0.66)、逐次化学放射線療法を受けた場合はそれぞれ8.1か月と4.1か月(HR:0.59)になった。中間解析の時点ではOSのデータがまだ判明していなかったが、プラセボ群よりもスゲマリマブ群での改善効果がはっきりとしており(全患者のうちスゲマリマブ群は未達、プラセボ群は24.1か月、HR:0.44)、24か月後に生存していた患者の割合はスゲマリマブ群で非常に大きくなっていた(同78.0%、同50.7%)。

今回、スゲマリマブ群にみられた安全性プロファイルは良好で、以前にNSCLC患者に行ったスゲマリマブ単独療法に関して報告のあった内容と一致していた。免疫関連AEがスゲマリマブ群の42.7%に発現し、そのうちの4.7%がグレード3～5に分類された。試験薬投与後に発現したAEにより治療コースの開始を遅らせたのは32.2%、投与中止に至ったのは11.4%である。切除不能なⅢ期のNSCLC患者への同時化学放射線療法後あるいは逐次化学放射線療法後に、スゲマリマブを用いた地固め療法を行うことの有効性が同試験で示唆されたとの要約を、著者が述べた。

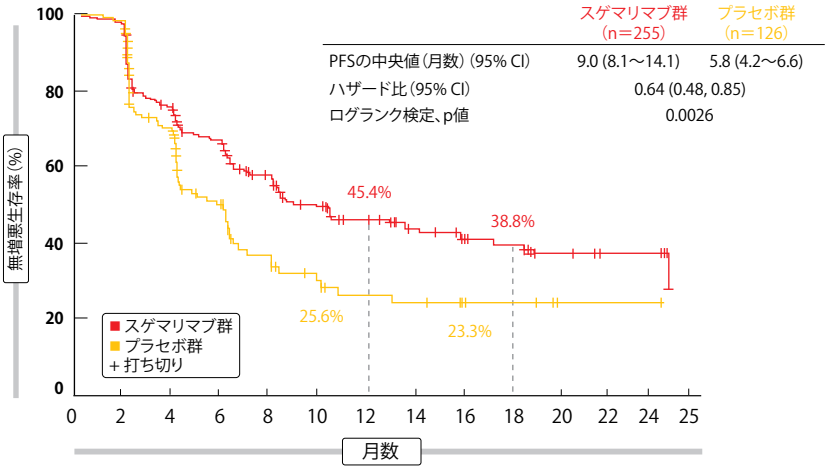


図2: 切除不能なⅢ期NSCLC患者への同時化学放射線療法後または逐次化学放射線療法後の、無増悪生存率に関するスゲマリマブ群とプラセボ群との比較

LungART試験の補足的な評価

(ネオ)アジュバント化学療法を受け、NSCLCおよびN2のリンパ節転移を完全に切除した患者252人に、線量54 Gyの術後原体照射療法(PORT)を5.5週間にわたって行った結果を、第Ⅲ相ランダム化比較LungART試験で評価した。主要評価項目はDFSである。昨年発表のあった一時解析結果によると、PORTを行った群のDFSは行わなかった群(n=249)のそれよりわずかに延びており(前者は30.5か月、後者は22.8か月、HR:0.86、p=0.18)、3年後のDFSはそれぞれ47.1%と43.8%になっていた[15]。3年生存率はそれぞれ66.5%と68.5%だった。PORTは縦隔再発のリスクを低下させたが遠隔転移にはそうならず、脳転移のリスクも低下させられないようだった。Le Pechouxらが最近行った解析では、同試験でみられた失敗のパターンそしてPORTの有効性に関わる予測因子を調べている[16]。

この解析結果によると、縦隔再発が生じたのは初めに転移したリンパ節がほとんどだった。縦隔リンパ節の再発が特に多く生じた3つのステーションは、右肺が4R、2R、7、左肺は7、4L、4Rだった。DFSの予測因子については女性・扁平上皮がん・リンパ節転移なしが良好さの予測因子となっていた。年齢とWHOのパフォーマンスステータス以外では、リンパ節転移の個数やリンパ節郭清を十分に行ったかが、DFSに関係していた。縦隔での再発がない場合の3年生存率は、リンパ節転移の個数と被膜外浸潤の有無にかかわらず、PORT実施群で統計学的有意に改善していた。どの患者にPORTを行うかは、再発の予測因子および毒性と有効性の評価に基づいて決めるべきだと、著者らは締めくくった。■

参考文献:

1 Vansteenkiste J et al., Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. Ann Oncol 2019; 30(8): 1244-1253
2 Wakelee H et al., IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2021; 39(suppl 15): 8500
3 Felip E et al., IMPower010: sites of relapse and subsequent therapy from a phase 3 study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA NSCLC. ESMO 2021, LBA9
4 Altorki N et al., IMpower010: characterization of stage IB-IIIA NSCLC patients by type and extent of therapy prior to adjuvant atezolizumab. WCLC 2021, PL02.05
5 Provencio M et al., Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020; 21(11): 1413-1422
6 Provencio M et al., Long term survival in operable stage IIIA NSCLC patients treated with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy – NADIM study. WCLC 2021, OA20.01
7 Spigel DR et al., Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8511)
8 Girard N et al., PACIFIC-R real-world study: treatment duration and interim analysis of progression-free survival in unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. ESMO 2021, 1171M0
9 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929

© Springer-Verlag

10 Wennerberg E et al., CD73 blockade promotes dendritic cell infiltration of irradiated tumors and tumor rejection. Cancer Immunol Res 2020; 8(4): 465-478
11 Tsukui H et al., CD73 blockade enhances the local and abscopal effects of radiotherapy in a murine rectal cancer model. BMC Cancer 2020; 20(1): 411
12 Nguyen AM et al., Upregulation of CD73 confers acquired radioresistance and is required for maintaining irradiation-selected pancreatic cancer cells in a mesenchymal state. Mol Cell Proteomics 2020; 19(2): 375-389
13 Martinez-Marti A et al., COAST: an open-label, phase 2, multidrug platform study of durvalumab alone or in combination with novel agents in patients with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC. ESMO 2021, LBA42
14 W Y-L et al., GEMSTONE-301: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of sugemalimab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer without progression after concurrent or sequential chemoradiotherapy. ESMO 2021, LBA43
15 Le Pechoux 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
16 Le Pechoux C et al., An international randomized trial comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT in patients with completely resected non-small cell lung cancer and mediastinal N2 involvement. ESMO 2021, 11700

多岐にわたる遺伝子変異をターゲットにする新規治療薬や既存の治療薬

抗HER2療法

DESTINY-Lung01試験：T-DXdの確固たる効果

*HER2*変異は非扁平上皮NSCLCに顕著なドライバー遺伝子変異のおよそ3%を占める[1、2]。NSCLCを適応症に承認を受けたHER2阻害薬はいまだ限られているものの、抗HER2抗体薬物複合体のトラスツズマブデルクステカン（T-DXd）が別のがん種の*HER2*遺伝子変異陽性例に適応する薬剤として、複数の国で承認されている。2つのコホートを対象にした第Ⅱ相国際共同DESTINY-Lung01試験では、転移巣を認め、標準治療で再発したまたはそれに抵抗性の病変があるHER2過剰発現患者と、同じく*HER2*遺伝子変異陽性患者へのT-DXdの効果を調べた。同試験に参加し、T-DXd 6.4 mg/kgを3週間おきに投与した91人の*HER2*遺伝子変異陽性群（コホート2）全員のデータに行った一時解析結果を、LiらがESMO 2021で発表した。このうちの約95%がプラチナ製剤ベースの化学療法を、65.9%が抗PD-(L)1抗体薬の投与を、62.6%が両方を受けていた。

T-DXdはどちらの療法を受けたことのある患者にもしっかりと安定した抗腫瘍作用を示した。奏効率（ORR）は54.9%になり、92.3%に臨床的有用性が認められた。CNS病変が安定している患者群も含めてどのサブグループにも奏効しており（**図1**）、奏効期間の中央値は9.3か月間となっていた。探索的データ解析からは、多岐にわたる*HER2*遺伝子変異のサブタイプ全体だけでなく、検出可能なHER2遺伝子変異も*HER2*遺伝子増幅もない患者に対しても抗腫瘍作用のあることが示されている。無増悪生存期間（PFS）の中央値は8.2か月に、全生存期間の中央値は17.8か月にのぼった。

試験薬投与後に発現したAE（TEAE）で投与中止の原因としてとりわけ多かったのは、試験担当医師が報告した間質性肺炎（13.2%）と間質性肺疾患（ILD、5.5%）だった。薬剤が関係すると判断したILDや間質性肺炎の75%はグレード1または2だったが、早期発見と効果の高い方法による早期治療が必要になる、注意すべき危険因子であることに変わりはないと著者らは指摘した。減量が必要になるTEAEが34.1%に発現し、悪心（11.0%）と疲労（8.8%）がその中心だった。

T-DXdは二次治療やそれ以降の治療ラインで使用する薬剤として、ベネフィットとリスクのバランスがとれていることを同試験が証明したと著者らが総括する中でそう述べており、T-DXdが新たな標準治療薬になりうることをデータが裏付けている。一方、*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC患者への至適投与量を確立できるように、5.4 mg/kgの用量についてDESTINY-Lung02試験で検証が続いている。

*HER2*エクソン20挿入遺伝子変異陽性例へのポジオチニブ使用

*EGFR*や*HER2*のエクソン20挿入遺伝子変異、両遺伝子のまれな変異、オシメルチニブでの治療の不成功例といった様

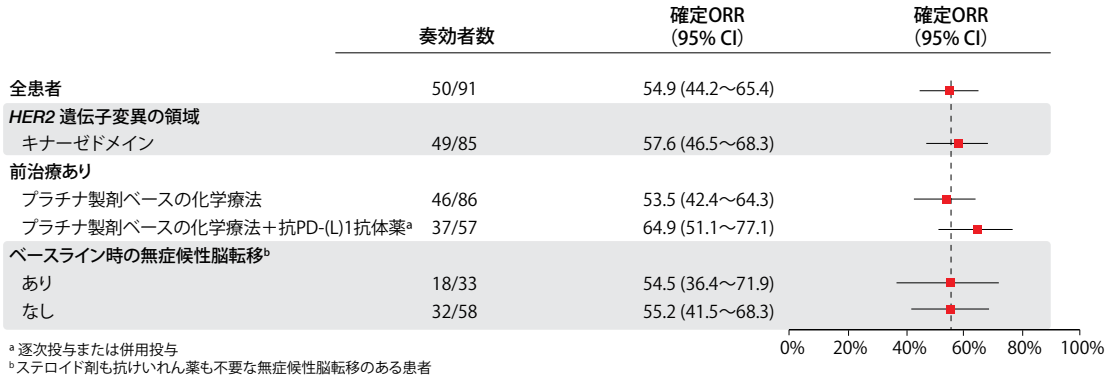


図1：*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC患者のサブグループ全体に共通して認められたトラスツズマブデグルデカンの奏効率・奏効期間

© Springer-Verlag

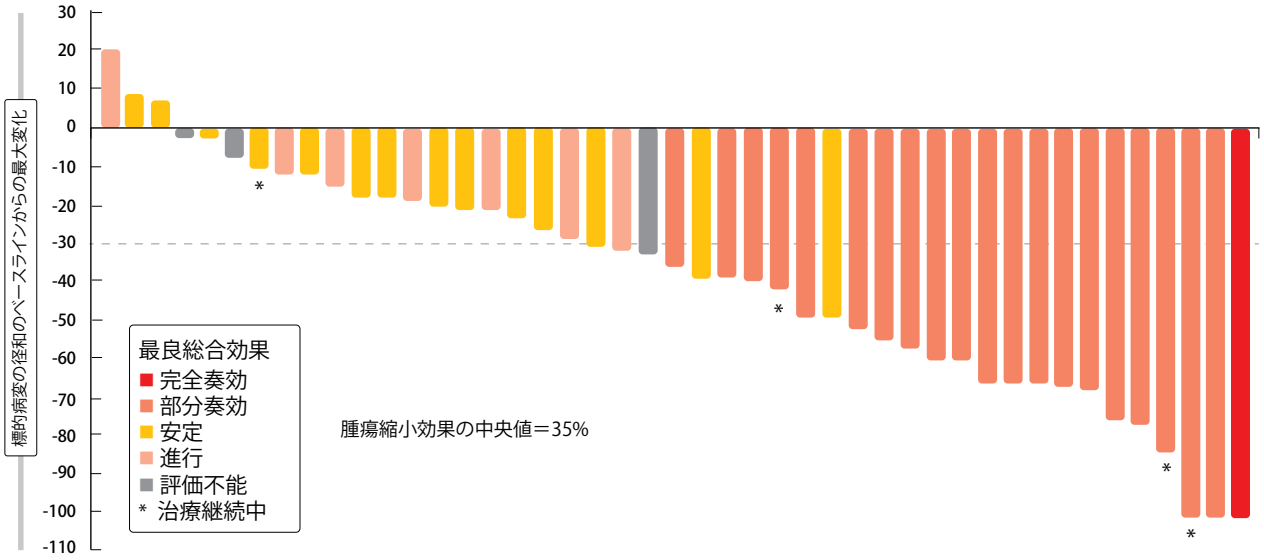


図2：ポジオチニブを投与した*HER2*エクソン20挿入変異陽性患者のベースラインからの腫瘍縮小効果

々なコホートを対象に、国際共同マルチコホートZENITH20試験で汎HERチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）のポジオチニブの有効性と安全性を評価している。同試験のコホート4の*HER2*エクソン20挿入遺伝子変異陽性患者にポジオチニブを一次治療で投与して調査をした。このうちの48人に16 mgを1日1回投与しているが、8 mgを1日2回投与する23人の群への患者の募集はまだ終わっていない。CornelissenらはESMO 2021で、コホート4の1日1回投与群に関する暫定的な有効性と安全性のデータを報告した[4]。

