

疾患と臨床試験シリーズ

肺癌（基礎編）



肺がんの全体像

疫学、分類、病因、症状

肺がんの早期発見

肺がんTNM分類とガイドライン

肺がんの治療

小細胞肺癌の治療

非小細胞肺癌の治療

早期非小細胞肺癌の治療

進行非小細胞肺癌の治療

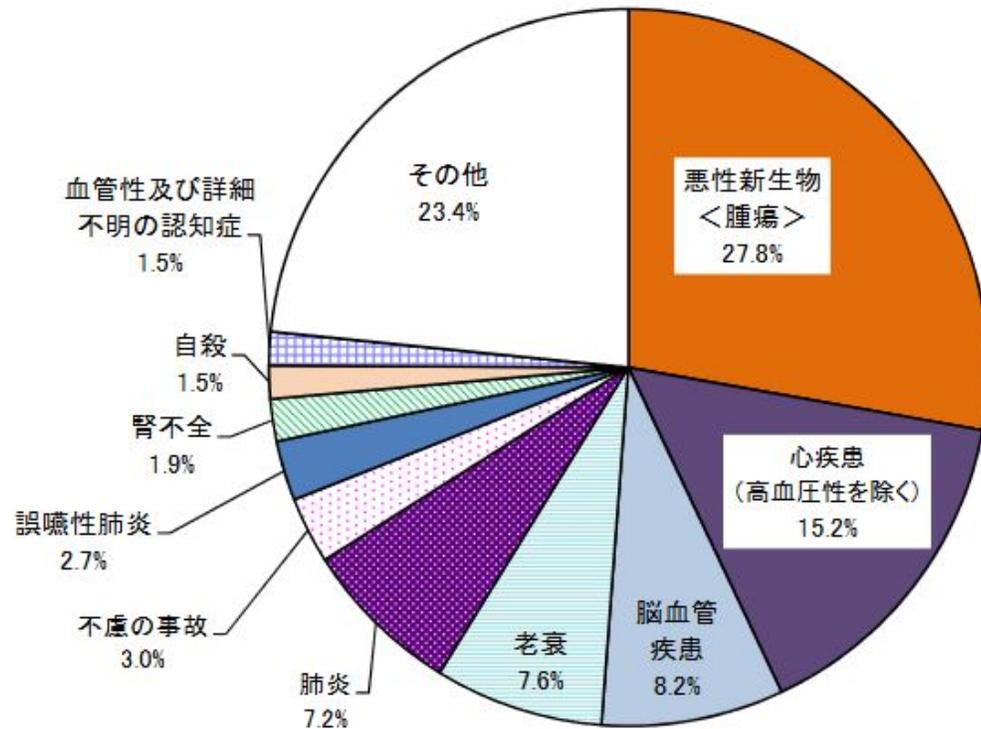
細胞性障害性抗がん剤

分子標的薬

免疫チェックポイント阻害剤

肺がんの疫学：厚生労働省平成29年人口動態統計

- 主な死因別死亡数の割合（2017年）



- 全死亡数

-1,340,433人

- 悪性新生物死亡数

-372,986人

-27.8%を占める

-3.6人に1人は悪性新生物で死亡

- 2017年の死亡数が多い部位順

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	肺	胃	大腸	肝臓	膵臓
女性	大腸	肺	膵臓	胃	乳房
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓

- 2014年の罹患数が多い部位順

	1位	2位	3位	4位	5位
男性	胃	肺	大腸	前立腺	肝臓
女性	乳房	大腸	胃	肺	子宮
男女計	大腸	胃	肺	乳房	前立腺

肺がんの疫学：厚生労働省平成29年人口動態統計

● 主な部位別がん死亡率（2017年）



● 肺がん死亡者数：男性 + 女性
- 52,985 + 21,110 = 74,095人

● 悪性新生物死亡数
- 372,986人

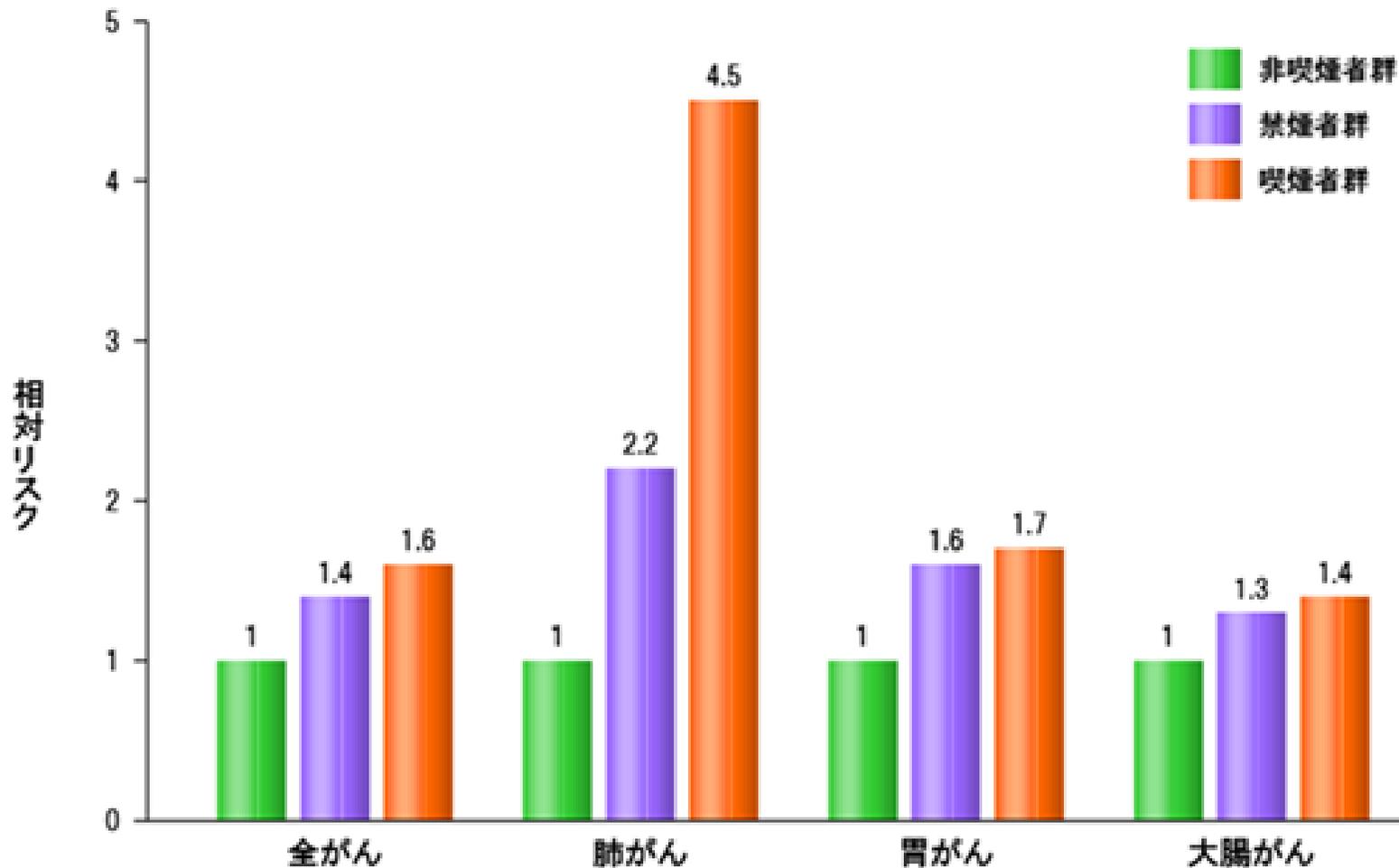
● 肺がん死亡
(気管・気管支および肺の悪性新生物)
- 19.9%が肺がん死亡

肺がんの疫学：リスク因子

- 肺がんの主な病因は喫煙であり、喫煙者の肺がん死亡率は非喫煙者と比較して、男性で4.5倍程度の高くなる（非喫煙者を1とする）。
- ただし、10年以上禁煙した場合は、リスクは非喫煙者とほぼ同レベルまで低下する。禁煙が最大かつ唯一の予防策である。
- その他、ラドン、アスベスト、ディーゼル排気微粒子、ヒ素、ニッケル、クロム、カドミウム、ベリリウム、ケイ素など。PM2.5?

