

03/21

memo – inOncology 特別号

ASCO 2021 年次総会からの報告

肺がんに関する国際会議・大会のダイジェスト

米国臨床腫瘍学会(ASCO)バーチャル年次総会からの報告 開催日:2021年6月4~8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, 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 Haidenthaler.
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 早期肺がん:免疫療法の標準治療
- 6 EGFR変異疾患:感受性変異と耐性変異に対する戦略
- 11 KRAS、MET、ROS1、HER2:現在の見解
- 13 免疫療法:予測因子から抗生物質まで
- 18 発がん性ドライバーによる肺がんに対するチェックポイント阻害の効果
- 20 抗血管新生による免疫支持機構の強化
- 22 SCLC患者に新たな展望を開く
- 23 標的治療には抵抗が課題となる



© audioundwerbung / Getty Images / iStock

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 and Hematology AUSL della Romagna, Ravenna (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, University of Turin, Dipartimento di Oncologica, Turin (イタリア)
 Filippo de Marinis, MD, PhD, Director of the Thoracic Oncology Division at the European Institute of Oncology (IEO), Milan (イタリア)
 Barbara Melosky, MD, FRCPC, University of British Columbia and British Columbia Cancer Agency, Vancouver (カナダ)
 Nir Peled, MD, PhD, Pulmonologist & Medical Oncologist, Ben-Gurion University, Beer Sheva (イスラエル)
 Robert Pirker, MD, Privatklinik Confraternität, Vienna (オーストリア)
 Martin Reck, MD, Lungen Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf (ドイツ)
 Matthias Scheffler, MD, Lung Cancer Group Cologne, Universitätsklinikum Köln, Cologne (ドイツ)
 Riyaz Shah, PhD, FRCP, Kent Oncology Centre, Maidstone Hospital, Maidstone (英国)
 Yu Shyr, PhD, Department of Biostatistics, Biomedical Informatics, Cancer Biology, and Health Policy, Nashville, TN (米国)
 坪井正博, MD, 神奈川県立がんセンター (日本)
 Yi-Long Wu, MD, FACS, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangzhou (中国)

本号の講師:

Maximilian Hochmair, MD; Donald Harvey, PharmD; Martin Reck, MD, PhD



本レポートは、Boehringer Ingelheim社とBeiGene社からの用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年に引き続き、2021年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会もオンラインで開催され、6月4日から8日にかけて、科学プログラムと教育プログラムの両方が行われました。2,500以上の発表演題の中では、肺がんの分野の研究が注目を集めていました。免疫チェックポイント阻害療法は、治療ラインを超えたケアの連続体の中で前進しており、現在、早期肺がんにおいて新たな基準を定義しています。完全切除を行った患者を対象としたIMpower010試験では、ステージII-IIIのPD-L1発現を伴うNSCLCにおいて、PD-L1阻害療法が新たなアジュバントの選択肢として確立されました。以前、PACIFIC試験に基づいて、別のPD-L1阻害剤が、化学放射線療法に反応する切除不能なIII期腫瘍の患者さんの治療をすでに変化させています。ここでは、新たな研究結果により、持続的な効果が明らかになりました。

また、治療の個別化だけでなく、それに伴って出現する耐性への対応も含めた標的療法についても、重要なデータが得られています。EGFR変異肺がんでは、投与された薬剤の種類に応じた様々な耐性メカニズムが確認されています。これに対して行えることは、HER3のような別の異常を標的にすることや、耐性メカニズムと主要標的の両方を阻害するレジメンを使用することです。CodeBreak100試験の探索的解析によると、STK11やKEAP1などの体細胞変異を不活化することも、最初からKRAS阻害の活性に関する予測有効性があることが示されています。免疫療法と標的療法はより合わさる可能性があり、それはASCO 2021で報告された様々な分析結果が示すように、特にKRAS変異の場合に当てはまります。チェックポイント阻害剤や標的チロシンキナーゼ阻害剤だけでなく、免疫支持性の腫瘍微小環境を作るための抗血管新生剤の使用という点でも、シーケンシングは重要な役割を果たします。

さらに、小細胞肺がんの分子レベルでの特性が明らかになってきており、遺伝子の発現やバイオマーカーの違いが、将来的に治療上の弱点と



© 著者所有

なる可能性があります。当面は、アンメットメディカルニーズの高い再発SCLC患者を対象に、二重特異性T細胞誘導療法などの革新的な戦略が試されます。個々の患者レベルでの有効性と忍容性を向上させるために医療設備や方法が日々改良されています。今後の学会で、日々の患者ケアをさらに向上させる画期的な技術に関する取り組みについての発表を期待しています。

Martin Reck, MD, PhD

胸部腫瘍学部門

Airway Research Center North,
German Center of Lung Research
Lung Clinic Grosshansdorf
ドイツ グロースハンスドルフ

早期肺がん:免疫療法の標準治療

IMpower010 : アテゾリズマブのアジュバント投与

プラチナベースの化学療法やEGFR標的薬などの確立された戦略にもかかわらず、早期NSCLC (IB-III期)の完全切除例において、改善されたアジュバント治療に対する高いアンメットニーズがある。そこで、グローバル第III相試験 (IMpower010) では、肺葉切除術または肺切除術後に1~4サイクルの化学療法を受けたIB-III期の肺がん患者を対象に、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブ1,200mgを21日ごとに16サイクル投与し、最善の支持療法 (BSC) と比

較した。本試験では、EGFR変異とALK再配列は除外基準とはならなかった。この試験の主要評価項目は無病生存期間 (DFS) とした。これは、PD-L1腫瘍細胞 (TC) $\geq 1\%$ のII-III期集団 (n = 476)、全ランダム化II-III期集団 (n = 882)、ITT集団 (IB-III期; n = 1,005) の3つの主要解析集団において階層的に検証された。

WakeleeらがASCO 2021の年次総会で発表した事前に計画された中間解析によると、アテゾリズマブはPD-L1 TC $\geq 1\%$ のII-III期集団 (未到達 対 35.3か月; ハザード比 0.66; p = 0.004; 図1) と全ランダム化II-III

期集団 (42.3か月 対 35.3か月; ハザード比 0.79; p = 0.02) の両方で有意なDFSの延長をもたらした。曲線は早くから分離し、両集団ともに分離したままであった。全ランダム化コホートのサブグループ解析では、PD-L1 TCが50%以上、1%以上、1%未満のグループのリスク低減率がそれぞれ57%、34%、3%であったことから、PD-L1の発現に伴ってDFSベネフィットが増加することが示された。IB期の患者を含むITT集団では、DFSは解析時に有意差の境界を越えなかった (未到達 対 37.2か月; ハザード比 0.81)。このグループでの試験は継続される。

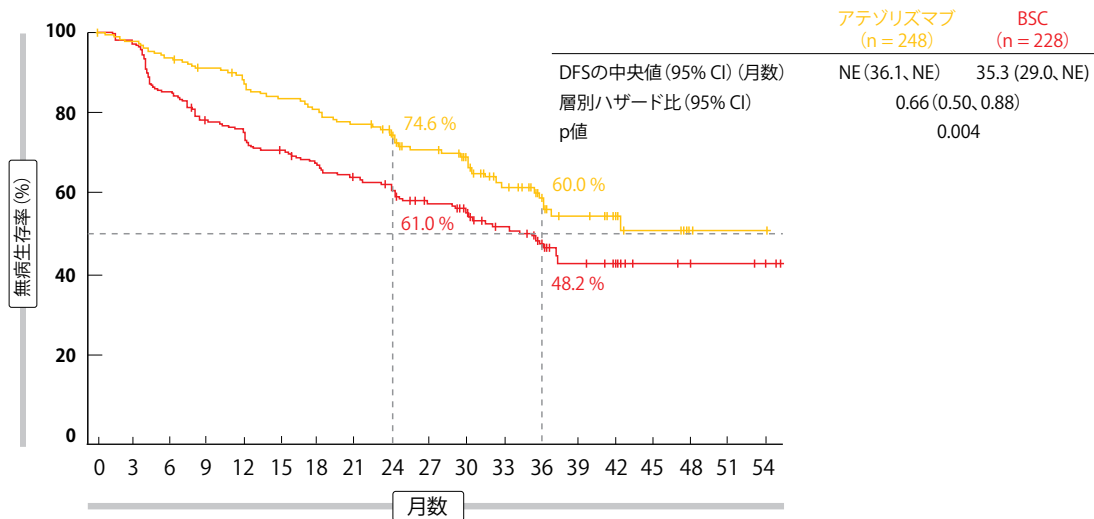


図1: PD-L1腫瘍細胞が1%以上のII-III期集団における無病生存率に対するアテゾリズマブとBSCの優越性

全生存期間 (OS) データは未熟で、統計計画に従って正式に評価されなかった。しかし、PD-L1発現が1%以上のII-III期集団では、OSが改善する傾向が見られた (ハザード比 0.77)。アテゾリズマブの安全性プロファイルは、適応症や治療ラインを問わず、単剤でのこれまでの使用経験と一致した。IMpower010試験は、プラチナベースの化学療法後のアジュバントNSCLCにおいて、DFSの改善を示した初のがん免疫療法第III相試験である。著者らは、PD-L1 TCが1%以上のII-III期の非小細胞肺癌患者にとって、アテゾリズマブは治療を変えるアジュバント治療の選択肢と考えられると結論付けた。

ネオアジュバントのニボルマブの追加

ランダム化第III相試験であるCheckMate 816試験では、新たに診断された切除可能なIB-III期のNSCLC患者を対象に、ニボルマブ+化学療法のアジュバント療法と化学療法単独を検証した。Fordeらは、この併用療法により、忍容性のある安全性プロファイルを維持しながら、主要評価項目である病理学的完全奏効 (pCR) の有意な改善が得られることを示した[2]。ASCO 2021では、追加の有効性データと主要な手術成績が報告された[3]。

各群に無作為に割り付けられた179人の患者のうち、最終的な手術を受けたのはニボルマブ投与群の方が多かった (83% 対 75%)。このグループでは、肺切除術を受けた患者が少なく、低侵襲手術が多く用いられ

た。ベースラインの病期はpCRの改善に影響しなかった。IB/II期では、ニボルマブと化学療法を併用した場合と化学療法を併用した場合の残存生存腫瘍率 (中央値) は28%対79%、III期では8%対70%であった。切除の完全性に関しては差がなかったが、R0切除に関しては実験群の方が数値的に有利であった。

ネオアジュバントのニボルマブと化学療法の併用療法は忍容性が高く、PD-1阻害剤の追加によって術後の合併症の発生率は増加しなかった。あらゆるグレードの手術関連有害事象は、41%対47%で認められた。全体として、CheckMate 816試験でこれまでに報告された安全性と手術成績のデータは、pCRの有意な改善とともに、切除可能NSCLC患者に対するネオアジュバントの選択肢としてのニボルマブと化学療法の併用を支持している。本試験では、もう一つの主要評価項目である無イベント生存率と、今後の結果に引き続き注力していく。

EGFR変異NSCLCにおけるゲフィチニブと化学療法の比較

シスプラチンベースのアジュバント化学療法は、II-III期のNSCLCの完全切除を受けた患者に対する標準的な治療法であるが、再発は頻繁に起こる。日本で実施された第III相ランダム化試験であるIMPACT試験では、EGFR-TKIのアジュバント治療がEGFR変異腫瘍患者の転帰を改善するという仮説が検証された[4]。本試験では、II-III期の腫瘍を完全切除した患者を、ゲフィチニブ250mg/日を

24カ月間投与する群と、シスプラチン+ビノレルビンを3週間ごとに4サイクル投与する群に無作為に割り付けた。各群には患者116人が参加した。

IMPACT試験は主要評価項目を満たさず、ゲフィチニブは化学療法と比較してDFSを有意に延長しなかった (35.9か月 対 25.0か月; ハザード比 0.92; p = 0.63)。5年時点の無病生存率はゲフィチニブ投与群が31.8%、シスプラチン+ビノレルビン投与群が34.1%であった。しかし、探索的サブグループ解析によると、70歳以上の患者など一部の患者にゲフィチニブが有効であることが示された。OSの解析では、ほとんど重ね合わせたような曲線を描き、差は認められなかった。前述のように、サブグループ解析では、70歳以上のグループでEGFR阻害剤の有効性が示された。

ゲフィチニブのアジュバント治療の毒性は許容範囲内であった。シスプラチン/ビノレルビン投与群ではグレード3/4の好中球減少と白血球減少が頻繁に見られたが、ゲフィチニブ投与群ではこれはごくわずかで、トランスアミンアーゼ上昇と発疹が最も多く見られた。シスプラチン/ビノレルビン投与群では、脳梗塞、自殺、肺炎により3名の治療関連死が発生した。著者らが結論づけているように、DFSとOSに関するゲフィチニブのアジュバント治療の明らかな非劣性は、選択された患者、特にシスプラチン/ビノレルビンによるアジュバント化学療法に適さないと判断された患者への使用を正当化できることが示唆される。

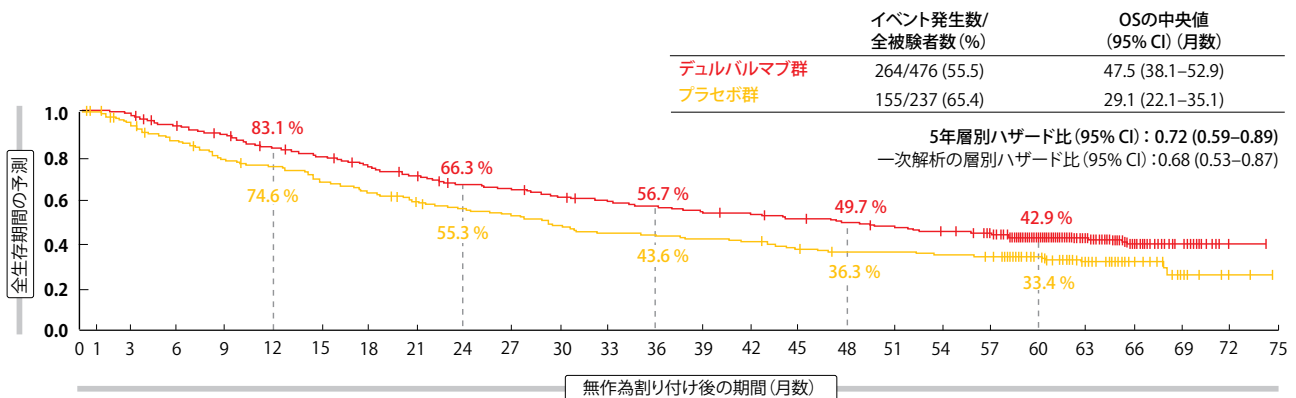


図2: PACIFIC試験における長期OSの延長(デュルバルマブ対プラセボ)