独立中央画像判定委員会が判定した、主要評価項目である奏効率の確定値は43.8%に、病勢コントロール率は75.0%になり、患者の88%で腫瘍が縮小していた（**図2**）。PFSの中央値は5.6か月で、26%の患者が12か月以降も生存しており、増悪もみられなかった。奏効期間の中央値は5.4か月となり、最長期間は19.1か月を超えていた。ポジオチニブの毒性プロファイルは治療可能な内容で、過去にポジオチニブを評価した試験や第二世代のEGFR TKIと差異はなかった。下痢、発疹、口内炎がAEの発現の多さでは上位を占め、AEの発現により77%に減量が必要になり、13%が投与中止に至った。全体的に見ると、*HER2*エクソン20挿入遺伝子変異陽性NSCLCの未治療の患者には、ポジオチニブの1日1回投与に臨床的意義があった。

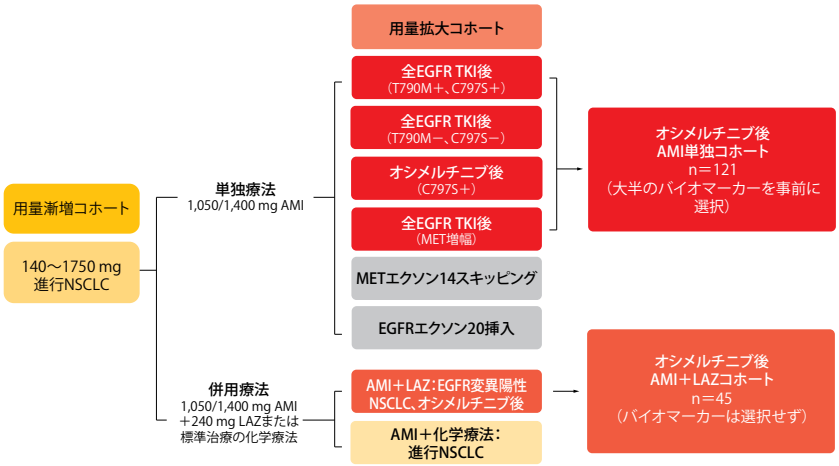


図3：アミバンタマブ（AMI）単独とラゼルチニブ（LAZ）との併用を比較検討したCHRYSALIS試験のデザイン

EGFRとMETの二重特異性抗体：アミバンタマブ

コンパニオン診断およびラゼルチニブとの併用療法

プラチナ製剤ベースの化学療法の実施中もしくはその後に病勢進行の判定を受けた、*EGFR*エクソン20挿入変異陽性NSCLC患者に対する、EGFRとMETを標的にした二重特異性抗体のアミバンタマブの使用が、現在実施中の第I相CHRYSALIS試験の成績をもとに米国で承認を受けた。同試験では、アミバンタマブの単独療法と第三世代のEGFR TKIのラゼルチニブとの併用療法を、多様な設定で評価している。*EGFR*20エクソン挿入変異の検出について、血漿検体を用いるGuardant360® CDx、がん組織検体を用いるOncomine™ Dx Target TestというNGSを用いた2種類のコンパニオン診断システムの実用性を臨床で検証するために、ブリッジング試験が行われた。WCLC 2021で発表があった両システムの成績はどちらも細かな部分まで一致しており、アミバンタマブ療法が適した患者の正確な特定に役立てられることが示された[5]。

オシメルチニブが無効に終わった後、アミバンタマブにラゼルチニブの追加が奏効したCHRYSALIS試験でのデータを、LeighlらがESMO 2021で報告した[6]。アミバンタマブとラゼルチニブを併用投与するコホートは45人、アミバンタマブを単独投与するコホートは121人で（**図3**）、単独投与群よりも併用投与群に高い抗腫瘍作用がみられた。ラゼ

© Springer-Verlag

ルチニブを併用したことでアミバンタマブを単独投与するよりもORRが高くなり（併用群は36%、単独群は19%）、奏効期間も延び（同9.6か月、同5.9か月）、この期間が6か月以上続いたのはそれぞれ患者の69%と39%になった。併用群でのCNS病変が進行した率が7%と、単独群の17%よりもさらに低くなったことから、どちらの群にも進行を抑制する効果があったと考えられる。

両群の安全性プロファイルは過去に報告のあった内容と一致していた。EGFR遺伝子変異陽性NSCLCの複数の患者集団を対象に、アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与の有効性・安全性をCHRYSALIS-2試験そして第Ⅲ相MARIPOSA試験で調査している。

*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性NSCLCに関する知見

CHRYSALIS試験に参加した*MET*遺伝子エクソン14スキッピング（*MET*ex14）変異陽性NSCLC患者に関する、アミバンタマブの初期成績をSpiraらが報告した[7]。この変異はNSCLC患者のおよそ3%に発現しており[8]、MET TKIが有効であるものの耐性獲得が大きな課題になっている。同試験ではまだ*MET*ex14スキッピング変異陽性患者を募集しているが、解析対象になったのは標準治療後に病勢進行したあるいは標準治療を受け入れなかった、転移がある患者や切除不能な患者19人である。

アミバンタマブを投与した、奏効状態の評価が可能な14人のうち9人（64%）が部分奏効に至ったが、判定が確定したのが5人、保留のままが4人だった。治療経験のない患者にもある患者にも効果が示された。この中にはMET TKIの治療を受けたことのある7人が含まれており、このうち2人が耐性を獲得したと考えられた。奏効期間の中央値はまだ判明していなかったが、奏効状態の評価が可能な14人のうち11人がまだ治療を受けていた。

このサブグループにみられたアミバンタマブの安全性プロファイルは、*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者のものと同様な内容だった。EGFR変異とMET変異のどちらにも単独投与の効果があったことから、アミバンタマブは両方の変異にも有効なことが、*MET*ex14スキッピング変異陽性NSCLC患者から得た初回成績で確認できたと著者らは語った。

表1
独立中央画像判定委員会が判定したテリソツズマブの奏効率および奏効期間

NSCLCコホート	ORR、n/N（%）	奏効期間の中央値（月数）
非扁平上皮がん＋野生型*EGFR*群	13/37（35.1）	6.9
c-METタンパク質（多）	7/13（53.8）	-
c-METタンパク質（中）	6/24（25.0）	-
非扁平上皮がん＋*EGFR*遺伝子変異陽性群	4/30（13.3）	NA
c-METタンパク質（多）	4/22（18.2）	-
c-METタンパク質（中）	0/8（0）	-
扁平上皮がん群	3/21（14.3）	4.4

抗c-MET抗体薬物複合体のテリソツズマブベドチン

c-METタンパク質が過剰発現している局所進行性NSCLCおよび転移性NSCLCで治療歴がある患者を対象に、抗c-MET抗体薬物複合体の画期的新薬であるテリソツズマブベドチンの有効性・安全性を、現在進行中の第Ⅱ相単群二段階アダプティブ試験で評価している。組織型と*EGFR*遺伝子変異の発現状況をもとに分けた、扁平上皮がんコホート、非扁平上皮がん＋*EGFR*遺伝子変異陽性コホート、非扁平上皮がん＋野生型*EGFR*遺伝子コホートの3コホートが試験対象である。 非扁平上皮がんの2コホートはさらに、c-METタンパク質の発現量が多いサブグループと中程度のサブグループに分けた。次の段階ではORRを基準にして拡大期に進む患者を判断した。テリソツズマブベドチン1.9 mg/kgを1週間おきに投与した。

非扁平上皮がん＋野生型*EGFR*遺伝子コホートの37人、非扁平上皮がん＋*EGFR*遺伝子変異陽性コホート31人、扁平上皮がんコホート22人に関する中間解析結果を、CamidgeらがESMO 2021で報告した[9]。c-METタンパク質の発現量をHスコアで表すと、野生型*EGFR*遺伝子コホート（中央値は225）が*EGFR*遺伝子変異陽性コホート（同265）よりも低くなったが、最も低くなったのは扁平上皮がんコホート（同164）だった。非扁平上皮がん＋*EGFR*遺伝子変異陽性コホートの大半の患者でc-METタンパク質の発現量が多くなっていたのに対して（71%）、野生型*EGFR*遺伝子コホートでは中程度だった（65%）

非扁平上皮がん＋野生型*EGFR*遺伝子コホートのORRが35.1%にのぼり、テリソツズマブベドチンの効果に期待が持てることが示された（**表1**）。このコホートのc-METタンパク質の発現量が多い患者群のORRが53.8%ということで、全コホートのうちで最高になったが、発現量が中程度の患者群のORRにも臨床的意義が認められている。この結果を受け、既定の基準に照らして次の段階ではこのコホートを拡大することになった。なお、これ以外のコホートでもある程度、奏効している。試験薬投与後に発現した重篤なAE（TEAE）で発現率が最高レベルになったのは肺炎（5%）、悪性新生物進行（4%）、間質性肺炎（4%）で、グレード3以上のTEAEが患者の44%に生じた。扁平上皮がんコホートの募集は終了したが、非扁平上皮がん＋*EGFR*遺伝子変異陽性コホートの募集は次回の中間解析まで続く予定である。

*EGFR*エクソン20挿入変異

TKIによる治療成功後のモボセルチニブ使用

*EGFR*エクソン20挿入変異をターゲットにしたEGFR TKIのモボセルチニブは、第I相試験と第Ⅱ相試験の暫定結果を受けて、プラチナ製剤ベースの化学療法の実施中あるいは実施後に病勢が進行したNSCLC患者（米国の場合）や、化学療法の後にそうなった患者（中国の場合）を対象にした治療薬として、ブレークスルーセラピー指定を受けている[10]。第I相試験・第Ⅱ相試験で受けたEGFR TKIの治療によって奏効または安定が6か月以上続いた後に、病勢が進行した患者で構成した拡大コホートに関する有効性と安全性のデータを、SpiraらがESMO 2021で発表した[11]。患者20人にモボセルチニブ160 mgを1日1回投与した。使用歴のあるチロシンキナーゼ阻害薬はポジオチニブ、オシメルチニブ、アファチニブ、エルロチニブであ

© Springer-Verlag

る。患者の55%に直近に投与されたEGFR TKIは、ポジオチニブ(n=7)、オシメルチニブ(n=3)、治験中のTKI(n=3)で、投与期間の中央値は7.8か月だった。

モボセルチニブはこの患者群に臨床的意義のあるベネフィットをもたらした。中央値の14.2か月追跡したところ、確定ORRは40%、病勢コントロール率は90%にのぼり、奏効期間の中央値は13.0か月、PFSの中央値は7.3か月、OSの中央値は判明していなかった。12か月後でも患者の78.6 %が生存していた。安全性プロファイルについては第I相試験・第II相試験の他の患者群から得た内容とよく似ており、様々なEGFR TKIの安全性プロファイルと一致していることも、解析結果から見て取れた。全グレードの治療関連AEのうち下痢の発現率が最高になったが(90%)、グレード3以上の下痢が生じたのはわずか1人だった。AEが原因で4人(20%)に投与量の減量が必要になり、2人(10%)が投与中止を余儀なくされた。EGFR TKIを用いた治療で奏効の判定を受けた患者も含め、*EGFR*エクソン20挿入変異陽性の転移性NSCLC患者への治療薬として、モボセルチニブは期待がもてる存在だと著者らは結論づけた。

新規阻害薬のDZD9008

*EGFR*や*HER2*の遺伝子変異が陽性のNSCLC患者への治療薬として、選択的かつ不可逆的なチロシンキナーゼ阻害薬のDZD9008が開発されている。複数の治療歴がある、EGFRエクソン20挿入変異陽性患者の異なるサブタイプに対して、DZD9008が今後に期待できる抗腫瘍作用を現在実施中のWU-KONG1、WU-KONG2の両第I相試験で示した[12]。両試験では用量漸増期と用量拡大期に複数のコホートが組み入れられ、WU-KONG1試験には食事の影響を調べるコホートも組み入れられた。安全性解析対象者は102人で、WU-KONG1、WU-KONG2のどちらかの試験で50 mgから400 mgのDZD9008の1日1回投与を1度以上受けた患者とした。有効性解析対象者は56人で、*EGFR*エクソン20挿入変異が陽の性、50 mgから400 mgのDZD9008を1日1回投与し、治療後にRECISTに基づいて1回以上治療効果判定を受けた患者とした。このうちの18人が用量漸増コホート、38人が用量拡大コホートになった。