肺がんの最大の危険因子

■非喫煙者群のがん罹患リスクを1とした場合の禁煙者群および喫煙者群の相対リスク



健康な肺と喫煙者の肺



やっぱりタバコは
体に悪かった

<健康な肺>

<喫煙者の肺>

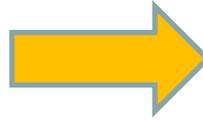
肺がんの分類（1）

組織所見による分類

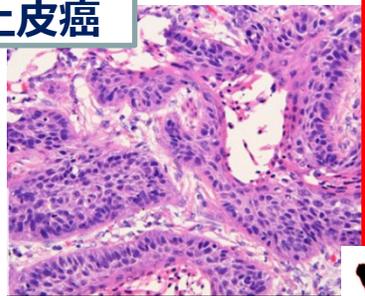
- ① 小細胞がん
- ② 腺がん
- ③ 扁平上皮がん
- ④ 大細胞がん

治療上の分類

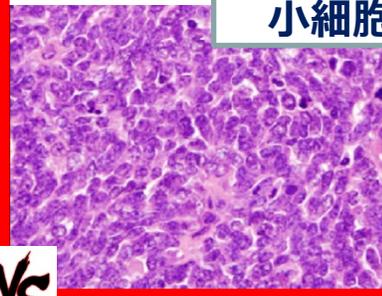
- ① 小細胞肺がん (15%)
- ②～④をまとめた
非小細胞肺がん (85%)



扁平上皮癌

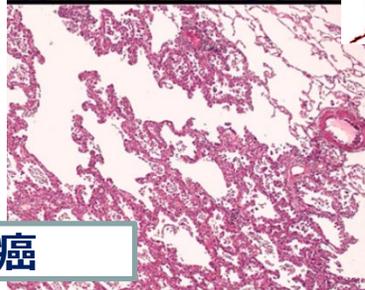


小細胞癌

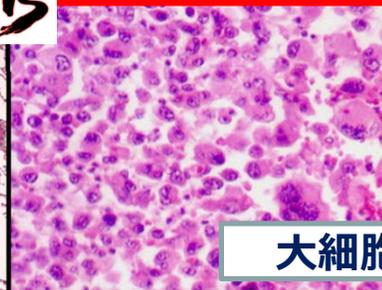


VS

腺癌



大細胞癌



肺がんの分類（2）

□小細胞肺がん（Small Cell Lung Cancer, SCLC）

- ◆肺がんの15%を占める：喫煙者に多い
- ◆進行が早く、多くは遠隔転移を伴ってみつかる
- ◆限局型と進展型に大別される
- ◆化学療法や放射線療法の感受性が強い（効きやすい）
- ◆内科的治療が主体となる

□非小細胞肺がん（Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC）

- ◆腺癌（最も多い）、扁平上皮癌、大細胞癌が含まれる
- ◆肺がんの85%を占める
- ◆化学療法や放射線治療の感受性はSCLCに比べ、低い（効きづらい）
- ◆多くは根治困難な進行期でみつかる
- ◆手術、放射線治療、化学療法など病期に応じた治療となる

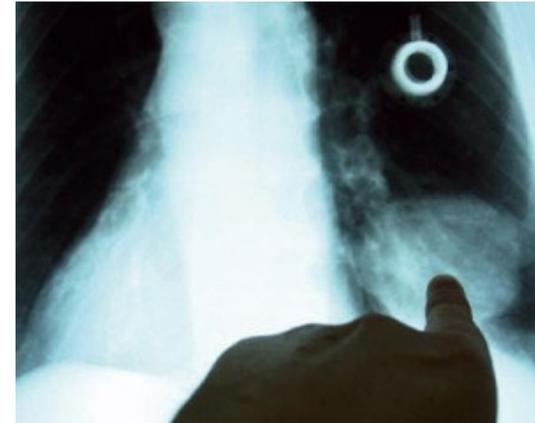
肺がんの症状



肺がんのリスクファクター
1日の本数×吸った年数 ≥ 400 は要注意！！

肺がんの早期発見：スクリーニング

- 1987年以降、市区町村単位で肺癌検診が行われ、約10%の肺がんが検診で発見されている。
- 検診による早期発見（胸部X線撮影と喀痰細胞診）および早期治療によって肺がん死亡および総死亡が減らせると期待されたが、肺がん死亡の減少は示されていない。
- 早期発見への取り組み（2次予防）も重要であるが、肺がん死亡を減らすためには、**禁煙指導などの1次予防がより重要である**と考えられる。



肺がんの診断手順

問診、症候・症状

身体所見

胸部単純写真、喀痰細胞診、胸部CT検査など

確定診断の実施

気管支鏡検査、経皮生検、胸腔鏡検査など

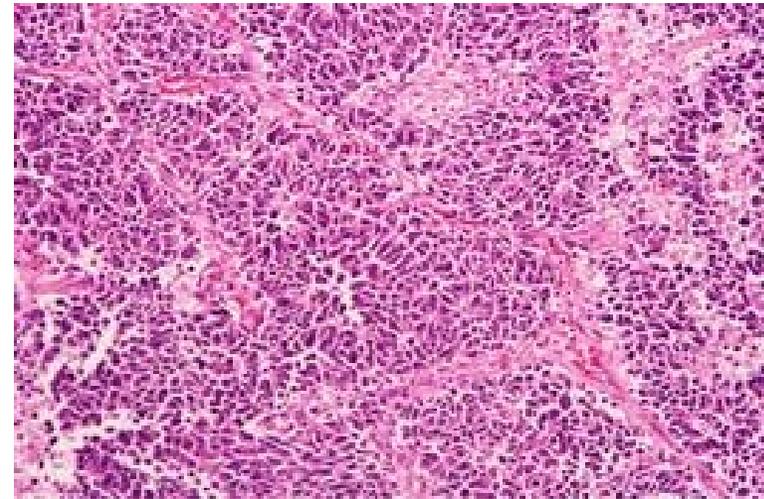
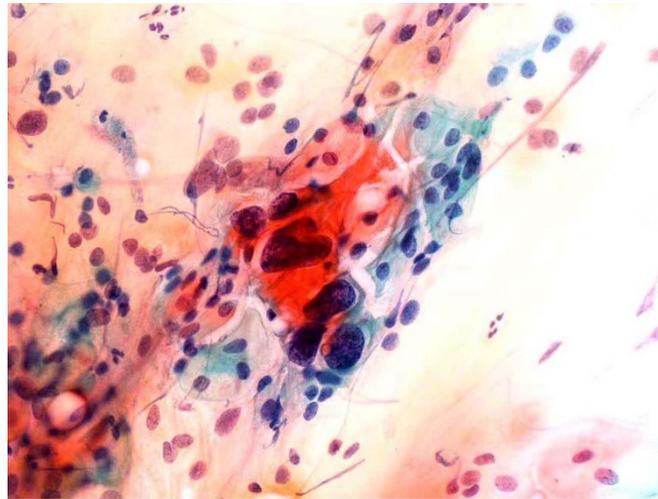
病期診断の実施