5年後も効果が持続: PACIFIC試験

ランダム化二重盲検プラセボ対照第III相試験であるPACIFIC試験は、プラチナ製剤を用いた化学放射線療法で病状が進行しなかった切除不能なIII期NSCLC患者の治療を大きく変えた。このような状況において、抗PD-L1抗体デュルバルマブは、プラセボと比較して、OS ($p = 0.00251$) およびPFS ($p < 0.0001$) を有意に改善したため、標準治療として確立された[5, 6]。最後の患者が無作為化されてから約5年後に、探索的な生存分析が行われた[7]。

その時点で、無作為化されたすべての患者の追跡調査の中央値は34.2か月であった。その結果、デュルバルマブとプラセボを比較した場合のOSおよびPFSベネフィットは、主要解析結果と一致していた[5, 6]。5年目の時点で、実験群の患者は死亡リスクが28%減少し、OS率は42.9%対33.4%であった(図2)。5年PFS率は33.1%対19.0%となり、進行や死亡のリスクが45%減少した。同様に、サブグループの更新されたOSおよびPFSは、主要解析時に報告された結果と一致した。

著者らは、これらの知見により、PACIFICレジメンによる強固で持

続的なOSベネフィットと持続的なPFSベネフィットが示されたとしている。デュルバルマブを投与した患者の約3分の1が5年後も生存しており、病状の進行も見られなかったことから、この治療法における標準的な治療法の新たな基準が確立された。

早期再発の予測因子としてのctDNA

局所NSCLC患者の残存病変や再発を検出する目的で、循環腫瘍DNA (ctDNA) 解析に基づくリキッドバイオプシーが検討されている。最小限の残存病変を評価することで、アジュバント療法が有効な患者を特定できる可能性がある。そこで、Galeらは、治療を目的として治療を受けたIA-III期NSCLC患者において、再発時または再発前にctDNAを検出する可能性と転帰を検討するために、個人化シーケンシングアッセイを用いて連続血漿サンプル中のctDNAを評価した[8]。対象となったのは88人で、そのうち78.4%が手術を受け、21.6%が化学放射線療法を受けた。体細胞変異を同定するために腫瘍エクソームシーケンシングを行い、各患者に合わせたctDNAアッセイを開発した。治療前、治療後、3ヶ月

目、6ヶ月目、9ヶ月目時点で血漿を採取した。17人の患者については、病状が進行した時点で追加の血漿が採取された。患者は中央値で3年間追跡調査された。

その結果によると、残存するctDNAが早期の再発を予測することが認められた。高感度の患者用血漿シーケンシングアッセイを用いて、再発時または再発前にctDNAをモニタリングすることが可能であることが示された。治療終了後2週間から4カ月後にctDNAの検出が、無再発生存期間(ハザード比 14.8; $p < 10^{-5}$) およびOS (ハザード比 5.48; $p < 0.0003$) の短縮と関連していた。進行した患者では、ctDNAの検出が臨床的進行に212.5日(リードタイム中央値)先行していた。

これらの結果は、治療を目的とした治療後で、臨床症状が進行する何ヶ月も前にctDNAモニタリングによって残存病変を確実に検出することができるという新たな証拠を裏付けるものであり、アジュバント療法が有効な患者を特定する機会を提供するものであると考えられる。 ■

参考文献:

1 Wakelee HA et al., IMpower010: primary results of a phase 3 global study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8500)
 2 Forde PM et al., Nivolumab + platinum-doublet chemotherapy vs chemo as neoadjuvant treatment for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer in the phase 3 CheckMate 816 trial. AACR Annual Meeting 2021, abstract CT003
 3 Spicer J et al., Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: nivolumab + plati-

num-doublet chemotherapy vs. chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8503)
 4 Tada H et al., Adjuvant gefitinib versus cisplatin/vinorelbine in Japanese patients with completely resected, EGFR-mutated, stage II-III non-small cell lung cancer (IMPACT. WJOG6410L): a randomized phase 3 trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8501)
 5 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929

6 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342-2350
 7 Spiegel 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 Gale D et al., Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage NSCLC. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8517)

EGFR変異疾患:感受性変異と耐性変異に対する戦略

HER3を標的とする:パトリツマブ デルクステカン

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は、EGFR変異NSCLC患者の第一選択薬として確立されているが、長期的には耐性が必然的に生じうる。EGFR-TKI耐性の背景には、さまざまなゲノム変化が確認されている [1, 2]。NSCLC腫瘍の83%に発現しているHER3 [3]は、EGFR変異疾患におけるEGFR-TKI療法への耐性をもたらすことは知られていない。そのため、EGFR-TKI治療が奏功しなかった場合、HER3を標的とする抗体薬物複合体であるパトリツマブ デルクステカン (HER3-Dxd) が、次の選択肢として有効である可能性がある。

第I相U31402-A-U102試験では、EGFR-TKI耐性のNSCLC患者を対象に、HER3-Dxdを用いた用量漸増および用量拡大試験を実施した。ASCO 2021では、Jänneらが、この試験でHER3-Dxd 5.6mg/kgを投与した57人の患者のプールされた有効性の結果を報告した。合計81人の安全性に関する報告が行われた。このグループには、用量漸増および用量拡大コホート1 (すなわち、腺がん組織型およびEGFR変異を有する前治療歴のある患者) の全患者が含まれている [4]。全患者集団が中央値で4種類の治療を受けた。プラチンベースの化学療法は、有効性と安全性集団のそれぞれについて、91%と80%に実施された。

耐性メカニズムを超えた有効性

重度の前治療を受けていたにもかかわらず、臨床的に意味のある持続的な抗腫瘍効果が得られた。HER3-Dxdでは、確定ORRが39%、病勢コントロール率 (DCR) が72%であった。奏功期間の中央値は6.9か月で、PFSの中央値は8.2か月であった。オシメルチニブとプラチンベースの化学療法を併用した患者のサブグループでは、同様の有効性が示され、ORRは39%、DCRは68%、PFSの中央値は8.2か月であった。HER3-Dxdは、多様なEGFR耐性メカニズムに加えて、細胞膜のHスコアによるベースラインHER3発現のスペクトルにも有効であることが認められた。評価可能な全患者の腫瘍にHER3が発現しており、EGFR-TKIの最終投与からの時間的相関性は認められなかった。さらに、中枢神経系への転移の有無にかかわらず、この治療法は効果的であった。

有効性が認められた57人の患者のうち40人は、ベースライン時の血漿中にEGFRエクソン19欠失またはL858R変異が検出された。これらの異常が3週目または6週目に早期に解消された場合、解消されなかった場合と比較して、最良奏効率が向上し (図1)、PFSの延長が見られた (8.3か月 対 4.4か月; ハザード比 0.33)。HER3-Dxdは、管理可能な安全性プロファイルを示した。治験治療下で発現した有害事象 (TEAE) による治療中

止率は、5.6mg/kg投与群で11%、全用量群で9%と低かった。グレード3以上のTEAEでは、血小板数および好中球数の減少が最も多く発生した。治療に関連した間質性肺疾患の発生率は低く (全集団の5%)、グレード4/5のものは認められなかった。HER3-Dxdは、EGFR変異型NSCLCにおいて、さらに評価が進められている。

オシメルチニブ投与後のアミバンタマブ+ラゼルチニブ投与

第3世代のTKIであるオシメルチニブによる治療で病勢が進行した患者では、耐性変異は、EGFR依存性 (C797S変異など) またはMET依存性 (MET増幅など) のいずれかであることがほとんどである [5, 6]。PIK3CAやRAS/RAFなどの他の経路も関与している可能性があるが、40~50%では耐性メカニズムが特定できない。複数のメカニズムが共存していることが多い。

オシメルチニブが奏功しなかった場合の治療法としては、EGFRとMETを標的とした二重特異的抗体であるアミバンタマブと、強力な第3世代EGFR-TKIであるラゼルチニブの併用が考えられる。両剤とも、さまざまなEGFR変異に対して臨床効果を示している [7-11]。これらの見解に基づき、オシメルチニブで進行したEGFRエクソン19欠失またはL858R変異を有する化学療法未実施の患者45人に、第I相CHRYSALIS試験の用量拡大相においてアミバンタマブとラゼルチニブを投与した。アミバンタマブは、体重80kg未満の場合は1,050mg、80kg以上の場合には1,400mgの用量で、サイクル2から2週間ごとに静脈内投与され、加えてラゼルチニブ240mgの経口投与が毎日行われた。

ASCO 2021で発表された解析結果では、この併用療法による持続的な奏効が認められた [12]。中央値11.0カ月の追跡調査の結果、ORRは36%で、64%の患者に臨床的有用性が認められた (すなわち、完全奏効または部分奏効と11週間以上の安定)。奏効期間の中央値は9.6か月で、69%の患者が少なくとも6か月間奏効し

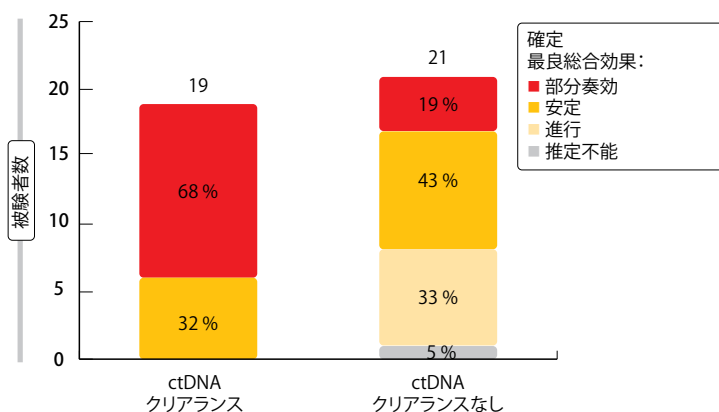


図1:パトリツマブ・デルクステカンによる治療において、ctDNAのエクソン19欠失およびL858R変異が早期に解消されたことにより、患者の奏効が改善された

表1

EGFR/METベースの耐性を持つ患者と持たない患者、およびMET/EGFR発現を有する患者において、アフィニチニブ/ラゼルチニブで得られたアウトカム

サブグループ	奏効率 (%)	奏効期間の中央値 (月数)	臨床的有用率 (%)	無増悪生存期間の中央値 (月数)
EGFR/METベースの耐性が確認された患者 (NGS) n = 17	47	10.4	82	6.7
EGFR/METベースの耐性が確認されなかった患者 (NGS) n = 28	29	8.3	54	4.1
EGFR/METが発現している患者 (IHC染色) n = 10	90	9.7	100	12.5

た。PFSの中央値は4.9か月であった。同時に、このレジメンの管理可能な安全性も明らかとなった。最も多かったのは、インフュージョンリアクション、発疹、寄生虫症で、大部分がグレード1または2と評価された。治療関連の投与量の減少と中止は、それぞれ18%と4%に発生した。

NGSとIHCによる患者選択

CHRYSALIS試験では、次世代シーケンサー (NGS) と免疫組織化学 (IHC) を用いたバイオマーカー解析が行われた。NGSによると、45人中17人がEGFRまたはMETベースの耐性を保有していた。残りの28人のうち、12人にはPIK3CAのE545K変異やCCND1増幅など、特定できる変化が認められた。EGFR/METベースの耐性を持つ患者は、そうでない患者に比べて、ORR、奏効期間、臨床的有用率、PFSについて良好な結果が得られた (表1)。しかし、NGSでは、確定効果が見られた患者の半数を特定できなかった。20例では、NGS後のIHC染色に腫瘍生検が十分であった。ここでは、10人の患者がEGFR/METHスコアの合計が400以上であり、このグループは優れた転帰を遂げた (表1)。IHCは、基礎となる遺伝子の耐性メカニズムにかかわらず、患者を特定できることが示された。そこで著者らは、IHCによるEGFR/METの発現は、潜在的な奏効者を特定するための代替アプローチとして使用できる可能性を示唆した。第I/Ib相のCHRYSALIS-2試験では、オシメルチニブによる前治療歴を有する新しいコホートにおいて、これらのバイオマーカーを前向きに検証する予定である (NCT04077463)。

MET増幅: 戦略の比較

MET増幅は、EGFR-TKI治療に対する獲得耐性の重要なメカニズムである

が、この異常に基づく進行性疾患の治療基準は存在しない。EGFR-TKIとMET-TKIの併用療法、MET-TKIの単剤療法、または化学療法の3つの戦略が一般的に行われている。リアルワールド試験では、EGFR変異NSCLCでMET増幅を獲得した70人の患者を対象に、これら3つのアプローチを比較した [13]。治療は、EGFR-TKIとクリゾチニブの併用療法 (n = 38)、クリゾチニブ単剤投与 (n = 10)、化学療法 (n = 22) のいずれかが行われた。

併用療法が、全コホートにおいて最も良好な結果が得られた。化学療法と比較して、ORR (p = 0.026)、DCR (p = 0.016)、PFS (p = 0.036) において有意な優位性が認められた。OSは3つのグループで同等の結果となった。さらに、EGFR-TKIとクリゾチニブの併用療法は、3つのコホートで最も多い同時突然変異であるTP53変異またはEGFR増幅を有する患者にも活性を示した。著者らが指摘したように、このようなサブセットの患者では、EGFRとMETの併用阻害が好ましい選択肢となるかもしれない。

アフィニチニブ-オシメルチニブの逐次投与に関する良好な所見

T790M変異は、第一世代および第二世代のEGFR-TKIが奏効しなかった後に、約50~70%の症例で優勢な耐性メカニズムとして現れる [14-17]。よく知られているように、T790Mはオシメルチニブを用いて効果的に標的とすることができる。アフィニチニブとオシメルチニブの逐次投与は、T790M耐性の患者でも化学療法を行わずに治療を長引かせることができることが示されている [18]。ASCO 2021で報告された韓国のリアルワールドデータでは、ファーストライン治療でアフィニチニブ治療を受けた患者の4つのグループ：T790Mの発現に基づいて後続のオシメルチニブが処方された患者 (コ

ホートA; n = 116)、T790Mが発現していなくても後続の他の治療を受けた患者 (コホートB; n = 143)、他の治療を受けていてT790Mの発現状況が不明な患者 (コホートC; n = 111)、アフィニチニブのみの治療を受けていてセカンドライン治療をまだ受けていない患者 (コホートD; n = 367) において治療期間が評価された [19]。

治療期間 (TOT) の中央値は治験被験者全体で23.42か月であった。コホートA~Cでは、ファーストライン治療でのTOTの中央値は、それぞれ17.43か月、14.19か月、7.13か月となり、アフィニチニブ-オシメルチニブの逐次投与が最も良好な結果となった。コホートDのTOTは42.61か月であり、ファーストライン治療のアフィニチニブにより、特定の患者が化学療法を必要としない長期的な病勢コントロールを維持できることを示唆している。セカンドライン治療では、コホートAがTOT11.04か月と再び最も良好な結果を示したが、コホートBとCではそれぞれ3.32か月と2.43か月であった。