薬物動態の特性も良好で、DZD9008の半減期は約50時間となり、とりわけ高脂肪食品を摂食しても薬物動態に明らかな影響はみられなかった。すべての用量群の抗腫瘍作用を確定ORRで表すと、用量漸増コホートは22.2%、用量拡大コホートは44.7%になった。ベースライン時の脳転移の有無と*EGFR*エクソン20挿入変異のサブタイプにかかわらず、用量100 mg以上で有効性が認められた。治療期間は最長で17か月を超え、解析の時点ではPFSの中央値は判明していなかった。忍容性は良く、AEも治療可能なものだった。グレード3以上の治療関連AEは用量群全体で33.3%になり、その発現により減量が必要になったのは15.7 %、投与中止が必要になったのは5.9 %だった。治療歴のある*EGFR*エクソン20挿入変異陽性NSCLC患者を対象に、DZD9008の第II相試験が現在行われている。

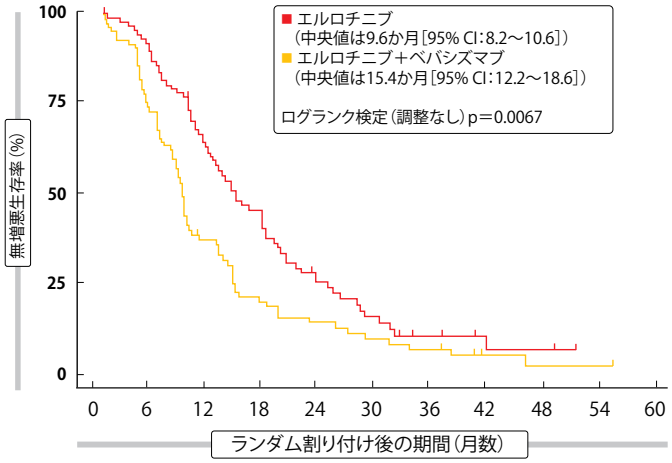


図4: BEVERLY試験でエルロチニブにベバシズマブを併用した際の無増悪生存期間・率

EGFR TKIとベバシズマブの併用療法

BEVERLY試験:エルロチニブ

VEGF阻害薬を第1世代のEGFR TKIに加えると、*EGFR*遺伝子変異陽性非扁平上皮NSCLC患者のPFSに延長効果をもたらす可能性のあることが、臨床試験で示されている[13〜15]。第III相多施設共同ランダム化比較BEVERLY試験で、IIIB期またはIV期の*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者への一次治療として、抗VEGF抗体のベバシズマブとエルロチニブの併用療法を調査している。エルロチニブ150 mgの1日1回投与とベバシズマブ15 mg/kgの3週間間隔投与の併用群と、エルロチニブの単独投与群に、合計160人の患者を1対1の割合でランダムに割り付けた。

エルロチニブの単独投与群に比べると、ベバシズマブとの併用投与群でPFS(併用群15.4か月、単独群9.6か月、HR:0.66、p=0.015、**図4**)およびORR(同70%、同50%、p=0.01)が統計的有意に延長していたが、OSも延長はしていたものの統計的有意性はなかった(同33.3か月、同22.8か月、HR:0.72、p=0.132)[16]。PFSとOSの探索的サブグループ解析によると、併用投与のベネフィットが顕著に現れるのは禁煙者と喫煙者と思われた。

QoLデータを解析したところ、EORTC C30-LC13の調査票のどの項目をとっても両群に統計的有意差は認められなかった。全体的な健康状態と生活の質が低下するまでの期間については、併用投与群で単独投与群よりも若干良い結果が出ていたが、統計的有意差はなかった。安全性に予想外の問題が生じることはなかったが、併用投与群で重度の高血圧と発疹の発現率が高くなっていた。著者らが述べたように、ベバシズマブとエルロチニブの併用はオシメルチニブを投与できない患者への一次治療の選択肢になりうるが、さらに検討を重ねる必要がある。

WJOG9717L試験:オシメルチニブ

ベバシズマブを別のEGRF TKIと併用しても、WJOG9717L試験ではベネフィットがみられなかった[17]。同試験ではオシメルチニブ80 mgの1日1回投与とベバシズマブ15 mg/kgの3週間間隔投与を併用する群(n=61)を、オシメルチニブ単独投与群(n=61)と比較した。PFS(併用投与群22.1か月、単独投与群20.2か月、p=0.213)、ORR(同82%、同86%)、OS(HR:0.970)のいず

© Springer-Verlag

表2
アファチニブとオシメルチニブの投与順序を調査したUpSwinG試験での臨床転帰

	治療成功期間の中央値（月数）	全生存期間の中央値（月数）	アファチニブの全奏効率（%）	オシメルチニブの全奏効率（%）
全患者	27.7	36.5	73.6	45.2
遺伝子変異の種類				
19欠失	28.6	38.0	74.0	47.1
L858R	22.1	33.1	72.7	40.4
人種				
アジア人	28.8	42.3	79.3	48.0
アジア人以外	25.5	31.3	67.3	36.0
脳転移				
なし	28.4	37.6	71.2	45.8
あり	21.4	29.6	91.3	41.7
ECOGパフォーマンスステータス				
2未満	28.5	39.8	77.9	47.9
2以上	29.6	33.1	70.6	40.0
アジア人で19欠失	29.7	43.8		

れでも併用投与群に単独投与群を上回る改善が認められなかったものの、喫煙経験者やエクソン19欠失変異陽性患者には、ベバシズマブの追加がPFSを延長させる可能性のあることがサブグループ解析で示された（HRは0.481と0.622）。有害事象解析によると、2剤を併用したことでオシメルチニブによる間質性肺炎の発現頻度は減少したかもしれないが、高血圧、鼻血、蛋白尿が併用投与群ではるかに多く発現している。

アファチニブの使用に関するリアルワールド試験

UpSwinG試験：投与順序に関する試験

*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者の場合、一次治療の薬剤に耐性が生じると、二次治療に使用できる薬剤の有無や治療の開始時期によって、生存転帰が大きく左右される。アファチニブへの耐性獲得にT790M遺伝子変異の関わりがあることが全体の50～70%ほどに認められていて[18]、同遺伝子変異のオシメルチニブ感受性が非常に高いことから、アファチニブとオシメルチニブを順に投与すれば、投与期間を最大限延長できる可能性がある。そこで、国際共同非介入試験のUpSwinG試験では、日常の臨床で一次治療にアファチニブを、二次治療にオシメルチニブを投与した患者で、T790M遺伝子変異による耐性を獲得した患者の転帰をカルテから収集して分析した。主にアジア人と女性患者が占めた191人の分析結果がWCLC 2021で報告された[19]。脳転移を認めたのはこのうちの約14%である。

治療期間の中央値はアファチニブが15.1か月、オシメルチニブが9.5か月で、患者の半数近くがオシメルチニブの後の治療ラインを1つ以上受けており、大半が化学療法だった（84.5%）。主要評価項目の治療成功期間は27.7か月、OSの中央値は36.5か月にのぼった（**表2**）。ECOG PSが2以上の患者や脳転移のある患者といったサブグループ全体でこれらの結果は共通していた。 アジア人患者群（42.3か月）とエクソン19欠失変異のあるアジア人患者群（43.8か月）がOSの中央値の上位を占めた。オシメルチニブは一次治療に用いるEGFR TKIに比べても、アジア人患者に統計的有意性のあるOSの延長効果をもたらすわけではないので、この結果は注目に値すると著者らは強調した[20]。

GioTag試験のように、アファチニブ、オシメルチニブの順に投与を受けた後、T790M遺伝子変異による耐性を獲得した患者のOSが3年を超えるという有望な成績を残す試験が過去にあったが、UpSwinG試験の結果がそれを証明することになった[21]。ただ、同試験の

参考文献：

1 Stephens P et al., Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature 2004; 431(7008): 525-526
2 Mazières J et al., Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31(16): 1997-2003
3 Li BT et al., Primary data from DESTINY-Lung01: a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan in patients with *HER2*-mutated metastatic non-small cell lung cancer. ESMO 2021, LBA45
4 Cornelissen R et al., Efficacy and safety of poziotinib in treatment-naïve NSCLC harboring HER2 exon 20 mutations: a multinational phase 2 study (ZENITH20-4). ESMO 2021, LBA46
5 Jatkoe T et al., Validation of companion diagnostics for the identification of patients with EGFR exon20ins NSCLC for amivantamab therapy. WCLC 2021, P24.14
6 Leighl N et al., Amivantamab monotherapy and in combination with lazertinib in post-osimertinib EGFR-mutant NSCLC: analysis from the CHRYSALIS study. ESMO 2021, 1192M0
7 Spira AI et al., Amivantamab in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutation: initial results from CHRYSALIS. WCLC 2021, OA15.03
8 Frampton GM et al., Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015; 5(8): 850-859
9 Camidge DR et al., Telisotuzumab vedotin monotherapy in patients with previously treated c-Met+ advanced non-small cell lung cancer. WCLC, OA 15.04
10 Riely GR et al., Activity and safety of mobocertinib (TAK-788) in previously treated non-small cell lung cancer with *EGFR* exon 20 insertion mutations from a phase I/II trial. Cancer Discov 2021; 11(7): 1688-1699
11 Spira AI et al., Mobocertinib in *EGFR* exon 20 insertion-positive metastatic NSCLC patients with disease control on prior EGFR TKI therapy. ESMO 2021, OA15.01
12 Jänne P et al., Phase 1 studies of DZD9008, an oral, selective EGFR/HER2 inhibitor in advanced NSCLC with *EGFR* exon20 insertion mutation. WCLC 2021, OA15.02
13 Seto T et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15(11): 1236-1244
14 Saito H et al., Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-pos-

© Springer-Verlag

対象患者の大部分は組織生検を受けていて、主にPCR法で遺伝子変異を検出している。次世代シーケンシングとリキッドバイオプシーの実施を大幅に増やせば、分子標的治療の恩恵を受けられる患者が増えるのではないかと著者ら述べた。

高齢患者とまれな遺伝子変異

Brücklらが発表したのは、前向き非介入試験のGIDEON試験で対象になった高齢患者のデータに関する事後解析の最終成績だが、同試験はドイツの医療機関で日常的に行うアファチニブの一次治療について調べている[22]。治療を受けた患者群の43%(n=66)は70歳以上で、70歳未満の患者群と比べるとECOG PSが悪く、併存疾患のある率も高い(チャールソン併存疾患指数が1以上は70歳以上群で36%、70歳未満群で9%)傾向がみられたが、薬剤の有効性への影響はないように思われた。両群のPFSは同程度で、12か月後のPFSは70歳以上群が58.9%、70歳未満群が43.9%、OSの中央値はそれぞれ30.4か月と27.4か月だった。安全性プロファイルの内容もグレード3以上のAEの発現率も両群で差はなく、AEの発現によって減量や投与中止が必要になった率にも大差はなかった。

まれな*EGFR*遺伝子変異(具体的にはエクソン19欠失変異とL858R点突然変異以外)を検出したNSCLC患者への、EGFR TKIの臨床効果に関する臨床データは十分に得られていない。ランダム化比較試験や実臨床でアファチニブ投与を受けた、まれな*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者のデータベースに行った解析の最新成績がESMO 2021で発表された[23]。これに該当する患者は総勢1,023人にのぼり、大半の患者が臨床試験やコンパッショネート使用制度の下で治療を受けていた。

アファチニブは治療成功期間やORRの点で、まれな遺伝子変異の中でも主要なもの、複数の遺伝子変異の複合変異、E709XとL747Xのようなまれな遺伝子変異に対して著明な効果を現した。人種(アジア人患者群は11.5か月、それ以外の患者群は10.3か月、どちらもTKIの治療歴なし)と脳転移の有無(8.2か月)を問わず、治療成功期間に期待できる成績がみられた。残基A763、M766、N771、V769での特定のエクソン20挿入変異にも、そしてオシメルチニブの耐性獲得に関わるG724、L718Q、L718V、C797Sの各変異にも有効性を示したことが解析から判明した。オシメルチニブの後にアファチニブを投与した15人のORRは36%、病勢コントロール率は100%となっていた。

TROP2を標的にした治療法

TROPION-PanTumor01試験の最新成績

ダトポタマブデルクステカン(Dato-DXd)は膜貫通型糖タンパク質のTROP2を標的に開発された抗体薬物複合体だが、TROP2は遺伝子変異の状態にかかわらずNSCLC患者に高い確率で発現しており、予後不良になりやすいこととも関係している[24～26]。第I相TROPION-PanTumor01試験の用量漸増期と用量拡大期で、様々ながん種を対象にDato-DXdを調査しており、NSCLCコホートにはDato-DXd4 mg/kgと6 mg/kgを各50人に、8 mg/kgを80人に投与した。