頭部MRI、骨シンチグラフィ、PETなど

病理診断とは

- 病理診断には、細胞診と組織診がある。

→ 病理診断は、画像診断で胸部異常影を認める部位から細胞や組織を採取し、顕微鏡で観察し、がんかどうか診断すること。



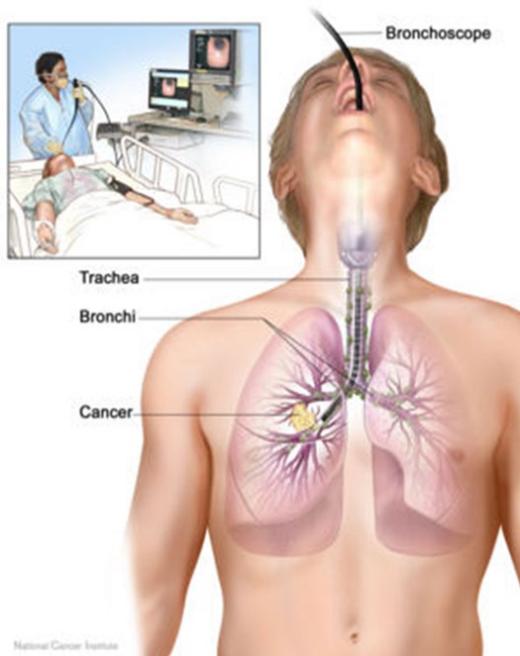
- がんの確定診断には、原則として病理診断が必要

＜喀痰細胞診＞

＜組織診＞

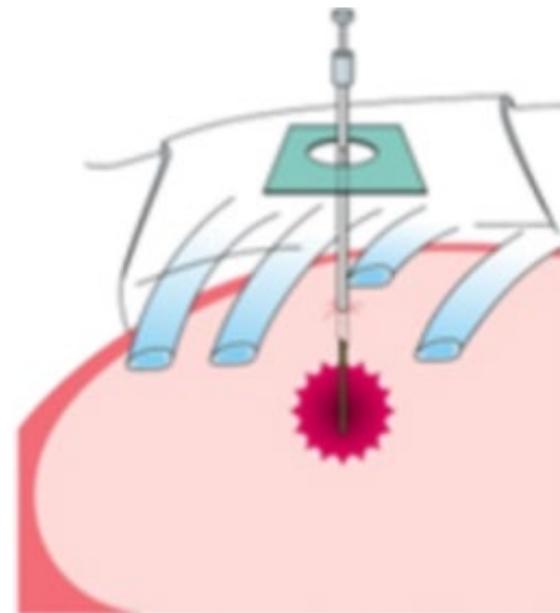
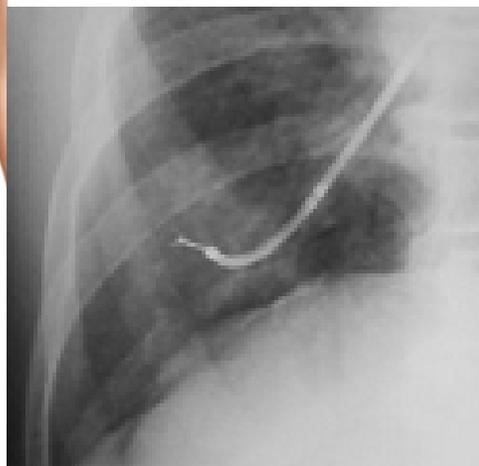
* 最近はとくに治療方針決定に重要になることがあります。

肺がんの細胞診と組織診



気管支鏡検査・・・気管支肺胞洗淨（BAL）、
経気管支的穿刺吸引細胞診（TBAC）、
気管支内超音波経気管支針吸引法（EBUS-TBNA）
経皮的穿刺

・・・CTガイド下生検、X線透視下穿刺、胸水穿刺など



気管支鏡による組織診・細胞診

経皮的針生検

肺がんのTNM分類

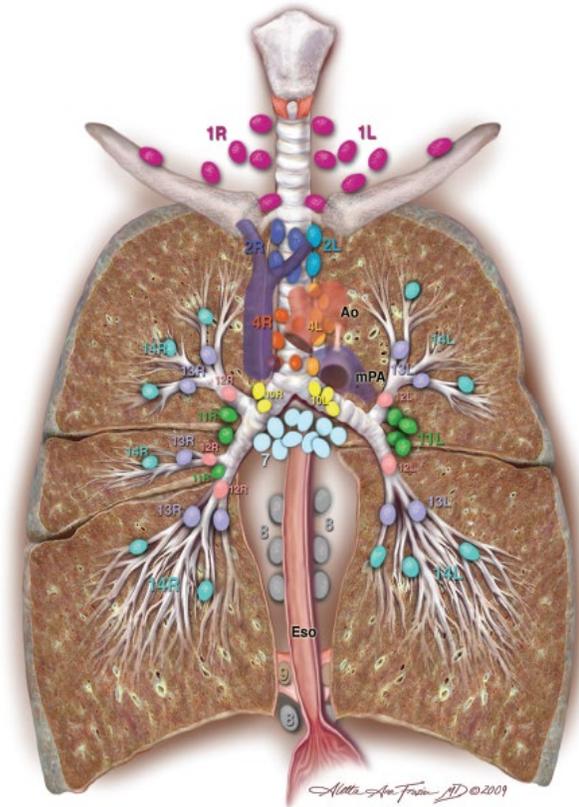
TNM分類

- 臓器内での拡がり (T0-4)
- リンパ節での拡がり (N0-3)
- 遠隔臓器への拡がり (M0-1b)

