Springer Medizin

© Springer-Verlag 2018

www.memoinoncology.com

02/18

memo – inOncology 特別号

Congress Report WCLC 2018

肺がんに関する世界会議のダイジェスト

国際肺癌学会（IASLC）からの報告
19回世界肺癌学会議　開催日：2018年9月23～26日　開催地：カナダ・トロント

著作権者/免責事項

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

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

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

目次

3 巻頭言

3 免疫療法を受ける患者の転帰への抗PD-L1抗体薬の活性および決定因子に関する新データ

6 まれなドライバー遺伝子変異のある腫瘍への新しい標準治療

10 抗EGFR抗体薬：実臨床での使用経験と治験で得た感想

13 インタビュー：第I相試験であっても新薬には劇的な効果が見られる

14 肺がん検診にボリュームCTを用いることで肺がんの死亡率が大幅に低下：NELSON試験

15 患者の見解：生活の質の評価と肺がんに関わるスティグマ

17 CNS転移巣への多様な治療法および予防法



© tagstiles.com / stock.adobe.co

講師：

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

本号の講師：
Heidi A. Hamann, PhD; Vera Hirsh, MD; Maximilian Hochmair, MD; Herbert Ho Fung Loong, MD.

Boehringer Ingelheim

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

 © Springer-Verlag

巻頭言

臨床医の皆様へ

転帰を改善しようと私たちが努力を重ねるうちに、肺がん治療への要求も変化してきている。できる限り良い形で延命させるための抗がん剤使用を探る以外に、毒性をどうコントロールするかを学び、医療保険制度に負担がかからないよう長期的に医療費を抑える方策を見つけなければならない。2018年9月23日から26日までカナダ・トロントで行われた第19回世界肺癌学会議で発表された臨床試験データからは、進行期の小細胞肺がん患者への化学療法にアテゾリズマブを追加した場合の生存期間の延長といった、一歩大きく前進する知見が報告された。　進行期の小細胞肺がん患者への現行の標準的ファーストライン治療で、20年以上ぶりに生存率の改善に臨床的意義が見られた初の臨床試験である。

切除が不可能なⅢ期の非小細胞肺がんの症例にデュルバルマブを投与した場合でも、生存率や生存期間に大幅な改善が見られた。ALK融合遺伝子陽性肺がん患者に、次世代のCNS活性型*ALK*阻害薬ブリガチニブをファーストライン投与した際、その効果が認められた。肺がん遺伝子のドライバー変異が多岐にわたるということは、これらが分子標的薬のターゲットであることを表している。このことを勘案すれば、かなりの割合の末期肺がん患者を治療できるようになる、ということだ。説得力のあるデータが非常に限られていたため、議論されることのなかった肺がん検診について、期待を抱かせる新たなデータが最後に報告されている。ボリュームCTによる検診を行うことで、男女とも肺がんの死亡率が著しく低下している。

しかし、進行肺がんに限定した場合、治癒に至るのはわずか2%の患者であり、患者数の多いこのがんにとって治療は基本的に緩和目的になることを意味している。生活の質はすべての面につながっているのでこの点にはしっかりと注意をし、日々の看護で軽視してはならない。治療を受けないでいるよりそれを受けることで、患者の寿命をただ延ばすのではなく、より良い毎日を送ってもらえるようにできるかどうかは、医療従事者である私たちにかかっている。患者の視点はどんな検査所見や画像所見よりも大切である。とはいえ、こういう所見も大切であることに変わりはないのだが。生活の質を迅速かつ効果的に評価できるツールや患者報告アウトカムのツールが考案されている。これらの結果からは患者のニーズをかなり知ることができるだけでなく、各患者の予後を驚くほど正確に把握することもできる。それぞれの患者に既存の手段を包括的に用いることで、深刻な病状であっても希望を与え、充実した時を過ごしてもらえるきっかけになるだろう。



©著者自身

Vera Hirsh, MD
カナダ・モントリオール
マギル大学ヘルスセンター
腫瘍内科

免疫療法を受ける患者の転帰への抗PD-L1抗体薬の活性および決定因子に関する新データ

PACIFIC試験ではデュルバルマブ群の生存率が優位に

切除が不可能なⅢ期の非小細胞肺がん（NSCLC）患者への標準治療には、従来からプラチナ製剤ベースの化学療法が行われてきた。しかし、転帰不良となり、PACIFIC試験の第Ⅲ相試験でその根拠があきらかになる結果となった。PACIFIC試験では、プラチナ製剤ベースの根治的化学放射線療法を受け、無増悪の状態が持続している患者を対象に、抗PD-L1抗体薬であるデュルバルマブ10 mg/kgを隔週（Q2W）で最長12か月間投与する群（n=476）と、プラセボを投与する群(n=237）に分けて比較検討した。なお、同試験ではPD-L1発現の有無を問わず参加者を募っている。デュルバルマブ群の無増悪生存期間（PFS）の優位性は、最初の中間解析時に示され、PFSが11.2か月に改善していた[1]。

2018年度世界肺癌学会議では、Antoniaらが副次評価項目である全生存期間（OS）の他に、PFSとそれ以外の副次評価項目について報告している[2]。OSに関しては、プラセボ群に対してデュルバルマブ群のITT解析対象集団の改善に統計学的有意性と臨床的意義が認められた。デュルバルマブ群のOSの中央値はまだ判明していないが、プラセボ群のその中央値は28.7か月である（HR：0.68、p=0.00251、**図1**）。24か月後にはデュルバルマブ群の66.3%が生存していたのに対して、プラセボ群で生存していたのは55.6%であった。初回の中間解析でのPFSはデュルバルマブ群が優位になっており、その差は11か月であった（デュルバルマブ群は17.2か月、プラセボ群は5.6か月、HR：0.51）。

© Springer-Verlag

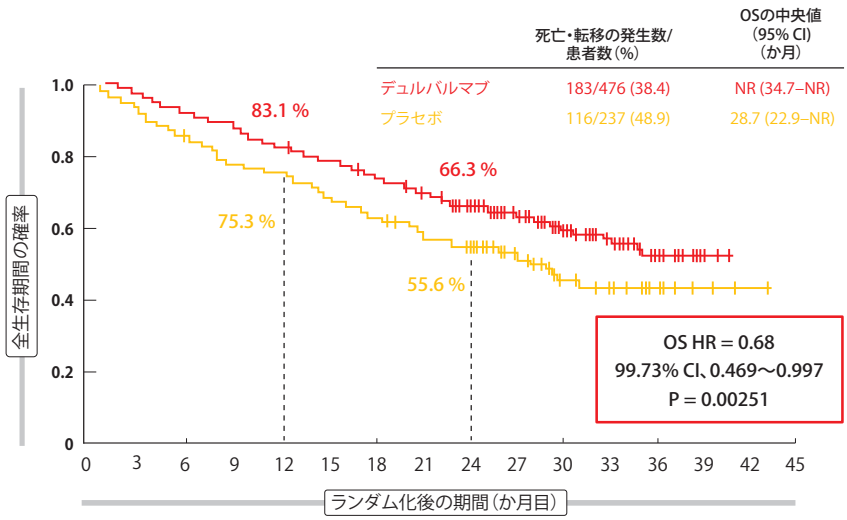


図1：切除不能なⅢ期のNSCLC患者に化学放射線療法を行った後、プラセボ投与群に比べてデュルバルマブ投与群で死亡率が統計学的有意性をもって低下。

プラセボ群と*比較*すると、これと同様に死亡までの時間もしくは遠隔転移そして新病変の発現率の改善も維持していた。

すべてのサブグループでOSとPFS両方は、デュルバルマブ群に軍配が上がった。PD-L1に関する解析を2通り行った。1つの解析は事前解析とし、もう1つの解析は予定外の事後解析とした。カットポイントは両解析で異なる（事前解析は25%、事後解析は1%）。事後解析で腫瘍がPD-L1陰性となった患者の場合、OSにもPFSにもデュルバルマブの効果は認められなかった。長期間のフォローアップ後も、安全性に警鐘を鳴らすような新たな所見はなかった。PACIFIC試験は、切除が不可能なⅢ期のNSCLC患者に支持療法として化学放射線療法を行った後、デュルバルマブを標準治療として1年間投与した場合に生存率が改善することを示す初の試験となったと、著者らは述べている。

IMpower133試験：小細胞肺がんへの標準化学療法にアテゾリズマブを追加

小細胞肺がん（SCLC）患者へのファーストライン治療に、20年以上ぶりに小さな進展が見られた。この試験の対象者の大半は進展型小細胞肺がん（ES-SCLC）であるが、その場合の標準治療はプラチナ製剤とエトポシドの併用療法である。だが、ファーストライン治療の奏効率は高いものの転帰不良となっていた。

国際共同二重盲検プラセボ対照ランダム化試験、IMpower133試験の第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験では、ES-SCLC患者を対象に、ファーストライン治療として抗PD-L1抗体薬であるアテゾリズマブとカルボプラチン+エトポシドの併用群（n=201）と、プラセボとカルボプラチン+エトポシドの対照群（n=202）を評価した[3]。IMpower133試験は、現行のファーストライン治療を超える、臨床的意義のあるOSの改善が20年以上ぶりに見られる試験となった。アテゾリズマブを追加することで、両群のOSが統計学的有意性をもって延長し（アテゾリズマブ群12.3か月、プラセボ群10.3か月、HR：0.70、p=0.0069）、治験責任医師がもう一つの主要評価項目として評価したPFSも同様に伸びを見せた（アテゾリズマブ群5.2か月、プラセボ群4.3か月、HR：0.70、p=0.017）。12か月後に生存していた患者はアテゾリズマブ群で51.7%、プラセボ群では38.2%であり、増悪が認められなかったのはそれぞれ12.6%と5.4%であった。脳転移のある患者を除き、OSのサブグループ解析でもすべてのサブグループでアテゾリズマブ群が優勢となった。これは、アテゾリズマブを投与するメリットが遺伝子変異量（TMB）の多い患者に限ったものではないという意味である（**図2**）。奏効率は両群間で差異はなかったが、奏効期間の長さについてはアテゾリズマブ群が長くなった（アテゾリズマブ群4.2か月、プラセボ群3.9か月、HR：0.70）。6か月後（アテゾリズマブ群32.2%、プラセボ群17.1%）および12か月後（アテゾリズマブ群14.9%、プラセボ群6.2%）の無再発生存率にも、アテゾリズマブ群に大きな改善が見られた。また、アテゾリズマブ群の相当数の患者で奏効した状態が続いていた（アテゾリズマブ群14.9%、プラセボ群5.4%）。生存転帰とPD-L1の発現状態との間に考えられる相関性はまだ証明されていないが、今後この点が明らかになるだろう。

有害事象（AE）発現率に関しては、両群とも同様であった。両群の患者の大部分に血液学的毒性が最も多く見られたが、アテゾリズマブの追加投与で発現率が変わることはなかった。両群ともカルボプラチンとエトポシドの投与量の中央値は同じで、送達量にアテゾリズマブの追加投与が影響しなかったことがうかがえる。ここでも安全性に警鐘を鳴らすような新たな所見はなかった。これらのデータを総合すると、カルボプラチンとエトポシドの併用療法にアテゾリズマブを追加することは、ES-SCLC患者への新しい標準的なファーストライン治療になりうることが示された。

ネオアジュバント療法としてのアテゾリズマブ投与に期待できる臨床活性

多施設共同非盲検単群試験、LCMC3試験の第Ⅱ相試験では、切除可能なNSCLC患者を対象にネオアジュバント療法としてのアテゾリズマブ投与について評価している。同試験の第1部で得た有効性と安全性の事前データが、アメリカ臨床腫瘍学会（ASCO）の2018年度の総会で発表された[4]。

患者54人から得た安全性と有効性の新データを、Ruschらが発表している[5]。*EGFR*遺伝子変異も*ALK*融合遺伝子も認められない45人が切除術を受けた。45人のうち10人（22%）が病理学的奏効（活動性のある腫瘍細胞が10%以下と定義）得て、3人（7%）が病理学的完全寛解を得た。ベースライン時からの病変の大きさの変化と、活動性のある腫瘍細胞の量に相関性はないように思われた。ネオアジュバント療法としてのアテゾリズマブ投与の忍容性は高く、手術の大幅な遅れや腫瘍切除への悪影響も認められなかった。追跡期間中の中間解析の対象者は90人を予定している。