同様に、コホートAではファーストライン治療とセカンドライン治療での奏効率が最も高かった。アフィニチニブ治療で進行した患者のうち、70.81%で再生検が行われた。ここでは、T790Mの検出率は44.27%であった。著者らの結論によると、T790M耐性変異を獲得した後にアフィニチニブからオシメルチニブを逐次投与することは、実行可能かつ効果的な戦略であることが示唆された。

エクソン20挿入の患者の転帰

EGFR変異の中でも、エクソン20挿入変異 (Exon20ins) は3番目に多い変異で、最大で12%の症例で発生する [20, 21]。現在のところ、転移性の肺がん患者に対して承認された標的療法はない。EGFR-TKI、プラチナベースの化学療法、ドセタキセル、およ

び免疫療法では、限られた活性が認められている[22-28]。

Chouaidらが行った後ろ向きリアルワールド試験では、EGFRエクソン20挿入変異を有する進行非扁平上皮NSCLC患者の治療パターンと臨床転帰が示されている[29]。データソースは、フランスのEpidemiological Strategy、Medical Economics Advanced and Metastatic Lung Cancer Data Platformである。合計13,737人の患者のうち、EGFR遺伝子変異の状態に基づいて4つのコホート：エクソン19欠失/L858R変異を伴わないエクソン20挿入変異 (n = 61)、一般的なEGFR変異 (すなわち、エクソン19欠失またはエクソン20挿入変異を伴わないL858R変異) (n=1,049)、その他のEGFR変異 (複数) (n=439)、野生型EGFR変異または未検査 (n=12,188) が定義された。

エクソン20挿入変異を有するグループは全体の3.9%であり、NSCLC患者では稀な異常であることが確認された。このコホートでは、ファーストラインの化学療法が74.1%、EGFR-TKI治療が13.7%、免疫療法が8.6%に実施された。患者の転帰は、野生型のEGFR変異を持つ群や未検査の群と同様であり、一般的なEGFR変異群やその他のEGFR変異群の転帰よりも悪かった (表2)。一般的なEGFR変異を有する患者と比較して、OSの中央値は (24.3か月対35.4か月、p=0.049)、PFSの中央値は (7.0か月対8.9か月、p = 0.0167) と、有意に短かった。著者らは、これらの観察結果は、エクソン20挿入変異を持つ患者の治療法を進歩させる必要性を強調するものであると指摘している。

プラチナ製剤による前治療後のモボセルチニブ投与

画期的医薬品である経口の不可逆的EGFR-TKIであるモボセルチニブは、EGFRエクソン20挿入変異およびT790Mの有無にかかわらず、他のEGFR変異を阻害するために開発された。モボセルチニブは、第I/II相試験に含まれる計7つのコホートで臨床評価が行われている。ASCO 2021において、Ramalingamらは、プラチナ製剤で治療を受けた患者 (PPPコホート。すなわち、プラチナ療法後にエクソン20挿入変異を有し、モボセルチニブ 160mg/日を用量漸増、用量拡大で受ける転移性NSCLC患者、またはEXCLAIMコホート) とEXCLAIMコホート (モボセルチニブ 160mg/日を投与された前治療歴のあるエクソン20挿入変異を有する患者) の主要有効性の最新の結果を報告した [30]。PPPコホートは114人、EXCLAIMコホートは96人である。

モボセルチニブは、深い持続的な奏効を誘発した。独立評価委員会の評価では、PPPおよびEXCLAIMコホートのORRはそれぞれ28%と25%であった。両群ともほぼ80%が病勢コントロールを達成した (それぞれ78%、76%)。PPPコホートでは奏効期間の中央値は17.5か月、EXCLAIMコホートでは未到達であった。PPPコホートのPFSおよびOSの中央値は、それぞれ7.3か月と24.0か月であった。

奏効は、前治療歴の有無にかかわらず、また、エクソン20挿入変異のサブタイプにかかわらず、その頻度やCヘリックスからの位置に関係なく認められた。EGFR-TKIの既知の安全

性プロファイルと同様に、モボセルチニブによって誘発された有害事象には、主に管理可能な胃腸および皮膚のイベントが含まれた。有害事象による投与量の減少は、PPPおよびEXCLAIMコホートで、それぞれ25%と22%に発生した。また、PPPコホートの17%、EXCLAIMコホートの10%で治療が中止された。

EXCLAIMコホートでは、EORTC QLQ-LC13およびEORTC QLQ-C30質問票を用いて、患者報告アウトカムを評価した。その結果、呼吸困難、咳、胸の痛みについて、ベースラインから臨床的に意味のある改善がサイクル2で明らかになり、治療期間中も維持された。同様に、治療中に胃腸関連の症状スコアが悪化したにもかかわらず、全体的な健康状態/生活の質の平均スコアは試験期間中、維持された。結論として、前治療歴のあるEGFRエクソン20挿入変異陽性の転移性NSCLC患者において、モボセルチニブは良好なリスクベネフィットプロファイルを有すると考えられ、アンメットニーズの高いこの集団に有意義な治療オプションを提供する可能性があることが示された。

エクソン20挿入変異陽性疾患におけるアミバンタマブの投与

CHRYSALIS試験では、EGFRエクソン20挿入変異を有する進行NSCLC患者において、アミバンタマブの単剤療法が持続的な奏効を示した [8, 9]。Minchomらは、プラチナベースの化学療法を受けたことのあるエクソン20挿入変異を有する肺がん患者を対象に、アミバンタマブと医師が選択

表2 EGFRエクソン20挿入変異を有する患者の全生存期間および無増悪生存期間が他の変異を有する患者と比較して短い

	EGFRエクソン20挿入変異 (n = 61)	一般的なEGFR変異 (n=1,049)	その他のEGFR変異 (n = 439)	EGFR野生型/未検査 (n = 12,188)
全生存期間				
OSの中央値 (月数)	24.3	35.4	41.7	20.7
12か月OS率 (%)	82.5	83.3	83.4	62.9
24か月OS率 (%)	52.6	66.1	66.9	46.5
36か月OS率 (%)	27.1	48.8	52.4	36.1
無増悪生存期間				
PFSの中央値 (月数)	7.0	8.9	8.3	5.4
12か月PFS率 (%)	24.3	35.8	35.3	24.4
24か月PFS率 (%)	4.4	13.0	14.4	12.1
36か月PFS率 (%)	4.4	4.3	7.5	7.1

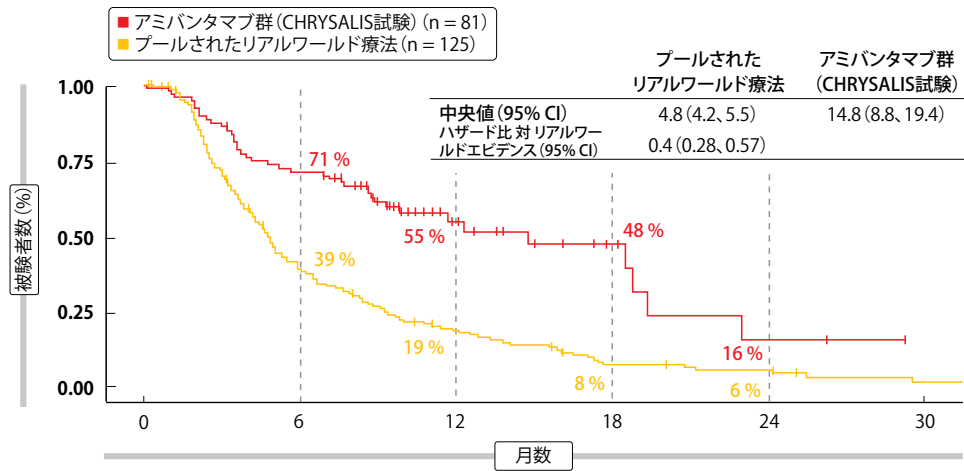


図2: EGFRエクソン20挿入変異患者におけるアミバンタマブ単剤投与の次回治療までの期間を、3つのデータベースから得られたリアルワールドアウトカムと比較した結果

した抗がん剤治療の有効性をリアルワールドで評価した[31]。この目的のために、CHRYSLIS試験に含まれるエクソン20挿入変異集団のプラチナ製剤投与後の患者81人の有効性を、米国で実際に使用されている3つのデータセットから得られた外部対照分析セット (n = 174) と比較した。対照群の患者は、CHRYSLIS試験の関連する適格基準を満たしていた。最も一般的な治療法は、非プラチナベース化学療法、免疫療法、プラチナ製剤を含むレジメン、EGFR-TKIであった。

リアルワールドコホートと比較して、アミバンタマブを投与された患者は、進行リスクが53%減少し (PFSの中央値は8.3か月 対 2.9か月、ハザード比 0.47)、死亡率は51%減少した (OSの中央値は22.8か月 対 12.8か月; ハザード比 0.49)。次の治療までの期間は10か月延長された (14.8か月 対 4.8か月; ハザード比 0.40; 図2)。著者らは、外部コントロールの成績が悪かったことは、現在入手可能なリアルワールドの治療法が効果的でないことを反映しており、EGFRエクソン20挿入変異を有する進行NSCLC患者に対して、よりターゲットを絞った治療法を特定することが緊急に必要なことを指摘している。

リアルワールドにおける稀な遺伝子変異

一般的でない分類されたEGFRの変異、すなわち、エクソン19欠失またはL858R変異ではないものは、EGFRの変異プールの7%~23%を占めると推定されている[32]。TKI療法に感受

性が高い「主な」一般的でない変異にはG719X、S768I、L861Qがある。エクソン20挿入変異はEGFR-TKIに耐性があるとされているが、これは非常に異質なグループである。T790Mは、第一世代および第二世代のTKIに対する耐性をもたらすことが知られている。その他の稀な遺伝子変異については、TKI感受性に関するデータはほとんど得られていない。さらに、EGFR変異腫瘍の3分の1は複合変異を有している。高感度なシーケンシングベースの検出法やリキッドバイオプシーの利用が増えることで、実際の臨床現場では珍しい変異が検出される頻度が高まることが予想される[33]。

ヨーロッパとアジアの9か国で実施されたリアルワールドコホート研究UpSwinGでは、稀なEGFR変異が1つ以上あり、ファーストラインまたはセカンドラインでEGFR-TKI (アファチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ) の投与を受けた患者の治療と転帰が調査された[34]。解析に含まれたのは全体で患者246人であった。ほとんどがアジア人で、脳への転移があったのは10%以下であった。脳への転移がある場合は除外基準となった。

分析の結果、EGFR-TKIは一般的にファーストラインの治療法として選ばれていた (EGFR-TKIが91.9%に対し、化学療法が8.1%)。指標となる治療法としては、アファチニブが最も多く使用され (54.1%)、次いでゲフィチニブ (28.7%)、エルロチニブ (14.3%)、オシメルチニブ (2.9%) が使用された。TKI治療は、主要評価項目である治療成功期間 (TTF)、

OS、ORRにおいて良好な結果をもたらした。TTFはアファチニブと第一世代のTKIでそれぞれ11.3か月と8.8か月、OSはそれぞれ24.5か月と24.2か月であった。一般的なファーストライン治療では、43.9%が部分奏効、41.7%が安定を示した。セカンドライン治療の奏効率は、22.2%が部分奏効、49.1%が安定を示した。

患者の体力は時間の経過とともにほぼ維持され、ファーストライン治療開始時には半数の患者のECOGパフォーマンスステータスが1であったが、セカンドライン治療開始時にはこの割合はわずかに減少しただけであった (45.7%)。臨床的な結果は、突然変異のカテゴリーによって異なっていた。TTFとORRは、一般的に、主な稀である変異と複合変異を持つサブグループで最も良好であった。著者らは、稀なEGFR変異を有する腫瘍を持つほとんどの患者に対して、EGFR-TKIによる治療を検討すべきであると結論づけた。

オーモレルチニブのファーストラインでの有効性

オーモレルチニブは、感受性および耐性のEGFR変異を選択的に阻害する、新しい不可逆的な第3世代EGFR-TKIである。T790M変異の発現後、第一世代または第二世代のEGFR-TKIで進行したEGFR変異NSCLC患者において、強固な有効性を示したAPOLLO試験に基づき、2020年に中国で承認された[35]。ファーストラインでは、ランダム化二重盲検第III相試験 (AENEAS) において、エクソン19欠失またはL858R変異を有する局所進行性または

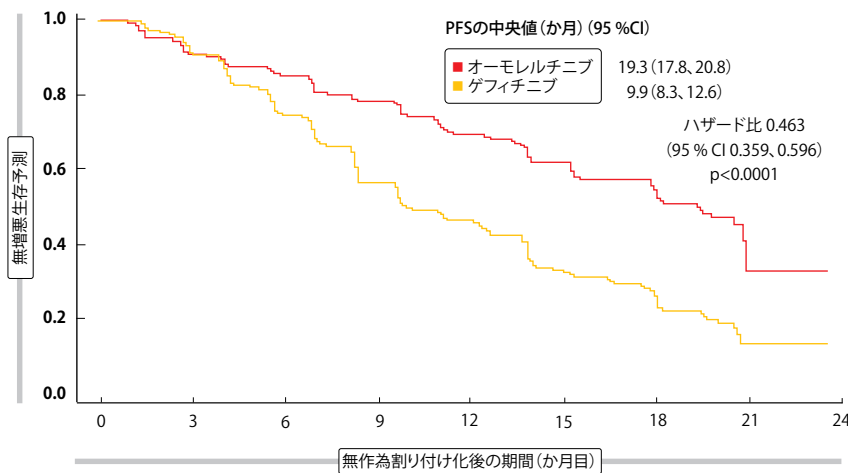


図3: AENEAS試験: 無増悪生存期間に関するオーモレルチニブのゲフィチニブに対するファーストライン治療の優位性について

転移性NSCLC患者を対象に、オーモレルチニブ 110mg/日 (n = 214) とゲフィチニブ 250mg/日 (n = 215) の投与比較試験が行われた[36]。

オーモレルチニブはゲフィチニブと比較して、PFSを有意に改善した (PFS中央値: 19.3か月 対 9.9か月; ハザード比 0.463; $p < 0.0001$; 図3)。12か月PFS率は69.5%対46.3%、24か月PFS率は32.5%対12.9%であった。PFSは、EGFR変異の種類、脳病

変の有無、性別、年齢、喫煙歴、ECOGパフォーマンスステータスなどを考慮したサブグループでも維持された。この投与群では、OS中央値は未到達であった (ハザード比 0.82)。ORRについては前者が73.8%に対し、後者が72.1%と差が見られなかったが、奏効期間はオーモレルチニブ投与群で有意に延長した (18.1か月 対 8.3か月; ハザード比 0.38; $p < 0.0001$)。