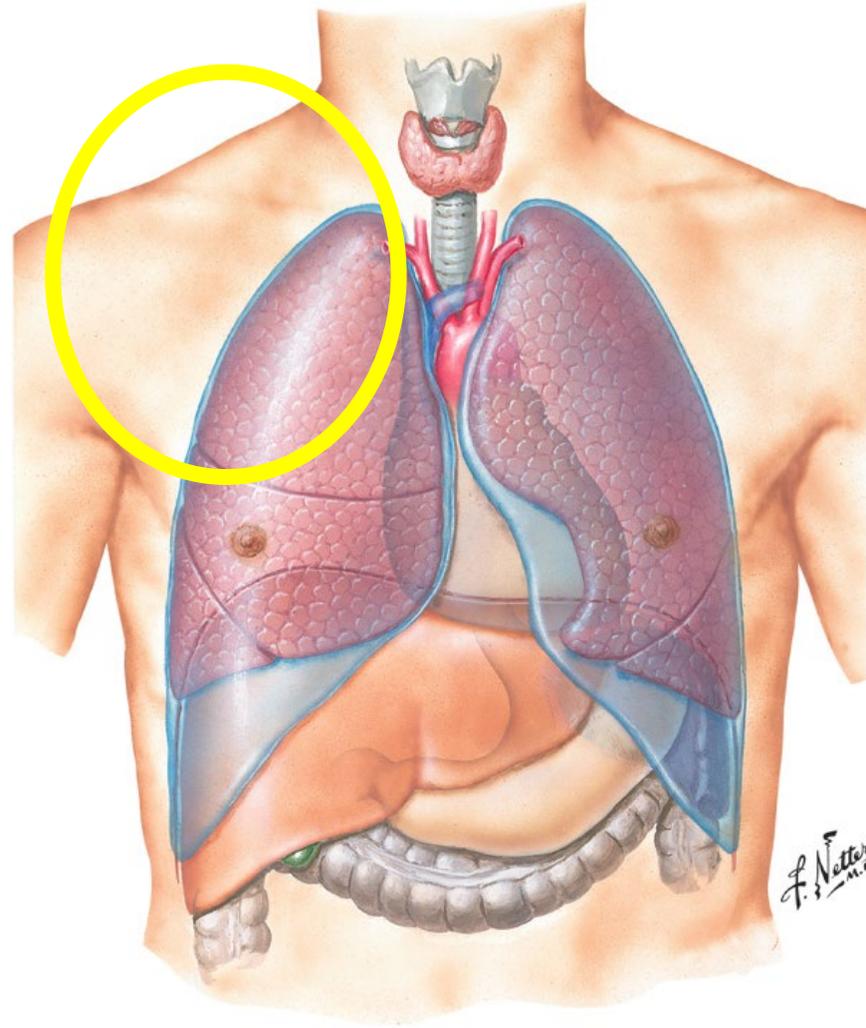
* 非小細胞肺癌はI~IV期

* 小細胞肺癌は限局型、進展型

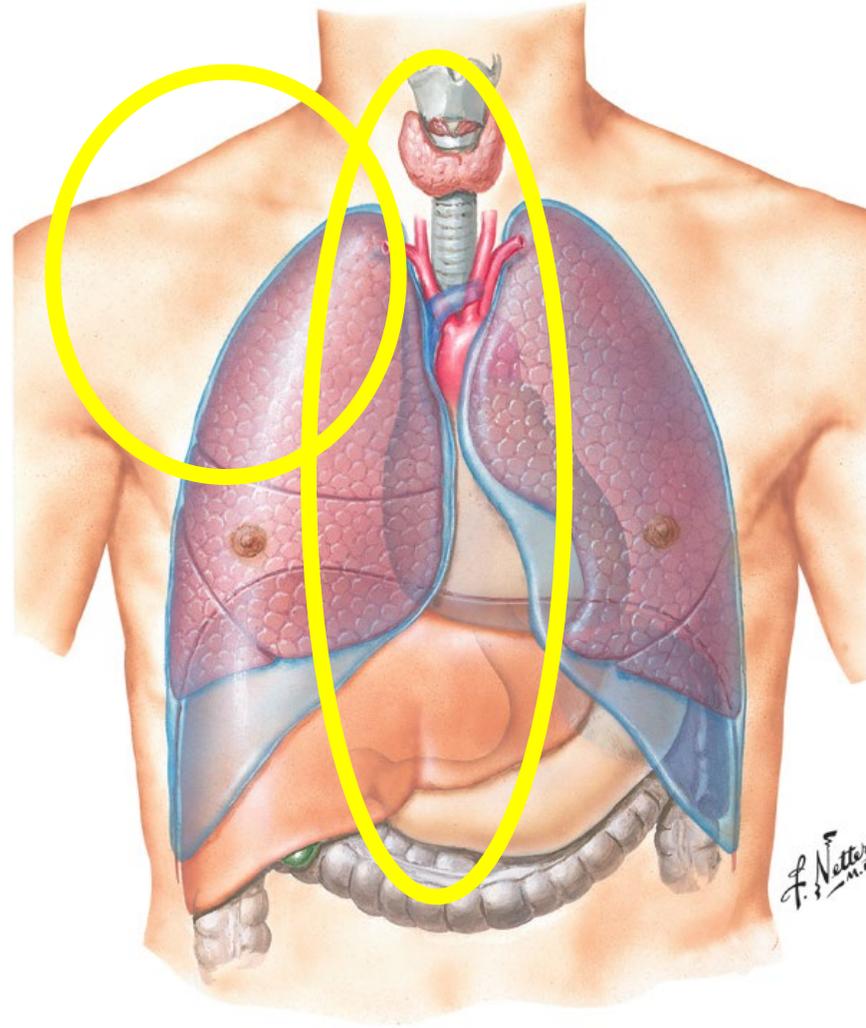
それぞれの病期に応じた
治療方針を行うことが推奨されている。



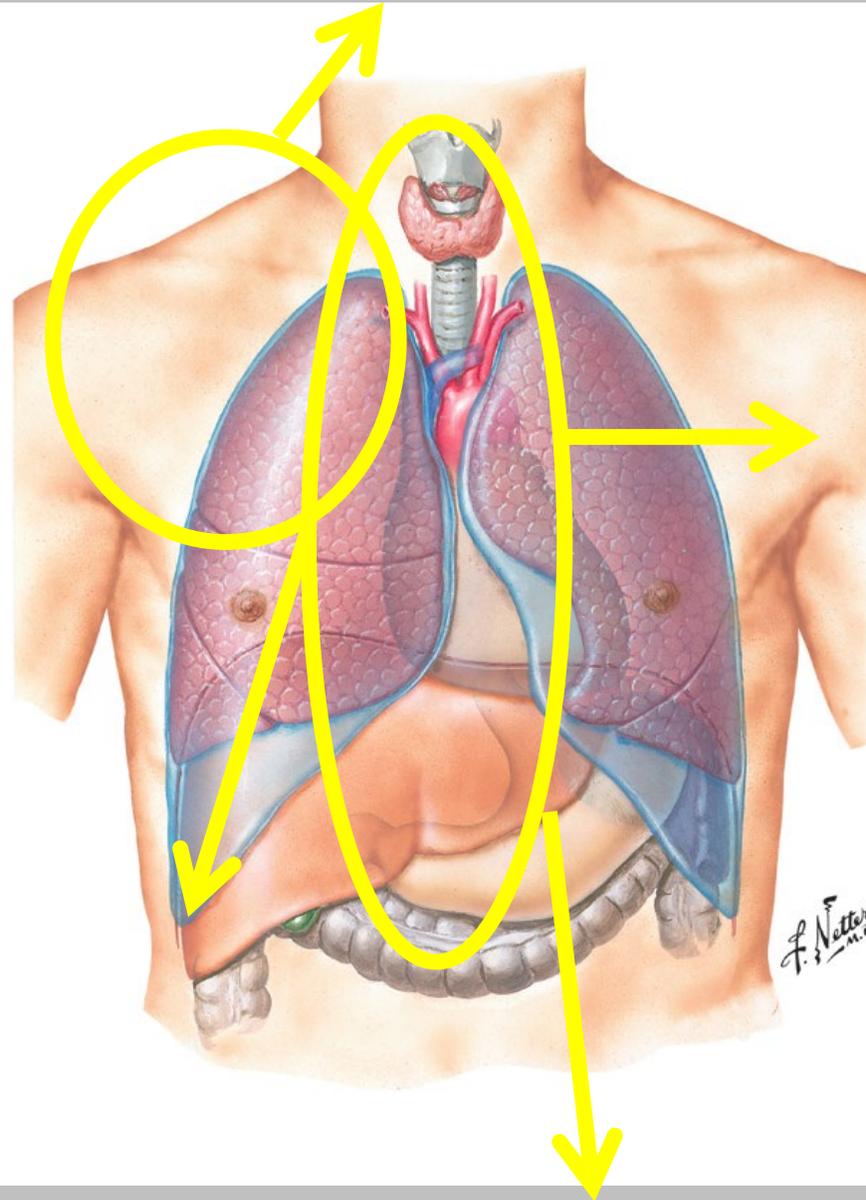
I期、II期（早期）



III期 (局所進行期)

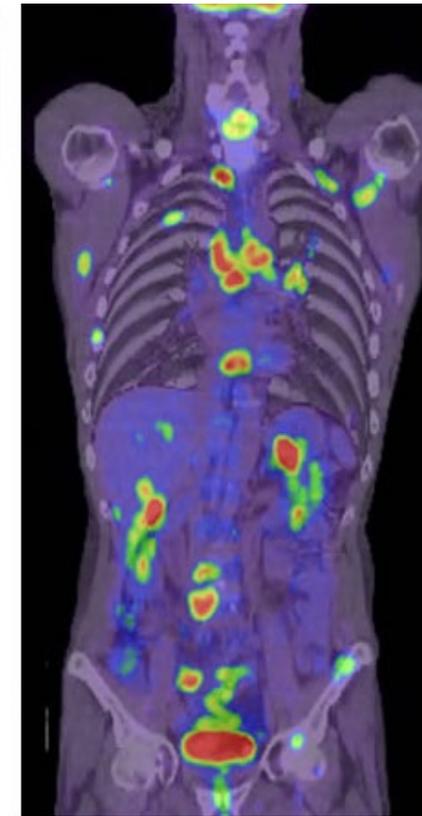
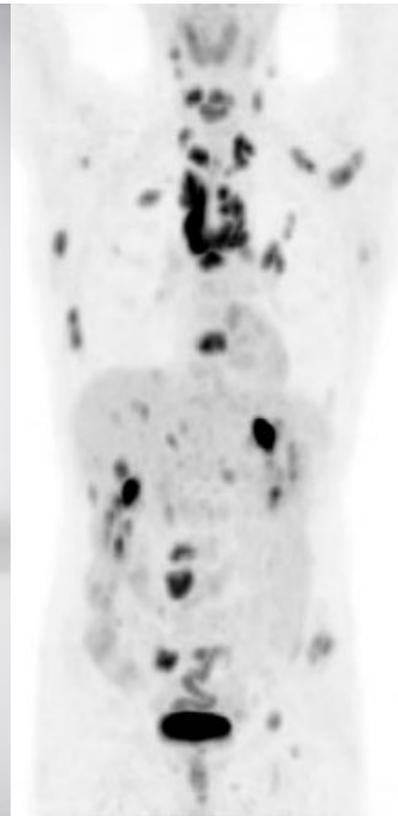


IV期（進行期）



遠隔臓器への転移

病期診断に必要な検査：PET検査



肺がんの全体像

疫学、分類、病因、症状

肺がんの早期発見

肺がんTNM分類とガイドライン

肺がんの治療

小細胞肺癌の治療

非小細胞肺癌の治療

早期非小細胞肺癌の治療

進行非小細胞肺癌の治療

細胞障害性抗がん剤

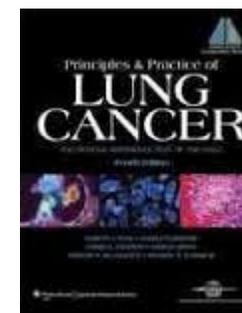
分子標的薬

肺がんに関するガイドライン

- 肺がん診療ガイドライン（2018）
- NCCNガイドライン（update）
- ASCOガイドライン（2018）
- ESMOガイドライン（2018）
- AIOTガイドライン（イタリア）, SLCGガイドライン（スペイン）
- IASLC/WCLC（Principles & Practice of LUNG CANCER, 2010）