セカンドライン治療としてのアベルマブ投与：一次解析で好ましくない結果が生じる

非盲検ランダム化試験、JAVELIN Lung 200試験の第Ⅲ相試験では、ファーストライン治療後に、抗PD-L1抗体薬のアベルマブ10 mg/kgの隔週投与とドセタキセルを評価した[6]。ここで対象になったのはプラチナダブレット療法を受けた後に、病勢が進行した患者である。一次解析の対象患者はPD-L1の発現が1%以上ある529人である。

一次解析対象者の間では、主要評価項目のOSに差異はなかったが（アベル

© Springer-Verlag

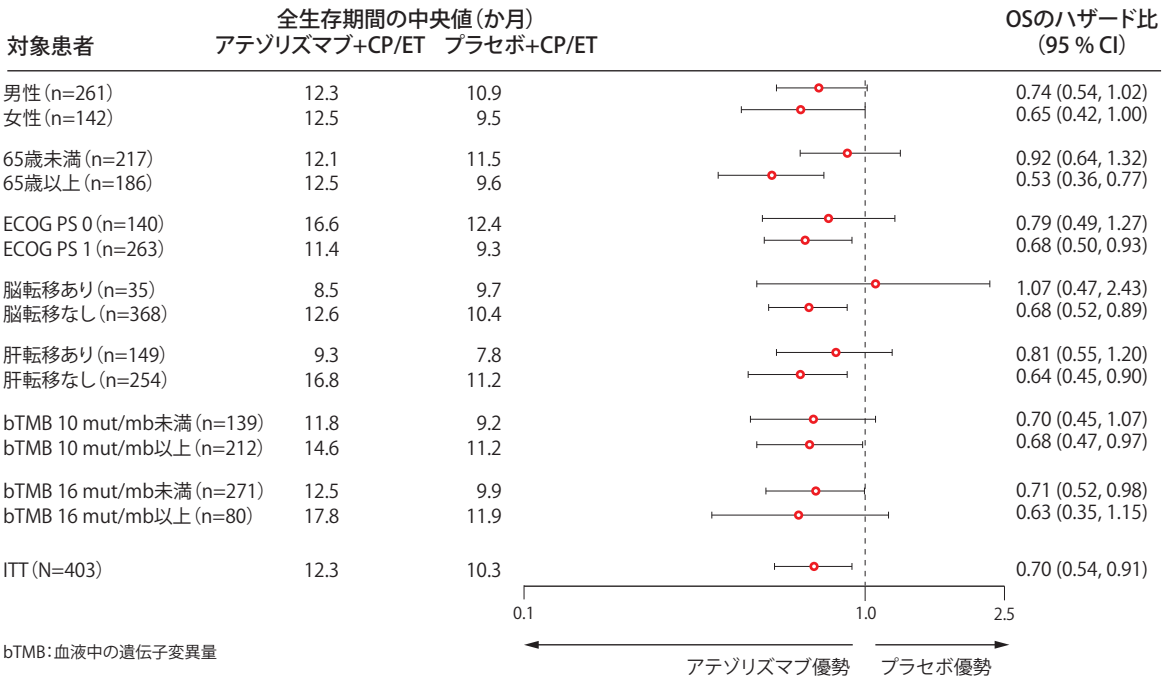


図2：IMpower133試験：脳転移のある患者を除いて、遺伝子変異量の少ない患者も含めすべてのサブグループで全生存期間が改善。

マブ群11.4か月、ドセタキセル群10.3か月、HR:0.90、p=0.1627）、著者が指摘するように、同試験ではドセタキセル群の患者にその後、高用量の免疫チェックポイント阻害薬（ICI）を投与したことが影響したのかもしれない。事前に指定した予備のサブグループ解析からは、ドセタキセル群のPD-L1の発現率がより多い患者に比べて、アベルマブ群の患者には同薬の臨床活性の上昇が見られた。たとえば、発現率が80%以上の患者の場合、OSの中央値はアベルマブ群が17.1か月、ドセタキセル群は9.3か月となった（HR：0.59、p=0.0022）。また、PFS（アベルマブ群5.6か月、ドセタキセル群2.8か月、HR:0.58、p=0.0021）と奏効率（ORR：アベルマブ群31%、ドセタキセル群10%、p=0.0002）に関しても多大な改善が認められている。有害事象の発現についても、ドセタキセル群に比べてアベルマブ群に総体的に良好な結果が見られた。NSCLC患者を対象にアベルマブを評価する複数の臨床試験が行われており、PD-L1陽性のNSCLC患者を対象にアベルマブ単独のファーストライン治療を行うJAVELIN Lung 100試験（NCT02576574）の第Ⅲ相試験は、その一つである。

生存に関する評価項目への抗菌薬療法の影響

NSCLCも含め様々ながんの患者に抗菌薬を投与すると、ICIへの治療反応が変化することを、後ろ向き研究のデータが示唆している[7、8]。免疫系の発達や成熟に必要な役割を担う腸内細菌に抗菌薬が影響することが、その理由なのかもしれない[9]。

セカンドライン治療あるいはそれ以降の治療で、ニボルマブまたはペンブロリズマブを投与された一連のNSCLC患者168人を対象にした多施設共同後ろ向き研究からは、抗菌薬が生存転帰に悪影響を及ぼした可能性のあることがわかった[10]。ICIの投与開始の2か月前または開始から1か月以内に、対象患者のほぼ半数に抗菌薬を投与した。抗菌薬を投与されなかった患者に比べ投与された患者では、OSの中央値が統計学的有意性をもって短くなった（抗菌薬投与群8.1か月、抗菌薬未投与群11.9か月、HR：1.55、p=0.027）。

抗菌薬の投与経路がOSに影響するのかどうかも、治験責任医師らが調査した。その結果、経口投与した患者よりも、静脈内投与した患者のOSに著明な悪影響を与えていたことが判明（HR：静脈内投与群3.62、経口投与群1.17）。抗菌薬の静脈内投与がまた別の危険因子であることを、多変量解析で確認した。評価項目のPFSへの抗菌薬投与とその投与経路についても、同様の結果を得た。

また、下気道感染症や尿路感染症に罹患した患者のOSの中央値が、これら以外の感染症に罹患した患者のそれよりもかなり短くなっていたため、感染症の種類も転帰に影響を与えるのかもしれない（下気道感染症・尿路感染症群6か月、それ以外の感染症群26か月、p=0.006）。ただ、後ろ向き研究で行う多変量解析の特徴を考えると、この結果を前向き研究で確認する必要がある。ICI療法を受ける患者には当面、冷静に判断して抗菌薬を投与することを、著者らは勧めている。

ICI療法でのドライバー変異と転帰

肺がんに関係するドライバー遺伝子変異が検出されている患者にはICIの効果が落ちると考えられているが、ドライバー変異の頻度が低く、こういった患者は臨床試験から除外されるため、この件を証明できるデータの量は限られている。そこでVokesらは、*EGFR*遺伝子変異（L858R点突然変異、エクソン19欠失変異、エクソン20挿入変異、OncoKB分類システム上のミスセンス変異）、*ALK*融合遺伝子、*ROS1*融合遺伝子、*RET*融合遺伝子、*MET*エクソン14スキップ変異（*METΔ 14*）、*BRAF* V600Eミスセンス変異といった特定のドライバー変異のある、ICI療法を受ける患者82人の転帰を評価した[11]。これらの患者はサードライン以降の治療で免疫療法を受けている。100万個の塩基ごとの非同義変異の数をTMBとして算出した。

PFSについては、この変異のある患者群と野生型の患者群の間に差異はなかった。数は少ないものの、*EGFR*遺伝子変異、*RET*融合遺伝子、*ROS1*融合遺伝

© Springer-Verlag

表
免疫チェックポイント阻害療法を受けた患者のドライバー遺伝子変異の種類別無増悪生存率

	EGFR (n= 44)	ALK (n= 5)	ROS1 (n= 6)	RET (n= 4)	BRAF (n = 8)	METΔ14 (n= 15)	変異なし (n=410)
6か月後のPFS率(%)	24	20	17	0	38	39	31
12か月後のPFS率(%)	9	0	0	0	38	21	21
最長のPFS(か月)	26.5	9.4	7.8	4.2	16.5	13.8	48.8

子、*ALK*融合遺伝子が検出された患者の転帰が不良となる傾向が見られた(**表**)。一方、PFSに関しては、*EGFR*遺伝子変異のある患者と*METΔ 14*のある患者、そして野生型の患者で似通っていた。*RET*融合遺伝子のある患者群を除き、各サブタイプの患者群で1人以上がPFS6か月超を達成していた。*EGFR*遺伝子変異、*BRAF* V600Eミスセンス変異、*METΔ 14*の各患者群で1人以上のPFSが12か月を超えており、このうちの一部の患者は統計学的有意性のあるICI療法の有用性を享受したことが示された。また、ドライバー変異のある患者とない患者の奏効率に統計学的有意差はなかったが、*EGFR*遺伝子変異、*ALK*融合遺伝子、*RET*融合遺伝子を検出した患者の奏効率が低くなる傾向が見られた。*EGFR*遺伝子変異のサブタイプ別に行った探索的データ解析を見ると、L858R点突然変異のある患者群とエクソン20挿入変異のある患者群の方が、他の変異のある患者群よりもICIが奏効する患者が少なかった。TMBは予想した通り、野生型の患者群よりもドライバー変異のある患者群で少なくなっていた。ドライバー変異のある患者群全体だけでなく、サブタイプごとの患者群であっても、このマーカーと奏効率に相関性はなかった。

ドライバー変異の特定のサブタイプで奏効率が低くなるとしても、ドライバー変異がある、あるいはTMBが少ないからといって、こういった患者をICI療法の治験から除外すべきでないと、研究者らは締めくくっている。さらなる後ろ向き研究および前向き研究が必要なことは間違いない。■

参考文献:

1 Antonia SJ et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919-1929
2 Antonia SJ et al., Overall survival with durvalumab versus placebo after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: Updated results from PACIFIC. WCLC 2018, PL02.01
3 Liu SV et al., IMpower133: primary PFS, OS, and safety in a ph1/3 study of 1L atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC. WCLC 2018, PL02.07
4 Rusch VW et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8541)
5 Rusch VW et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell cancer (NSCLC): updated results from a multicentre study (LCMC3). WCLC 2018, MA04.09
6 Barlesi F et al., Avelumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC: primary analysis of the phase 3 JAVELIN Lung 200 trial. WCLC 2018, OA05.05
7 Derosa L et al., Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2018; 29(6): 1437-1444
8 Routy B et al., Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018; 359(6371): 91-97
9 Ubeda C & Pamer EG, Antibiotics, microbiota, and immune defense. Trends Immunol 2012; 33(9): 459-466
10 Mielgo Rubio X et al., Antibiotic use and PD-1 inhibitors: shorter survival in lung cancer, especially when given intravenously. Type of infection also matters. WCLC 2018, MA10.01
11 Vokes N et al., Efficacy and genomic correlates of response of anti-PD1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancers harboring targetable oncogenes. WCLC 2018, MA19.01

まれなドライバー遺伝子変異のある腫瘍への新しい標準治療

ファーストライン治療のブリガチニブ:ALTA-1L試験

*ALK*陽性NSCLCの治療におけるファーストラインの標準治療が、第一世代のALK阻害薬クリゾチニブから次世代のALK阻害薬に変わりつつある。多施設共同非盲検ランダム化試験、ALTA-1L試験の第Ⅲ相試験で、未治療患者へのALK(ROS1)阻害薬のブリガチニブ使用について評価した。中枢神経系の転移に優れた作用があるブリガチニブを、この群に割り付けられた患者(n=137)には180 mgを1日1回投与し(導入期の最初の7日間は90 mgを投与)、対照のクリゾチニブ群に割り付けられた患者(n=138)にはクリゾチニブ250 mgを1日2回投与した。*ALK*融合遺伝子の判定には、実臨床で行われているように複数のALK融合遺伝子検査を行った。各群の患者のおよそ30%には、ベースライン時に無症候性脳転移が見られた。どの治療ラインかを問わず、これまでに化学療法を受けていても組み入れることにした。局所進行性がんもしくは転移性がんのある患者の27%が、これまでに化学療法を受けていた。