オーモレルチニブは概ね良好な忍容性を示した。最も多かったのは、クレアチンフォスフォキナーゼの上昇、トランスアミナーゼの上昇、および血球減少であった。発疹は、オーモレルチニブ投与群の方がゲフィチニブ投与群よりも頻度が低く (23.4% 対 41.4%)、下痢も同様であった (16.4% 対 35.8%)。QTc延長は、オーモレルチニブ投与群では10.7% (グレード3以上が0.9%)、ゲフィチニブ投与群では8.8% (グレード3以上が1.9%) に認められた。間質性肺疾患はオーモレルチニブ投与群で0.9%、ゲフィチニブ投与群で0.5%に発生した (両群ともグレード3以上のイベントは認められなかった)。

今回の結果を受けて、著者らは、大幅にコストを削減したグローバルアクセスプライシングストラクチャーの実現に向けて、世界の規制当局との協議を進めていくと締めくくっている。また、オーモレルチニブと化学療法および選択的標的薬との併用に関するグローバル試験や、アジュバントでの評価が行われているか、計画されている。

参考文献:

- Engelman A et al., MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316(5827): 1039-1043
- Schoenfeld AJ, Yu HA. The evolving landscape of resistance to osimertinib. *J Thorac Oncol* 2020; 15(1): 18-21
- Scharpenseel H et al., EGFR and HER3 expression in circulating tumor cells and tumor tissue from non-small cell lung cancer patients. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7406
- Jänne P et al., Efficacy and safety of patritumab deruxtecan in EGFR inhibitor-resistant, EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9007)
- Papadimitrakopoulou VA et al., Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *ESMO* 2018, abstract 5121
- Ramalingam SS et al., Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. *ESMO* 2018, abstract LBA50
- 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)
- 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)
- Sabari JK et al., Amivantamab in post-platinum EGFR exon 20 insertion mutation non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2021; 16(3): S108-S109
- Ahn MJ et al., Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study. 2019; 20(12): 1681-1690
- Kim SW et al., Intracranial anti-tumor activity of lazertinib in patients with advanced NSCLC who progressed after prior EGFR TKI therapy: Data from a phase I/II study. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9571)
- Baum JM et al., Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9006)
- Liu L et al., A large real-world study on the effectiveness of the combined inhibition of EGFR and MET in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9043)
- Arcila ME et al., Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17(5): 1169-1180
- Sequist LV et al., Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(75): 75ra26
- Yang JC et al., Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol* 2017; 35(12): 1288-1296
- Hochmair MJ et al., Prevalence of EGFR T790M mutation in NSCLC patients after afatinib failure, and subsequent response to osimertinib. *J Thorac Oncol* 2017; 12(11): Supplement 2, S2137
- Hochmair MJ et al., Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. *Future Oncol* 2018; 14(27): 2861-2874
- Jung HA et al., TOAST: totality outcome of afatinib sequential treatment in patients with EGFR mutation-positive NSCLC in South Korea: KCSG LU-19-22. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9053)
- 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
- 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
- Byeon S et al., Clinical outcomes of EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small cell lung cancer in Korea. *Cancer Res Treat* 2019; 51(2): 623-631
- Wang Y et al., Real-world treatment outcome of advanced Chinese NSCLC EGFR exon 20 insertion patients. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9043)
- Udagawa H et al., Clinical outcome of non-small cell lung cancer with EGFR/HER2 exon 20 insertions identified in the LC-SCRUM-Japan. *J Thorac Oncol* 2019; 14(10 suppl): S224
- O'Kane GM et al., Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017; 109: 137-144
- Negrao MV et al., Association of EGFR and HER-2 exon 20 mutations with distinct patterns of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9052)
- Yang G et al., EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study. *Lung Cancer* 2020; 145: 186-194

28 Garon EB et al., Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9944): 665-673
29 Chouaid C et al., EGFR exon 20 insertion – prognostic and predictive values in advanced non-small cell lung cancer, a real world study. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9062)
30 Ramalingam SS et al., Mobocertinib (TAK-788) in EGFR exon 20 insertion+ metastatic NSCLC: additional results from platinum-pre-treated patients and EXCLAIM cohort of phase 1/2 study. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9014)

31 Minchom A et al., Amivantamab compared with real-world therapies in patients with NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations who have progressed after platinum doublet chemotherapy. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9052)
32 Yang JC et al., Afatinib for the treatment of NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a database of 693 cases. *J Thorac Oncol* 2020; 15(5): 803-815
33 Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci* 2016; 107(9): 1179-1186
34 Miura S et al., Activity of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in pa-

tients with NSCLC with uncommon EGFR mutations: a real-world cohort study (UpSwinG). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9072)
35 Lu S et al., A multicenter, open-label, single-arm, phase II study: the third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor almonertinib for pre-treated EGFR T790M-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (APOLLO). Proceedings of AACR 2020, abstract CT190
36 Lu S et al., AENEAS: randomized phase III trial of aumolertinib (almonertinib) versus gefitinib as first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer and EGFR exon 19 del or L858R mutations. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9013)

KRAS、MET、ROS1、HER2:現在の見解

CodeBreakK100試験:ソトラシブ

肺腺がん患者の約13%は、KRAS^{G12C}変異を有している[1]。現在のところ、この発がん性ドライバーを標的とした薬剤は認可されていないが、免疫チェックポイント阻害剤を含むファーストライン治療で進行した後の肺腺がん患者集団の治療成績を改善することが求められている。画期的な不可逆的選択的KRAS^{G12C}阻害剤であるソトラシブは、単群第II相試験であるCodeBreakK100試験において、前治療歴のあるKRAS^{G12C}変異を有する局所進行性または転移性NSCLC患者において、持続的な臨床効果を示した[2]。本試験では、126人の患者に対し、ソトラシブ960mg/日の経口投与が行われた。参加者の81%は、プラチナベースの化学療法と免疫療法の両方の前治療歴を有した。ASCO 2021では、Skoulidisらが追跡期間中央値15.3か月後の成熟した全生存期間を含む最新の有効性と安全性のデータを発表し、さまざまな患者サブグループでの成果を報告した[3]。

ソトラシブは、OSの中央値が12.5か月、PFSの中央値が6.8か月と、持続的な臨床効果を示した。全体では37.1%の患者が奏効し、4人(3.2%)の患者が完全奏効を達成した。80.6%の患者で病勢がコントロールされ、奏効期間の中央値は11.1か月であった。治療関連有害事象 (TRAE) はほとんどがグレード1/2で、概ね管理可能であった。グレード3のTRAEは19.8%の患者に発生した。下痢、吐き気、トランスアミナーゼの上昇が最

表1
CodeBreak100試験におけるSTK11およびKEAP1の変異状況に基づいた転帰

STK11の発現量	KEAP1の発現量	n	無増悪生存期間 (月数)	全生存期間 (月数)	客観的奏効率 (%)
変異	変異	13	2.6	4.8	23
変異	野生型	22	11.0	15.3	50
野生型	変異	7	5.5	7.5	14
野生型	野生型	62	6.8	評価不能	42
評価可能な全患者	評価可能な全患者	104	6.3	13.1	39

も多く見られた。投与量の変更と中止はそれぞれ22.2%と7.1%であった。

ソトラシブを用いた治療は、様々な患者サブグループにおいて、広範かつ一貫した臨床効果を示した。ORRおよびOS中央値は、年齢、前治療の回数、前治療の種類などのベースラインの特徴にかかわらず、良好な結果が得られた。特筆すべきは、免疫チェックポイント阻害後、プラチナ製剤を使用した化学療法を受けていない13人の患者において、ソトラシブはORR 69.2%、OS中央値17.7か月を達成したことである。

STK11変異型疾患における活性の向上

事前指定された探索的解析には、分子的に定義されたサブグループにおけるソトラシブの評価が含まれていた。これらの結果から、ORR達成の可能性はKRAS^{G12C}変異対立遺伝子の

頻度とは無関係であることが示された。さらに、ORRは、腫瘍の変異負荷が高い患者 (≥ 10 mut/mb) と低い患者 (< 10 mut/mb) の間で差がなかった。評価項目は、STK11とKEAP1の変異を両方有する場合にも評価された (n=104)。これらの遺伝子の不活性化体細胞変異は、これまで化学療法や免疫療法などの標準的な治療法による患者の転帰の悪化と関連していたため、この結果は臨床的にも重要である。

ここでは、野生型KEAP1を発現したSTK11変異群において、ソトラシブ治療の有効性の向上が認められ、ORRは50%を示し、評価可能な全患者のORR39%を数値的に上回った。このグループのPFSの中央値は11.0か月で、STK11および野生型KEAP1を発現した患者では6.8か月、全コホートでは6.3か月であった (表1)。同様に、STK11変異と野生型KEAP1を有する集団では、OSの中央値が最も長くなった。一方、KEAP1

変異群では、ソトラシブ治療の効果があまり得られなかったことが示された。しかし、これらの分析は、探索的な性質を持ち、サンプル数が少ないため、限界がある。現在、KRAS^{G12C}変異を有する前治療歴のあるNSCLC患者を対象に、ソトラシブとドセタキセルを比較する第III相CodeBreak200試験が進行中である(NCT04303780)。

カプマチニブ: GEOMETRY mono-1 試験のアップデート

非盲検マルチコホート第II相試験 (GEOMETRY mono-1) において、経口投与型の高活性かつ選択的MET阻害剤であるカプマチニブは、IIIB/IV期のNSCLCでMETエクソン14スキッピング変異 (METex14) を有する患者において、臨床的に意味のある有効性を示した[4]。カプマチニブは、進行したMETex14陽性のNSCLC患者の治療薬として、いくつかの国で承認されている。GEOMETRY mono-1試験には、MET増幅が認められる患者も登録されており、4つのMETex14コホートが含まれている。コホート5bおよび拡張コホート7には治療歴のない患者が含まれ、コホート4および拡張コホート6では前治療歴のある患者が評価されている。全体で160人の患者が4つのグループに割り付けられた。ASCO 2021では、Wolfらがコホート7 (n = 32) の予備データを報告するとともに、その他の最新の結果も報告した[5]。

解析結果によると、このグループのORRは65.6%で、これは以前に報告されたコホート5bのORR 67.9%と一致した[4]。PFSの中央値はコホート7において10.8か月で、OSの中央値は未到達であった。臨床的に意義のあるOSの結果は、コホート5bの未治療患者とコホート4の前治療歴のある患者で得られ、OSの中央値はそれぞれ20.8か月と13.6か月であった。著者らは、これらの集団においてカプマ

チニブがもたらす長期的な生存率の向上を強調した。セカンドラインおよびサードライン治療を受けた患者を含むコホート4では、ORRが40.6%であった。セカンドライン治療に限定したコホート6では、ORRは51.6%であった。奏効は早期に認められた。

カプマチニブの管理可能な安全性プロファイルは、長期の追跡調査の後も変化しなかった。治療関連有害事象では、末梢性浮腫と吐き気が最も多かった (いずれかのグレード、それぞれ46.1%と34.3%)。治療関連の致命的な重篤な有害事象が4件発生した (心停止、肝炎、組織性肺炎、肺炎)。結論として、著者らは、これらの最新の結果により、METex14がNSCLCにおいて標的となる発がん性ドライバーであることがさらに認められ、カプマチニブがこの設定において貴重な選択肢であるという証拠が強化されたと述べている。

MET増幅患者に対するテポチニブの投与

NSCLC症例の1~5%に発がん性ドライバーとして存在するMET増幅を有する肺癌患者[6]は、転帰が悪い[7]。この集団に対して、新しい治療法が緊急に必要とされている。経口1日1回投与の高選択的MET阻害剤であるテポチニブは、非盲検多施設共同第II相試験であるVISION試験のコホートAに基づき、METex14による転移性NSCLCの治療薬として日米で承認されている[8, 9]。ASCO 2021では、LeらがコホートBの最初のデータを報告した。このコホートでは、進行NSCLCで、リキッドバイオプシーで検出されたMET増幅を有する患者を対象に、METex14が存在しない場合にテポチニブを評価した[10]。コホートBに登録された患者は、EGFRとALKの野生型を有し、ファーストライン、セカンドライン、サードライン治療を受けていた。先行する免疫療法は認めら

れた。24人の患者にテポチニブ500mg/日が主にセカンドライン治療として投与された。独立審査委員会によるORRを主要評価項目とした。

リキッドバイオプシーでMET増幅が前向きに検出された進行NSCLCを対象とした初のMET阻害剤試験で、テポチニブは臨床的に意味のある高い活性を示した。全体として、41.7%の患者が治療に反応した。テポチニブをファーストラインで投与された患者は、治療に対する感受性が高いことが示唆された。サブグループ解析の結果、奏効率はファーストライン、セカンドライン、サードラインでそれぞれ71.4%、30.0%、28.6%であった (表2)。全体では、PFSの中央値は4.2か月、9か月PFS率は40%であった。ファーストライン、セカンドライン、サードラインで9か月PFS率はそれぞれ51%、58%、推定不能であった。奏効期間の中央値はまだ未熟であったが、9か月目には67%の患者で継続した奏効が認められた。

テポチニブの忍容性は良好で、治療関連有害事象はほとんどが軽度または中等度であった。最も多かった有害事象は末梢性浮腫 (グレード不問、37.5%) で、次いで全身性浮腫、便秘であった。グレード3/4の治療関連有害事象は29.2%に発生したが、治療中止には至らなかった。著者らは、MET増幅を有する進行NSCLC患者において、テポチニブをさらに評価する必要があるとしている。

ROS1陽性NSCLC: ブリガチニブの活性

クリゾチニブは、ROS1融合遺伝子陽性のNSCLC患者の治療薬として初めて承認された薬剤である。しかし、クリゾチニブ耐性のROS1陽性疾患に対する標準的な治療法はこれまで導入されていない。単群多施設共同第II相バスケット試験であるBarossa試験では、第二世代のALK/ROS1阻害剤であるブリガチニブを、ROS1融合遺伝

表2
MET増幅を伴うNSCLCにおけるテポチニブ投与: 全体および治療ライン別の客観的奏効率

		全体 (n = 24)	ファーストライン (n = 7)	セカンドライン (n = 10)	サードライン (n = 7)
最良総合効果, n (%)	部分奏効	10 (41.7)	5 (71.4)	3 (30.0)	2 (28.6)
	安定	1 (4.2)	0	1 (10.0)	0
	進行	5 (20.8)	1 (14.3)	2 (20.0)	2 (28.6)
	評価不能	8 (33.3)	1 (14.3)	4 (40.0)	3 (42.9)
ORR, n (%)		10 (41.7)	5 (71.4)	3 (30.0)	2 (28.6)