ガイドラインで推奨されている治療を
“標準治療”といいます。

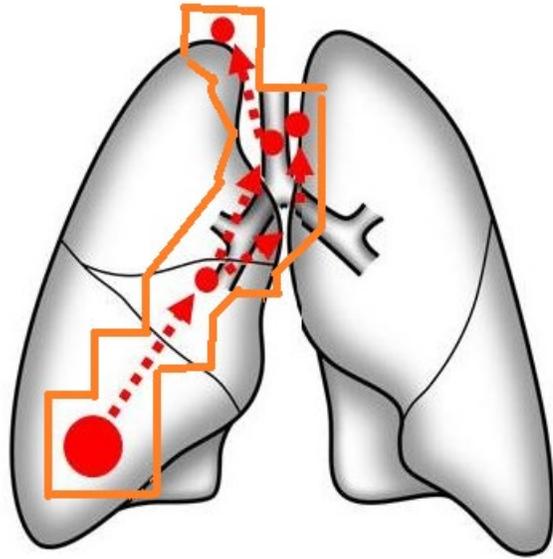




小細胞肺癌の治療方針

限局型 (LD)

—がんが片側胸郭に限られる

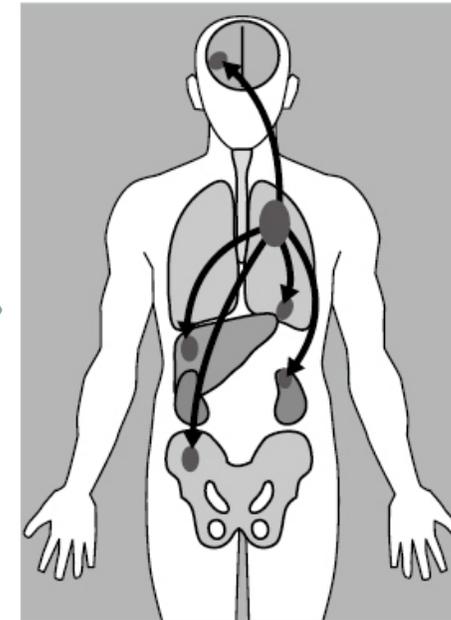


25%は根治するが、
再発した場合は予後不良。
原則、手術はしない。

化学療法

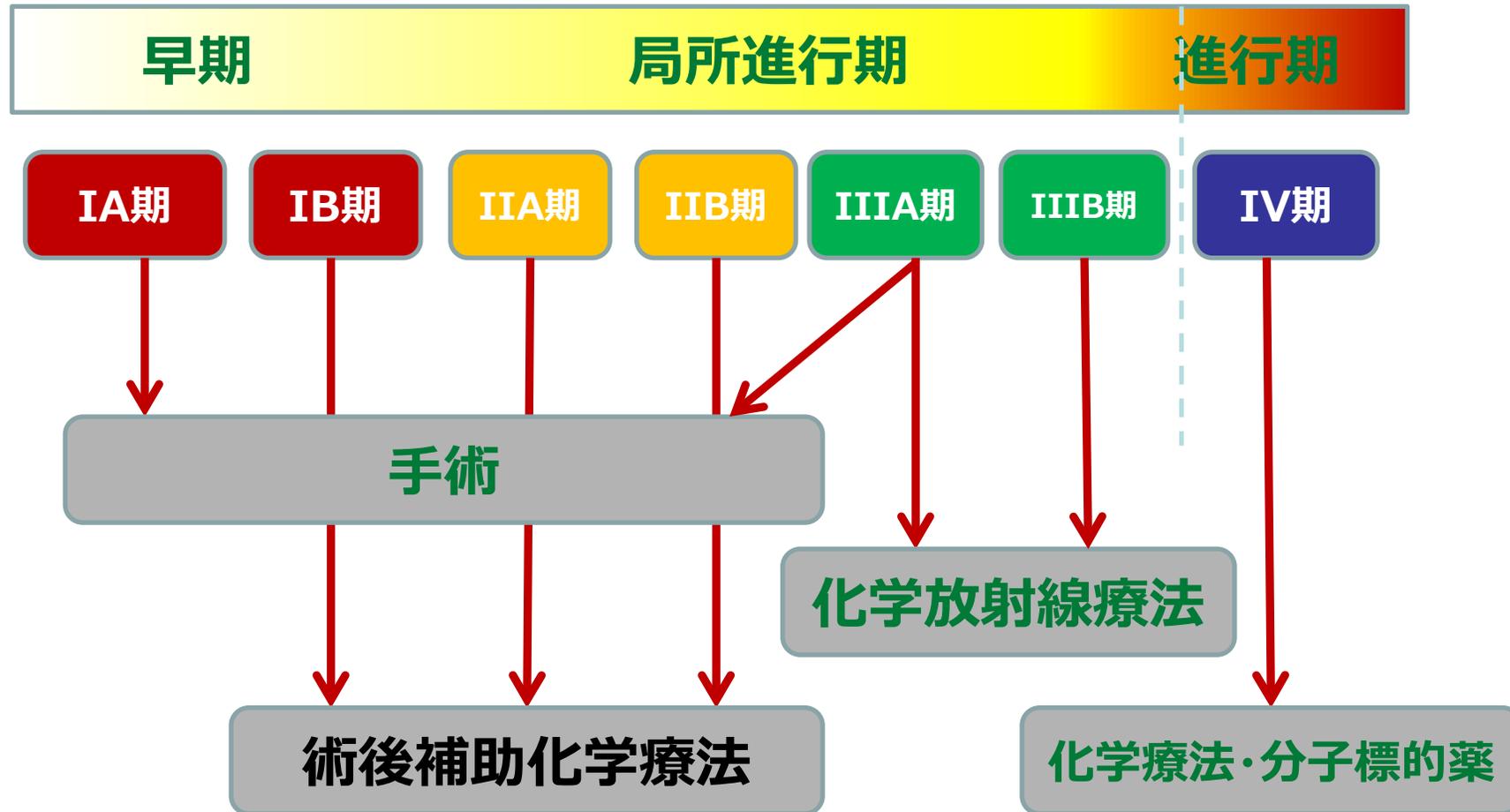
進展型 (ED)