2018年度世界肺癌学会議では、CamidgeらがALTA-1L試験で予定していた1回目の中間解析結果を発表した[1]。9～11か月間追跡調査を行った時点で、主要評価項目の結果がそろっていた。独立評価委員会(BIRC)が盲検下で評価したPFSは、ブリガチニブ群にクリゾチニブ群以上の改善が見られた(ブリガチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群9.8か月、HR:0.49、p=0.0007、**図1**)。12か月後に増悪が認められなかったのはブリガチニブ群で67%、クリゾ

© Springer-Verlag

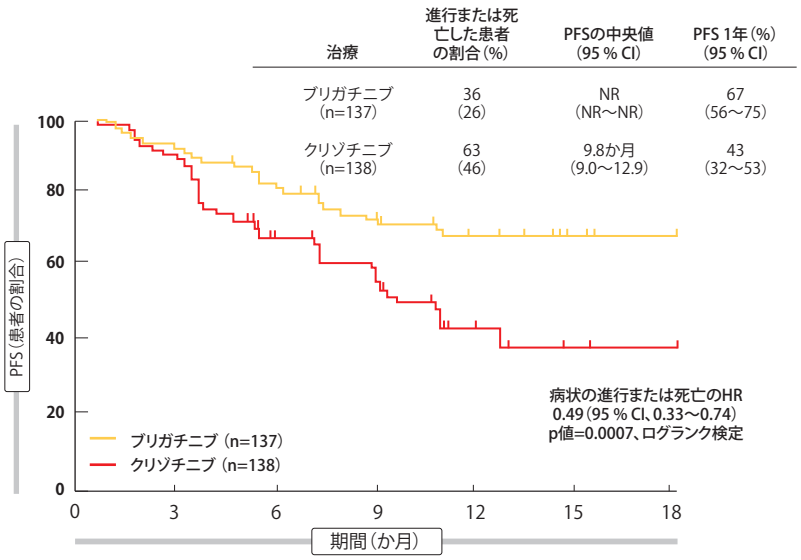


図1：ALTA-1L試験にて独立評価委員会（BIRC）が盲検下で評価したブリガチニブ群とクリゾチニブ群の無増悪生存率

チニブ群で43%だった。ブリガチニブは化学療法を受けたことのある患者のPFSも（ブリガチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群11.0か月、HR：0.35、p=0.0207）、受けたことのない患者のPFSも改善させる結果となった（ブリガチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群9.8か月、HR：0.55、p=0.0095）。

ブリガチニブの中枢神経系への臨床活性

ベースライン時にCNSへの転移があった患者の方が、それがなかった患者よりも病状の進行または死亡のリスクが低下していたことが、サブグループ解析で示された（HR：転移ありの場合 0.20、転移なしの場合0.72）。しかし、PFSのデータセットに関しては脳転移のある患者のデータの方がそろっており、特にクリゾチニブ群ではCNSへの転移のある患者が多く見られたため、前述の知見はベースライン時に脳転移のあった患者の病状の進行を、早期の異なるイベントとして強調しすぎている。追跡調査がさらに進めば、病状の進行に伴い早期あるいは後期に生じる転移に両薬剤がそれぞれどのように影響を及ぼすか全体像が判明するだろう。

ORRに関しては両群の間に統計学的有意差はなかった（ブリガチニブ群71%、クリゾチニブ群60%、p=0.0678）。奏効率の中央値はブリガチニブ群がまだ達しておらず（クリゾチニブ群は11.1%）、12か月後に奏効状態が持続している確率はブリガチニブ群が75%、クリゾチニブ群が41%である。CNS病変が測定可能な患者の場合、ブリガチニブの頭蓋内病変への奏効率が78%と、統計学的有意性をもって高くなった（クリゾチニブ群29%、OR：10.42、p=0.0028）。CNS病変が測定不能な患者も含めると、オッズ比は13.00に改善した（ブリガチニブ群67 %、クリゾチニブ群17 %、p<0.0001）。頭蓋内病変のある患者のPFSは、大きな統計学的有意差をつけてブリガチニブ群で改善した（ブリガチニブ群は判明せず、クリゾチニブ群5.6か月、HR：0.27、p<0.0001）。

ブリガチニブの忍容性は高く、投与量を減量した場合の主な理由は、治験実施計画で求められる無症候性の臨床検査値異常（クレアチンホスホキナーゼ、リパーゼ、アミラーゼの上昇など）があった場合だった。クリゾチニブ群でAEの発現が数多く見られたが、ブリガチニブ群に見られたのは消化器系のAE、トランスアミナーゼ上昇、徐脈、浮腫、視力障害などだった。間質性肺炎（肺臓炎）が両群に見られたが、治療開始後14日以内という早期に肺臓炎を発症するのはブリガチニブ固有の副作用と考えられた。しかし、発現率はわずか3%と、クリゾチニブ群の投与終了後に見られた発現率の半分である[2]。ブリガチニブは*ALK*陽性NSCLCへの新たなファーストライン治療の選択肢になりうると、著者らは結論づけている。

*MET*エクソン14スキップ変異陽性NSCLC：テポチニブ

NSCLC症例のおよそ3%には*MET*がん原遺伝子の変異があり、mRNAのプロセシングの過程でMETエクソン14スキップ変異を生じさせる[3、4]。METに対して高い選択性を示す経口阻害薬として、テポチニブが開発された。*MET*エクソン14スキップ変異陽性を認める進行NSCLC患者を対象にテポチニブについて評価する、VISION試験の単群第Ⅱ相試験で得た中間解析データからは、テポチニブ500 mgを1日1回投与した場合の臨床活性に期待が持てることが示された[5]。患者にはファーストライン、セカンドライン、サードラインとして投与した。有効性の解析対象は40人、安全性の解析対象は46人とした。*MET*エクソン14スキップ変異陽性と判定されたのは、リキッドバイオプシーで60.9%、腫瘍生検で80.4%、両生検で43.5%だった。

奏効に至ったと独立評価委員会が判定したのは35.0%、治験責任医師が判定したのは57.5%である。病勢コントロール率については前者が62.5%、後者が72.5%としている。奏効期間の中央値は14.3か月だが、このデータはまだ完全にそろっていない。テポチニブの忍容性は高く、治療期間の中央値は4.7か月である。発現率が最高レベルだったAEは末梢浮腫と下痢で、大半の症例は軽度または中等度だった。AEの発現により患者の15.2%が投与中止となった。この試験の参加者募集はまだ締め切っていない。

*MET*エクソン14変異へのクリゾチニブの効果

ALKおよびROS1への効果は別にして、クリゾチニブもまた強力なMET阻害薬である。多施設共同試験であるPROFILE 1001試験の第I相試験では、MET遺伝子を直接標的とする治療を受けたことのない*MET*エクソン14変異陽性進行NSCLC患者の用量拡大コホートに、クリゾチニブを250 mgを1日2回投与して評価した。患者65人に行った最新の解析によると、クリゾチニブの投与でORRが32%となっている[6]。65人のうち3人（5%）が完全奏効と判定された。奏効期間の中央値は9.1か月、PFSの中央値は7.3か月である。データカットオフ時点で、OSのデータはそろっていなかった。

*MET*エクソン14変異陽性NSCLCには分子レベルの均一性がなく、治験実施施設によって遺伝子変異の型が大きく異なるため、各施設での分子プロファイリングの判定を探索的に解析することが解析上の重要点となった。最大で患者の20%に*MET*遺伝子増幅が同時に認められた。MET遺伝子エクソン14変異の不均一性や*MET*遺伝子増幅の有無

© Springer-Verlag

にかかわらず、クリゾチニブの治療効果が解析結果から示され、その割合は7%となった。このサブセットにおけるクリゾチニブの総体的安全性も、前述した*ALK*融合遺伝子陽性肺がんおよび*ROS1*融合遺伝子陽性肺がんの安全性プロファイルと一致していた。*MET*遺伝子のエクソン14変異のスクリーニングを医療機関で行うことが重要だと、著者らは述べている。この試験で見られたように、腫瘍プロファイリングもしくは血漿プロファイリングを包括的に行うことで変異を検出することができる。クリゾチニブは*MET*エクソン14変異陽性肺がんの治療薬として、米食品医薬品局（FDA）よりブレークスルーセラピー指定を受けたばかりだ。

*ROS1*融合遺伝子陽性肺がんへの新たな選択肢「エントレクチニブ」

*ROS1*融合遺伝子は、ドライバー変異のあるNSCLCの症例の1～2%に見られている[7、8]。CNSに病変があるということは、*ROS1*融合遺伝子陽性肺がん患者のニーズに応えられていないということだ。クリゾチニブが現在の標準治療だが、この治療を受けた患者の病状が進行すると初めて転移する部位はCNSが多い。経口ROS1/NTRK/ALKチロシンキナーゼ阻害薬のエントレクチニブは、血液脳関門を通ってCNSに残るように設計されている。また、前臨床試験ではクリゾチニブに比べて、エントレクチニブがROS1融合遺伝子を阻害することが示された[9]。

合計で*ROS1*融合遺伝子陽性肺がん患者53人を対象にエントレクチニブを評価した、3件の臨床試験（STARTRK-2、STARTRK-1、ALKA-372-001）の統合分析からは、同薬剤の有効性が示された[10]。ベースライン時にCNS転移巣があった患者となかった患者の双方に、深部にまでしっかりとした臨床的意義のある効果が全身に見られた。ORRは77.4%に達し、CNS病変のある患者では73.9%、ない患者では80.0%だった（**表**）。奏効期間の中央値は24.6か月である。脳転移巣のある患者の55%に頭蓋内病変への効果が見られ、その効果は中央値にして12.9か月持続した。また、患者の20%が完全奏効と判定された。コホート全体のPFSは19.0か月である。CNS病変がある場合のPFSは13.6か月、それがない場合のPFSは26.3か月だった。エントレクチニブの忍容性は高く、安全性プロファイルもコントロール可能な内容だった。大半のAEも休薬もしくは減量で対応できた。治療関連AEにより投与中止に至ったのはわずか3.9 %であった。

*BRAF*遺伝子変異陽性腫瘍：ベムラフェニブ単独療法

NSCLC症例のおよそ2%には、ドライバー変異として*BRAF*遺伝子変異が認められる[11]。そのため、ほとんどの治療ガイドラインはBRAF阻害薬の使用を推奨している。ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法が耐えられない患者には、BRAF阻害薬のダブラフェニブまたはベムラフェニブの単独投与という選択肢がある。そこで、French National Cancer Instituteは、フランス全土の*BRAF*遺伝子変異陽性腫瘍患者にベムラフェニブを使えるプログラムを始めた。1つ以上の標準治療を行った後に転移性NSCLCに進行した患者を含めたNSCLCコホートに関する知見を、Mazièresらが2018年度世界肺癌学会議にて報告した。このコホートは、認可を受けている分子遺伝学センターにてダイレクトシーケンスもしくは次世代シーケンスで*BRAF* V600またはそれ以外の*BRAF*変異の解析を受けており、これまでにBRAF阻害薬とMEK阻害薬のどちらも投与されたことがない。V600遺伝子変異のある患者100人を解析した結果、V600以外の遺伝子変異のある患者は15人となった。このコホートは事前に治療を受けておらず、相当数の患者にパフォーマンスステータスの低下が見られる点が、実臨床の患者集団と一致している。脳転移巣の治療をしていれば解析対象とした。

主要評価項目のORRは逐次ベイス推定で解析した。*BRAF* V600遺伝子変異コホートに対して解析を行った結果、ベムラフェニブ960 mgを1日2回投与した場合、逐次ベイス推定で求めた成功率が44.9%と、妥当な効果のあることが示された。なお、効果の持続期間は6.4か月である。PFSは5.2か月、OSは9.3か月だった。一方、V600以外の遺伝子変異のある患者には、ベムラフェニブの効果は認められなかった（逐次ベイス推定で求めた成功率は5.9%、PFSの中央値は1.8か月、OSの中央値は5.2か月）。安全性プロファイルはコントロール可能な内容で、発現率が最高レベルのAEは無力症、食欲不振、ざ瘡様皮膚炎、悪心だった。毒性により患者27人の投与を中止した。