同試験のこれまでの解析では、かなりの治療歴があるこのNSCLCコホートにも有望な抗腫瘍作用があり、安全性プロファイルも治療可能な内容であることが分かっている[27、28]。WCLC 2021ではGaronらが同試験の最新成績を発表したが、それによるとDato-DXdには引き続き高い臨床効果が期待でき、3通りの用量すべてで治療可能な安全性プロファイルになっていた[29]。開発を進める用量として決まった6 mg/kgが、ORRは28%、奏効期間の中央値は10.5か月という結果を出し、経時的に効果が弱まるということがほとんどなかった。TEAEは血液毒性ではないものが主で(悪心、口内炎、脱毛症、疲労)、大半が軽度から中等度だった。薬剤関連AEと判定した間質性肺疾患が6 mg/kgコホートの6%に起きた。第Ⅲ相TROPION-Lung01試験では現在、NSCLCへのDato-DXdの臨床効果を評価している。

参考文献:

itive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(5): 625-635
15 Nakagawa K et al., Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(12): 1655-1669
16 Piccirillo MC et al., Bevacizumab + erlotinib vs erlotinib alone as first-line treatment of patients with EGFR mutated advanced non squamous NSCLC. Final analysis of the multicenter, randomized, phase III BEVERLY trial. ESMO 2021, 12070
17 Kenmotsu H et al., Primary results of a randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib monotherapy for untreated patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring *EGFR* mutations; WJOG9717L study. ESMO 2021, LBA44
18 Girard N et al., Optimizing outcomes and treatment sequences in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: recent updates. Future Oncol 2019; 15(25): 2983-2997
19 Popat S et al., Sequential afatinib and osimertinib in patients with advanced *EGFR*m+ NSCLC and acquired T790M: the real-world UpSwinG study. WCLC 2021, P51.05
20 Kim ES et al., EGFR tyrosine kinase inhibitors for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: outcomes in Asian populations. Future Oncol 2021; 17(18): 2395-2408
21 Hochmair MJ et al., Sequential afatinib and osimertinib in patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: final analysis of the GioTag study. Future Oncol 2020; 16(34): 2799-2808
22 Brueckl WM et al., Elderly patients treated with afatinib in clinical practice – final results of the GIDEON study in *EGFR* mutated NSCLC in Germany. ESMO 2021, 1230P
23 Yang JCH et al., Afatinib for the treatment of NSCLC with uncommon EGFR mutations: an updated database of 1023 cases. ESMO 2021, 1212P
24 Mito R et al., Clinical impact of TROP2 in non-small lung cancers and its correlation with abnormal p53 nuclear accumulation. Pathol Int 2020; 70(5): 287-294
25 Inamura K et al., Association of tumor TROP2 expression with prognosis varies among lung cancer subtypes. Oncotarget 2017; 8(17): 28725-28735
26 Jiang A et al., Expression and clinical significance of the Trop-2 gene in advanced non-small cell lung carcinoma. Oncol Lett 2013; 6(2): 375-380
27 Meric-Bernstam F et al., TROPION-PanTumor 01: dose analysis of the TROP2-directed antibody-drug conjugate datopotamab deruxtecan for the treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9058)
28 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
29 Garon EB et al., TROPION-PanTumor01: updated results from the NSCLC cohort of the phase 1 study of datopotamab deruxtecan in solid tumors. WCLC 2021, MA03.02
30 Garon EB et al., Efficacy of datopotamab deruxtecan in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer and actionable genomic alterations: preliminary results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. ESMO 2021, LBA49
31 Scagliotti GV et al., Addressing the unmet need in lung cancer: The potential of immuno-oncology. Cancer Treat Rev 2015; 41(6): 465-475
32 Maione P et al., Overcoming resistance to targeted therapies in NSCLC: current approaches and clinical application. Ther Adv Med Oncol 2015; 7(5): 263-273

 © Springer-Verlag

actionable変異のある患者へのDato-DXd使用

TROPION-PanTumor01試験で、治療薬への反応が期待できる遺伝子変異のある（AGA）患者が対象になったサブセット解析の結果が、ESMO 2021で発表された[30]。この患者群はTKIを用いた治療とプラチナ製剤ベースの化学療法が不成功に終わると、他の治療法ではあまり効果を期待できなことが知られている[31、32]。同試験のNSCLCコホートの一部であるAGAサブセットは34人で、内訳は*EGFR*遺伝子変異陽性（85%）、*ALK*融合遺伝子陽性（9%）、*ROS1*融合遺伝子陽性（3%）、*RET*融合遺伝子陽性（3%）で、このうち82%は3ライン以上の治療を受けている。

治療歴の多いこのコホートにDato-DXdの有望な抗腫瘍作用が認められた。ORRは35%、奏効期間の中央値は9.5か月となり、この試験のNSCLCコホート全体の成績と一致している[29]。*EGFR*遺伝子変異陽性患者群の場合、オシメルチニブに不応になった後でも臨床活性が現れた。AEはグレード1から2のものが大半で、悪心と口内炎が上位を占めたことでも安全性プロファイルが治療可能な内容であることが証明され、NSCLCコホート全体の内容とも同等だった[29]。分子標的薬と化学療法に用いるプラチナ製剤の選択肢が尽きた、actionable変異のあるNSCLC患者に対して、TROPION-Lung05試験でDato-DXdの評価をさらに進めている。■

免疫チェックポイント阻害療法：効果の増大および耐性の克服

POSEIDON試験：デュルバルマブ併用療法へのトレメリムマブの追加

第Ⅲ相国際共同オープンラベルランダム化比較POSEIDON試験では転移性NSCLC患者を対象に、一次治療としての抗PD-1抗体薬のデュルバルマブと化学療法の併用療法と、同併用療法に抗CTLA-4抗体のトレメリムマブを追加する併用療法を比較評価している。19か国の153施設で、Ⅳ期の扁平上皮NSCLC患者と非扁平上皮NSCLC患者の1,013人を3群にランダムに割り付けた。被験治療1のD＋CT群には、デュルバルマブ1,500 mg＋試験担当医師が選んだ3週間間隔の化学療法を4コース行い、その後は病勢が進行するまでデュルバルマブ1,500 mgの4週間間隔投与＋ペメトレキセドを投与した（n＝338）。被験治療2のD+T+CT群には、デュルバルマブ＋トレメリムマブ75 mg＋3週間間隔の化学療法を4コース行い、その後は病勢が進行するまでデュルバルマブの4週間間隔投与＋トレメリムマブ（16週目のみ）＋ペメトレキセドを投与した（n＝338）。一方、対照治療のCT群には、3週間間隔のプラチナ製剤ベースの化学療法を最大6コース行い、その後ペメトレキセドを投与した（n＝337）。Johnsonらが同試験の成績をWCLC 2021で発表した[1]。

D＋CT群の主要評価項目はCT群と比較した無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）である。PFSに関しては予想通りD+CT群にCT群を統計的有意に上回る延長効果があり（D+CT群は5.5か月、CT群は4.8か月、HR：0.74、p＝0.00093）、OSについてもD+CT群に良好な結果がみられた（同13.3か月、同11.7か月、HR：0.86、p＝0.07581）。

表1
（非）扁平上皮NSCLCにおけるデュルバルマブ（＋トレメリムマブ）＋化学療法と化学療法単独の転帰の比較

評価項目	D＋T＋CT群	D＋CT群	CT群
非扁平上皮NSCLC群			
無増悪生存期間（月数）	6.8 HR：0.66	6.4 HR：0.77	5.5
全生存期間（月数）	17.2 HR：0.70	14.8 HR：0.82	13.1
確定奏効率（%）	45.5	44.3	23.7
奏効期間（月数）	16.4	10.6	6.0
扁平上皮NSCLC群			
無増悪生存期間（月数）	4.6 HR：0.77	4.7 HR：0.68	4.6
全生存期間（月数）	10.4 HR：0.88	11.5 HR：0.84	10.5
確定奏効率（%）	27.4	37.3	25.6
奏効期間（月数）	5.6	5.5	4.8

主要な副次評価項目を解析したところ、CT群と比較したD+T+CT群のPFS（D+T+CT群は6.2か月、CT群は4.8か月、HR：0.72、p＝0.00031）とOS（同14.0か月、同11.7か月、HR：0.77、p＝0.00304）の双方に統計的有意性と臨床的意義のある改善が認められた。非扁平上皮NSCLC群には扁平上皮NSCLC群よりも、D+T+CTの効果がよりはっきりみられた（**表1**）。非扁平上皮NSCLC群でCTを受けた患者に対するD+T+CTを受けた患者のPFSとOSのハザード比は、それぞれ0.66と0.70になり、扁平上皮NSCLC群ではこれが0.77と0.88になった。

安全性プロファイルは3群でほぼ同様な内容だった。デュルバルマブ＋化学療法にトレメリムマブを追加したことが、投与中止率を統計的有意に上昇させることはなかった（D+T+CT群は15.5%、D+CT群は14.1%）。デュルバルマブ＋トレメリムマブ＋化学療法は転移性NSCLC患者にとって新たな一次治療の選択肢になりうると、著者らは結論の中でこう述べた。

セミプリマブ＋化学療法：EMPOWER-Lung 3試験

抗PD-1抗体のセミプリマブはEMPOWER-Lung 1試験の成績をもとに、PD-L1の発現率が50%以上の進行NSCLC患者への一次治療の単独療法として承認を受けている[2]。第Ⅲ相二重

© Springer-Verlag

盲検ランダム化比較EMPOWER-Lung 3試験で評価した、セミプリマブ350 mg＋3週間間隔のプラチナダブレット化学療法4コースに関する2回目の中間解析結果を、GogishviliらがESMO 2021で報告した[3]。進行NSCLCの非扁平上皮がん患者と同扁平上皮がん患者を、被験群（n＝312）もしくは化学療法にプラセボを併用する対照群（n＝154）にランダムに割り付け、両群とも最長で108週目または病勢が進行するまで治療を続けた。なお、PD-L1の発現率を問わずに患者を組み入れている。

化学療法にセミプリマブを追加したことでOS（被験群は21.9か月、対照群は13.0か月、HR：0.71、p＝0.014）、PFS（同8.2か月、同5.0か月、HR：0.56、p<0.0001）、奏効率（ORR：同43.3%、同22.7%、オッズ比：2.68、p<0.0001）に臨床的意義があり、統計的有意性もある改善がみられた。完全奏効に達したのは被験群が2.6%になったのに対して対照群は0%になり、奏効期間の中央値は前者が15.6か月、後者が7.3か月だった。

被験群のベネフィット・リスクプロファイルは許容できる内容で、治療関連AE（TRAE）による投与中止率（被験群は3%、対照群は1%）は低く、グレードを問わず免疫関連AE（irAE）が発現したのは19%だった。安全性プロファイルについては、セミプリマブやプラチナ製剤ベースの化学療法の既知のプロファイルとほぼ同じ内容だった。全体的な健康状態と生活の質が臨床的意義のある低下をするまでの期間（HR：0.78）と、疼痛症状が現れるまでの期間の延長（HR：0.39）が患者報告アウトカムから見て取れた。また、どちらともベースライン時と比較しておおむね改善していた。組織型とPD-L1の発現率にかかわらず、セミプリマブ＋プラチナダブレット化学療法は、標的にする遺伝子変異のない進行NSCLC患者への一次治療の新しい選択肢になると、著者らは報告の中で語った。

脳転移のある患者へのNIVO＋Ipi併用に関する事後解析

NSCLC患者の10%が脳転移の診断を受け、予後不良の原因につながることが多い[4、5]。進行NSCLCも含めた複数のがん種で、ニボルマブとイピリムマブの併用投与がCNS病変のある患者に期待できる効果を示している[6～9]。第Ⅲ相ランダム化比較CheckMate 9LA試験でⅣ期のNSCLC患者や再発性NSCLC患者への一次治療として、ニボルマブ360 mgの3週間間隔投与とイピリムマブ1 mg/kgの6週間間隔投与に化学療法2サイクルを行う併用療法と、化学療法4サイクルに任意でペメトレキセドの維持療法を行う単独療法を比較評価している。2年間の追跡調査結果によると、化学療法に追加した併用投与群に化学療法単独群を上回るしっかりとした生存期間の延長効果を現し、全生存率は併用投与群が38%、単独投与群が26%になった[10]。