(1%未満、1%以上、50%以上)において、OS、PFS、奏効率の点で化学療法より優れていることが示された(表1)。同様に、非扁平上皮型と扁平上皮型の両方のサブグループにおいて、実験群で治療を受けた患者のOSの延長が認められた。より長期の追跡調査では、新たな安全性シグナルは観察されなかった。実験群におけるグレード3/4の治療関連有害事象(TRAE)のほとんどは、治療開始時の2回の化学療法サイクル中に出現したものであった。

TRAEによりニボルマブ/イピリムマブと化学療法をすべて中止した患者の転帰を、事後探索的解析により評価した。これにより、中止しても長期的な効果に悪影響を及ぼさないことが示された。一方、多剤併用療法に無作為に割り付けられた集団と間接的に比較すると、これらの患者は生存期間が改善し、OS中央値は27.5か月、24か月OS率は54%であった。51%が治療に反応した。中止後、奏効期間の中央値は14.5か月で、56%が1年以上にわたって奏効を維持した。結論として、これらの最新の結果は、進行NSCLC患者に対する有効なファーストライン治療として、ニボルマブ/イピリムマブと2サイクルの化学療法の併用を引き続き支持するものであるとしている。

irAEとOSとの関連性

免疫関連有害事象(irAE)は、チェックポイント阻害剤の単剤療法を受けた患者の最大80%、併用療法を受けた患者の最大95%で報告されている[3]。PD-(L)1阻害剤治療によるirAEの発生は、治療成績の改善を予測する可能性があることを示唆する証拠が増えている[4-7]。この仮定に基づいて、Socinskiらが発表した事後探索的解析では、IMpower130、IMpower132、IMpower150のファーストライン試験におけるirAEとOSの関連性を評価している[8]。IMpower130試験とIMpower132試験では、アテゾリズマブと異なる化学療法レジメンの併用を評価し、IMpower150試験では、アテゾリズマブと化学療法に加えてペバシズマブを試験した[9~11]。3つの試験をプールした結果、アテゾリズマブを含むレジメン(n = 1,577)または対照薬(n = 926)で治療を受けた2,503人の患者が対象となった。この2つのグループのそれぞれを、irAEのある患者とない患者に分けた。

アテゾリズマブ群では、48%の患者に何らかのirAEが発生し、そのうち11%がグレード3~5であった。対照群では、それぞれ32%と5%であった。両群ともに、irAEを経験した患

者の方が、irAEを経験しなかった患者よりもOS中央値が長かった。アテゾリズマブ群ではそれぞれ25.7か月対13.0か月(ハザード比0.69)、対照群ではそれぞれ20.2か月対12.8か月(ハザード比0.82)であった。1か月、3か月、6か月、12か月の時点で、アテゾリズマブを投与されたirAE患者は、他のグループに比べて最も良好なOS所見を示した。また、ORRは、irAEのないアテゾリズマブ投与患者(37.2%)、irAEのある対照群(42.2%)およびirAEのない対照群(34.0%)と比較して、このコホートで最も高かった(61.1%)。

OSはさらに、アテゾリズマブ群のirAEのグレードで評価した。ここでは、グレード1/2のirAEを経験した患者は、グレード3~5のirAEを経験した患者やirAEを発現していない患者に比べて、1、3、6、12か月の生存率が良好であった。グレード3~5のirAEが発現した患者はOSが最も短かったが、これは治療の中断や中止が原因と考えられる。著者らは、今回の解析により、NSCLC患者におけるirAEと有効性の関連性が示唆され、ファーストライン治療において、ペバシズマブを併用する、または併用しない化学療法にアテゾリズマブを併用することがさらに支持されると結論づけている。

表1 CheckMate 9LA試験におけるPD-L1発現状況に基づいた有効性の評価			
	PD-L1が1%未満	PD-L1が1%以上	PD-L1が50%以上
	ニボルマブ/イピリムマブ + 化学療法 (n = 135) 対化学療法 (n = 129)	ニボルマブ/イピリムマブ + 化学療法 (n = 204) 対化学療法 (n = 204)	ニボルマブ/イピリムマブ + 化学療法 (n = 76) 対化学療法 (n = 98)
全生存期間			
OSの中央値(月数)	17.7 対 9.8 ハザード比 0.67	15.8 対 10.9 ハザード比 0.70	18.9 対 12.9 ハザード比 0.67
12か月OS率(%)	63 対 45	65 対 47	70 対 51
24か月OS率(%)	37 対 22	41 対 28	45 対 32
無増悪生存期間			
PFSの中央値(月数)	5.8 対 4.9 ハザード比 0.68	7.0 対 5.0 ハザード比 0.67	7.5 対 4.5 ハザード比 0.59
12か月PFS率(%)	32 対 17	34 対 18	38 対 20
24か月PFS率(%)	20 対 5	20 対 9	28 対 10
奏効			
客観的奏効率(%)	31.1 対 20.2	42.6 対 27.9	50.0 対 31.6
12か月奏効率(%)	58 対 5	49 対 30	55 対 23
24か月奏効率(%)	45 対 0	33 対 13	52 対 16
奏効期間の中央値(月数)	17.5 対 4.3	11.8 対 5.6	26.0 対 5.4

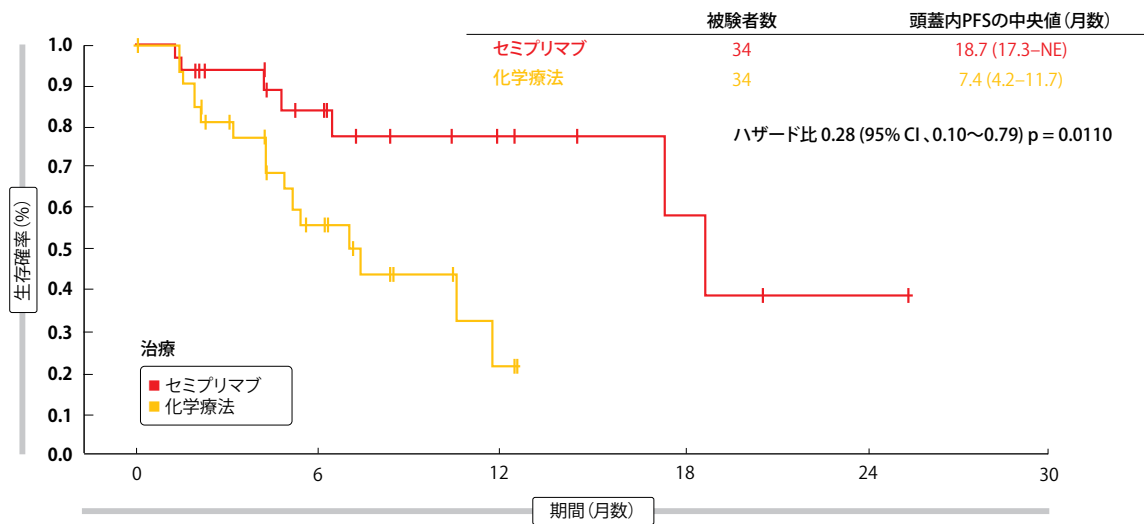


図1:セミプリマブまたは化学療法による頭蓋内無増悪生存期間

PD-L1/CTLA-4の二重阻害: KN046

組換えヒト化PD-L1/CTLA-4二重特異的抗体KN046は、CTLA-4とPD-L1の両方を阻害し、末梢への分布が限られているため、治療に伴う毒性が軽減されている。KN046は、標準治療と化学療法との併用により、持続的な奏効とOSの改善が期待できるといふ仮説に基づき、非盲検多施設共同第II相試験が実施された[12]。全身治療を受けていないIV期NSCLC患者には、カルボプラチンに加え、組織型に応じてペメトレキセドまたはパクリタキセルを併用した上で、KN046 5mg/kgを3週間ごとに静脈内投与した。全体で患者87人が試験に参加し、そのうち51人(56.8%)が非扁平上皮、36人(41.3%)が扁平上皮の組織型を示した。全グループの半数以上(55.4%)の腫瘍がPD-L1(1%以上)を発現していた。ORRおよび病勢コントロール率(DCR)を主要評価項目とした。

実際、このレジメンは、IV期NSCLCのファーストライン治療として、特にPD-L1陽性で扁平上皮型の患者に有望な臨床効果を示した。全集団でORRとDCRはそれぞれ50.6%と87.7%であった。非扁平上皮群では、それぞれ45.8%と89.6%、扁平上皮群では、それぞれ57.6%と84.8%であった。全患者のPFSの中央値は5.9か月であった。扁平上皮型でPD-L1が1%以上発現している患者は、PFSの中央

値が10.8か月と最も長くなった。PD-L1陽性の全組織型群では、6.7か月であった。OSの中央値は未到達で、15か月OS率は74.9%であった。

グレード3以上の治験治療下で発現した有害事象(TEAE)のうち、下痢(5.7%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(4.6%)、輸液関連反応(3.4%)、発疹(3.4%)が最も多く見られた。グレード3以上のirAEは、主にアレルギー性皮膚炎、下痢、発疹などで、全体では8.0%の患者が少なくとも1つのグレード3以上のirAEを発現した。

中枢神経系疾患におけるセミプリマブ

第III相EMPOWER-Lung 1試験は、PD-L1発現率が50%以上の進行NSCLC患者を対象に、高活性の抗PD-1抗体セミプリマブを、治験責任医師の選択に従った化学療法に対する単剤のファーストライン治療として投与することを目的として実施された。化学療法と比較して、抗体治療はOS、PFS、ORR、および奏効期間に関して有意な改善が認められた[13]。EMPOWER-Lung 1試験では、前治療歴のある臨床的に安定した中枢神経系転移が見られる患者の登録が認められていたため、脳病変を有する患者の割合が非常に多くなった。歴史的に見て、これらの患者はファース

ストラインのPD-(L)1阻害剤の臨床試験に十分に参加していなかった[14-16]。ASCO 2021では、脳転移を有する患者におけるセミプリマブの有用性に関する事後サブグループ解析が報告された[17]。

ランダム化の時点では、563人中68人(12.1%)が安定した脳転移の治療を受けていた。それらの患者はセミプリマブ(n = 34)と化学療法(n = 34)に均等に割り付けられた。このグループでは、セミプリマブがOSを有意に延長し、リスクを83%減少させた(18.7か月対11.7か月;ハザード比0.17;p = 0.0091)。PFSの中央値は10.4か月対5.3か月と、ほぼ2倍になった(ハザード比0.45;p = 0.0231)。頭蓋内のPFSについては、その差はさらに大きかった(18.7か月対7.4か月;ハザード比0.28;p = 0.0110; 図1)。同様に、セミプリマブ群の独立審査委員会によるORRは、化学療法群で得られた奏効率を著しく上回った(41.2%対8.8%;オッズ比6.9;p = 0.0034)。治療群では3人(8.8%)が完全奏効を達成したが、対照群では1人も得られなかった。結論として、著者らは、脳転移を有する患者におけるセミプリマブの臨床的有用性は、EMPOWER-Lung 1の全集団と比較して良好な治療結果を示したことを強調している。セミプリマブの単剤療法は、このサブグループの患者に適した選択肢であることが示された。

チスレリズマブのQOLデータ

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されており、その結果、抗PD-1療法への耐性メカニズムとなりうる抗体依存性の貪食作用を無効にしている[18、19]。ランダム化非盲検多施設共同第III相試験であるRATIONALE 303試験では、プラチナ製剤を含むレジメン中またはレジメン後に増悪したNSCLC患者において、ドセタキセルと比較して、チスレリズマブ単剤投与でOS、PFS、ORRが有意に改善することが示された[20]。ASCO 2021でZhouらは、EORTC QLQ-C30およびQLQ-LC13質問票を用いてRATIONALE 303試験で評価された健康関連のQOLに関する知見を発表した[21]。全体で805人の患者が無作為化された。解析対象となったのは784人で、このうち530人がチスレリズマブ、254人がドセタキセルによる治療を受けていた。

EORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの変化は、免疫チェックポイント阻害療法が有利であった。実験群の患者は、対照群の患者と比較して、4サイクル目と6サイクル目の両方で、グローバルヘルススコア/QOLと疲労感の改善が見られた。ドセタキセル群では4サイクル目と6サイクル目に身体機能領域が悪化した。チスレリズマブ群では安定していた。治療法間の差は、サイクル6で有意になった。同様に、ドセタキセル群と比較して、サイクル4および

のいずれにおいても、EORTC QLQ-LC13指標スコア（全体的な症状）、咳、および末梢神経障害がチスレリズマブ群で有意に改善した。サイクル6では、呼吸困難が有意に改善する傾向が見られた。痛みや咯血については差が認められなかった。また、チスレリズマブ投与群では、QLQ-LC13指標スコア、呼吸困難、咳、末梢神経障害などで示される症状全体の悪化リスクが低かった。

症状の改善を2種類の解析で検証したところ、同じようなパターンの結果が得られた。著者らが強調しているように、これらの知見は、チスレリズマブで観察された臨床および生存上のベネフィット[18]や、PD-1阻害下での健康関連QOLに関する他の知見[22]と一致している。今回のデータにより、プラチナ製剤を含む治療法により進行したNSCLC患者に対するチスレリズマブの良好なリスクベネフィット比が示された。

チスレリズマブと化学療法の併用

非盲検ランダム化多施設共同第III相試験であるRATIONALE 307試験では、扁平上皮組織の進行NSCLC患者のファーストライン治療として、化学療法とチスレリズマブの併用療法を評価した[23]。チスレリズマブに加えて、A群はパクリタキセル/カルボプラチン、B群はnab-パクリタキセル/カルボプラチンが投与された。C群はパクリタキセル/カルボプラチンで治療が行われた。複合的なアプローチにより、PFSの中央値が有意に改善し、A群対C群、B群対C群で約50%のリスク低減が認められた（それぞれp < 0.001）。中国では、RATIONALE 307試験に基づき、進行性扁平上皮型NSCLC患者のファーストライン治療として、チスレリズマブと化学療法との併用療法が承認されている。Wangらは、65歳以上の患者を対象に実施した試験のサブグループ解析を報告している[24]。高齢者

表2 RATIONALE 307試験に組み入れられた65歳以上の患者の独立審査委員会による奏効率と奏効期間

	A群 チスレリズマブ+ パクリタキセル/ カルボプラチン (n = 39)	B群 チスレリズマブ+ nab-パクリタキセル/ カルボプラチン (n = 52)	C群 パクリタキセル/ カルボプラチン (n = 36)
ORR (%)	69.2	75.0	50.0
完全奏効, n (%)	3 (7.7)	2 (3.8)	0 (0.0)
部分奏効, n (%)	24 (61.5)	37 (71.2)	18 (50.0)
奏効期間(月数)	6.9	評価不能	6.2
ハザード比	0.694	0.512	

参考文献:

1 Paz-Ares L et al., First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 198-211

2 Reck M et al., First-line nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer: 2-year update from CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9000)

3 Jamal S et al., Immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: a review for the practicing rheumatologist. *J Rheumatol* 2020; 47(2): 166-175

4 Remon J et al., Immune-related adverse events and outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: a predictive marker of efficacy? *Thorac Oncol* 2019; 14(6): 963-967

5 Zhou X et al., Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2020; 18(1): 87

6 von Pawel J et al., Association between immune-related adverse events and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. *Ann Oncol* 2017; 28(Supplement 5): v469

7 Haratani K et al., Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4(3): 374-378

8 Socinski MA et al., Pooled analyses of immune-related adverse events and efficacy from the phase 3 trials IMpower130, IMpower132 and IMpower150. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9002)

9 West H et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(7): 924-937

10 Nishio M et al., Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16(4): 653-664

11 Socinski MA et al., Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2288-2301

12 Yang Y et al., A phase 2, open-label, multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of KN046 in combination with chemotherapy in subjects with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9060)

13 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

14 Goldberg SB et al., Pembrolizumab for the management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(5): 655-663

15 Goldberg SB et al., Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer

127人のうち、39人がA群、52人がB群、36名がC群に無作為に割り付けられた。

このグループでは、チスレリズマブと化学療法との併用療法において、有意な効果が認められた。PFSは、化学療法単独群（5.2ヵ月）に比べ、チスレリズマブ投与群（各9.7ヵ月）で延長した（ハザード比0.602および0.564）。A群とB群のORRは、C群で得られた奏効率を上回った（表2）。irAEを含む安全性プロファイルは、全人口で観察されたプロファイルと一致していた。チスレリズマブの投与を永久的に中止するに至ったTEAEは、A群とB群で同程度の頻度で発生した（各15.4%）。確認された免疫関連TEAEは、A群とB群でそれぞれ35.9%と34.6%であった。ほとんどが軽度または中等度で、どの治療法も中止には至らなかった。

また、チスレリズマブをベースにした別の併用療法が、現在進行中のランダム化二重盲検第III相試験であるAdvanTIG-302試験で評価されている[25]。このグローバル試験では、PD-L1高値の局所進行/再発または未治療の転移性NSCLC患者を対象に、チスレリズマブと抗TIGIT抗体オシペルリマブによる二重標的化の効果について研究を進めている。抗TIGIT抗体と抗PD1抗体は、相乗的な免疫細胞の活性化と抗腫瘍活性の増強を誘導することが示されている[26]。AdvanTIG-302試験では、オシペルリマブとチスレリズマブの併用療法（A群）と、ペンブロリズマブ（B群）およびチスレリズマブ単剤療

法（C群）を比較している。A群とB群のPFSおよびOSを共に主要評価項目とした。

マイクロバイームとIO活性

抗生物質の投与は、免疫療法に対する宿主の反応に重要な役割を果たす天然の腸内細菌叢を破壊するため、抗生物質はNSCLC患者における免疫チェックポイント阻害剤の効果を損なうと想定されている。Stokesらは、退役軍人健康管理データベース（Veterans Health Administration Database）の大規模集団（n=3,634）を対象とした後ろ向きコホート研究で、この関連性をさらに調査した[27]。これらの患者は、2010年から2018年にNSCLCと診断され、チェックポイント阻害剤による治療を受けていた。免疫チェックポイント阻害剤の投与開始前30日以内または投与開始後60日以内に抗生物質を服用した場合、生存率が有意に低下した（ $p < 0.0001$ ）。著者らは、チェックポイント阻害剤の投与を受けているNSCLC患者においては、抗生物質が治療成績に悪影響を及ぼす可能性があるため、抗生物質は慎重に使用すべきであると強調した。

同様に、免疫療法を受ける際の腸内細菌叢に関連した多施設共同前向き観察研究が行われた[28]。Akkermansia muciniphilaという細菌の存在が、ニボルマブ治療の成功と相関することが示されている[29]。本研究では、ファーストラインおよびセカンドラインでの免疫療

法が可能な進行NSCLC患者において、Akkermansiaの予後的意義を検証することを目的とした。研究開始時に311人の患者から便を採取し、メタゲノムシーケンスを用いて解析した。Akkermansiaは158例で検出され、153例では検出されなかった。

予測因子としての相対的存在感

主要評価項目である客観的奏効率は、Akkermansia陽性群が陰性群に比べて高かった（27%と17%）。同様に、12か月以降も生存している患者のグループでは、ほとんどがAkkermansia陽性であった（57%）。対照的に、生存が12ヶ月未満の患者では42%しか陽性ではなかった。著者らによれば、Akkermansiaの存在は、まさに転帰の改善を示す代替バイオマーカーである。

しかし、Akkermansiaの比存在度に基づく層別化は、二値化方式よりも正確な独立した予測因子であることが示された。Akkermansiaは、予想に反して、陽性群のうちOSが12ヶ月未満の患者に多く見られた。研究者らは、コホートを3つのグループ（陰性、低、高）に分け、Akkermansiaの比存在度が低い場合はORRおよびOSの増加と相関し、比存在度が高い患者は最も悪い結果となったことを示した。過剰症は、抗生物質に暴露された患者の方が、抗生物質に暴露されていない患者よりも多かった。Akkermansiaの比存在度が高く、かつ抗生物質にさらされていた患者は、

参考文献:

cer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 976-983

16 Abrey LE, Inclusion of patients with brain metastases in clinical trials. *Clin Invest* 2011; 1(8): 1065-1068

17 Özgüroglu M et al., Cemiplimab monotherapy as first-line treatment of patients with brain metastases from advanced non-small cell lung cancer with programmed cell death-ligand 1 $\geq 50\%$; EMPOWER-Lung 1 subgroup analysis. *J Clin Oncol* 2021; 39(12): 1600-1609

18 Zhang T et al., The binding of an anti-PD-1 antibody to Fc γ RI has a profound impact on its biological functions. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67(7): 1079-1090

19 Qin S et al., RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2019; 15(16): 1811-1822

20 Zhou C et al., Results from RATIONALE 303: a global phase 3 study of tislelizumab vs docetaxel as second-line or third-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC. *AACR 2021, abstract CT039*

21 Zhou C et al., The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life non-small cell lung cancer patients who progressed on a prior platinum-containing regimen. *J Clin Oncol* 2021; 39(12): 1600-1609

22 Brahmer JR et al., Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(12): 1600-1609

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 Wang J et al., RATIONALE-307: tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous NSCLC in patients aged ≥ 65 . *J Clin Oncol* 2021; 39(12): 1600-1609

25 Socinski MA et al., AdvanTIG-302: Anti-TIGIT monoclonal antibody ociperlimab plus tislelizumab vs pembrolizumab in programmed death

ligand 1-selected, previously untreated, locally advanced, unresectable or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(12): 1600-1609

26 Rodriguez-Abreu D et al., Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as first-line treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol* 2020; 38(20): 2020 (suppl; abstr 9503)

27 Stokes WA et al., Effect of antibiotic therapy on immunotherapy outcomes for non-small cell lung cancer: analysis from the Veterans Health Administration Database. *J Clin Oncol* 2021; 39(12): 1600-1609

28 Derosa L et al., Intestinal Akkermansia muciniphila predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2021; 39(12): 1600-1609

29 Routy B et al., Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359(6371): 91-97

生存期間が短い可能性が最も高かった(図2)。診断時の腫瘍サンプルのRNAシーケンスでは、CD3、VCAM1、ZBP1の発現が増加しており、*Akkermansia*が微小環境における細胞の再循環を促進していることが示された。

著者らは、これらのデータは、日常的な癌の臨床治療において、腸内細菌叢を研究するための微生物学的アプローチを開発するための根拠となると結論づけている。本研究グループでは、進行NSCLC患者で腸内の*Akkermansia muciniphila*が検出されない場合を対象とした初の免疫療法試験を行う予定である。

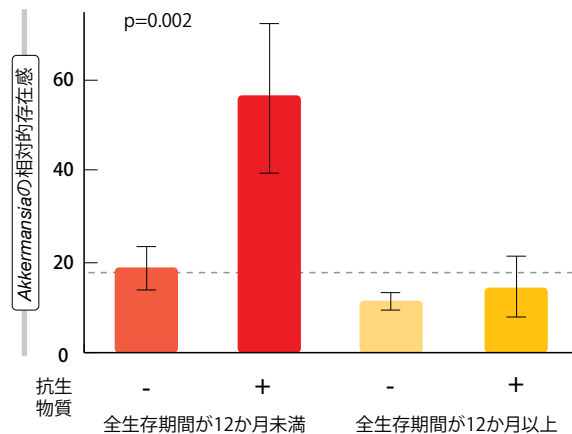


図2: *Akkermansia muciniphila*の存在と抗生物質の使用による生存率の変化

発がん性ドライバーによる肺がんに対するチェックポイント阻害の効果

さまざまな遺伝子変異の影響

後ろ向き解析では、作用可能な発がん性ドライバー変異を有する患者において、免疫チェックポイント阻害剤(CPI)の有効性は限定的であることが示されている[1, 2]。同様に、ランダム化比較試験であるIMpower150試験およびIMpower130試験では、EGFRおよびALKの異常を有する患者において、プラチナ製剤にCPIを追加しても生存率の向上は見られなかった[3, 4]。

Kellyらが報告した後ろ向き研究は、発がん性ドライバーによるNSCLCを対象に、化学療法とCPIを併用した場合と化学療法のみを併用した場合のPFSやその他のエンドポイントを明らかにするために行われた[5]。対象となる患者は、少なくとも1つのドライバー変異(EGFR、ALK、ROS1、MET、RET、KRAS、HER2、NTRK)を有していた。参加者は、2018年1月から2019年12月の間に、NCIが指定したカリフォルニア大学のがんセンターでチェックポイント阻害を伴う、または伴わないプラチナダブルレットレジメンを受けた。

解析に含まれたのは全体で患者147人であった。EGFR変異が最も多

く(49.7%)、次いでKRAS変異(36.7%)、ALK融合(6.8%)であった。2%の患者にMET変異が見られた。HER2変異、RET融合、ROS1融合はそれぞれ1.4%、BRAF変異は0.7%であった。PD-L1の発現が1~49%であったのは25.2%、50%以上であったのは19.7%であった。腫瘍の30%はPD-L1を発現しておらず、24.5%ではPD-L1の状態が不明であった。

化学療法と免疫療法の併用は、化学療法の場合と比較して、KRAS^{G12C}変異腫瘍の少数のコホートを除き、いずれのグループにおいてもPFSおよびOSの有意な改善をもたらさなかった。この集団では、PFSの中央値は、化学療法+CPIで249日、化学療法単独で93日であった(ハザード比0.31; p = 0.01415)。OSの中央値は、免疫療法を受けた患者では未到達であったが、化学療法のみを受けた患者では258日であった(ハザード比0.26; p = 0.02542; 図)。今回の解析では、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

さらに、追加のコホートでPFSとOSを比較した。これらは、非喫煙者、現在/過去の喫煙者、ファーストライン治療を受けている患者、セカンドライン治療以降の治療を受けている患者で構成されている。これら

のいずれにおいても、化学療法+免疫療法と化学療法単独の間に有意なPFSおよびOSの差は認められなかった。これは、全コホートにおいても同様で、71人と76人の患者が、それぞれ併用療法か化学療法単独治療を受けた。その結果、PFSとOSのリスク低下は、それぞれ7%(ハザード比0.93; p = 0.69832)と26%(ハザード比0.74; p = 0.18754)であった。

抗PD-(L)1剤とKRASの状態

KRAS変異NSCLC患者を対象に、KRASを標的とした薬剤の第III相試験が進行中であるが、このサブグループにおける抗PD-(L)1療法の臨床効果については、依然として議論の余地がある。そこで、Landreらは、進行KRAS変異NSCLC患者を対象に、ファーストラインまたはセカンドラインの抗PD-(L)1抗体と化学療法の併用または非併用と、化学療法単独とを比較検討したランダム化試験のメタ分析を行った[6]。ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、ニボルマブを合計4,809人の患者で評価した6つの試験が解析対象となった。これらの試験に登録されたKRAS変異を有する疾患の患者の割合は、23%から38%であった。

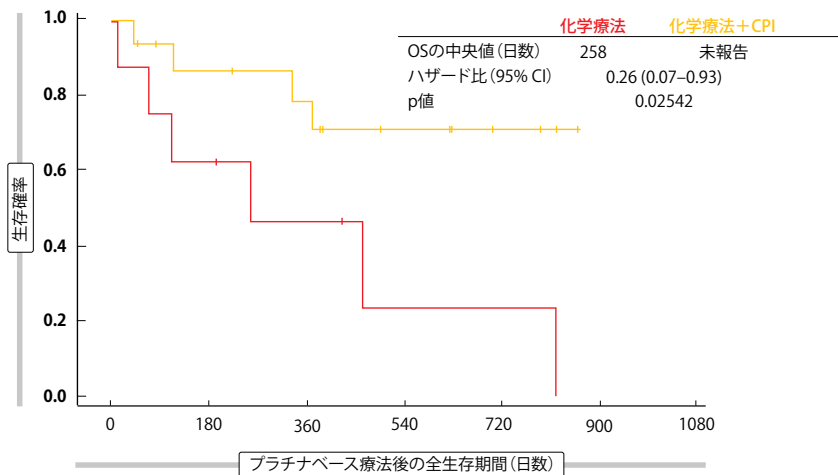


図: KRAS^{G12C}変異患者における化学療法+CPIと化学療法単独の場合の全生存期間の比較

抗PD-(L)1療法は、化学療法を併用するか否かにかかわらず、KRAS変異型およびKRAS野生型の患者において、化学療法単独よりもOSおよびPFSの延長を達成し、変異コホートではさらに大きな効果が得られたことが示された。この集団では、化学療法と比較して、実験的治療により死亡リスクが41%減少し(ハザード比0.59; p < 0.00001)、進行と死亡のリスクが42%減少した(ハザード比0.58; p = 0.0003)。ファーストラインとセカンドラインの両方の試験でOSの改善が認められた。KRAS野生型の集団では、免疫療法を受けた患者のOSが13%改善した(ハザード比0.87)。2つの集団で比較すると、KRAS遺伝子変異のある患者のOSは、KRAS野生型の患者よりも有意に長いことが示された(p = 0.001)。

G12C変異と非G12C変異の比較

また、Memorial Sloan Kettering Cancer CenterとDana-Farber Cancer Instituteで治療を受けたKRAS変異を有する進行性/転移性肺がん患者のファーストライン化学免疫療法レジメンの有効性に関する解析結果もある[7]。このグループは、G12Cおよび非G12CのKRAS変異を有する69人と93人の患者で構成された。両コホートとも、PD-L1陽性の腫瘍は半数以下であった。PD-L1発現が1~49%であったG12C変異患者が31%および非G12C変異患者35%であったのに対し、PD-L1発現が50~100%であったG12C変異患者は12%、非G12C変異患者は11%であった。