ここで得た知見をもとに、比較的奏効率が高いためダブラフェニブとトラメチニブの併用療法を優先するが、この併用療法に耐えられない患者もしくは、規制当局がこの併用療法を承認していない国では、ベムラフェニブ単独療法を検討する余地があると著者らは結んでいる。以上の結果を見ると、通常のバイオマーカー検査に*BRAF* V600遺伝子変異を含める必要のあることは明らかだ。

表1
_ROS1_融合遺伝子陽性腫瘍へのエントレクチニブの奏効率

n (%)	合計（n=53）	ベースライン時にCNS病変あり（n =23）	ベースライン時にCNS病変なし（n=30）
奏効率（95% CI）	**41 (77.4)** (63.8、87.7)	**17 (73.9)** (51.6、89.8)	**24 (80.0)** (61.4、92.3)
完全奏効（CR）	3 (5.7)	0	3 (10.0)
部分奏効	38 (71.7)	17 (73.9)	21 (70.0)
疾患安定性	1 (1.9)	0	1 (3.3)
病勢進行（PD）	4 (7.5)	4 (17.4)	0
CR/PDなし	3 (5.7)	0	2 (10.0)
データ欠損または評価不能	4 (7.5)	2 (8.7)	2 (6.7)
臨床的有用率（95% CI）	41 (77.4) (63.8、87.7)		

© Springer-Verlag

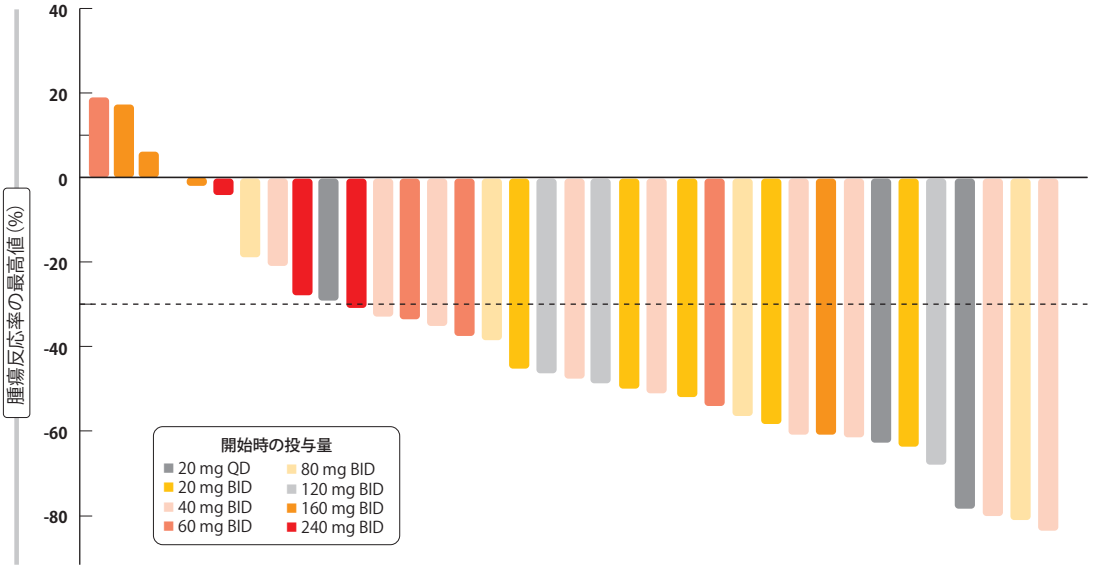


図2：*RET*融合遺伝子陽性NSCLC患者のLOXO-292療法への治療反応性

複数の治療を受けたことのある患者へのRET特異的阻害薬の抗腫瘍作用

固形がんにとって*RET*は、融合もしくは変異によって活性化することが証明されている、がん遺伝子である。NSCLCの場合、患者のおよそ2%に*RET*融合遺伝子が発現している。強力なRET特異的阻害薬のLOXO-292は、LIBRETTO-001試験の第I相試験で*RET*融合遺伝子陽性の局所進行性NSCLCや転移性NSCLCに、しっかりとした抗腫瘍作用を示した。本試験にはNSCLC患者38人が参加し、投与量を8通りに設定している。大半の患者は以前に化学療法もしくは免疫療法、あるいはその両方を受けている。これまでに受けた全身療法の数の中央値は3である。

LOXO-292が患者の68%に奏効した。個体内漸増法を行うまでに、開始時の投与量すべてでRECISTガイドライン1.1版に記載の治療反応が認められた（**図2**）。抗腫瘍作用は以前に受けた療法には関係していない。同試験には測定可能なCNS病変のある患者4人が参加しており、この4人全員に頭蓋内病変への奏効が認められた。データ解析の時点でもほぼすべての患者がLOXO-292の投与を続けており、奏効した患者の92%にその状態が続いていた。この92%の患者の大部分に奏効した状態が6か月以上続いた。RET遺伝子を特異的に阻害する設計となっていることで、安全性と忍容性の高さも見られた。LOXO-292は、F2018年にFDAからブレークスルーセラピー指定を受けている。複数のコホートを対象に、現在第Ⅱ相試験が行われている。■

参考文献：

1 Camidge DR et al., Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: first report of a phase 3 trial (ALTA-1L). WCLC 2018, PL02.03

2 Kim DW et al., Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2017; 35(22): 2490-8

3 Schrock AB et al., Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations. J Thorac Oncol 2016; 11(9): 1493-502

4 Paik PK et al., Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discovery 2015; 5(8): 842-9

5 Felip E et al., Phase II data for the MET inhibitor tepotinib in patients with advanced NSCLC and METexon 14-skipping mutation. WCLC 2018, OA12.01

6 Drilon A et al., Updated antitumor activity and safety of crizotinib in patients with MET exon 14-altered advanced non-small cell lung cancer. WCLC 2018, OA12.02

7 Bergethon K et al., ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012; 30(8): 863-70

8 Dugay F et al., Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. Oncotarget 2017; 8(32): 53336-51

9 Rolfo C et al., Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. Expert Opin Investig Drugs 2015; 24(11): 1493-500

10 Doebele RC et al., Efficacy and safety of entrectinib in locally advances or metastastic ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2018, OA02.01

11 Barlesi F et al., Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387(10026): 1415-26

12 Mazières J et al., Vemurafenib in patients harboring V600 and non V600 BRAF mutations: final results of the NSCLC cohort from the AcSé trial. WCLC 2018, OA12.05

13 Oxnard GR et al., Clinical activity of LOXO-292, a highly selective RET inhibitor, in patients with RET fusion+ non-small cell lung cancer. An update from ASCO 2018. WCLC 2018, OA12.07

© Springer-Verlag

抗EGFR抗体薬：実臨床での使用経験と治験で得た感想

治療の選択肢を決めるのはそれぞれの因子

ⅢB期・Ⅳ期の*EGFR*遺伝子変異NSCLCへの治療法がここ数年の間に大きく変わってきていることから、Hirshらは、医師が治療法を決定する際に、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）を使用する順序を現在どうしているか評価した［1］。2018年4月から5月にかけて、米国、ドイツ、日本、中国に在住する腫瘍内科医、呼吸器専門医、胸部外科医、呼吸器内科専門医を含めた医療従事者310人を対象にインターネット調査を行った。

治療ラインにかかわらず、医師がTKIを処方する際に最も期待することはOSの延長で、次いで生活の質の改善だった。臨床的意義のあるOSの延長が米国、ドイツ、日本の医師の間で目立ったが、臨床的意義のあるPFSとOSの延長そして健康関連の生活の質の改善もこれらと同様に重要だという傾向が中国の医師の回答に現れていた（**表1**）。ファーストライン治療の転帰を予想できることも、治療法の選択にとって重要な因子だった。TKIの投与順序に関しては回答者の55%が、分子標的治療薬で生存期間を最大限延長できる順番で使いたいと回答した。

今行っている治療法を変更する前に遺伝子変異の新規耐性についての情報が非常に必要だと、すべての国の医師が答えている。EGFR遺伝子変異NSCLCへの治療をどの順序で進めるかを決める際に、必要なデータをすべて持っていると思えない、と全医療従事者の36%がこう回答した。

表1
EGFR TKIをファーストライン治療に選ぶ基準：4か国の医療従事者を対象にした調査（言及した医師数>5%）

EGFR TKIの選択基準	米国 (n = 100)	ドイツ (n = 70)	日本 (n = 70)	中国 (n = 70)
臨床的意義のあるOSの延長（%）	42	38	43	16
臨床的意義のあるPFSの延長（%）		16	14	18
臨床的意義のあるORRの改善（%）	9	7		
健康関連のQoLの大幅な改善（%）	14	11	9	16
疾患の症状の大幅な改善（%）		8		9
*EGFR*変異の特定のサブタイプへの効果（%）				7
標準的な治療方針・治療ガイドラインのひとつ（%）			7	

アファチニブの実臨床データと高齢患者への使用の可能性

*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLCを適応として、不可逆的ErbBファミリー阻害薬のアファチニブが世界数か国で承認を受けている。2018年度世界肺癌学会議で報告されたリアルワールド研究のデータから、医療現場でのアファチニブの有効性が裏付けられた。日本国内の5施設で128人の患者を対象にした後ろ向きの多施設共同研究からは、以前の治験成績と同等あるいはそれ以上の有効性が示された［2］。ファーストライン治療と再投与した際のPFSは、ファーストライン治療で17.8か月、再投与で8.0か月だった。ファーストライン治療として投与された患者の、OSの中央値は39.5か月である。投与量を減量しても有効性が低下しないどころか、減量しなかった患者に比べて、減量した患者のPFSは統計学的有意性をもって延長していた（減量群18.5か月、非減量群7.9か月、p=0.018）。これとは別に患者22人を対象にした後ろ向き観察研究では、PFSの中央値は13.1か月、ORRは86.3%、病勢コントロール率は95.5%だった［3］。12か月後でも患者の81.8%が生存していた。

非盲検多施設共同第Ⅱ相単群試験では、ファーストライン治療としてアファチニブ30 mgの1日1回投与が、高齢患者に適した治療であることが示された［4］。70歳以上の患者40人にこの治療法の著しい臨床活性が見られ、ORRは72.5 %、病勢コントロール率は100 %となった。患者28人（70%）が部分奏効、1人（2.5%）が完全奏効と判定された。PFSは15.2か月、OSは30.2か月である。この研究で認められたAEの大部分は軽度だった。

リアルワールド研究RealGiDo

*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象にアファチニブを評価したLUX-Lung試験は、忍容性を基準に用量調節することでAEの発現率も重症度も低下させることができ、これで有効性が低下することはなかった［5、6］。非介入観察研究RealGiDoで得た実臨床データから、患者ごとの特性と薬物有害反応（ADR）をもとにアファチニブの用量を調節することで、NSCLC患者の転帰を最適化しうることを確認した［7］。用量調節することで治療効果を弱めることなく、ADRの発現率と重症度を低下させられた。RealGiDoは世界13か国の29施設で患者228人を対象に行われた。LUX-Lung 3ピボタル試験［8］に比べて、RealGiDoのコホートはEGFRエクソン19欠失変異のある患者が多く（RealGiDoは78%、LUX-Lung 3は49%）、アジア人患者は少なく（RealGiDoは44%、LUX-Lung 3は72%）、LUX-Lung 3試験ではECOG PSの2～3が0%であったのに対してRealGiDoでは12%と、パフォーマンスステータス不良となった患者の割合が大きかった。

研究期間中に用量調節を行った患者は全体で78%にのぼった。31%の患者が40 mg未満から投与を始めた。研究期間中にこのうちの20%の用量を増量した。用量調節を行った主な理由はADRの発現である。LUX-Lung 3試験と同様に、40 mgの投与から始めた患者の大半で投与開始から6か月以内に用量を減量した。用量を減量した患者の率は、数字上ではReal-GiDoの方が高くなっている（Real-GiDoは67%、LUX-Lung 3は53%）。