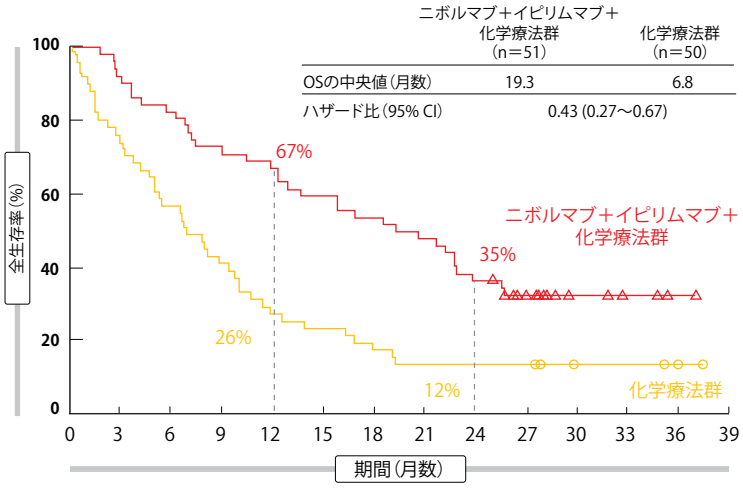


図1：CheckMate 9LA試験：ベースライン時に脳転移のあった患者を対象にしたニボルマブ＋イピリムマブ＋化学療法と化学療法単独の全生存期間・率の比較

脳転移のある患者は初回投与までに十分な治療を受けて、無症状の状態が2週間以上続いていれば、試験への参加を許可した。被験治療の併用投与群にはこの患者が51人、対照治療の単独群には50人いたが、前者の310人、後者の308人にはベースライン時に脳転移は起きていなかった。2年以上の追跡調査後に、脳転移を認めた患者とそうでない患者から得たデータに行った事後解析の成績を、CarboneらがWCLC 2021で報告した[11]。

この解析結果からは、ベースライン時の脳転移の有無を問わず、化学療法単独群に比べて、化学療法にニボルマブとイピリムマブを追加した併用投与群に統計的有意な生存期間の延長効果が見て取れた。脳転移のある患者（併用投与群のOSの中央値は19.3か月、単独群は6.8か月、HR：0.43、**図1**）の場合、そうでない患者（同15.6か月、同12.1か月、HR：0.79）に比べて死亡率が顕著に減少し、全身奏効についても同様で、両群のHRはそれぞれ0.40と0.74だった。併用投与群のORRは脳転移のある患者群で43%、ない患者群で37%になり、奏効期間の中央値はそれぞれ15.5か月と13.0か月になった。

脳転移のある患者群への併用投与はPFS（併用投与群は13.5か月、単独群は4.6か月、HR：0.36）、ORR（同39%、同20%）、奏効期間（同22.3か月、同18.9か月）の点で頭蓋内奏効が得られたことを示し、全身奏効と一致していた。頭蓋内完全奏効を得たのはそれぞれ10%と8%になっている。新たに脳転移が生じた患者数は、ベースライン時に脳転移のあった患者群（併用投与群は16%、単独群は30%）でもなかった患者群（同2%、同4%）でも併用投与群で少なくなっていた。ベースライン時に脳転移のあった患者群の、新たな脳転移発生までの期間の中央値は併用投与群で9.0か月、単独群で4.6か月だった。化学療法へのニボルマブとイピリムマブの併用は、脳転移のある患者も含めて進行NSCLC患者への効果の高い一次治療の選択肢になることを、今回のデータがさらに裏付けたと著者らは報告の中で述べた。

ATEZO-BRAIN試験

ベイズ流アプローチによる第Ⅱ相単群ATEZO-BRAIN試験は、未治療の脳転移があるⅣ期の非扁平上皮NSCLC患者へのアテゾリズマブの有効性と安全性を評価することを目的にしている。一次治療としての化学療法と免疫療法の併用療法を評価する臨床試験で、未治療の脳転移がある患者が対象になる機会が非常に限られているため、同試験の対象になった。カルボプラチン（5 AUC）、ペメトレキセド500 mg/m^2、アテゾリズマブ1,200 mgの3週間間隔投与を4～6コース患者に投与し、その後、ペメトレキセドとアテゾリズマブを最長で2年

© Springer-Verlag

に渡って3週間おきに投与した。1日に4 mg以下なら抗けいれん薬とデキサメタゾンの投与を許可した。主要評価項目は安全性とPFSの両方である。

副腎皮質ステロイド剤を投与されている患者も含めて、アテゾリズマブ＋カルボプラチン＋ペメトレキセドの安全性プロファイルは良好だった[12]。12週間後のPFSが60%、グレード3と4のAE発現率が27.5%ということで、有効性があり、毒性も許容できるレベルであったため同試験は終了となった。治療関連AEに関してはグレード1と2のものが大半を占め、致死的なAEは発現しなかった。グレード4の治療関連AE（血小板減少症、好中球減少症、幻覚）が3人に現れたが、AE全体では疲労（全グレードで60%）と貧血（45%）が発現率の上位を占めた。特に発現率が高かった免疫関連AEは発疹（20%）とトランスアミナーゼ値上昇（13%）になり、1人にグレード3の間質性肺炎が生じた（3%）。

全身のPFSの中央値は8.9か月で、18か月後でも患者の24.9%にこの状態が続いていた。頭蓋内PFSの中央値は6.9か月で、KEYNOTE-189試験に参加した脳転移のある患者にみられたPFSとほぼ同じだった[13]。全身奏効と頭蓋内奏効も大半が一致しており（**表2**）、40%が頭蓋内奏効に、47.5%が全身奏効に達し、OSの中央値は13.6か月となり、2年生存率は32%にのぼった。頭部の画像所見と血液検体との相関性試験を現在行っている。

表2
ATEZO-BRAIN試験でのアテゾリズマブ＋化学療法の頭蓋内奏効および全身奏効

治療効果判定、n（%）	頭蓋内奏効	全身奏効
完全奏効	4（10）	0
部分奏効	12（30）	19（47.5）
安定	19（47.5）	16（40）
進行	4（10）	3（7.5）
評価不能	1（2.5）	2（5）
奏効率	16（40）	19（47.5）

MRTX-500試験：シトラバチニブ＋ニボルマブの併用

免疫チェックポイント阻害薬の登場によってNSCLCの治療法に変化が訪れたが、がん微小環境が免疫を抑制することなど耐性獲得に様々なメカニズムが関わっていることが多く、抗PD-(L)1抗体薬に対する難治性や抵抗性のがんへの治療の選択肢は限られている。ニボルマブにチロシンキナーゼ阻害薬のシトラバチニブを併用すると、抗腫瘍免疫応答が増強し、患者へのベネフィットがより長くなるという仮説を立てた。シトラバチニブはTAM受容体ファミリーのTYRO3、AXL、MERTKをターゲットにするだけでなく、中でも、骨髄由来抑制細胞を減らして抗腫瘍免疫応答を増強させることが示されているVEGFR2とKITもターゲットにしている[14]。第Ⅱ相オープンラベル単群MRTX-500試験では非扁平上皮進行NSCLCで、抗PD-(L)1抗体薬が有効だった（完全奏効、部分奏効、安定のいずれかが12週間以上持続）患者を対象に、シトラバチニブ120 mgの1日1回投与とニボルマブの併用投与について調査した。免疫チェックポイント阻害薬は直近の治療ラインで投与していることを条件にした。

シトラバチニブ＋ニボルマブを二次治療または三次治療で使用した場合の有効性および安全性について、LealらがESMO 2021で最新成績を報告している[15]。この解析の対象集団は68人で、主要評価項目のORRは18%になり、そのうち3%が完全奏効に達した。病勢コントロール率は78%で、奏効期間の中央値は12.8か月、PFSの中央値は5.7か月、OSの中央値は14.9か月となり、24か月後のOSは32%にのぼった。

治療関連AEのうち発現率の上位に入ったのは下痢（全グレードで62%）、疲労（52%）、悪心（44%）だった。一方、免疫関連AEではこれが甲状腺機能低下症、下痢、トランスアミナーゼ値上昇、TSH値上昇、斑状丘疹状皮疹、膵炎となった。なお、グレード5のAEは発現していない。治療関連AEによる投与中止率は22%になったが、このうちの81%に、AEの発現がもとでシトラバチニブの投与を1回以上やめることになった。この成績を受けて、現在進行中の第Ⅲ相オープンラベルランダム化比較SAPPHIRE試験では、免疫チェックポイント阻害薬による治療中もしくは治療後に病勢が進行した進行NSCLC患者を対象に、二次治療や三次治療でのシトラバチニブ＋ニボルマブ併用投与の有効性と安全性をドセタキセルと比較している。

シトラバチニブへの併用薬のチスレリズマブ

抗PD-1抗体であるチスレリズマブは、マクロファージ上のFcγ受容体への結合を最小限に抑えるように設計しており、その結果、T細胞クリアランのメカニズムや抗PD-1療法への耐性獲得にかかわる抗体依存性細胞貪食を無効にしている[16、17]。シトラバチニブとチスレリズマブの併用にそれぞれの抗腫瘍作用を上回る効果があるのかを調べるため、複数の種類の固形がんで調査を進めている。第Ib相多施設共同オープンラベル非ランダム化試験では、シトラバチニブ120 mgの1日1回投与とチスレリズマブ200 mgの3週間間隔投与を併用する療法を評価した。扁平上皮NSCLC患者と非扁平上皮NSCLC患者で、これまでに1～3ラインの治療を受けた患者を抗PD-(L)抗体薬の使用歴を問わずに組み入れたA、B、Fの各コホート（n＝75）から得た成績を、Zhouらが発表した[18]。なお、PD-L1の発現率がどのレベルでも組み入れることにした。

免疫チェックポイント阻害薬の使用歴にかかわらず、併用療法に有効性のあることが見受けられた。全体のORRは16.9%で、再発・難治性患者コホートに比べて抗PD-(L)1抗体療法を受けたことのない患者の方が、ORRが高くなった（抗PD-(L)1抗体未治療コホートは22.2%、再発・難治性コホートは13.6%）。PFSとOSも同様に、抗PD-(L)1抗体薬の治療歴がある患者（PFSは5.2か月、OSは10.1か月）よりも治療歴のない患者で期間は延びていた（PFSは7.0か月、OSは15.3か月）。コホート全体のPFSの中央値は5.5か月、OSの中央値は11.9か月となり、病勢コントロール率は84.5%に達した。併用投与群の安全性プロファイルは治療可能な内容で、過去の報告と一致していた。グレード3以上の試験薬投与後に発現したAEと治療関連AEで最も多かったのは高血圧だったが、投与中止に至ることはなかった。

この成績とは別に、難治性や抗PD-(L)1抗体薬に抵抗性のある、扁平上皮NSCLC患者と非扁平上皮NSCLC患者の47人で構成するコホートAおよびコホートFに関する解析データを、Gaoらが報告している[19]。両コホートの病勢コントロール率は86.4%で、奏効期間の中央値は6.9か月だった。シトラバチニブ

© Springer-Verlag

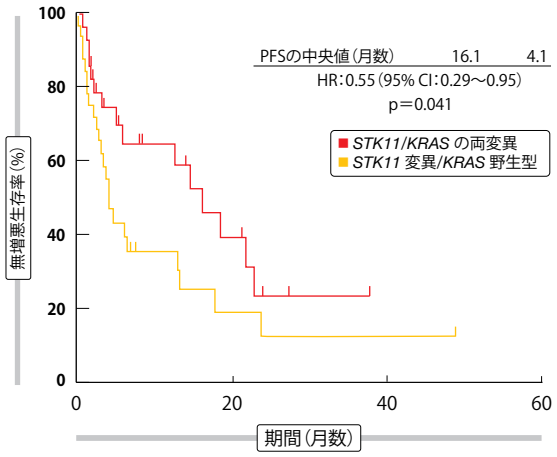


図2：*STK11/KRAS*の両遺伝子変異が発現している患者に免疫チェックポイント阻害薬がもたらした統計的有意なPFSの延長効果

＋チスレリズマブの併用投与はこの試験で今後に期待できるような抗腫瘍作用を示し、抗PD-(L)1抗体療法後に再発したり、同療法に抵抗性を示したりした転移性NSCLC患者への新たな治療の選択肢になりうる証拠だと、著者らは述べた。今後の調査が待たれるところだ。

RATIONALE 304試験・同307試験での喫煙状況別の成績

RATIONALE 304試験では、非扁平上皮進行NSCLC患者への一次治療でチスレリズマブ＋化学療法を併用した群のPFSが、化学療法単独群のそれを上回る結果となった[20]。ESMO 2021でLuらが発表したサブグループ解析の結果によると、喫煙者（全体の63.8%）への併用投与の有効性と安全性は患者集団全体にみられたものと一致していた[21]。両群のうち喫煙者のPFSの中央値は併用群が9.7か月、単独群が4.6か月（HR：0.466）となり、非喫煙者のPFSの中央値と大差はなかった（同8.5か月、同7.7か月、HR：1.075）。化学療法にチスレリズマブを追加したことは、喫煙状況にかかわらずORRに延長効果をもたらした。

扁平上皮進行NSCLC患者にチスレリズマブと化学療法を一次治療として併用した場合の効果を評価したRATIONALE 307試験でも、同304試験のようにサブグループ解析を行ったが、そこでも喫煙状況にかかわらずPFSとORRに同様の延長効果が認められている[22]。同307試験で行った一時解析から、化学療法単独に比べてPFSに統計的有意な延長効果があり、安全性プロファイルも治療可能な内容であることが判明した[23]。この試験の対象者の83.7%は喫煙者である。喫煙群のPFSの中央値は併用群（パクリタキセルまたはnab-パクリタキセル＋カルボプラチン）が7.6か月であるのに対して、単独群は5.5か月である。非喫煙群でもチスレリズマブの追加がPFSの延長に寄与しており、HRは併用群が0.475、単独群が0.119で、ORRに関しては喫煙状況を問わず併用群で高くなっていた。どちらの試験でも喫煙群と非喫煙群での安全性プロファイルは、患者全体に認められたものと一致していた。