—遠隔転移を伴う



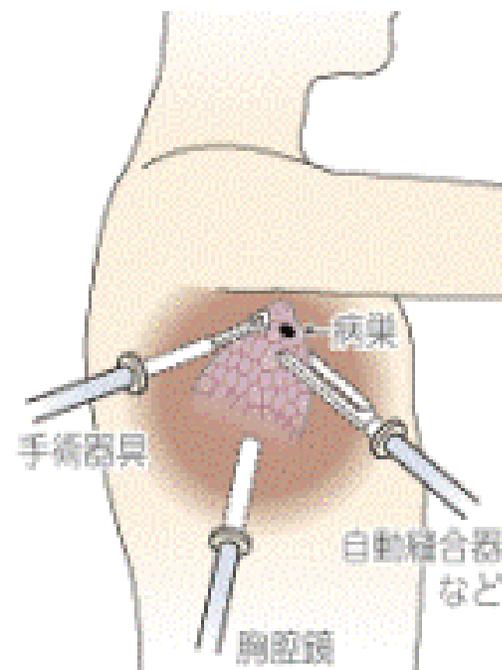
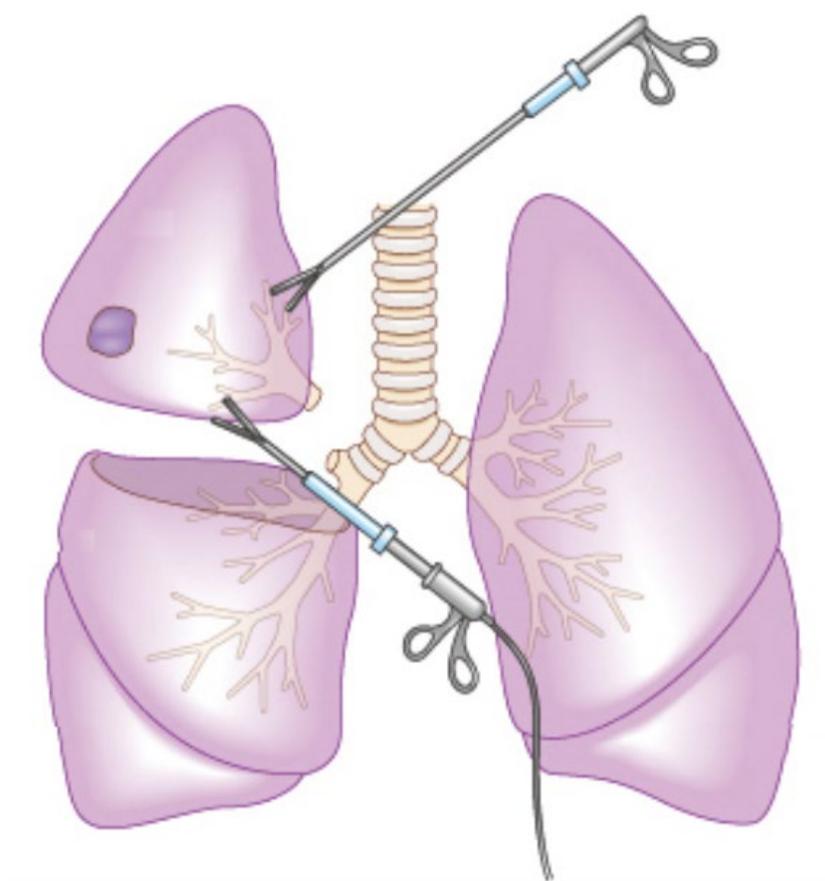
根治はしない。
化学療法は奏効するが、
予後不良。

非小細胞肺癌の治療方針

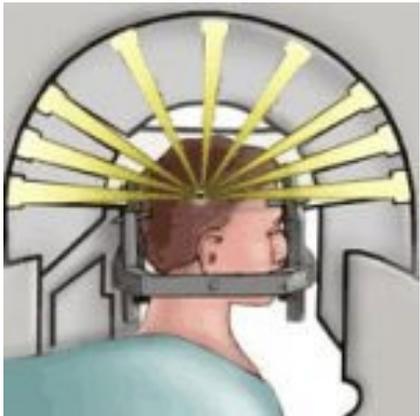
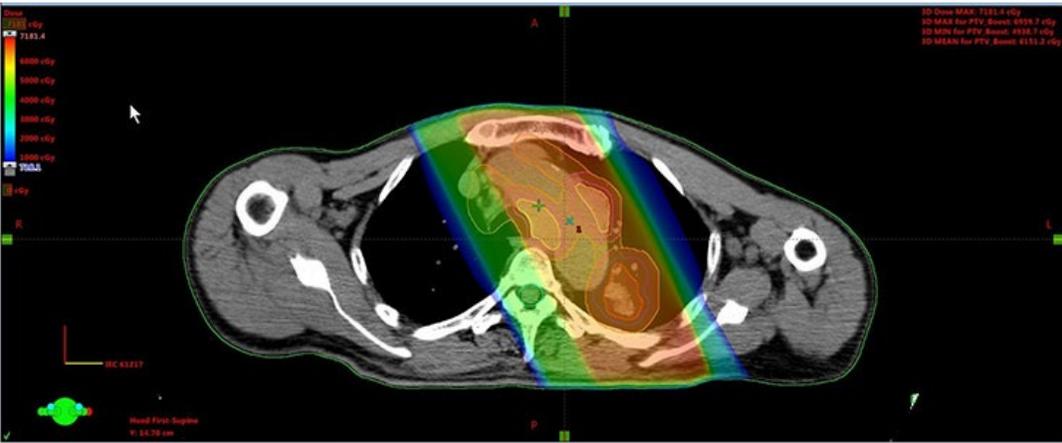
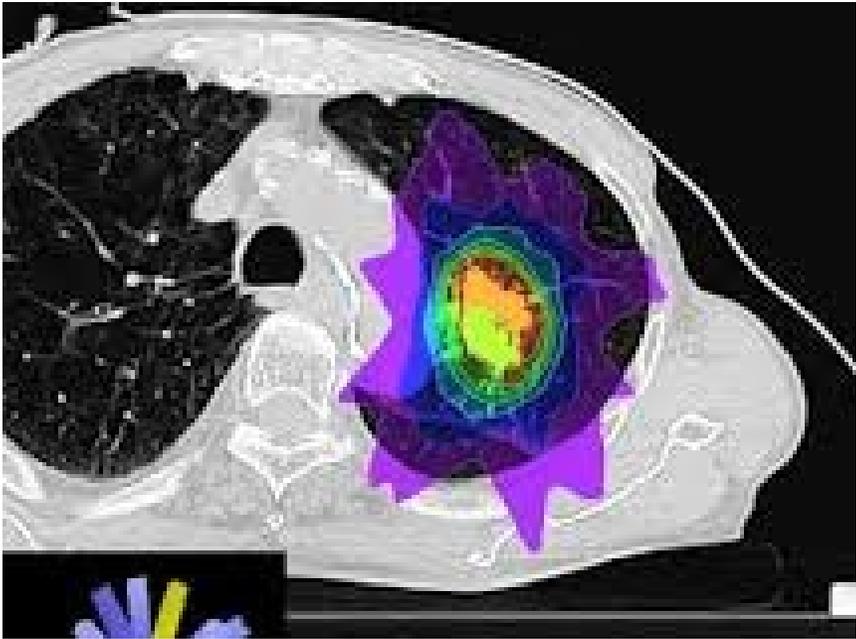
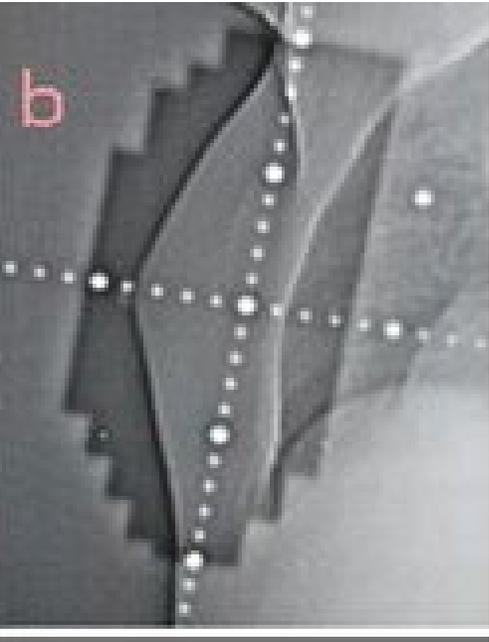