© Springer-Verlag

表2
RealGiDoで得たアファチニブの投与量別の治療成功期間および無増悪期間

	投与開始後6か月間のアファチニブ投与量40 mg以上（n=66）	投与開始後6か月以内に40 mg未満に減量(n=91)	投与開始時の投与量30 mg以下（n=71）
治療成功期間（TTF）			
TTF中央値（か月）、95% CI	19.5 (13.4-NR)	17.7 (14.5-21.5)	19.4 (12.9-NR)
12か月後/18か月後の推定TTF（%）	70/53	74/50	66/53
無増悪期間（TTP）			
TTP中央値（か月）、95% CI	29.0 (17.9-NR)	20.0 (14.7-23.0)	25.9 (17.3-NR)
12か月後/18か月後の推定TTP（%）	79/65	84/60	86/64

前述にかかわらず、投与開始時の用量からの減量や用量調節をしてもアファチニブの臨床活性に変わりはなかった。患者全体の治療成功期間（TTF）は18.7か月で、用量調節の有無を問わず患者群間で統計学的有意差はなかった（**表2**）。これは無増悪期間にも該当し、患者全体のTTPは20.8か月となった（**表2**）。30 mg以下から投与を始めた患者の場合、ADRの発現率は40 mg以上から投与を始めた患者の発現率と大差はなく、グレード3のADRの発現率は少なく、グレード4の発現率はゼロだった。

アファチニブ耐性獲得のメカニズム

第一世代あるいは第二世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）による治療中に病勢が進行した患者の約半数が、*EGFR* T790M耐性変異を獲得したと予測されている。アファチニブに関しては、不可逆的pan-HERチロシンキナーゼ阻害薬ということで第一世代の EGFR TKIとはおそらく耐性獲得のメカニズムが異なるのだろうが、この点についてのデータが不足している。

中村らは、EGFR TKIの再投与期間中にアファチニブの耐性を獲得した患者も含め、20人を解析している［9］。第一世代のEGFR TKIと同様に、頻度は少ないもののT790M耐性変異はアファチニブの耐性獲得と関係していた。アファチニブの投与開始前にはT790M耐性変異が陰性だった患者のうち、病勢が進行した時点で40%が陽性に転じていた。対立遺伝子頻度は非常に低いものの、C797S変異が3人の患者に見られた。*BRAF* V600Eミスセンス変異を1人から検出したが、*MET*遺伝子増幅は認められなかった。

これまでにアファチニブ投与を受けた患者25人を前向きに評価したところ、T790M変異が44%の患者の耐性獲得として考えられるメカニズムだと岩間らは特定した［10］。これ以外の40%の原因は不明である。これらの患者群とは別に、他の世代のEGFR TKIの投与に関する報告にも見られた前述以外の変異もしくは複数の変異がわずか1人ずつに認められた（具体的には*MET*のコピー数増加［CNG］、*NRAS*のCNG、T790M+*EGFR*のCNG、T790M+ *PIK3CA*のCNG+*PIK3CA* E545K）。

ASTRIS試験：臨床現場でのオシメルチニブの使用

現在行われている世界最大の国際共同研究であるリアルワールド研究で行った2回目の中間解析結果をWuらが報告した。同試験は、*EGFR* T790M耐性変異陽性の局所進行性NSCLC患者と転移性NSCLCの患者を対象に、第三世代のEGFR TKIを評価している［11］。同試験の対象患者は、オシメルチニブ80 mgの1日1回投与を受けるまでに、1種類以上のEGFR TKIの投与を受けている。CNS転移巣があっても症状がなく病勢が安定していれば、研究に組み入れた。臨床現場で行われている様々な分子遺伝学的検査や検体をもとに、患者を特定している。

中間解析結果を見る限り、対象患者を評価して得たオシメルチニブの臨床活性と安全性は、AURA試験の成績と一致していた。AURA試験の対象患者全体の奏効率は56.1%、PFSの中央値は11.0か月、治療成功期間は12.6か月である。中間解析の時点ではOSに関するデータが出そろっていなかったが、18か月後の全生存率は63.4%だった。

サブグループ解析からは、75歳以上と75歳未満の患者への有効性は同等で、PFSについては75歳以上が11.8か月、75歳未満が10.9か月だった。パフォーマンスステータスが不良（PS 2）の患者にもオシメルチニブの臨床的有用性が認められた。しかし、この患者群のPFSはPS 0または1の患者群のそれよりも短くなったが（PS 2は6.9か月、PS 0または1は11.1か月）、これは当然の結果だろう。このデータからはCNSへのオシメルチニブの臨床活性も確認できた。脳転移巣のある患者のPFSの中央値は9.7か月、脳転移巣のない患者の中央値は11.9か月だった。

まれな遺伝子変異：オシメルチニブの臨床活性

EGFR遺伝子変異の約10%にまれな変異が見られるが、エクソン18～21に珍しい変異のある、他とは違う集団の存在を表している。こういった腫瘍へのEGFR TKIの感度に関するデータが、わずかながらある［12］。

第Ⅱ相単群非盲検多施設共同試験では、オシメルチニブがまれな変異があるNSCLC患者にも有効だった［13］。EGFR-TKIの投与を受けたことのないⅣ期のNSCLC患者で、エクソン19欠失変異、L858R点突然変異、T790M変異、エクソン20挿入変異以外の*EGFR*活性型変異を認める患者35人を組み入れた。この患者集団に最もよく見られたのはG719X変異で、次いでL861Q（26%）、S768I（23%）が見られた。オシメルチニブ80 mgの1日1回投与で、患者の51%が完全奏効と判定され、病勢コントロール率は89%になった。PFSの中央値は8.2か月、奏効期間の中央値は9.8か月である。

まれな変異の中でも発現頻度の高いもの別に行った解析では、G719X変異（57.9%）とS768I変異（37.5%）

© Springer-Verlag

の奏効率に比べて、L861Q変異（77.8%）の奏効率が最も高くなっていた。また、CNS転移巣のある一部の患者への臨床活性も認められた。ベースライン時に脳転移巣を認めた患者は9人である。このうち、オシメルチニブの投与開始後に、頭蓋内病変の完全奏効が1人、同じく部分奏効が2人と判定された。オシメルチニブの安全性プロファイルもコントロール可能な内容で、これまでの報告と一致している。

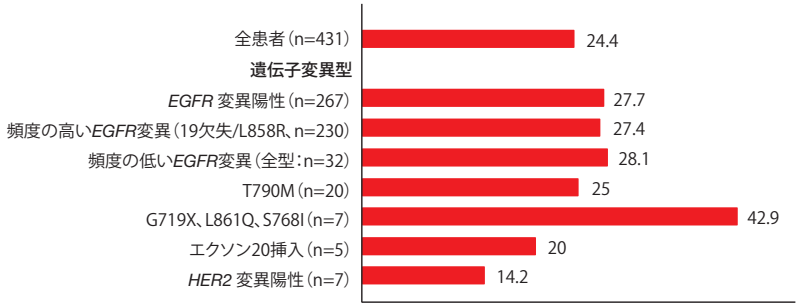


図1：発現頻度の高い変異・まれな遺伝子変異へのアファチニブの効果：奏効率（%）

遺伝子変異型を問わないアファチニブの効果

Global named-patient-useプログラムでも、まれな遺伝子変異のある進行NSCLC患者へのアファチニブの有効性が示された［14］。アジア10か国のプログラムで対象になった患者2,242人のほぼ全員が、これまでの治療ライン（中央値は3）でエルロチニブまたはゲフィチニブの投与を受けていた。がん細胞の遺伝子変異が判明している97人は*EGFR*変異陽性だった。このうちの93.3%は発現頻度の高い遺伝子変異だったが、10.6%にはまれな遺伝子変異（エクソン20挿入変異、G719X、L861Q、S768I、T790Mなど）が見られた。複数の変異が見られる患者もいた。12人に*HER2*変異が認められたが、*EGFR*変異は認められなかった。

アファチニブは全体で患者の24.4%に奏効し、病勢コントロール率が77.7%に達した。よく見られる*EGFR*変異のある患者でも、まれな変異のある患者でも、両者にアファチニブの臨床活性が顕著に表れた（**図1**）。前者の奏効率は27.4%、後者の奏効率は28.1%である。まれな遺伝子変異型別に解析を行ったところ、G719X、L861Q、S768Iの各変異のORRは42.9%、*EGFR*エクソン20挿入変異のORRは20%となった。*HER2*陽性患者の14.2%に奏効した。

コホート全体のTTFの中央値は7.6か月で、*EGFR*陽性群では7.2か月だった。TTFに関しては、まれな遺伝子変異型の患者であっても、発現頻度の高い遺伝子変異型の患者と最低でも同程度の結果となっている（まれな遺伝子変異は8.4か月、発現頻度の高い遺伝子変異型は6.4か月）。エクソン20挿入変異のある患者でも、TTFの中央値は18.9か月である。*HER2*陽性患者の場合は12.2か月だった。

エクソン20変異のある患者へのポジオチニブの有効性

汎上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬ポジオチニブは、*EGFR*と*HER2*の両エクソン20変異を強力かつ特異的に阻害するよう設計されている。ポジオチニブは、エクソン20の挿入変異により変化する薬剤結合ポケットに分子が結合できるような大きさと構造をとっているので、発現頻度が低く、治療も困難な変異型の肺がんの治療を可能にしている。

2018年度世界肺癌学会議で報告のあった、第Ⅱ相非盲検試験からは、これまでに複数の治療を受けた転移性の*EGFR*エクソン20変異NSCLC患者へのポジオチニブの顕著な抗腫瘍作用が示された。患者50人のORRは55%となり、現在は43%であることを確認している。既承認薬のEGFR TKIおよびドセタキセルや免疫チェックポイント阻害薬を使用するセカンドラインの標準治療に見られたこれまでのORRに比べても、優位な結果になっている。しっかりとした治療反応性も見られた。解析時には、患者6人が1年を超える治療を受けていた。PFSの中央値は5.5か月だった。

また、同試験には*HER2*エクソン20変異のあるNSCLC患者13人が参加しており、その患者らにも統計学的に有意な効果が認められた。評価可能な患者の50%が初回奏効を得て（n=12）、PFSの中央値は5.1か月だった。治療関連の毒性はコントロール可能だった。患者の60%に投与量の減量が必要になったが、AEにより投与中止となるのは珍しく、わずか3%である。*EGFR*エクソン20変異NSCLC患者と*HER2*エクソン20変異NSCLC患者への、ポジオチニブの有効性と安全性を確認する国際多施設共同試験では、現在参加者を募集している（NCT03318939）。

免疫療法と併用する根拠

実験的研究データは、EGFR阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法を支持する内容になっている［16］。EGFR TKIは免疫細胞に間接的に作用することで、腫瘍微小環境を変化させることがわかっている。フロントライン治療としてのEGFR TKI投与したが、がんが進行した*EGFR*変異陽性進行NSCLC患者11人に、アファチニブ40 mgの1日1回投与とペムブロリズマブ200 mgの3週間隔投与の併用した場合の免疫調節効果を、第I相試験で評価している［17］。この併用療法によりORRは18%、患者4人のPFSの中央値が6か月超と、平均的な効果が見られた。この併用療法は、CD3陽性T細胞数の増加や肺がんのKi-67値の低下といった、臨床的有用性を示す患者の免疫微小環境に大きな変化を起こしている。

部分奏効とPFS6か月超の両方またはいずれかとなった患者全員に、最終的にペムブロリズマブの投与中止が必要になる免疫関連有害事象（irAE）が生じた。臨床的有用性は見られたもののirAEが生じた患者には、T細胞のCD4/CD8比の増加やB and T lymphocyte attenuator（BTLA）の増加など、循環腫瘍細胞や腫瘍浸潤免疫細胞に、特徴のあるプロファイルが見られた。ただ、この知見をさらに支持する、より多くのデータセットが必要だ。

有望な第三世代のTKI「ラゼルチニブ」

遺伝子変異を強く特異的かつ不可逆的に阻害する第三世代のEGFR TKIラゼルチニブは、T790M変異と*EGFR*の活性型変異の双方は標的にするが、野生型の*EGFR*は標的にしない。またラゼルチニブは血液脳関門を通過することができる。第I相・第Ⅱ相非盲