*STK11/KRAS*の両遺伝子変異：予後予測因子の重要性

次世代シーケンシングで検出した*STK11*と*KRAS*の両遺伝子変異の同時発現および免疫関連有害事象（irAE）の発現率が、免疫チェックポイント阻害薬の治療を受ける患者の予後予測因子になりうるのか、Basherらがその解明に取り組んだ[24]。フロリダの医療機関3施設から総勢703人分のⅢB期とⅣ期のNSCLC患者のデータを収集して、後ろ向きにデータを解析した。

*STK11*と*KRAS*の両遺伝子変異が同時に存在していると、双方が野生型の場合よりも、PFSが統計的有意に改善していた（両遺伝子変異群は16.1か月、野生型群は4.1か月、HR：0.55、p＝0.041、**図2**）。OSについても両遺伝子変異群で有利になる傾向がみられた（同32.3か月、同21.8か月、HR：0.61、p＝0.21）。irAEの発現は治療がOSにもたらす延長効果の予測因子になっており、このAEが生じた患者のOSの中央値が46.3か月になったのに対して、これが生じなかった患者では29.7か月となった（HR：0.59、p＝0.022）。白人患者に比べてヒスパニック系患者でirAEの発現率が高くなったが、生存率や生存期間の延長に関係していなかった。さらに研究を行えば今回の解析対象集団に固有の予後予測因子が判明するかもしれない。■

参考文献：

1 Johnson ML et al., Durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy as first-line treatment for mNSCLC: results from the phase 3 POSEIDON study. WCLC 2021, PL02.01
2 Sezer A et al., Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 2021; 397(10274): 592-604
3 Gogishvili M et al., EMPOWER-Lung 3: cemiplimab in combination with platinum-doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. ESMO 2021, LBA51
4 Waqar NS et al., Non-small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation. Clin Lung Cancer 2018; 19(4): e373-e379
5 Sperduto PW et al., Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). JAMA Oncol 2017; 3(6): 827-831
6 Di Giacomo AM et al., Immunotherapy of brain metastases: breaking a "dogma". J Exp Clin Cancer Res 2019; 38(1): 419
7 Tawbi HA et al., Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. N Engl J Med 2018; 379(8): 722-730
8 Emamekhoo H et al., Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with brain metastases: Interim analysis of CheckMate 920. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4517)
9 Borghaei H et al., Nivolumab + ipilimumab as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer with brain metastases: results from Checkmate 227. Cancer Research 2020; 80(Suppl. 16): Abstract CT221
10 Reck M et al., First-line nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of chemotherapy versus chemo alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer: Two-year update from

 © Springer-Verlag

CheckMate 9LA. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 9000)
11 Carbone DP et al., First-line nivolumab + ipilimumab + chemotherapy in patients with advanced NSCLC and brain metastases: results from CheckMate 9LA. WCLC 2021, OA09.01
12 Nadal E et al., ATEZO-BRAIN (GECP 17/05): non-randomized phase II clinical trial of atezolizumab combined with carboplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous NSCLC with untreated brain metastases. WCLC 2021, OA09.02
13 Garassino MC et al., Outcomes among patients with metastatic nonsquamous NSCLC with liver metastases or brain metastases treated with pembrolizumab plus pemetrexed-platinum: Results from the KEYNOTE-189 study. AACR Annual Meeting 2019, CT043
14 Du W et al., Sitravatinib potentiates immune checkpoint blockade in refractory cancer model. JCI Insight 2018; 3: e124184
15 Leal TA et al., MRTX-500: phase 2 trial of sitravatinib + nivolumab in patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer progressing on or after prior checkpoint inhibitor therapy. ESMO 2021, 1191O
16 Qin S et al., RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Future Oncol 2019; 15: 1811-1822
17 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
18 Zhou Q et al., Sitravatinib + tislelizumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer. ESMO 2021, 1280P
19 Gao B et al., Sitravatinib + tislelizumab in patients with anti-PD-(L)1 refractory/resistant metastatic non-small cell lung cancer. ESMO 2021, 1284P
20 Lu S et al., Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial. J Thorac Oncol 2021; 16(9): 1512-1522
21 Lu S et al., RATIONALE 304: tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for non-squamous non-small cell lung cancer in patients who are smokers vs non-smokers. ESMO 2021, 1290P
22 Yu X et al., RATIONALE 307: tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer in patients who were smokers vs non-smokers. ESMO 2021, 1297P
23 Wang J et al., Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2021; 7(5): 709-717
24 Basher F et al., Prognostic value of STK11 & KRAS mutations and irAE incidence in response to immunotherapy in Hispanics: a multicenter analysis. WCLC 2021, MA01.07

小細胞肺がん：有効性と忍容性改善への道のり

ATLANTIS試験

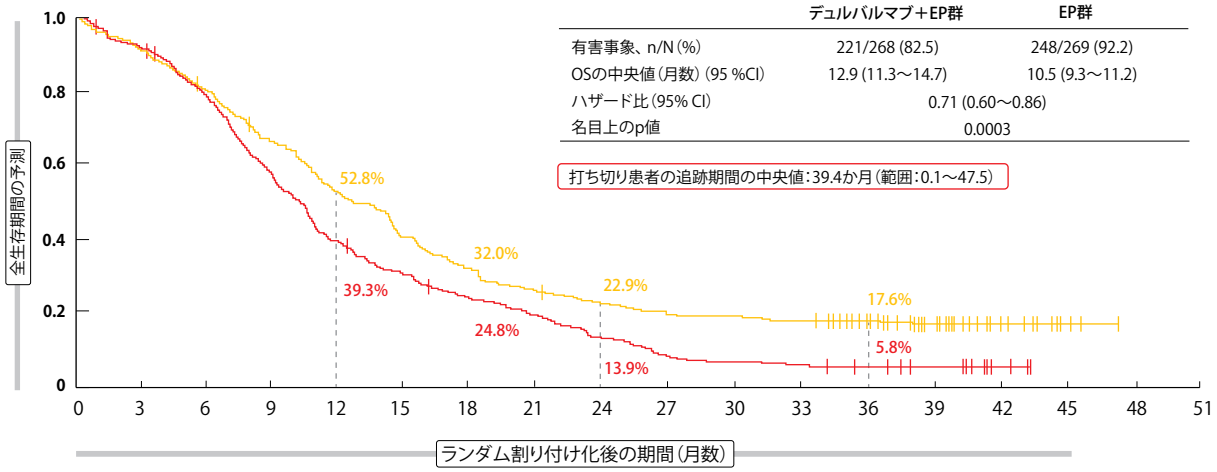
プラチナ製剤ベースの化学療法の実施中やその後に病勢が進行した小細胞肺がん（SCLC）患者には、発がん性転写因子を選択的に阻害するルルビネクテジン3.2 mg/m^{2}の3週間おきの投与が米国で承認を受けている。そこで、化学療法を1ライン受けた後に再発したSCLC患者307人を対象に、ルルビネクテジン2 mg/m^{2}とドキソルビシン40 mg/m^{2}を3週間間隔で最大10コース併用投与し、次いでルルビネクテジン3.2 mg/m^{2}を3週間間隔で単独投与した場合の有効性と安全性を第Ⅲ相ランダム化比較ATLANTIS試験で調査した。対照群の患者（n＝306）には、トポテカンもしくはシクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチンを併用するCAV療法を3週間おきに投与した。一次治療終了後に化学療法完全休薬期間（CTFI）を30日以上とること、また、両群の全患者にG-CSF製剤を予防投与することを組み入れの条件にした。両群とも患者のCTFIは90日未満、90～179日、180日以上の3通りに、ほぼ均等に分かれた。脳転移を認めたのは被験群の15.0%、対照群の16.0%である。

被験群と対照群の生存（OS）曲線が重ならなかったため、主要評価項目で有意差を示すことができなかった。OSはルルビネクテジン＋ドキソルビシンの被験群で8.6か月、トポテカンまたはCAV療法の対照群で7.6か月になった（HR：0.967、p＝0.7032）[1]。層別化因子別に分けたすべてのサブグループでも（CTFI、ECOG PS、ベースライン時の脳転移の有無、前治療での抗PD-(L)1抗体薬使用の有無）、被験群に対照群以上の統計的有意性のある効果は生じなかった。無増悪生存期間の中央値は被験群に統計的有意な延長効果がみられた（HR：0.831、p＝0.0437）。CTFIが180日以上のサブグループと前治療で抗PD-(L)1抗体薬を使用したサブグループにはルルビネクテジンを併用した効果が現れやすかった一方で、CTFIが90日未満のサブグループと脳転移のあるサブグループにはトポテカンやCAV療法の効果が現れやすかった。全生存率については両群で大差はなかったものの

表
ルルビネクテジン＋ドキソルビシンの併用療法、トポテカン単独またはシクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン（CAV）療法を二次治療として行った際に認められた有害事象

	ルルビネクテジン＋ドキソルビシン群（n＝303）n（%）	トポテカンまたはCAV群（n＝289）n（%）
治療関連の全AE	268（88.4）	266（92.0）
グレード3以上の全AE	143（47.2）	218（75.4）
グレード4以上の全AE	49（16.2）	158（54.7）
グレード3以上の重篤な全AE	38（12.5）	83（28.7）
AEによる死亡	1（0.3）	10（3.5）
AEによる投与中止	23（7.6）	45（15.6）
AEによる投与の遅延	79（26.1）	99（34.3）
AEによる減量	66（21.8）	138（47.8）

© Springer-Verlag



	デュルバルマブ＋EP群	EP群
有害事象、n/N（%）	221/268 (82.5)	248/269 (92.2)
OSの中央値（月数）（95 %CI）	12.9 (11.3〜14.7)	10.5 (9.3〜11.2)
ハザード比（95% CI）	0.71 (0.60〜0.86)	
名目上のp値	0.0003	

図：CASPIAN試験におけるデュルバルマブ＋EP群とEP単独群の3年後の全生存期間の最新データ

（被験群は31.6%、対照群は29.7%）、奏効期間は被験群で延びていた（奏効期間の中央値は同5.7か月、同3.8か月、HR：0.581、p＝0.0012）。

統計的有意性があった血球減少症の発現率の低さ

安全性解析が示すように、対照群よりも被験群でAEの発現率とAEによる死亡率は低くなっており、減量・投与の遅延・投与中止にも同じ傾向が現れていた（**表**）。被験群にみられたグレード3以上の血球減少症の発現率の低さに有意性があったことが、次のような結果が出た主な要因だろう。貧血の発現率は被験群が14.5%、対照群が31.1%（p<0.0001）、好中球減少症は37.0%と69.2%（p<0.0001）、発熱性好中球減少症は4.0%と8.3%（p＝0.0377）、血小板減少症は13.9%と31.1%（p<0.0001）だった。

非血液毒性に関しては両群に大差はなかった。ルルビネクテジンをSCLC患者に二次治療で使用することの臨床的有用性を、以上の成績が示す結果となった。CFTIが非常に重要性の高い二次治療の予後予測因子になることも、同試験で確認している。イリノテカンや免疫チェックポイント阻害薬といった他の細胞障害性抗がん薬と、ルルビネクテジンとの新たな組みあわせを検討する試験が現在進行中である。

CASPIAN試験：3年生存率

進展型小細胞肺がん（ES-SCLC）患者を対象に、抗PD-L1抗体薬のデュルバルマブ＋プラチナ製剤のエトポシド（EP）に、場合によっては抗CTLA-4抗体薬のレメリムマブを追加する一次治療を、第Ⅲ相国際共同オープンラベルランダム化3群間比較CASPIAN試験で比較検討した。2つの被験群には3週間おきの併用療法を4コース行い、その後は病勢が進行するまでデュルバルマブを維持療法として4週間おきに投与した。対照群にはEPを単独で3週間おきに投与して、これを最大6コース行い、次いで予防的全脳照射を任意で行った。

被験群のデュルバルマブ＋EP群を対照群のEP単独群と比べるとOSの改善に統計的有意性が認められた（HR：0.73、p＝0.0047）[2]。中央値の2年後以降でもこの状態が続いており、OSの改善も数字上は対照群のそれを上回ったが、統計的有意性があるレベルには達していなかった[3]。追跡期間の中央値の3年後以降のOSを規定の時期に探索的データ解析した成績を、Paz-AresらがESMO 2021で報告した[4]。無増悪生存期間と奏効期間に関するデータは、前回のデータカットオフの都合で収集しておらず、安全性についても死亡を含めた重篤なAEのみを解析している。ES-SCLC患者に対する抗PD-(L)1抗体薬とEPの併用投与を調査した第3相試験は他にもあるが、この試験での追跡期間の中央値の長さが現時点で最長であることが、OSを解析した最新データから見て取れた。