G12C変異を有する患者は、非G12C変異を有する患者と比較して、PFS(6.9カ月 対 6.0カ月; p = 0.04)およびOS(21.3カ月 対 14.3カ月; p = 0.07)の点で、化学免疫療法による恩恵を受けた。さらに、G12C変異群におけるSTK11とKEAP1の共存遺伝子変異の影響に対する評価も行われた。56%の患者はどちらの変異もなく、STK11変異を有する患者は15%、KEAP1変異を有する患者は6%、両方の変異を有する患者は23%であった。STK11とKEAP1の野生型の患者は、STK11とKEAP1の両方またはどちらかに変異がある患者に比べて、化学免疫療法の効果がとても高いことが示された。この2つのグループのPFS中央値は、15.8か月と5.6か月であった(p = 0.03)。同様に、野生型の患者は、突然変異を持つ患者よりも、完全

奏効または部分奏効を示す頻度が高かったが、この差は有意ではなかった(p = 0.11)。

また、G12C変異群では、共存遺伝子変異の有無に加えて、PD-L1の発現が化学免疫療法の効果に影響を及ぼしていた。客観的奏効は、PD-L1陽性の場合、PD-L1陰性の場合に比べて多く見られ、PFSの中央値はPD-L1陽性の場合で10.7か月、PD-L1陰性の場合で6.8か月と長かったが、いずれも有意差はなかった。結論として著者らは、共存遺伝子変異パターンとPD-L1の発現状況から、KRAS^{G12C}阻害剤などの代替的なファーストライン治療を最も必要とするKRAS変異肺がん患者を特定できる可能性があると示している。

CPIおよびSTK11共存遺伝子変異のリアルワールドデータ

これらの知見は、ASCO 2021で報告された、CPIを含むファーストライン治療を受けたKRAS^{G12C}変異肺がん患者の転帰に対するSTK11変異の共存の影響を評価したリアルワールドエビデンスによって得られた。Heistらは、米国で全国的に代表的な医療費請求臨床ゲノムデータセットであるGuardant INFORMに基づいて、リアルワールド後ろ向き観察研究を行った[8]。その結果、KRAS^{G12C}変異を有する患者が330人、保有しない患者が938人となった。KRAS^{G12C}変異コホートでは、STK11遺伝子に共起した変異が21%に認められた。KRAS^{G12C}変異のないコホートには、他のKRAS変異のある患者と、KRAS野生型の患者が含まれており、後者がグループの

表
KRAS変異およびSTK11共存遺伝子変異の有無による転帰

コホート	評価項目	ハザード比(95% CI)	
		STK11野生型とSTK11変異の比較	p値
KRAS ^{G12C} 変異 (n = 330)	次の治療までの期間	2.7 (1.8, 4.0)	<0.0001
	治療開始から中止までの期間	1.4 (1.0, 2.0)	0.03
	リアルワールドの全生存期間	3.2 (2.0, 5.1)	<0.0001
KRAS ^{G12C} 変異なし (n = 938)	次の治療までの期間	1.7 (1.2, 2.5)	0.02
	治療開始から中止までの期間	1.5 (1.0, 2.2)	0.007
	リアルワールドの全生存期間	1.8 (1.2, 2.8)	0.004
KRAS野生型 (n = 754)	次の治療までの期間	1.7 (1.1, 2.6)	0.02
	治療開始から中止までの期間	1.4 (1.0, 2.0)	0.08
	リアルワールドの全生存期間	1.4 (0.8, 2.4)	0.3

80%を占めた。STK11変異は、他のKRAS変異を有する患者の9%、KRAS野生型の患者の6%に認められた。

この解析結果によると、KRAS^{G12C}とSTK11の共存遺伝子変異は、ファーストラインの免疫療法を受けた患者の予後不良と関連している。次の治療までの期間 (TTNT) は、STK11変異のないKRAS^{G12C}変異患者に比べ、共存遺伝子変異患者では4倍以上短かった (224日 対 975日; ハザード比 2.7; $p < 0.0001$; 表)。また、治療中止までの期間 (TTD) が大幅に短縮され (172日 対 232日; ハザード比 1.4; $p = 0.03$)、リアルワールドOS (rwOS) は3.2倍に増加した ($p < 0.0001$)。

非KRAS^{G12C}コホートとKRAS野生型コホートのマッチコホートでは、共存遺伝子変異のある患者とない患者の違いは小さかった (表)。STK11共存遺伝子変異を有する他のKRAS変異患者は、STK11変異のない患者に比べてTTNT、TTD、rwOSが有意に短かったが、TTNTとrwOSの調整後ハザード比はKRAS^{G12C}コホートのハザード比よりも低かった。KRAS野生型マッチグループでは、TTDとrwOSの差は統計的に有意ではなかった。著者らは、これらの劣悪な結果

は、KRAS^{G12C}とSTK11の変異を有するNSCLC患者において、効果的な標的療法や併用療法の必要性が高いことを示していると締めくくっている。

がん免疫療法とEGFR-TKIのシーケンシング

Jonesらは、Sarah Cannonネットワークで治療を受けたNSCLC患者で、発がん性ドライバー変異を有する患者の転帰に、CPIとドライバー標的TKIを用いたシーケンスが与える影響を調査した[9]。全体として、CPIを受けたドライバー陽性の患者は230人であり、そのうち176人がEGFR変異型に該当した。対照群には、CPI治療を受けていないドライバー陽性患者1,686人とEGFR変異患者1,352人に加えて、CPI治療を受けたドライバー陰性患者2,868人とチェックポイント阻害療法を受けていないドライバー変異のない患者4,308人が含まれた。

この解析では、発がん性ドライバーを有するNSCLC患者がTKIの後に免疫療法を受けた場合、逆の順序で受けた場合に比べて、より長くCPIの恩恵を受けられることが示された。EGFR変異腫瘍でEGFR-TKI治療を

先に受けたグループでは、CPI失敗までの期間がEGFR TKI治療前にCPIを受けたグループに比べて有意に長かった (266日 対 210日; $p < 0.005$)。しかし、EGFR-TKIの失敗までの期間は、その順序に影響されなかった ($p = 0.55$)。これは、EGFR-TKIの前後にCPIを受けた患者の全生存期間の中央値にも該当した ($p = 0.71$)。同様の結果は、ドライバー陽性の複合コホートでも認められた。

さらに、EGFR陽性のNSCLC患者は、CPIを受けた場合、EGFR変異群のCPI治療を受けた患者は、CPI治療を受けていない患者に比べてTKI失敗までの期間が短かったものの、CPI治療の順序に関係なく、生存期間がわずかに改善した (2,156日 対 1,899日; $p < 0.005$)。一般的に、EGFR陰性のグループはEGFR陽性のグループよりもCPI失敗までの時間が長かった。ドライバー陽性の複合コホートの場合でも同様の結果が得られた。著者らが述べているように、ドライバー異常を有するNSCLC患者におけるCPI奏効の臨床的、治療的、ゲノムバイオマーカーをさらに特定するためには、継続的な研究が必要である。 ■

参考文献:

- 1 Gainor JF 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
- 2 Mazieres J et al., Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol 2019; 30(8): 1321-1328
- 3 Reck M et al., Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019; 7(5): 387-401

- 4 West H et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(7): 924-937
- 5 Kelly K et al., Role of chemotherapy plus immune checkpoint inhibition in oncogenic driven lung cancer: a University of California Lung Cancer Consortium retrospective study. J Clin Oncol 2021 (suppl 15; abstr 9059)
- 6 Landre T et al., Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized, controlled trials. J Clin Oncol 2021 (suppl 15; abstr 9025)

- 7 Arbour KC et al., Chemo-immunotherapy outcomes of KRAS-G12C mutant lung cancer compared to other molecular subtypes of KRAS-mutant lung cancer. J Clin Oncol 2021 (suppl 15; abstr 9088)
- 8 Heist R et al., Impact of STK11 mutation on first-line immune checkpoint inhibitor outcomes in a real world KRAS G12C mutant lung adenocarcinoma cohort. J Clin Oncol 2021 (suppl 15; abstr 9106)
- 9 Jones C et al., Impact of immune checkpoint inhibitor and EGFR tyrosine kinase inhibitor sequence on time to treatment failure among EGFR+ NSCLC treated in a community-based cancer research network. J Clin Oncol 2021 (suppl 15; abstr 9099)

抗血管新生による免疫支持機構の強化

VEGFが過剰に産生されると、免疫細胞の機能が抑制され、免疫細胞のアクセスが減少することで、免疫抑制的な腫瘍微小環境が形成されること

が明らかになっているため、抗血管新生剤による治療は、免疫チェックポイント阻害剤の治療が進行している患者の管理に役立つ可能性がある

[1-3]。これがチェックポイント阻害剤耐性の原因となり、血管新生阻害剤による治療を抑制する腫瘍となる可能性がある。

VARGADO試験:化学免疫療法後のニンテダニブ

VEGF、PDGF、FGFの阻害を伴う抗血管新生治療は、血管の正常化を促進し、腫瘍への細胞のアクセスを改善することで、いわゆる血管-免疫原性のスイッチと呼ばれる免疫支持性の腫瘍微小環境の回復を促すと考えられている[2]。ドセタキセルと、VEGFR 1-3、PDGFR α/β 、FGFR 1-3、RETを標的とする経口のトリプルアンジオキナーゼ阻害剤であるニンテダニブの併用療法は、ファーストライン化学療法後の局所進行性、転移性、局所再発性の肺腺がんの治療薬として多くの国で承認されている。現在進行中の前向き非介入VARGADO試験では、化学療法や免疫療法後の進行など、実際の状況下でニンテダニブとドセタキセルの併用を評価し、臨床上的意思決定に役立てている。ASCO 2021では、Grohéらが、ファーストラインの化学免疫療法での増悪後にセカンドラインのニンテダニブ+ドセタキセルを投与した試験のコホートCの初期有効性データを報告した[4]。解析には、このコホートで治療を受けた最初の100人の患者が含まれている。3分の2の症例では、ファーストライン治療を開始してから期間が9か月よりも短かった。ニンテダニブ+ドセタキセルは、承認されたラベルに従って投与された。

中央値5.3か月の追跡調査の結果、PFSの中央値は4.4か月、全奏効率は37.3%、病勢コントロール率は67.8%であった(表)。全生存期間のデータはまだ未熟であった。薬剤関連有害事象では、主に下痢、吐き気、疲労感などが見られた。グレード3以上の治験治療下で発現した有害事象が患者の47%にみられた。また、31%の患者が少なくとも1回のニンテダニブの減薬を行い、16%の患者が少なくとも1回のドセタキセルの減薬を行った。治験責任医師が定義

表
ファーストライン化学免疫療法後のセカンドラインでのニンテダニブ+ドセタキセル療法による奏効率

アウトカム	n = 59
奏効率, n (%)	22 (37.3)
完全奏効, n (%)	1 (1.7)
部分奏効, n (%)	21 (35.6)
安定, n (%)	18 (30.5)
病勢コントロール率, n (%)	40 (67.8)
進行, n (%)	18 (30.5)

した薬剤関連の治験治療下で発現した有害事象により、16%が被験薬の使用を中止した。また、新たな安全性シグナルや予期せぬ毒性は認められなかった。

結論として、著者らは、VARGADO試験のコホートCの初期データは、ファーストラインの化学免疫療法で進行した後のセカンドラインのニンテダニブ+ドセタキセル療法が、臨床的に意味のある有効性と管理可能な安全性プロファイルを示すことを示す最初の証拠であると述べている。このコホートでは、募集と追跡調査が継続中である。

VEGF/Ang2とPD-1の複合阻害

また、血管新生阻害剤と免疫療法剤を併用する方法もある。例えば、VEGFに加えてAng2も標的とする二重特異的ナノボディ®BI 836880や、抗PD-1抗体エザベンリマブなどがある。BI 836880は、VEGFとAng2の免疫抑制効果に拮抗し、腫瘍の微小環境を改変する[2, 5-7]。PD-1阻害剤の追加投与により、T細胞による腫瘍細胞死が促進される。両剤とも、第I相試験において、単剤での安全性と予備的な抗腫瘍効果が確認されている[8, 9]。

進行中の第Ib相試験では、進行性または転移性の固形がん患者を対象に、本薬の安全性と抗腫瘍活性を評

価することを目的としている。用量漸増パートでは、BI 836880 720mgとエザベンリマブ 240mgの静脈内投与を3週間ごとに行うことを推奨用量とした。本試験のコホート拡大パートでは、転移性NSCLC、SCLC、膠芽腫、転移性メラノーマ、肝細胞がんの7つのコホートを対象としている。コホートAおよびBは、それぞれ免疫チェックポイント阻害剤および化学療法とチェックポイント阻害剤の併用療法を受けたNSCLC患者を対象としている(各n = 40)。コホートCには、化学療法に免疫療法を併用した、または併用しなかったSCLC患者が含まれる(n = 30)。全体で215人の患者がASCO 2021で発表された解析に含まれた[10]。

この併用療法により、全体の奏効率は13%となり、コホートAでは4名、コホートCでは5名が部分奏効を示した。病状の安定は全体の61%に認められた。全グレードの治療関連有害事象は55%に出現し、無力感(22%)、高血圧(19%)、下痢(14%)が最も多く発生した。免疫関連有害事象は16%に認められた。著者らは、BI 836880とエザベンリマブの併用により、さまざまな種類の腫瘍において、予備的な抗腫瘍活性と管理可能な安全性プロファイルが示されたと結論づけている。■

参考文献:

1 Popat S et al., Anti-angiogenic agents in the age of resistance to immune checkpoint inhibitors: Do they have a role in non-oncogene-addicted non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2020; 144: 76-84
 2 Fukumura D et al., Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(5): 325-340
 3 van der Woude LL et al., Migrating into the tumor: a roadmap for T cells. *Trends Cancer* 2017; 3(11): 797-808
 4 Grohé C et al., Second-line nintedanib + docetaxel for patients with lung adenocarcinoma af-

ter failure on first-line immune checkpoint inhibitor combination therapy: initial efficacy and safety results from VARGADO Cohort C. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9033)
 5 Hofmann I et al., Dual targeting of angiogenesis pathways: combined blockade of VEGF and Ang2 signaling. 8th Euro Global Summit on Cancer Therapy 2015
 6 Gerald D et al., Angiopoietin-2: an attractive target for improved antiangiogenic tumor therapy. *Cancer Res* 2013; 73(6): 1649-1657
 7 Huang H et al., Targeting the ANGPT-TIE2 pathway in malignancy. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(8): 575-585