© Springer-Verlag

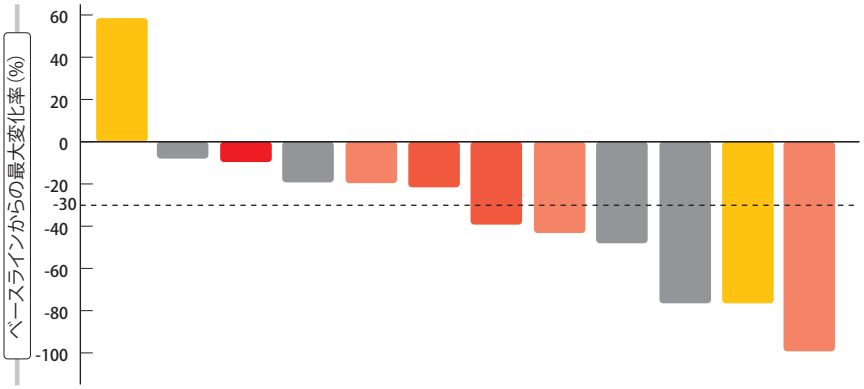


図2：測定可能な脳転移巣のある患者の頭蓋内病変へのラゼルチニブの効果

検多施設共同試験では、局所進行性NSCLC患者と転移性NSCLCで、EGFR TKI耐性を獲得した患者に、ラゼルチニブを1日1回投与した。Choらは、この試験の中の用量漸増試験および用量拡大試験（両試験には合計で127人を組み入れ）で得られた知見を報告している［18］。

用量漸増試験では、320 mgまで用量制限毒性が認められなかった。発現率が最高レベルのAEはそう痒、発疹、便秘、食欲不振だった。すべての投与量で確認したORRは61%、病勢コントロール率は89%にのぼった。T790M変異のある患者では、ORRは66%、病勢コントロール率は93%となった。測定可能な脳転移巣のある患者にもラゼルチニブが臨床活性を示し、頭蓋内病変のORRは50%となった（**図2**）。奏効状態も長期間持続し、奏効期間は最長で12.5か月を超えた。データカットオフの時点では、PFSの中央値はまだ算出できていなかった。

著者らが述べるように、これまでのEGFR TKI投与で耐性を獲得した患者にも、ラゼルチニブの抗腫瘍作用が期待できることが示された。リスク・ベネフィットプロファイルそして薬物動態を考慮した、第Ⅱ相試験での推奨投与量は240 mgである。ファーストライン治療としてラゼルチニブを評価する第Ⅲ相国際共同試験は2019年に実施となる。 ■

参考文献：

1 Hirsh V et al., Oncologist treatment considerations and selection in EGFR M+ NSCLC. WCLC 2018, P3.01-108
2 Tanaka H et al., Real world study of afatinib in first-line or re-challenge setting for patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer. WCLC 2018, P3.13-22
3 Liam CK et al., Real-world experience of first-line afatinib treatment in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancer. WCLC 2018, P3.15-21
4 Suzuki K et al., A phase II study of afatinib treatment for elderly patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. WCLC 2018, P1.01-92
5 Yang JC et al., Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. Ann Oncol 2016; 27(11): 2103-2110
6 Hirsh V et al., First-line afatinib (A) vs gefitinib (G) for patients (pts) with EGFR mutation positive (EGFRm+) NSCLC (LUX-Lung 7): Patient-reported outcomes (PROs) and impact of dose modifications on efficacy and adverse events (AEs). J Clin Oncol 2016; 34 (15_suppl): 9046-9046
7 Halmos B et al., Impact of afatinib dosing on safety and effectiveness in real-world patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC (RealGiDo). WCLC 2018, P1.01-28
8 Sequist LV et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31(27): 3327-3334
9 Nakamura T et al., Mechanisms of acquired resistance to afatinib clarified with liquid biopsy. WCLC 2018, P3.13-18
10 Iwama E et al., A multicenter prospective biomarker study to explore mechanisms of afatinib resistance based on digital PCR and next generation sequencing. WCLC 2018, P2.13-18
11 Wu YL et al., ASTRIS: A real world treatment study of osimertinib in patients with EGFR T790M mutation-positive NSCLC. WCLC 2018, MA02.03
12 Beau-Faller M et al., Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. Ann Oncol 2014; 25(1): 126-131
13 Cho JH et al., An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in non-small-cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). WCLC 2018, OA10.05
14 Chang GC et al., Named patient use program for afatinib in advanced NSCLC with progression on prior therapy: experience from Asian centers. WCLC 2018, P1.01-11
15 Heymach JV et al., Phase II trial of poziotinib for EGFR and HER2 exon 20 mutant NSCLC. WCLC 2018, OA02.06
16 Jia Y et al., EGFR-targeted therapy alters the tumor microenvironment in EGFR-driven lung tumors: rationale for combination therapies. WCLC 2018, MA27.10
17 Riess JW et al., Immunomodulatory effects of afatinib and pembrolizumab in EGFR-mutant NSCLC with progression on prior EGFR TKI. WCLC 2018, P1.04-09
18 Cho BC et al., Lazertinib, a third generation EGFR TKI, in patients with EGFR-TKI-resistant NSCLC: updated results of a phase I/II study. WCLC 2018, MA26.09

Interview: Herbert Ho Fung Loong, MD, Clinical Assistant Professor, Department of Clinical Oncology, Deputy Medical Director, Phase 1 Clinical Trials Centre, The Chinese University of Hong Kong, China

第I相試験であっても新薬には劇的な効果が見られる

現時点で進行中の第I相試験の中で、進行肺がんのどの新薬が最も有望なのだろう？

肺がんだけでなく様々ながんの新規治療薬として、現在多くの候補が第I相試験で評価されている。第I相試験で評価されている薬剤の作用機序が、あるがんに作用するのかどうかを、これまであまりにも理解しようとしなかったのではないだろうか。しかし、最近登場する多くの薬剤は分子標的薬なので、どの薬剤が有用なのか、すでに前臨床の段階で判断がつく。とりわけ肺がんの場合、新規の分子標的薬の多くに期待が持てそうだ。たとえばこのことは、*RET*融合遺伝子陽性がんの非常に少数のサブグループにも当てはまる。この分野の治験成績が今回の会議で報告されており、Geoffrey Oxnard医師がRET特異的阻害薬のLOXO-292を評価

© Springer-Verlag

する第I相試験の最新データを発表しているが、劇的な治療反応性が見られている［1］。2、3年前までは、第I相試験でここまで優れた治療反応性が見られることはなかった。

他のがん研究に比べた肺がん研究の特殊さとは？

肺がん研究の特殊さは他のがん研究のそれを大きく上回っている。その1つは患者集団だ。患者数の点でいえば肺がんは非常に大きながんであり、一口に肺がんといっても多くの種類に分かれる。一部の肺がんにはドライバー分子が強く関わっていて、それを標的に治療できるだろうが、それ以外の肺がんの標的はわからず、免疫療法はかなり大きな手段だ。要は2つのバランスを取ることだ。1つは治験に参加させるべき患者を見極めること、もう1つはドライバー分子を同定し、観察することだ。では、ドライバー分子を持つ患者にとって免疫療法の役割は何だろう。最大の課題はこの2つをどう組み合わせるかだ。この課題の解決策はまだ見つかっていない。



© 著者所有

Herbert Ho Fung Loong, MD中国、香港中文大学、一期臨床研究中心、臨床腫瘍科次長、臨床准教授

肺がんは予防と治療の両方に取り組む必要のある疾患だということを考慮すると、肺がん研究のどの分野により注目する必要があるのだろう？

肺がん予防については、2018年度世界肺癌学会議の場で肺がん検診に関する非常に優れたアブストラクトが発表された［2］。危険因子を取り除いて肺がんの発症を完全に予防するということであれば、具体的に言えば小細胞肺がんだが、予防自体が最善の方法となる肺がんがあることも間違いない。ただ、この方法には相当な努力が必要になる。

一方、肺がん治療の新薬の開発にとって最大の難点は、将来の解析に用いる生体試料として大量の腫瘍組織を採取する必要がある点だろう。多くの場合、初回の生検で採取する組織はごく少量だ。もう1つの課題は、分子標的治療や免疫療法という異なる種類の治療法の併用だけでなく、放射線治療、手術といった前述とは別の治療法との併用である。まだまだ進展が見られる分野で、学ぶことが山のようにあるが、私たちは正しい方向に進んでいると思っている。■

参考文献：

1 Oxnard GR et al., Clinical activity of LOXO-292, a highly selective RET inhibitor, in patients with RET fusion+ non-small cell lung cancer. WCLC 2018, OA12.07
2 De Koning HJ et al., Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial. WCLC 2018, PL02.05

その他の専門家のインタビューをご覧になる場合は、19ページのURLからアクセスしてください。

肺がん検診にボリュームCTを用いることで肺がんの死亡率が大幅に低下：NELSON試験

2011年に発表のあった全米肺がん検診試験（NLST）からは、3年にわたり低線量CTを用いた検診を毎年行った結果、胸部X腺検査による検診に比べて肺がんの死亡率が相対的に20%低下したことが、数年前に示された［1］。ただし、今に至るまで、これ以外のランダム化対照試験で死亡率への有用性は示されていない。

オランダとベルギーでは、地域住民ベースで募集した発症リスクの高い人を対象に、ボリュームCTを用いた肺がん検診と肺がん検診を行わないことを、ランダム化対照試験であるNELSON試験で比較した［2］。50～74歳の男女606,409人のうち30,959人が、質問票への回答結果にもとづいて同試験の対象となった。参加者の喫煙歴は30年超で1日に11本以上、もしくは25年超で1日に16本以上だった。過去10年間の禁煙も組み入れ基準に入っている。最終的に、15,792人が検診群または対照群のどちらかに割り付けられた（n=7,892）。参加者の80%超は男性で、年齢の中央値は60歳をわずかに切っており、喫煙指数は約40 pack-yearだった。参加者の半数強は試験実施の時点で喫煙者だった。肺結節の体積と体積倍加時間にもとづいて測定した。肺がん検診を行ったのは、1年目、2年目、4年目、6.5年目である。数年間は検診を受ける対象者も多かったが、年数がたつと参加者は減少した。

合計4回の検診で結果が不確定となったのは9.3%だった。さらに検査を行うため紹介した率はわずか2.3%だったことを、同試験が示している。最終的に陽性結果が出た率は2.2%となり、肺がんの検出率0.9%につながった。この数字は、陽性結果が出た場合の、肺がん検出率の確率41%と一致する（具体的には陽性的中率）。病期分布を解析したところ、IA期の検出率がそれ以降の病期の検出率より大幅に高くなり、Netherlands Cancer Registryのデータと一致した対照群に見られたことと対照的な内容になった。

10年後の肺がんによる死亡率比は男性で0.74（p=0.003）、女性で0.61（p=0.0543）となり、ボリュームCTを用いた検診で肺がんによる男性の死亡率を26%、女性の死亡率を39%低下させた。男性のリスク低下が安定していることが証明されたが、女性のリスク低下は8年後で61%、9年後で53%とより良い結果が得られた。NELSON試験の成績は全体的にNLSTの成績より良いもので、男女両方で肺がんによる死亡率を大きく減少させることを示した。

参考文献：

1 The National Lung Screening Trial Research Team, Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365(5): 395-409
2 De Koning HJ et al., Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population-based screening trial. WCLC 2018, PL02.05

 © Springer-Verlag

患者の見解：生活の質の評価と肺がんに関わるスティグマ

表1
NSCLC患者におけるLCSS 3-item global indexから得たベースライン時のPROと生存率の相関性

PRO因子のマイナスの数値*	生存期間の中央値（か月）（n=620）	1年後の生存率（%）	2年後の生存率（%）
0	16（p=0.0003）**	64	36
1、2	13（p=0.007）***	54	30
3	9	38	13

*マイナスのPRO因子：中央値未満の数値
** 0対3因子
***1対3因子

肺がんによる負担

生活の質（QoL）評価は患者に大変重要視されていて、肺がん治療の評価に欠かせない要素ではあるが、日常の医療現場と治験のどちらでも、なおざりにされている［1］。「QoLの評価からはユニークというか他にはない情報を得ることができます」と、米国・ニューヨーク、アルバートアインシュタイン医科大学内科のRichard J. Gralla医師は語る。