生存者の割合が3倍にのぼる

対照群のOSを被験群が上回り、その状態が続いていることが示された。被験群のOSの中央値は12.9か月、対照群は10.5か月になり、死亡減少率に換算すると29%（HR：0.71、p＝0.0003）ということになった（**図**）。36か月後には被験群の生存者の割合が対照群の3倍にのぼり（17.6%と5.8%）、すべてのサブグループで被験群に同レベルのOSの延長効果が現れた。

デュルバルマブ＋EPにトレメリムマブを追加投与した被験群でも対照群に比べてOSの改善が続き、死亡減少率は19%、3年生存率は前者が15.3%、後者が5.8%になった。両被験群の大部分の患者はデータカットオフの時点でもデュ

参考文献：

1 Paz-Ares L et al., Lurbinectedin/doxorubicin versus CAV or topotecan in relapsed SCLC patients: phase III randomized ATLANTIS trial. WCLC 2021, PL02.03

2 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 (10212): 1929-1939

3 Goldman JW et al., Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(1): 51-65

4 Paz-Ares L et al., Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: 3-year overall survival update from the phase 3 CASPIAN study. ESMO 2021, LBA61

© Springer-Verlag

ルバルマブの治療を受けていた。トレメリムマブとEPを併用しても、過去の解析データとの違いは見られなかった[3]。

安全性プロファイルも同様に、この治療のものと既知の内容は一致していた。被験群と対照群では重篤なAEの発現率は似通っていたが(32.5%と36.5%)、トレメリムマブを追加した群ではこれまでの報告にあった通り同発現率が高くなっていた(47.4%)[3]。治療関連AEによる死亡率は被験群が2.3%、これにトレメリムマブを追加した群が4.5%、対照群が0.8%だった。デュルバルマブとEPの併用療法がES-SCLC患者への標準の一次治療となることを、今回得た解析データがさらに裏付けたと、著者らは締めくくった。■

悪性胸膜中皮腫:全治療ラインで行う免疫チェックポイント阻害薬をベースにした治療法

CheckMate 743試験の長期成績

第Ⅲ相ランダム化比較CheckMate 743試験では、切除不能な悪性胸膜中皮腫(MPM)患者に対する一次治療として、ニボルマブ3 mg/kgの隔週投与+イピリムマブ1 mg/kgの6週間間隔投与を最長で2年間続ける療法を、シスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセドの3週間間隔投与を6コース行う療法と比較して評価した。300人以上の患者を各群にランダムに割り付け、主要評価項目は全生存期間(OS)とした。免疫チェックポイント阻害薬2剤を併用する被験群で予想通りにOSが統計的有意に延長したことで、多くの国で切除不能なMPM患者への一次治療として承認を受けた。

同試験の3年後の最新成績をPetersらがESMO 2021で報告した[2]。臨床評価とは別に、炎症性4遺伝子シグネチャースコア、遺伝子変異量(TMB)、肺免疫予後指標(LIPI)を利用して、バイオマーカーの探索的データ解析も行っている。炎症性4遺伝子シグネチャースコアを構成する4遺伝子は*CD8A*、*STAT1*、*LAG3*、*CD274*(*PD-L1*)で、RNAシーケンシングで腫瘍検体を解析し、LIPIは末梢血のLDH値と好中球・リンパ球比を基準にした。

3年後の最新成績によると、化学療法の対照群に比べてニボルマブ+イピリムマブの被験群でしっかりとした効果が続いていた。ランダム割り付けした全患者のOSは被験群で18.1か月、対照群で14.1か月になり、リスク減少率に換算すると27%になり(HR:0.73)、それぞれ23%と15%の患者が3年後も生存していた。すべてのサブグループに化学療法よりも併用療法の効果が現れた。無増悪生存期間(PFS)に変わりはなかったものの(被験群は6.8か月、対照群は7.2か月、HR:0.92)、24か月後(同18%、同7%)と36か月後(同14%、同1%)の無増悪生存率に併用療法の効果がはっきりと現れた。奏効期間の中央値については、1年間の無治療期間後に解析を行ったにもかかわらず被験群に延びがみられた(11.6か月と6.7か月)。36か月でも被験群の奏効患者の28%でその状態が持続していた(対照群は0%)。

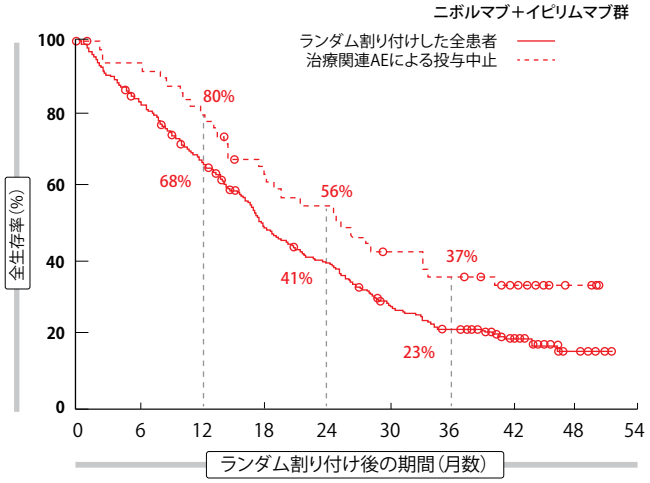


図1: CheckMate 743試験:被験群のニボルマブ+イピリムマブの一次治療後に投与を中止した患者と、対照群のランダム割り付けした全患者の全生存期間・率の比較

投与中止の影響なし

バイオマーカーの探索的データ解析からは、炎症性4遺伝子シグネチャースコアと被験群の生存期間・率の延長との相関性が示された。被験群のOSは同スコアの高い群が21.8か月、低い群が16.8か月(HR:0.57)になり、36か月後も生存していたのは前者の35%、後者の15%だった。一方、対照群では同スコアの高さ・低さでOSに差がつくことはなかった。また、LIPIもTMBもOSとの間に相関性は見られなかった。さらに12か月間追跡した後の安全性も過去に報告のあったものと内容が一致していた。治療関連AE(TRAE)の総発現率も変化はなかった。

TRAEにより投与を中止した被験群の患者に、両薬剤の投与をやめた影響がまったくなかったことが事後解析で判明した(**図1**)。投与中止以降も34%の患者で奏効状態が3年以上続いており、36か月後に生存していた患者が37%にのぼった。ニボルマブ+イピリムマブの併用療法は、組織型に関係なく切除不能なMPM患者への標準治療になりうることが、今回の最新成績で確認できたと著者らは強調した。

© Springer-Verlag

再発・抵抗性MPM患者へのペムブロリズマブ＋ニンテダニブ併用療法

第I相PEMBIB試験では、切除不能なMPMで、プラチナ製剤ベースの化学療法の実施中に再発した患者や同化学療法に抵抗性のある患者を対象に、ペムブロリズマブとトリプルアンジオキナーゼ阻害薬のニンテダニブの併用療法を評価した。ペムブロリズマブ200 mgを3週間おきに投与する一方、ニンテダニブ150 mgを7日間にわたり1日に2回単独で先行投与し、血液検体および腫瘍検体には個別に補助的解析を行った。Danlosらが対象患者30人に関する成績をESMO 2021で報告した[3]。全身化学療法を1ライン受けたことのある患者が大部分を占め(77%)、2ライン受けた患者は17%、3ライン以上受けた患者は6.7%だった。

併用療法により12週間後の病勢コントロール率は68.4%にのぼり(**図2**)、PFSの中央値は6.2か月になった。AEは総体的に治療可能で、とりわけ発現率の高かったのは下痢、疲労、呼吸困難だった。サイトカイン測定によると、ペムブロリズマブとニンテダニブには同様な薬力学的作用がある。治療効果が現れやすい患者ほど腫瘍細胞にPD-L1や腫瘍浸潤CD8陽性T細胞が発現していることが多いため、ベースライン時に双方が認められれば、トリプルアンジオキナーゼ阻害薬や抗PD-1抗体薬の効果の予測因子なると思われた。また、IL-6濃度の高さと、治療への一次耐性だけでなく、体細胞コピー数変化(SCNA)の総スコアとの間にも相関性がみられた。発がん性遺伝子の変異の蓄積によるSCNAが、IL-6が介在する免疫抑制のほか、トリプルアンジオキナーゼ阻害薬や抗PD-1抗体薬への耐性獲得にもつながっていると著者らは結論づけた。

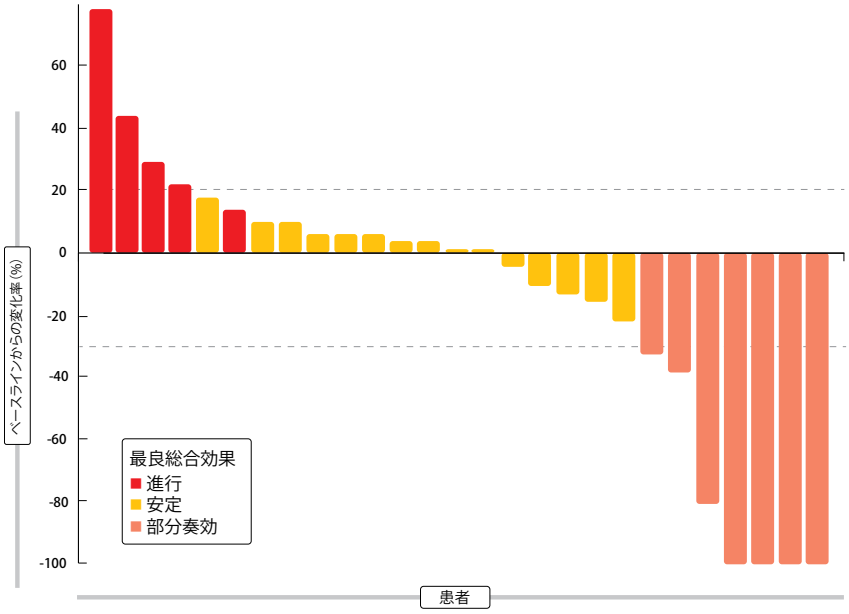


図2: 前治療のプラチナ製剤ベースの化学療法実施中に再発した患者もしくは同化学療法に抵抗性のある患者におけるペムブロリズマブ＋ニンテダニブ併用療法の治療効果判定

アテゾリズマブを用いるネオアジュバント療法

抗PD-L1抗体薬をネオアジュバント化学療法に追加し、次いで切除術とその後にアジュバント放射線療法を行えば生存期間・率が延長するかもしれないという仮説に基づいて行ったのが、S1619試験である[4]。化学療法を受けたことのない切除可能なMPM患者への治療として、アテゾリズマブ1,200 mgの3週間間隔投与をシスプラチン75 mg/m^{2}とペメトレキセド500 mg/m^{2}の4コースに追加した。病勢進行が認められない場合には、手術に胸膜外肺全摘術(EPP)または胸膜切除剥皮術(P/D)を行い、その後、放射線治療やアテゾリズマブ1,200 mgを3週間おきに投与する維持療法を任意で1年間行った。主要評価項目は、この対象になっている24人の安全性、忍容性、この治療アプローチの実現可能性である。

適格基準を満たした28人のうち21人がネオアジュバント化学療法を完遂し、安定あるいは部分奏効の判定を受けた18人が手術に進み、そのうち17人にP/Dを、1人にEPPを行い、15人がアテゾリズマブの維持療法を受けた。解析時に治療を続けていたのは3人である。3剤併用療法にもアテゾリズマブの維持療法にも安全性の問題は浮上せず、グレード3を超える治療関連AEが間を置いて発現したという報告もなかった。その他の安全性に関する最新データの報告は次回以降の総会に持ち越した。■

参考文献:

1 Baas P et al., First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 397: 375-386
2 Peters S et al., First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. ESMO 2021, LBA65
3 Danlos FX et al., Pembrolizumab and nintedanib for patients with advanced pleural mesothelioma. ESMO 2021, 1732M0
4 Tsao A et al., S1619 A trial of neoadjuvant cisplatin-pemetrexed with atezolizumab in combination and maintenance for resectable pleural mesothelioma. WCLC 2021, OA13.01

 © Springer-Verlag

インタビュー： Oliver Gautschi, MD, Luzerner Kantonsspital, Lucerne, Switzerland

徐々に進展する中皮腫および胸腺腫の治療管理法

切除できない悪性胸膜中皮腫への画期的な治療法の中では、どれが一番期待できるとお考えですか。

大変重要性の高い分野ですが、これまでに大きな進展は見られていません。そんな中、ランダム化比較試験のCheckMate-743試験でニボルマブとイピリムマブの併用療法を化学療法と比較した最新成績を、Peters教授らがESMO 2021で発表しています[1]。PD-L1陽性や上皮型以外の中皮腫の患者さんで全生存期間が顕著に延びていましたが、全体で見ると延長効果は限られていました。スイスでは、この併用療法がPD-L1陽性や上皮型以外の中皮腫への治療法として承認を受けたばかりで、他のタイプだと化学療法が主流のままです。現在行われている臨床試験の成績しだいで、今後は他のタイプの患者さんにも免疫チェックポイント阻害薬と化学療法を併用して治療すべきかが分かるでしょう。