* 全身状態、年齢（75歳以下）などはさらに細分化される

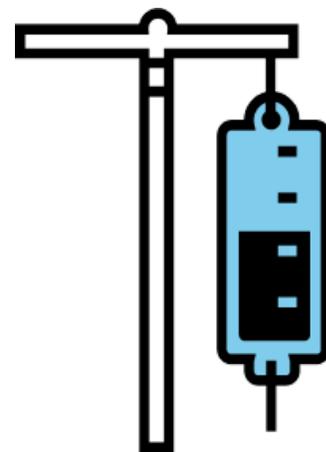
手術（外科療法）



放射線治療



化学療法（抗がん剤）



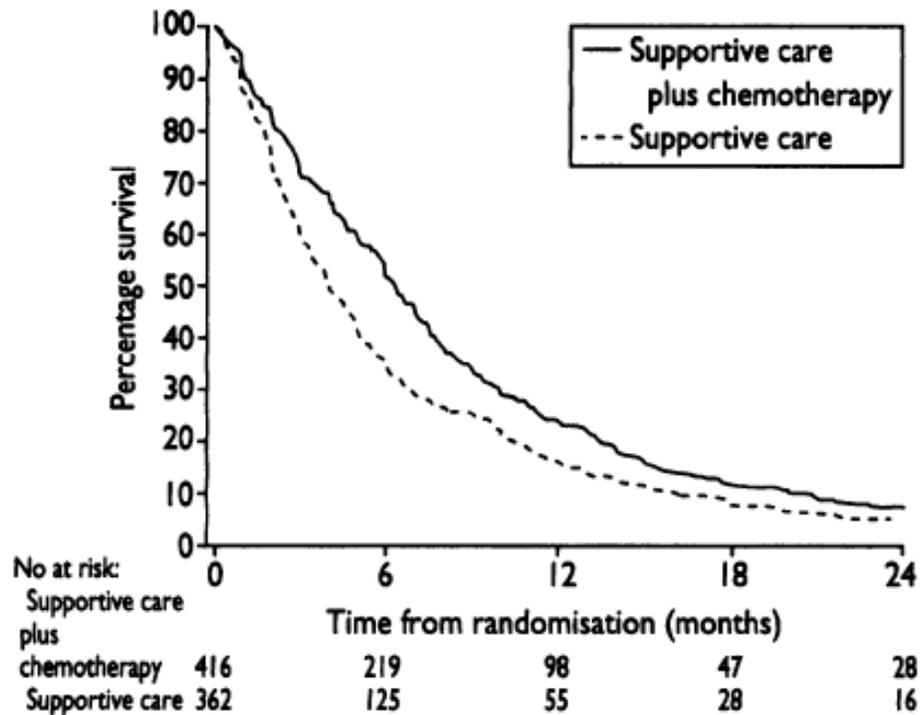
肺がんの治療方針

進行度(病期)	非小細胞肺がん	進行度(病期)	小細胞肺がん
I期	手術＋術後化学療法 (IB期)	I期	手術＋術後化学療法
II期	手術＋術後化学療法	限局型	化学療法＋放射線療法
IIIA期	(術前化学療法＋手術) 手術＋術後化学療法 放射線療法＋薬物療法	進展型	化学療法
IIIB期	放射線治療＋薬物療法 薬物療法		
IV期	薬物療法		
再発例	薬物療法	再発例	化学療法

肺がんの治療方針

進行度(病期)	非小細胞肺がん	5年生存割合
I期	手術＋術後化学療法 (IB期)	80%
		60-65%
II期	手術＋術後化学療法	45-55%
IIIA期	(術前化学療法＋手術) 手術＋術後化学療法 放射線療法＋薬物療法	30-40%
IIIB期	放射線治療＋薬物療法 薬物療法	15-30%
IV期	薬物療法	5%前後
再発例	薬物療法	

非小細胞肺癌に対する化学療法の意義



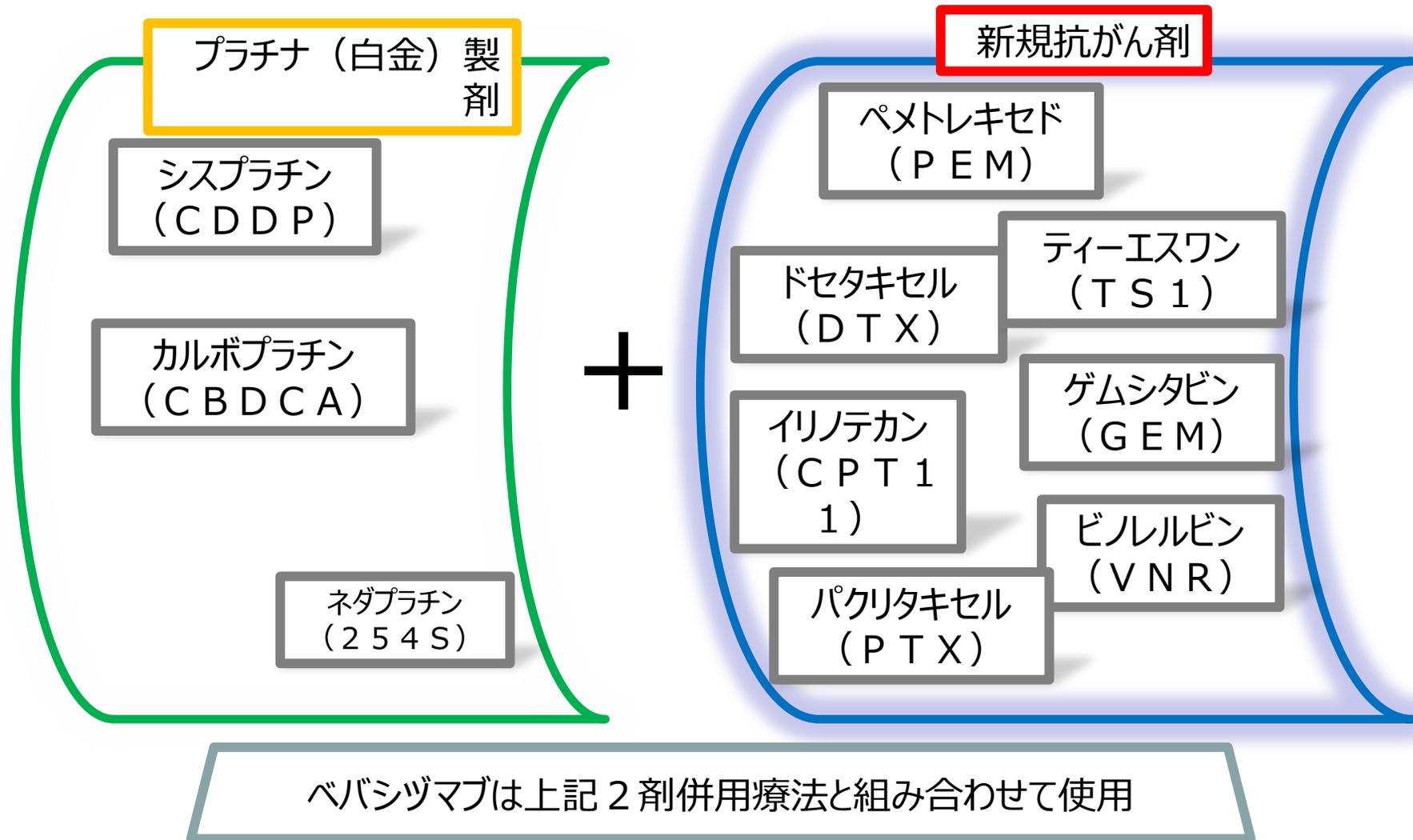
	生存期間中央値 (カ月)	1年生存率 (%)
緩和療法	4-4.5	10
化学療法		
1980-1989	7	20
1990以降	9-11.5	30-35

病期 IV期 78%, III期 22%

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group
 BMJ Oct 7;311(7010):899-909, 1995.

- 平均値 = データの合計 / データの数
- 中央値 = 大きい順に並べたときの真ん中のデータ

進行肺がんに対する化学療法（細胞障害性性抗がん剤）



- 75歳以下/全身状態が良好であれば、プラチナ基軸療法が初回化学療法として推奨されている。
(生存期間の延長、QoL (quality of life: 生活の質) の改善)
- 非扁平上皮癌では、
 - シスプラチン + ペメトレキセド
 - カルボプラチン + パクリタキセル + ベバシズマブ
- 扁平上皮癌では、
 - シスプラチン + ゲムシタビン