1998年に腫瘍内科医154人に行ったアンケート調査からは、QoLに関するデータと患者報告アウトカム（PRO）は進行がん患者にとって大事だと思う、という回答が得られている［2］。しかし、ベースライン時にこれらのデータを必ず収集するまたは正式に高い頻度で収集すると回答したのはこのうちの50%弱で、45%弱の医師は患者のフォローアップか経過観察に用いると回答している。「今のやり方でいいという確証はまったくありません」とGralla医師は言う。また、患者の実際のQoLあるいは症状を評価する代わりに、症状を表す臨床検査所見のようなサロゲートマーカーに頼っている。悪化あるいは死亡までの期間のように、真のエンドポイントに関係し、主要評価項目が判明するまでにわかる可能性のある評価項目というのも考えられる。

QoLやPROの評価というのは基本的に、患者にとっての疾病負荷を数値化することを目的にしている。「疾病負荷はもとより、疾病負荷が予後にどう影響するのか、また治療が疾病負荷にどう影響するのかも十分に評価できていません」とGralla医師は指摘する。画像検査も、臨床検査も、分子遺伝学的検査も、患者が伝える情報の代わりにはなりえない。こういった検査と同様に、ECOGのパフォーマンスステータス（PS）も疾病負荷を完全に捉えられないし、PSはPROでもない。QoLの評価は治験デザインに入っていないこともままある。大規模試験では副次評価項目に入っていることもあるが、追跡調査時には医師が看過することがよくある。

質問票：利用可能で有用なツール

肺がんに特化した検証済みのQoL評価ツールは現在3種類ある。肺がん症状尺度（LCSS）は患者用と医療従事者用があり、治験向けと患者管理向けに開発されている。一方、EORTC QLQ-C30、FACT-Lの両方は一般用モジュールと肺がん用モジュールがあり、一般使用を目的に開発されている。Gralla医師が述べたように、これらの質問票は安価で、患者の容認度も大変高く、簡単に実施できる。「携帯端末を利用すると、2分ほどで回答できます。」肺がん患者の場合、QoLもPROも3週間に1回は評価するべきだろう。

予後に関する重要な情報はQoL評価ツールやPROで得られる。たとえば、LCSSの3-item global indexで得たベースライン時のPRO因子と生存率との相関性がデータから見て取れる（**表3**）［3］。3-item global indexの項目は症状による苦痛、活動レベルへの悪影響、健康関連のQoLである。症状には個人差があるので、この3項目で評価する方が、信頼性が高い［4］。予後グループが複数あっても同じPSのカテゴリーに納まってしまうことがあるので、PSにはこういった情報が十分に表れないと、Gralla 医師は指摘している。

この点は、入院率のデータにも表れている。進行肺がん患者が入院にいたる理由は、肺がんとその合併症（73%）か、毒性（27%）のどちらかである［5］。前向き評価の対象になった進行NSCLC患者160人の3分の1が、最初の90日間に入院した。ベースライン時に得たLCSSの3-item global indexスコアから、がんに関連した入院を高い確率で予測できることがわかった（p=0.0001）。これとは別にECOG PS 1の患者コホートを解析したところ、同じ関係性がコホート内に認められたため、PSが正確に予測できるツールにならないことが示された。90日後の、3-item global indexにもとづいたこのコホート内の最高リスクと最低リスクの差は4：1だった（最高リスク48%、最低リスク12%、p=0.025、**表2**）。

表2
ECOGパフォーマンスステータス1の患者に対してベースライン時に評価したLCSS 3-item global index別の入院率（n=90）

ベースラインからの経過期間	最低リスク群（%）	中リスク群（%）	最高リスク群（%）
30日後	0	12	8
60日後	10	15	37
90日後	12	15	48

治療効果を早期に特定

胸部腫瘍の領域ではQoLとPROの評価には複数の役割がある、とGralla 医師は結論づけている。「現段階では、どちらも大規模臨床試験では副次評価項

© Springer-Verlag

表3
評価尺度のLung Cancer Stigma Inventory（LCSI、クロンバックのα係数=0.89）

＋因子1（潜在化しているスティグマ、9項目α=0.90）	
-	肺がんになったことに後ろめたさがある
-	肺がんになったことで過ちを犯した気がする
-	肺がんになったことで自分を責めている
＋因子2（認識しているスティグマ、10項目α=0.74）	
-	肺がんになったことを家族や友人に責められている
-	肺がんの原因は絶対に喫煙だと周りの人は思っている
-	肺がんになったのは自業自得だと周りの人は言っている
＋因子3（伝えることのためらい、6項目α=0.82）	
-	肺がんになったことは絶対秘密にしておこうと思う
-	誰に肺がんになったことを伝えるか慎重に決めている
-	肺がんの診断を受けて以来、一部の人との付き合いをやめている

目として、そして日常の臨床では非公式な評価ツールとして扱われています。」しかし、QoLとPROの評価の役割が広がればリスクの高い患者の特定に用いられるようになって、そうすれば双方のニーズが高まり、入院率を低下させられるようになるかもしれない。治験開始前のベースラインの時点ではPSよりも予後を正確に予測できるので、試験デザインを改善させられるかもしれない。評価項目に適した実用的なQoLとPROの評価を数多く行うことが、絶対的な条件だ。

最後に伝えたいのは、この評価を行うことで、患者ごとにどの治療で効果が得られるかを早期に判断できる可能性があることだ。その場合、化学療法2コースを受けたNSCLC患者の3-item prognostic indexが20%低下すると、生存率に統計学的有意差が生じる（p=0.01）［6］。Gralla医師は「早い段階でPROとQoLを評価すれば、治験にとっても患者管理にとっても非常に貴重な情報をより多く知ることができるでしょう」と締めくくった。

肺がん患者のスティグマが治療の全域に与える影響

健康関連のスティグマというのは今に始まったことではなく、肺がんでは大変よく見聞きすることだ。「肺がん患者の95%ほどが周囲の人たちから中傷を受けています」と米国・アリゾナ州、アリゾナ大学がんセンター、家庭・地域医療科、臨床心理科のHeidi A. Hamann博士は報告している［7］。こういった中傷や負い目は、たとえば喫煙のような行為が肺がんの原因だという思い込みによるものが多く、抑うつや治療アドヒアランスの悪さ、症状をすべて伝えないといったような複数の負の心理社会的アウトカムや行動のアウトカムに関係している可能性がある。

スティグマは肺がん治療全体に関係していると、Hamann博士は指摘する［8］。「肺がん治療全体というのは予防から検出、診断、治療、サバイバーシップまでのことを指します。」スティグマと思われることがあれば、個々の患者からその家族、医療現場、果ては指針だけでなく経済的、政治的な基盤がある国レベルに至るまで、肺がん治療の様々な場面で対応する必要がある［9］。

評価尺度のLCSI

Lung Cancer Stigma Inventory（LCSI）という肺がんにまつわるスティグマを調査する評価尺度が考案されており、肺がんのサバイバーへの聞き取り、質問項目の作成と微調整、複数の医療機関での実地調査の3段階で構成されている［10］。患者が報告するスティグマには、潜在化しているスティグマ、認識しているスティグマ、伝えることのためらいの3因子がある。（表3）。LCSI評価尺度は、NCI GEMデータベースからダウンロードできる。「この評価尺度のような別の心理検査に関しては、検査と再検査との間の高い相関性以外にも、完全に重なっているわけではありませんが、Cataldo Lung Cancer Stigma Scaleとの高い収束的妥当性が認められています。」とHamann博士は説明する。潜在化しているスティグマについては喫煙未経験者よりも喫煙者経験者のスコアの方が高いことが報告されているが、認識しているスティグマに関しては両者に差異はない。また、スティグマの異なる要素と抑うつ評価尺度との間には正の相関性があり、スティグマのレベルが高いと抑うつのレベルも高くなっている。

「患者が報告するスティグマには多面的な心理社会的影響があるので、肺がん治療の複数の段階に影響を及ぼす可能性があります」とHamann博士はまとめた。「対応することが大変重要になります。」スティグマが治療に及ぼす影響については、さらなる調査が必要だ。「治療法の決定、患者の治療アドヒアランス、治験の関与にスティグマがどう影響するのかを本当に理解するために、もっと多くのデータが必要なのです。」潜在化しているスティグマそして伝えることのためらいを中心に、患者レベルをはじめ様々な段階で肺がんにまつわるスティグマを評価するべきだ。 ■

参考文献：

1 Gralla RJ, Quality of life: are we paying enough attention? WCLC 2018, MS21.05
2 Morris J et al., The use of quality of life data in clinical practice. Quality of Life Research 1998; 7(1): 85-91
3 Gralla RJ et al., Prediction of survival outcomes in NSCLC using a new PRO index from the LCSS (Lung Cancer Symptom Scale): Results of a 622-patient prospective trial. J Clin Oncol 2013; 31 (15_suppl): 8087-8087
4 Gralla RJ et al., An evidence-based determination of issues affecting quality of life and patient-reported outcomes in lung cancer: results of a survey of 660 patients. J Thorac Oncol. 2014; 9(9): 1243-1248
5 Gralla RJ et al., Predicting risk of hospitalization in patients with NSCLC receiving chemotherapy using the LCSS 3-item global index (3-IGI). WCLC 2017, P2.01-050
6 Gralla RJ et al., Can benefit or futility in treating advances NSCLC be determined early using the LCSS 3-item global index (3-IGI) PRO? WCLC 2018, P2.01-39
7 Hamann HA, Identifying consequences of stigma on lung cancer care delivery and patient outcomes. WCLC 2018, MS11.01
8 Campo RA et al., Cancer prevention after cancer: changing the paradigm--a report from the American Society of Preventive Oncology. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20(10): 2317-2324
9 Taplin SH et al., A multilevel research perspective on cancer care delivery: the example of follow-up to an abnormal mammogram. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012: 21: 1709-1715
10 Hamann HA et al., in press

© Springer-Verlag

CNS転移巣への多様な治療法および予防法

*EGFR*変異陽性肺がんへのアファチニブおよびオシメルチニブの臨床活性

NSCLC患者の40%超に、生存中のCNSへの転移が見られている。[1、2]。脳に転移した場合、生活の質と生存期間の両面に悪影響を及ぼすことから、血液脳関門を通過できる治療薬の開発が研究の重要な焦点になっている。

EGFR TKIの中でもとりわけ第二世代の阻害薬アファチニブと第三世代の阻害薬オシメルチニブが、*EGFR*変異陽性肺がん患者のCNSに臨床活性を発揮している。EGFR TKIを投与されたことのないアジア人患者を対象に実臨床と同様な条件で行った、第Ⅲb相大規模非盲検単群試験の解析結果から、アファチニブのこの活性を示すエビデンスがさらに得られている[3]。患者479人のうち92人にCNS病変を認めた。脳転移巣のない患者群に比べ脳転移巣のある患者群のPFSは数字上短くなったが(脳転移巣あり10.9か月、脳転移巣なし12.4か月)、症状増悪までの期間の中央値は両患者群の間に差異は見られなかった(脳転移巣あり14.8か月、脳転移巣なし15.4か月)。これまでの観察結果によると、忍容性にもとづいたアファチニブの用量調節により、発現することが多いAEの発現率が減少しても治療効果を損ねないことを、コホート全体の解析結果で確認している。

非盲検単群試験であり実臨床の治療を行うASTRIS試験で、韓国で対象になった脳転移患者へのオシメルチニブの臨床活性のデータを、Kangらが報告した[4]。同試験では、これまでにEGFR TKIの投与を受けた、T790M変異陽性進行NSCLCの各国の患者にオシメルチニブ80 mgを1日1回投与して、調査している。症状はなく、CNS転移巣が安定しており、オシメルチニブの投与開始までの2週間に副腎皮質ホルモンの投与量を増量する必要がなかった患者も、この試験に組み入れた。この条件が該当したのは211人である。

同試験で得た知見は、*EGFR*変異陽性NSCLC患者とCNS転移巣のある患者へのオシメルチニブの臨床的有用性を、強く支持する内容だった。PFSの中央値はNSCLC患者で10.8か月、CNS転移巣のある患者で11か月となり、1年後のPFS率はそれぞれ39.6%、47.3%となった。奏効したのは前者が68%、後者が79.6で、治療開始から中止までの期間はそれぞれ11.2か月と14.7か月である。