© Greenshot

Oliver Gautschi, MD
Luzerner Kantonsspital,
Lucerne, Switzerland

胸腺腫と胸腺がんへの免疫チェックポイント阻害療法について、今のところどういったことが言えますか。

これらの希少がんについてですが、ほとんどの胸腺腫瘍は切除が可能だったり化学療法に反応したりします。切除不能な胸腺腫瘍患者さんには、化学療法や副腎皮質ステロイド剤、チロシンキナーゼ阻害薬といった全身療法を何ラインか行うのが一般的でして、Girard先生が、治療歴のあるヨーロッパの患者さんを対象にニボルマブを評価したNIVOTHYM試験の成績を発表しています。この試験では奏効率が12%と、胸腺腫瘍への抗PD-L1抗体薬の効果を確認できたのですが、患者さんに免疫関連有害事象が起きる可能性があるということで、非常に毒性が高いことが分かりました。私自身、臨床試験以外の環境で胸腺腫瘍に免疫チェックポイント阻害療法を行うことは、現時点で勧めていません。この試験はまだ被験者を募集中で、ニボルマブとイピリムマブの併用療法を受けている第2コホートを評価しているところです。 ■

参考文献：

1 Peters S et al., First-line nivolumab plus ipilimumab vs chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. ESMO 2021, LBA65

2 Girard N et al., Efficacy and safety of nivolumab for patients with pre-treated type B3 thymoma and thymic carcinoma: Results from the EORTC-ETOP NIVOTHYM phase II trial. ESMO 2021, LBA66

ATALANTE-1試験：がん免疫療法が不成功に終わった後の抗がんワクチン使用

OSE-2101は、HLA-A2+拘束性修飾ネオエピトープを利用した抗がんワクチンで、肺がんで発現率の高い腫瘍関連抗原のCEA、p53、HER2、MAGE-2、MAGE-3を標的にしている[1]。HLA-A2は血清で測定するが、患者の半数ほどが陽性を示す。プラチナ製剤ベースの化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法もしくは逐次療法が失敗した、HLA-A2陽性の進行NSCLC患者と同じく転移性NSCLC患者を対象に、第Ⅲ相ランダム化比較ATALANTE-1試験でOSE-2101を評価した。前治療の最後のラインで免疫チェックポイント阻害薬を使用したが、一次耐性や二次耐性（獲得耐性）により治療に失敗していた。被験群には、OSE-2101を6回分は3週間間隔で皮下投与、その後は最長で1年間8週間間隔で投与し、病勢が進行するまで12週間間隔で投与した。対して、対照群には病勢が進行するまでドセタキセルまたはペメトレキセドを3週間間隔で単独投与した。被験群の103人でOSの延長効果がみられ、1年後のOSが46%になったのに対して対照群では36%だった（HR: 0.71）[2]。しかし、新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより同試験は2020年4月に中止になったため、新たな対象母集団を募った。新たに対象になった118人は、化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の逐次療法後に二次耐性を獲得した患者である。Besseらが、この母集団に関する一次解析の最終成績をESMO 2021で発表した。

被験群では生存期間の中央値が3.6か月と、予想通りに統計的有意な改善がみられ（被験群は11.1か月、対照群は7.5か月、HR：0.59、p＝0.017）、被験群ではそれに加えて増悪後生存期間の延長にも統計的有意性がみられた(同7.7か月、同4.6か月、HR：0.46、p＝0.004)。6か月後の病勢コントロール率は両群で大差なく（25%と24 %、p＝0.87）、PFSの中央値も同様だった（2.7か月と3.2か月、p＝0.40）。OSE-2101の忍容性は良好で、グレード3から5の治療関連AEの発現率も低くなっていた（11%、35%）。注射部位反応が被験群に最も多く現れ（全グレードで39%）、サイトカイン放出症候群が8%にみられたが、このうちの1人（1%）はグレード3に該当し

© Springer-Verlag

た。また、ECOG PSが2以上に悪化するまでの期間（8.6か月と3.3か月、HR：0.45、p＝0.0005）およびEORTC QLQ-C30調査票に基づいた生活の質（p＝0.04）についても、被験群に統計的有意な改善があった。治療法の選択肢が限られている状況では、OSE-2101のリスク・ベネフィット比は化学療法のそれよりも良好だと著者らが結論の中で述べた。

参考文献：

1 Beebe M et al., Formulation and characterization of a ten-peptide single-vial vaccine, EP-2101, designed to induce cytotoxic T-lymphocyte responses for cancer immunotherapy. Hum Vaccin 2008; 4(3): 210-218

2 Giaconne G et al., Activity of OSE-2101 in HLA-A2+ non-small cell lung cancer patients after failure to immune checkpoint inhibitors: Step 1 results of phase III ATALANTE-1 randomised trial. ESMO 2020 1260M0

3 Besse B et al., Activity of OSE-2101 in HLA-A2+ non-small cell lung cancer patients after failure to immune checkpoint inhibitors: final results of phase 3 Atalante-1 randomised trial. ESMO 2021, LBA47

DUBLIN-3試験:選択的免疫調節微小管結合薬であるプリナブリンの二次治療や三次治療での使用

表
プリナブリン＋ドセタキセル療法およびプラセボ＋ドセタキセル療法の全生存期間に行ったランドマーク解析

解析期間（月数）	プリナブリン＋ドセタキセル群	プラセボ＋ドセタキセル群	p値
12	43.48	40.47	0.4862
18	31.11	23.75	0.0645
24	22.13	12.51	0.0072
36	11.73	5.27	0.0393
48	10.6	0	

二次治療や三次治療を受ける野生型EGFR進行NSCLC患者の多くは、治療法の選択肢が限られている。そのような中、選択的免疫調節微小管結合薬（SIMBA）のプリナブリンが画期的新薬として登場した。プリナブリンは免疫系による防御に関わるタンパク質のGEF-H1の放出を誘導することで樹状細胞の成熟化を起こすが、しっかりとした抗がん作用を示すためにはこの過程が必須になる[1、2]。第Ⅲ相国際共同ランダム化比較DUBLIN-3試験では、ⅢB期・Ⅳ期の非扁平上皮NSCLC患者と同扁平上皮NSCLC患者で、プラチナ製剤ベースの化学療法を1ラインまたは2ライン受けている最中に病勢が進行したもしくはその後に進行した患者を、プリナブリン30 mg/m^{2}とドセタキセルの3週間間隔投与の被験群（n＝278）とドセタキセルとプラセボの対照群（n＝281）に割り付けて、比較検討した。主要評価項目は全生存期間・率とした。

FeinsteinらがESMO 2021で発表した成績によると、同試験は主要評価項目を満たす結果となった[3]。OSの中央値は被験群が10.5か月、対照群は9.4か月（HR：0.82、p＝0.0399）となり、被験群では24か月後と36か月のOSが2倍になる延長効果が示された（表）。主な副次評価項目でも目標に達した。PFSの中央値は前者が3.6か月、後者が3.0か月（HR：0.76、p＝0.0082）になり、6か月後（30.3%と17.8%）と12か月後（17.1%と4.7%）のPFSに統計的有意な高さが認められ、ORRは被験群で2倍になった（12.23%と6.76%、p＝0.0275）。

持続する高い効果とグレード4の好中球減少症の減少

探索的データ解析が示すように、8コース以上の治療を受けた群（28.2か月と19.3か月、HR：0.453、p＝0.0121）のOSには4コース以上の治療を受けた群（18.3か月と13.5か月、HR：0.634、p＝0.0022）を上回る延長効果がみられた。また、同試験への組み入れ前に抗PD-(L)1抗体薬の治療を受けた群（母集団の23%）で48か月後のOS率が12.5%になるという（対照群は0%）、被験治療がOSを長期間延長させる傾向のあったことが同解析から判明した。第IB相・第Ⅱ相の101試験や今回の試験のプールドデータからは、被験治療を受けた欧米人の患者に長期生存効果が現れることが示唆された。

人年法を用いてグレード3と4の有害事象の発現率をコース数で調整すると、被験群の方が対照群よりも低くなり（発現率の予測値は前者が9.88、後者は11.04、p＝0.0253）、各コースの8日目に発現したグレード4の好中球減少症の率も被験群で統計的有意に低くなった（5.13%、33.58%、p<0.0001）。血液毒性ではないグレード3、4のAEの場合、下痢が被験群で多く生じており（8.4%、0.7%）、高血圧も同様で（17.2%、1.1%）、点滴後に一過性の上昇がみられた。有効性・安全性・生活の質を一つの指標に組み入れた解析法のQ-TWiSTによると被験群で18%以上改善し、臨床的意義が認められた。プリナブリン＋ドセタキセル併用療法のリスク・ベネフィット比は良好で、野生型*EGFR* NSCLC患者の二次治療・三次治療の選択肢になるだろうと著者らは締めくくった。

参考文献：

1 Kashyap AS et al., GEF-H1 signaling upon microtubule destabilization is required for dendritic cell activation and specific anti-tumor responses. Cell Rep 2019; 28(13): 3367-3380

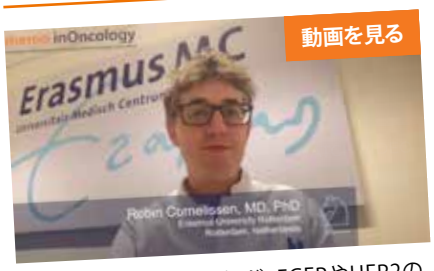
2 Singh AV et al., A novel vascular disrupting agent plinabulin triggers JNK-mediated apoptosis and inhibits angiogenesis in multiple myeloma cells. Blood 2011; 117(21): 5692-700

3 Feinstein T et al., DUBLIN-3 (BPI-2358-103): a global phase 3 trial with the plinabulin/docetaxel combination vs. doc in 2nd/3rd line NSCLC patients with EGFR-wild type progressing on a prior platinum-based regimen. ESMO 2021, LBA48

© Springer-Verlag

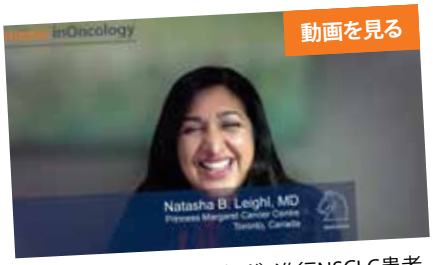
www.memo inoncology.com

2021年度欧州臨床腫瘍学会（肺がん関連演題）での専門家へのインタビュー



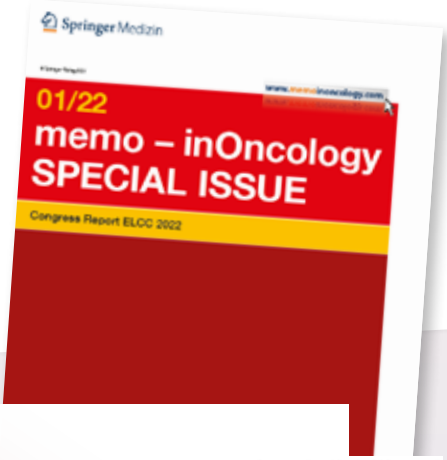
Robin Cornelissen医師が、EGFRやHER2のエクソン20挿入変異陽性NSCLCへの新薬、臨床現場で次世代シーケンシングが果たす役割、今後注目が集まる可能性のある肺がんでのまれなドライバー遺伝子変異、肺がん患者への治療・管理で行う分子標的治療、そして悪性胸膜中皮腫患者が胸膜切除剥皮術に進む前に予後予測や臨床上の意思決定の参考になりうるバイオマーカーについて解説します。

Edward B. Garon医師が、肺がん領域でますます期待が高まるがんワクチン、その他の新規治療法に比べた注意点のほか、CCL21遺伝子改変樹状細胞の腫瘍内投与とペムブロリズマブの静脈内投与を進行NSCLC患者に併用した第I相試験で得た興味深い成績や、TROP2を標的にしたダトポタマブデルクステカンのような新規の抗体薬物複合体が、今後どのように治療法の選択肢に入るのかを語ります。



Natasha B. Leighl医師が、進行NSCLC患者の血中循環腫瘍DNA、リキッドバイオプシーが治療の開始時期に与える影響、コンパニオン診断システムのメリット、進行NSCLC患者への治療効果のモニタリングや将来的に一次治療に用いる薬剤を決定する際の血漿中循環腫瘍DNAの有用性について概説します。

Oliver Gautschi医師が、ESMO 2021で報告のあった肺がん関連の知見、切除不能な悪性胸膜中皮腫患者への使用を評価中の新規治療法、胸腺腫や胸腺がんへの免疫チェックポイント阻害薬の使用について取り上げ、RET遺伝子変異陽性NSCLCへの治療戦略として考えられる治療法の要旨を伝えます。



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ELCC 2022 that will be held in March 2022. The report promises to make for stimulating reading, as the ELCC 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.

ELCC：2022
年次総会

2022年3月30日～4月2日