8 Le Tourneau C et al., First-in-human phase I trial of BI 836880, a VEGF/angiopoietin-2-blocking nanobody, given every 3 weeks in patients with advanced/metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* 2018; 36(15_suppl): 12024
 9 Johnson ML et al., Phase I trial of the programmed death receptor 1 (PD-1) inhibitor, BI 754091, in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 5S; abstr 212)
 10 Girard N et al., Phase Ib study of BI 836880 (VEGF/Ang2 nanobody®) plus ezabemimab (BI 754091; anti-PD-1 antibody) in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 2579)

SCLC患者に新たな展望を開く

LS-SCLCにおけるシスプラチンとカルボプラチンの比較

限局型小細胞肺癌（LS-SCLC）では、プラチナ・エトポシドを基にした化学放射線療法の同時併用が標準治療となっている。従来はプラチナ製剤としてシスプラチンが好まれた。しかし、このような状況下で、より毒性の低いカルボプラチンの比較効果に関するデータが不足している。このギャップを埋めるために、Azarらは、National VA Cancer Cubeデータベースに基づいた後ろ向き研究を行った[1]。病理学的に確認されたLS-SCLC患者で、プラチナ系多剤併用化学療法を含む化学放射線療法を受けた患者を対象とした。全体では、1,756人が分析対象となった。このうち、801人がカルボプラチン、1,018人がシスプラチンを投与され、63人が両剤を投与された。注目すべきは、70歳以上の患者ではカルボプラチンによる治療が多く、その他の年齢層ではシスプラチンが優勢であったことである。

全生存期間については、2剤のカプランマイヤー曲線が重ね合わせ可能であることが示された。I-III期のOS中央値は、シスプラチンが2.24年、カルボプラチンが2.13年であった（ハザード比1.040; $p = 0.462$ ）。また、いくつかの変数に基づいてOSを評価した。シスプラチンとカルボプラチンの間には、すべてのECOGパフォーマンスステータスグループ（0、1、2）で有意な差は示されず、ハザード比はそれぞれ1.066、0.977、1.216であった。もちろん、OSは一般的にパフォーマンスステータスが低下するほど短くなる。これは年齢にも当てはまり、若年層（50～59歳、60～69歳）の方が70歳以上の方よりもOSが長かった。しかし、ここでもシスプラチンとカルボプラチンはすべてのグループで同等の効果を示した（ハザード比はそれぞれ1.021、0.944、1.020）。同様に、TNMステージ（I、II、III）では、どちらの治療法がより効果的であるかを特定することはできなかった（ハザード比は、それぞれ1.221、1.034、1.020）。

すべての変数を考慮した多変量解析では、シスプラチンとカルボプラチンの間に有意な差は認められなかつ

た。著者らは、パフォーマンスステータスや年齢に関係なく、LS-SCLC患者において、カルボプラチン-エトポシドと化学放射線療法の併用は、シスプラチン-エトポシド療法と同等のOSが得られると結論づけた。カルボプラチンの良好な毒性プロファイルと同等のOS延長は、この治療法の選択肢として受け入れられるものである。

進行した疾患：BiTE®療法

デルタ様リガンド3（DLL3）は、腫瘍組織での発現が高く、正常細胞では発現が少ないことから、SCLCにおける有望な標的となっている[2]。これまでの研究では、治療のターゲットとして有効性が確認されている[3, 4]。DLL3を標的とし、半減期を延長した二重特異性T細胞誘導（BiTE®）抗体であるタルラタマブ（AMG 757）は、患者自身のT細胞を巻き込み、DLL3を発現しているがん細胞を攻撃し、根絶する[5, 6]。ASCO 2021では、Owonikokoらが、再発/難治性SCLCを対象としたタルラタマブの非盲検多施設共同第I相試験に参加した66人の患者の安全性、有効性、薬物動態の最新データを発表した[7]。試験参加者は、1ライン以上の全身治療を受け、1回以上のプラチナベースの化学療法後に進行または再発を経験していた。

この結果は、タルラタマブがSCLCにおける初の半減期延長型BiTE®免疫腫瘍治療薬であることを裏付けており、許容可能な安全性プロファイル

と、用量範囲（0.003～100mgを週2回点滴静注）における有望な有効性を示している。確定部分奏効は20%の患者に認められ、病勢コントロール率は47%であった。確定PRの患者では、奏効期間の中央値は8.7か月であった。タルラタマブは管理可能な安全性プロファイルを示した。治療関連有害事象で最も多かったのはサイトカイン放出症候群（CRS）であり（全グレード、44%）、次いで発熱（26%）、疲労（17%）であった。グレード3以上の治療関連有害事象は27%に発生し、そのうちCRSは1件（2%）のみであった。治験治療下で発現した有害事象により、5%の患者が治療を中止した。タルラタマブの血清レベルは、評価した用量に比例して上昇した。患者8人（14%）に治療目的の抗タルラタマブ結合抗体が発現したが、血清レベルや有害事象への明らかな影響は認められなかった。この試験は継続中である。

マルチオミクス解析

系統を決定する4つの転写因子（ASCL1、NEUROD1、YAP1、POU2F3）の優勢な発現に基づき、SCLCは4つのサブタイプ（SCLC-A/N/Y/P）に分けられている[8]。Puriらは、次世代DNAシーケンシング（592遺伝子パネル）、RNAシーケンシング（全トランスクリプトーム）、免疫組織化学を用いて、小細胞肺神経内分泌腫瘍437例（高悪性度神経内分泌肺癌7.3%を含む）の包括的な分子プロファイリングを行った[9]。腫瘍は、4つの転写因

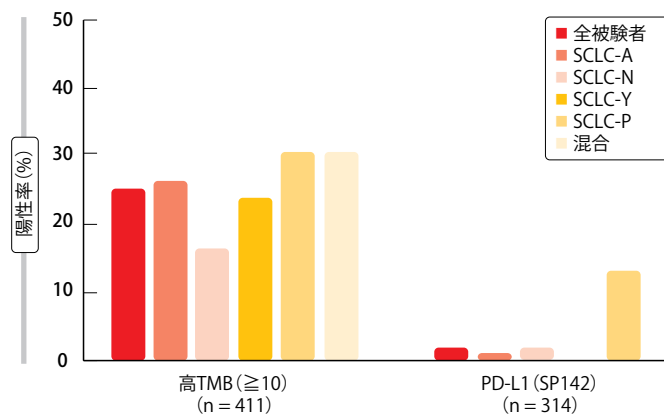


図: SCLCサブタイプにおける免疫療法への反応を示す臨床的に重要なバイオマーカー

子の相対的な発現量に基づいて、5つのサブグループ (SCLC-A/N/Y/Pおよび混合) に層別された。

今回の解析は、次世代DNAおよび全トランスクリプトームシーケンシングによってプロファイリングされたヒトSCLC腫瘍の最大のリアルワールドデータセットである。その結果、サブタイプごとに免疫遺伝子の発現や予測バイオマーカーの違いが明らかになった。例えば、SCLC-Yサ

ブタイプでは、免疫関連シグネチャーと免疫関連細胞タイプの発現量の中央値が最も高かった。SLFN11およびSSTR2遺伝子の発現が最も高かったのはSCLC-Nサブタイプで、MYC遺伝子の発現はSCLC-Pで最も高かった。また、SCLC-Nサブタイプは、混合群と同様に、高い腫瘍変異量を示すことが最も多く、SP142アッセイによるPD-L1の発現が有意に増加していた (13%; $p=0.0046$; 図)。中枢神経系

への転移は、主に高神経内分泌機能サブタイプ (SCLC-AおよびSCLC-N) に認められた。RB1遺伝子変異の頻度は、ASCL1群で最も高く (79.2%)、YAP1群で最も低かった (49.4%)。研究者らは、遺伝子やバイオマーカーの発現の違いは、SCLCの合理的かつ個別化された治療アプローチのために、治療上の脆弱性を示す可能性があるとして述べている。 ■

参考文献:

1 Azar I et al., Cisplatin vs carboplatin for the treatment of limited-stage small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8565)
 2 Leonetti A et al., Notch pathway in small-cell lung cancer: from preclinical evidence to therapeutic challenges. Cell Oncol (Dordr) 2019; 42(3): 261-273
 3 Rudin CM et al., Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. Lancet Oncol 2017; 18(1): 42-51

4 Morgensztern D et al., Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study. Clin Cancer Res 2019; 25(23): 6958-6966
 5 Stieglmaier J et al., Utilizing the BiTE (bispecific T-cell engager) platform for immunotherapy of cancer. Expert Opin Biol Ther 2015; 15(8): 1093-1099
 6 Einsele H et al., The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. Cancer 2020; 126(14): 3192-3201

7 Owonikoko TK et al., Updated results from a phase 1 study of AMG 757 (tarlatamab), a half-life extended bispecific T-cell engager (HLE BiTE[®]) immuno-oncology therapy targeting delta-like ligand 3 (DLL3), in small cell lung cancer. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8510)
 8 Rudin CM et al., Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019; 19(5): 289-297
 9 Puri S et al., Real-world multiomic characterization of small cell lung cancer subtypes reveal differential expression of clinically relevant biomarkers. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 8508)

インタビュー: Donald Harvey, PharmD, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

標的治療には抵抗が課題となる

標的薬による治療において、どのような方法で耐性に対処しているのでしょうか。

RET阻害剤やMET阻害剤など、さまざまな化合物の中で最大の課題は耐性です。当初はゲフィチニブとエルロチニブがありましたが、突然変異のデータが蓄積するまでは、実際にどのように作用するのかわからなかったもので、EGFR活性化変異に対して考慮することは有効であると考えられます。その後、より強力な化合物が作られ、薬理化学的な改良と優れた標的結合により、患者がこれらの治療を受けている時間は継続的に延長しています。KRAS^{G12C}阻害剤などの新しい薬剤については、良好な結果が得られていますが、耐性はすでに出現しています。そのため、耐性を最初から防ぐ戦略が必要です。例えば、耐性になりそうなメカニズムと主な標的の両方を阻害できる薬剤を開発することが重要です。私は、循環する腫瘍細胞や血液中のマーカーを調べ、耐性発現の可能性を探ることで、この問題を早期に解決できるのではないかと考えています。そうした患者の転帰を改善するため



© 著者所有

Donald Harvey, PharmD, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

に、科学や創薬のさまざまなプラットフォームに多くの努力と技術が投入されています。

現代の医薬品開発の要求に応えるために、肺がんの臨床試験のデザインをどのように最適化すればよいのでしょうか？

理想的にはデータの共有を含む広範なゲノムプラットフォームによって、早期かつ効果的に患者を特定することができなければなりません。最近では、多くの施設ですべての肺がん患者に次世代シーケンシングが実施されていますが、個々の患者の臨床像が新薬の臨

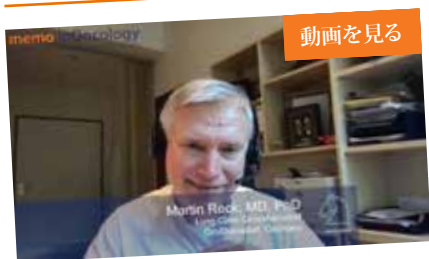
床試験への登録に適していない場合があります。そのためには、データを共有し、臨床試験を迅速に開始することが重要であり、臨床試験を社会に広めることも重要です。多くの場合、患者は地域で診断を受けますが、治験で治療を受けるために大規模な施設に赴くことができません。

試験の科学的デザインに関しては、分子生物学と薬剤が密接に結びついているため、より少ない数の患者と観察結果で作業を行うことができます。患者が反応するように事前に選択された場合、その薬剤の開発は、第II相またはその他の初期データが承認の基礎となるような形で加速することができます。臨床試験の実施にあたっては、希少な集団である場合や、遺伝子異常の浸透率が低い場合には、世界中の患者を対象とするために、より多くの施設での試験が必要です。最近の医薬品開発の成功例の中には、世界規模での登録に基づいたものがあります。これをできるだけ広く普及させることが、試験を迅速に完了させ、より早く薬剤にアクセスするためには重要です。 ■

ASCO Congresses

www.memo
inoncology.com

2021年度米国臨床腫瘍学会での専門家へのインタビュー



動画を見る

Martin Reck氏が、新しい免疫チェックポイント阻害剤と他の薬剤群との併用療法を、有効性と忍容性の観点から単剤療法と比較し、治療法の決定におけるバイオマーカーと腫瘍微小環境の役割を議論し、免疫関連有害事象の潜在的な予測価値について説明しています。



動画を見る

David Cooke氏は、欧米諸国における肺がん管理に関連する健康における公平性と健康格差について語っています。肺がん患者の転帰に影響を与えそうな民族性に基づく要因は何か、そして長期的には公衆衛生レベルで健康格差にどのように取り組むべきかを説明しています。



動画を見る

Donald R. Harvey氏が、臨床薬理学の観点から肺がんを論じ、抗体薬物複合体の分野での標的、治療状況におけるタンパク質分解誘導キメラ分子 (PROTAC) の役割、低分子阻害剤に対する耐性のメカニズムを強調し、現代の医薬品開発の要求をよりよく満たすための臨床試験デザインに焦点を当てて説明しています。



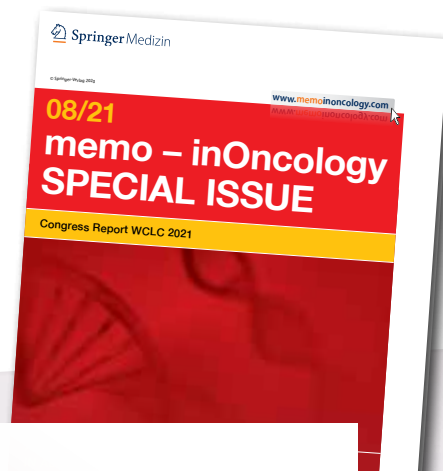
動画を見る

Luis G. Paz-Ares氏が、小細胞肺がんの分野で、新しい標的や標的薬剤に関してどのような注目すべき進展が起こっているか、小細胞肺がん患者の管理において化学療法の標準がどのように変化するかを説明し、標的療法の観点からASCO 2021で発表された最も関連性の高い知見を紹介しています。



動画を見る

Ferdinandos Skoulidis氏が、過去にKRAS^{G12C}を標的とした治療法の開発が失敗した理由を要約し、ソラシブを中心としたKRAS^{G12C}阻害の分野における新たな開発に関連し、個別化された抗がん剤治療における共存遺伝子変異の影響について説明しています。



近日公開予定の特別号

この特別号では、2021年9月に開催予定のWCLC 2021の概要をご紹介します。WCLC総会自体が多くの提携組織からの情報を活用して、がんの集学的治療および看護について説明するため、刺激的な内容のレポートを目指すことをお約束いたします。この特別号でも、肺がんが中心になります。



WCLC 2021 年次総会

2021年11~14日