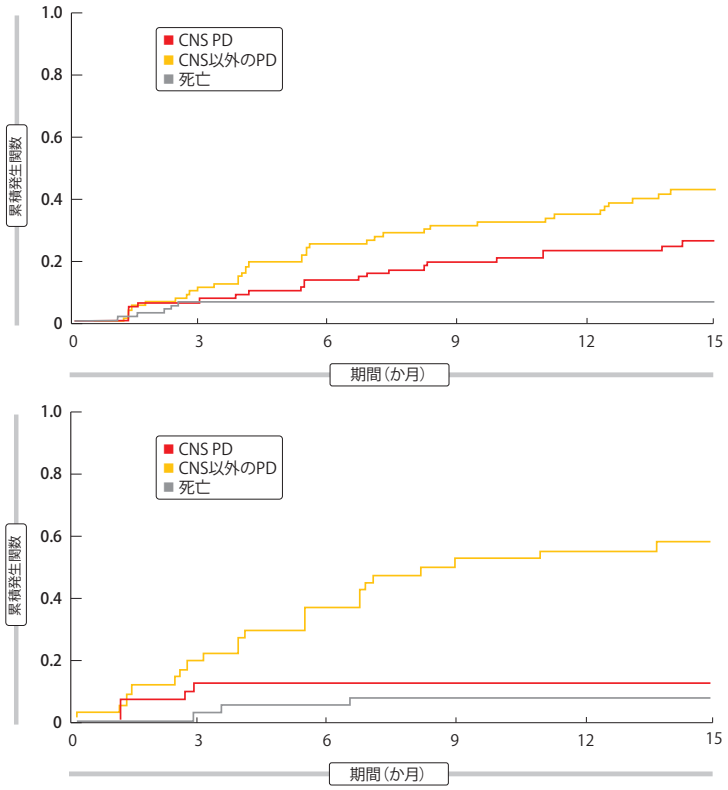


図:以前に第二世代のALK TKIを1種類以上試したことのあるロルラチニブによる治療を受ける患者で、ベースライン時にCNS転移巣を認めた患者(上)と認めなかった患者(下)のCNSへの転移、CNS以外への転移、死亡の累積罹患係数

治療経験のある*ALK*陽性NSCLC患者:ロルラチニブ

選択性が高く強力なALK/ROS1 TKIのロルラチニブは、血液脳関門を通過できるように設計された治療薬だ。第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験では、CNS転移巣があり、ALK TKIを用いた治療に1回以上失敗した患者が大部分を占める*ALK*陽性NSCLC患者に、ロルラチニブはしっかりとした臨床活性を示した。脳脊髄液検査を行ったところ、ロルラチニブの脳脊髄液－血漿中遊離型濃度比の平均は0.73で、ロルラチニブがCNSにまでかなり到達していることがわかった。Bauerらは、独立評価委員会の評価にもとづいてCNS転移巣の進行(PD)ありまたは進行なしと分類した患者と、死亡した患者を解析した[7]。複数のサブセットが存在する、現在進行中の第Ⅱ相試験の全コホートに、競合リスクモデルを用いて累積罹患率を算出した。

クリゾチニブと第二世代のALK TKIの両方またはいずれかによる治療後に病勢が進行した患者で、ベースライン時にCNSの転移巣があった患者となかった患者の脳病変に対して、ロルラチニブ100 mgの1日1回投与が顕著な臨床活性を示したことが、解析によって判明した。以前にクリゾチニブを用いた治療を受けた患者群では、頭蓋内病変のORR(IC-ORR)は70%だが、奏効期間(IC-DOR)の中央値にはまだ達していなかった。ベースライン時にCNSの転移巣を認めた患者の場合、12か月後にCNS転移巣が進行する確率とそれ以外の病変が進行する確率は双方とも22%だった。脳病変のない患者の場合、CNS転移巣の進行よりもそれ以外の病変が進行する確率が高くなった(12か月後のCNS病変以外の進行43%、CNS転移

© Springer-Verlag

表
放射線治療とニボルマブ投与開始までの期間別の脳内転移巣の治療効果

	3か月未満 n=20	3か月以上 n=30
完全奏効	1	0
部分奏効	5	2
安定	5	12
進行	4	8
評価不能	5	8
脳内転移巣のRR	30.0 %	6.7 %

巣の進行9%)。これと同様に、クリゾチニブ以外のTKIを1種類投与された患者群では、IC-ORRが46%となったが、IC-DORの中央値にはまだ達していなかった。これまでに2種類または3種類のTKIを試した患者では、IC-ORRが48%、IC-DORは15か月になった。クリゾチニブ以外のTKIを1種類投与された患者群と、2種類または3種類のTKIを試した患者群のプールデータからは、ベースライン時にCNS転移巣があった患者でもそれがなかった患者でも、CNS転移巣の進行(CNS PD)よりも頭蓋外転移巣の進行する確率が高いことが判明した(ベースライン時にCNS転移巣を認めた患者の12か月後の進行は頭蓋外転移巣が35%、CNS転移巣が23%、CNS転移巣を認めなかった患者の場合は前者が55%、後者が12%、**図**)。第二世代のALK TKIがTKI療法の最後になった患者にも、これと同じことが認められた。これらの知見を総合して考えると、CNS転移巣へのロルラチニブの臨床活性が浮かび上がり、肺がんが脳に転移するのを防ぐ可能性も示唆した。今のところこのデータが、第二世代のALK TKIを用いた治療の後の病勢の進行を前向きに調査した唯一のデータである。

高リスク患者への予防的全脳照射

NSCLC患者への予防的全脳照射(PCI)に関しては、放射線による神経学的後遺症の懸念があり、OSの延長を示すデータが不足しているため、いまだ議論が交わされている。Arrietaらは、脳転移の危険性が高い患者にPCIが有用だという結果を提示している[8]。診断時に標的遺伝子変異(*EGFR*遺伝子または*ALK*融合遺伝子の感受性変異のどちらか)、CEA値上昇(20 pg/ml超)の両方もしくはいずれかがある患者を、高リスク患者と定義した。第一世代と第二世代のTKIを用いる治療に加えて、PCIを受ける群(25 Gyを10分割、1週間に5日間の照射、n=41)もしくは経過観察のみの群(n=43)に、この患者らを無作為に割り付けた。頭蓋内転移に関するPFSを主要転帰とした。補正後、2016年1月以降にPCIを受けた患者には、海馬回避全脳照射を行った。

多変量解析結果によると、PCIにより頭蓋内転移巣が進行するリスクと死亡が60%低下している(p=0.006)。24か月後のCNS転移巣の進行の累積罹患率はPCI群で22%だが、対照群ではこれが52%にのぼった。これと同じような傾向がOSにも認められた(OSの中央値はPCI群で42.8か月、対照群で25.9か月、HR:0.47、p=0.035)。認知機能の評価にはミニメンタルステート検査(MMSE)を、生活の質の評価にはEORTC-QLQ-30質問票を用いた[9]。MMSEの点数とGlobal Quality of Life尺度の点数の中央値、疲労と認知機能は、両群間でもベースライン時と追跡期間中でも差異はなかった。ただし、長期評価は必要だ。

これらの結果全体を見渡すと、脳転移のリスクが高い患者ほどPCIが有用であることが現れている。CNSへの到達量はより多いが、新興国では手に入りづらい第三世代のTKIを用いた治療を受ける患者にも、このデータを外挿できるだろうと著者らは述べている。

免疫療法は脳に有効なのか

多施設共同非介入後ろ向きコホート研究であるIMMUNOBrainZH試験は、脳転移のある進行NSCLC患者で、化学療法の治療ラインを1つ以上受けたがうまくいかなかった患者への、抗PD-L1抗体薬ニボルマブ3 mg/kgの隔週投与を評価するようデザインされている[10]。同試験に組み入れられた患者77人のうち50人が定位放射線治療(SRT:n=17)または全脳照射(WBRT:n=33)を受けたが、27人がこれまでに頭蓋内転移巣の局所療法を受けたことがなかった。なお、PD-L1の発現量は不明である。

主要評価項目である脳内転移巣の奏効率を解析したところ、20.8%となった。脳外転移巣の奏効率は22.1%、ORRは23.4%となった。先に行った局所療法別に脳内転移巣の奏効率を解析した場合、放射線治療を受けなかった患者(29.6%)とSRTを受けた患者(23.5%)の方が、WBRTを受けた患者(12.1%)よりも高くなった。ニボルマブの投与開始までの3か月以内に放射線治療を受けた患者の治療効果は、3か月以上たって受けた患者の効果を大きく上回った(脳内転移巣のRR:3か月未満は30.0%、3か月以上は 6.7%、**表**)。脳内転移巣のPFSはコホート全体で8.0か月、OSは9.0か月となった。

脳内転移巣と脳外転移巣へのニボルマブの効果は同等だと著者らは結論づけた。ニボルマブの投与開始までの3か月以内に放射線治療を行うと、抗腫瘍効果を相乗させる可能性もある。免疫療法も他の全身療法と同様に、NSCLCの脳転移への効果を期待できることが示された。■

参考文献:

1 Oxnard GR et al., Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutant lung cancer: Distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. Clin Cancer Res 2011; 17: 1616-1622
2 Yu HA et al, Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19(8): 2240-2247
3 Wu YL et al., A phase IIIb trial of afatinib in EGFRm+ NSCLC: analysis of outcomes in patients with brain metastases or dose reductions. WCLC 2018, P1.01-98
4 Kang JH et al., Real world data of osimertinib in patients with central nervous system (CNS) metastasis in ASTRIS Korean subgroup. WCLC 2018, MA08.07
5 Shaw AT et al., Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1590-1599
6 Solomon B et al., Lancet Oncol 2018, in press.
7 Bauer TM et al., Brain penetration of lorlatinib and cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression from a phase 1/2 study. WCLC 2018, MA08.05
8 Arrieta O et al., Prophylactic cranial irradiation reduces the risk of brain metastases in high-risk lung cancer patients: EGFR and ALK mutations. WCLC 2018, MA08.02
9 Arrieta O et al., Effect of prophylactic cranial irradiation on cognitive function and QoL in NSCLC patients at high risk of brain metastases. WCLC 2018, P01.01-03
10 Geier M et al., Real-life intracerebral efficacy of nivolumab in non-small cell lung cancer patients with brain metastases. WCLC 2018, MA08.10

© Springer-Verlag



www.memo inoncology.com

James Ho医師は、新たな診断法や肺がん患者のモニタリング以外に、肺がんへの抗酸化物質の使用可能性について語ります。

Herbert Loong医師は、第I相試験を中心に肺がん研究の特異な点について語ります。

Maximilian Hochmair医師は、免疫療法とそれ以外の薬剤の今後の併用方法以外に、*ALK*陽性肺がんおよび*EGFR*陽性肺がんに推奨する治療の順序について説明します。

Vera Hirsh医師は、進行NSCLCへの*EGFR*阻害薬の最新の臨床成績と、患者の生活の質について考察します。

Virote Sriuranpong医師は、*EGFR*の新薬の他、アジアで指定を受けた医療機関で行われた患者プログラムから得たアファチニブの成績について話します。

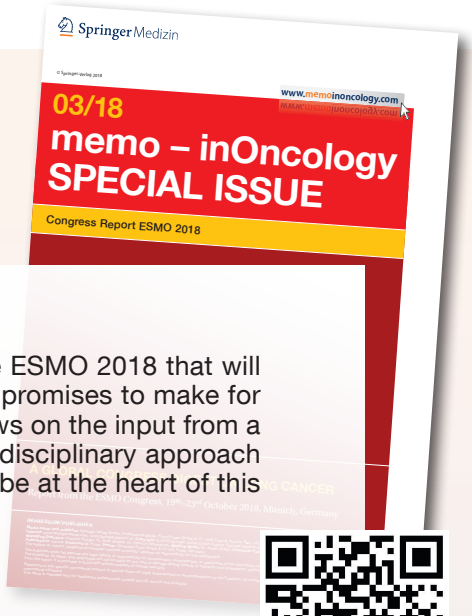
その他の専門家へのインタビューや肺がんに関する学習資料をご覧になる場合は、memo-inoncologyのウェブサイト（www.memoinoncology.com）をご覧ください。

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

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

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

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



Forthcoming Special Issue

This special issue will be offering a synopsis from the ESMO 2018 that will be held in Munich, in October of this year. The report promises to make for stimulating reading, as the ESMO 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

ESMO 2018
年次総会

開催地：ドイツ・ミュンヘン　開催期間：2018年10月19～23日