□肺がんの25%は喫煙と関連が乏しい

• Sun et al. Nat Rev Cancer, 2007

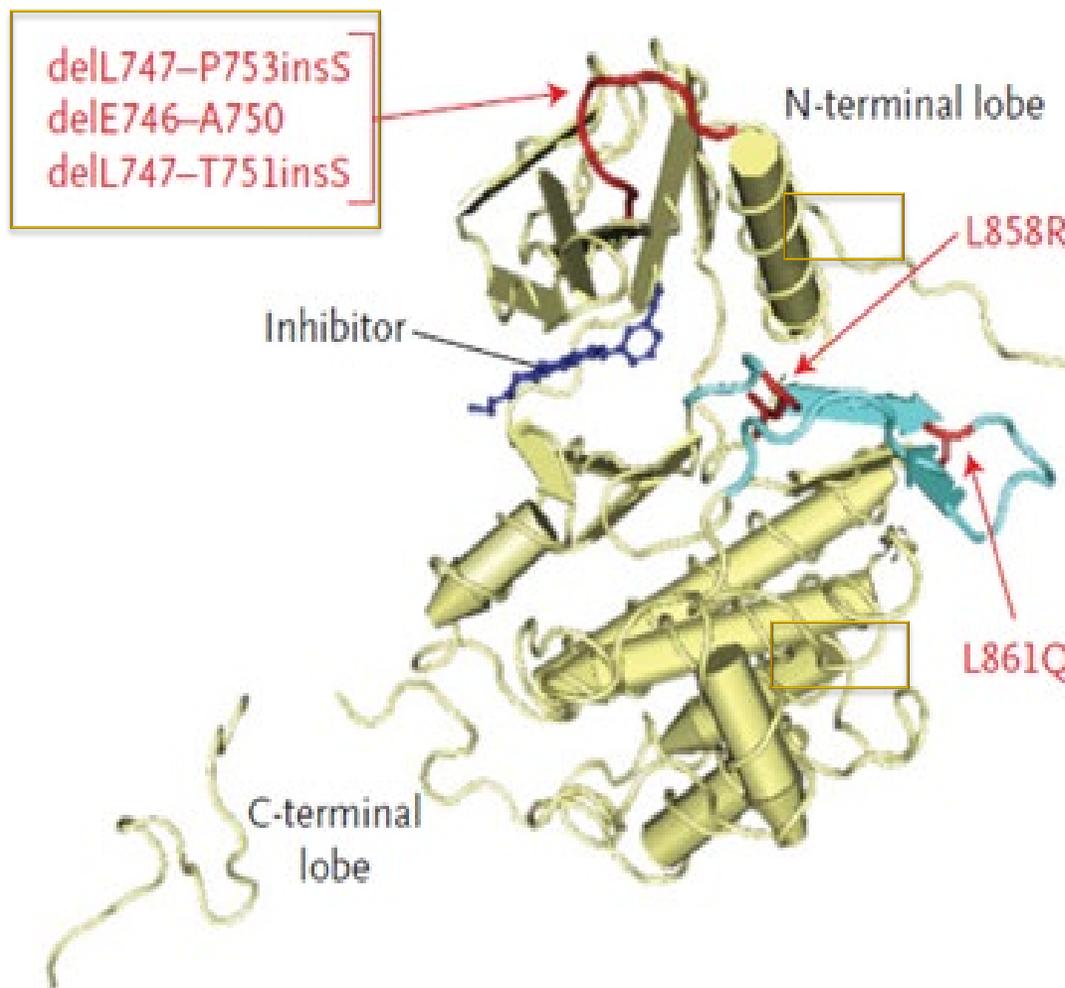
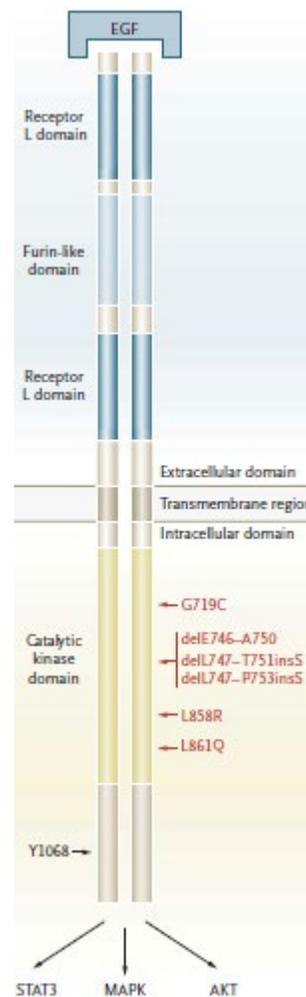
□引き金となるがん遺伝子に中毒のように依存するがんがある。

= がん細胞の“アキレス腱”となる遺伝子がある

Weinstein, Science, 2002

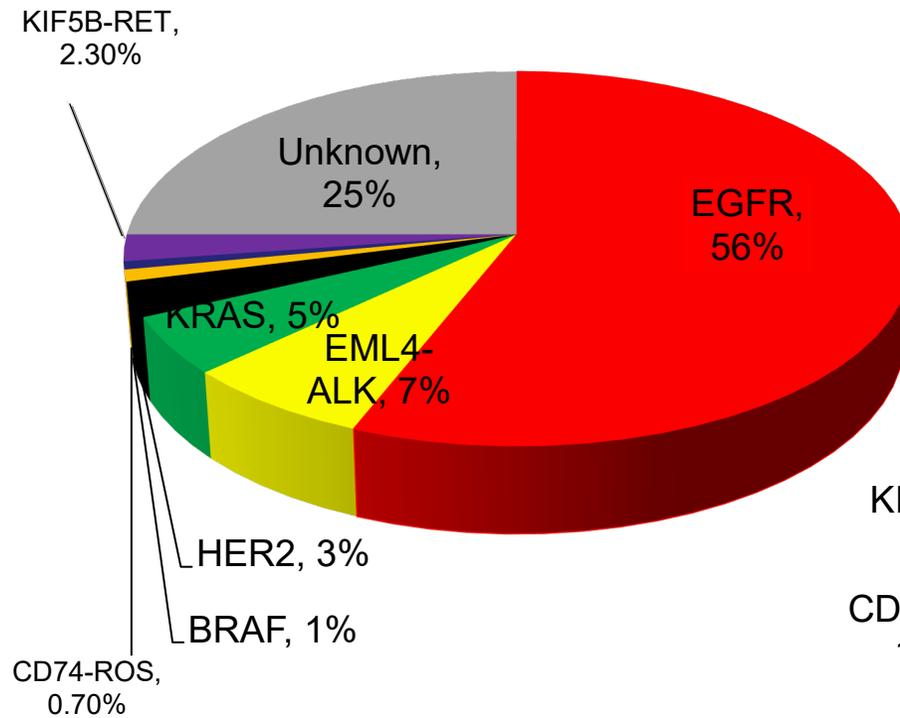
□肺腺がん、東アジア人に“がん遺伝子による肺がん”が多い

EGFR遺伝子変異の発見と分子標的薬

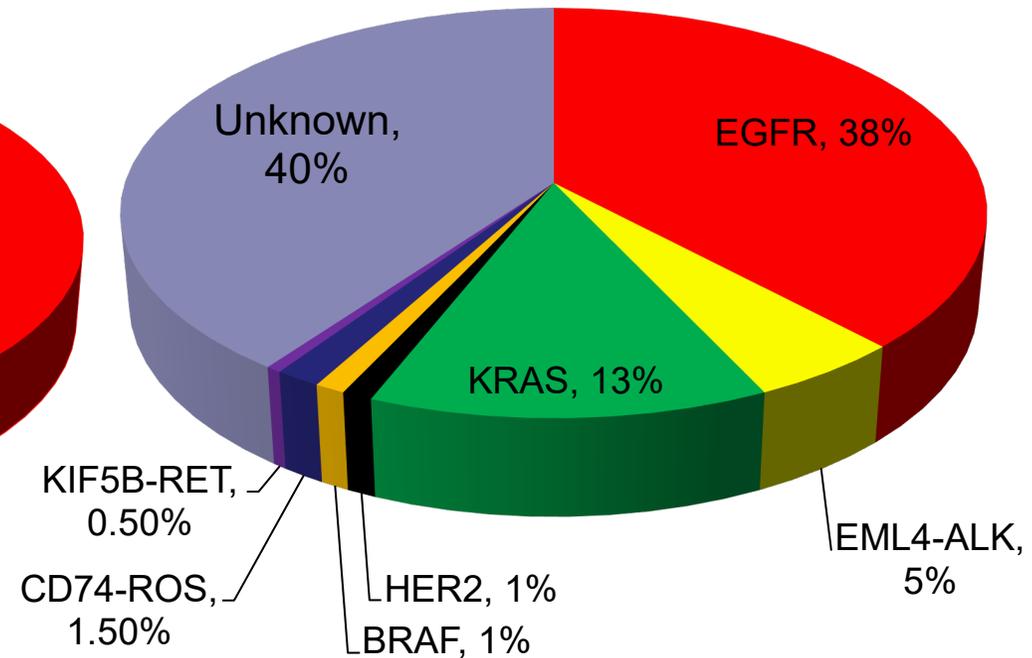


軽度喫煙者の腺癌の 遺伝子プロファイルには人種的な差異がある

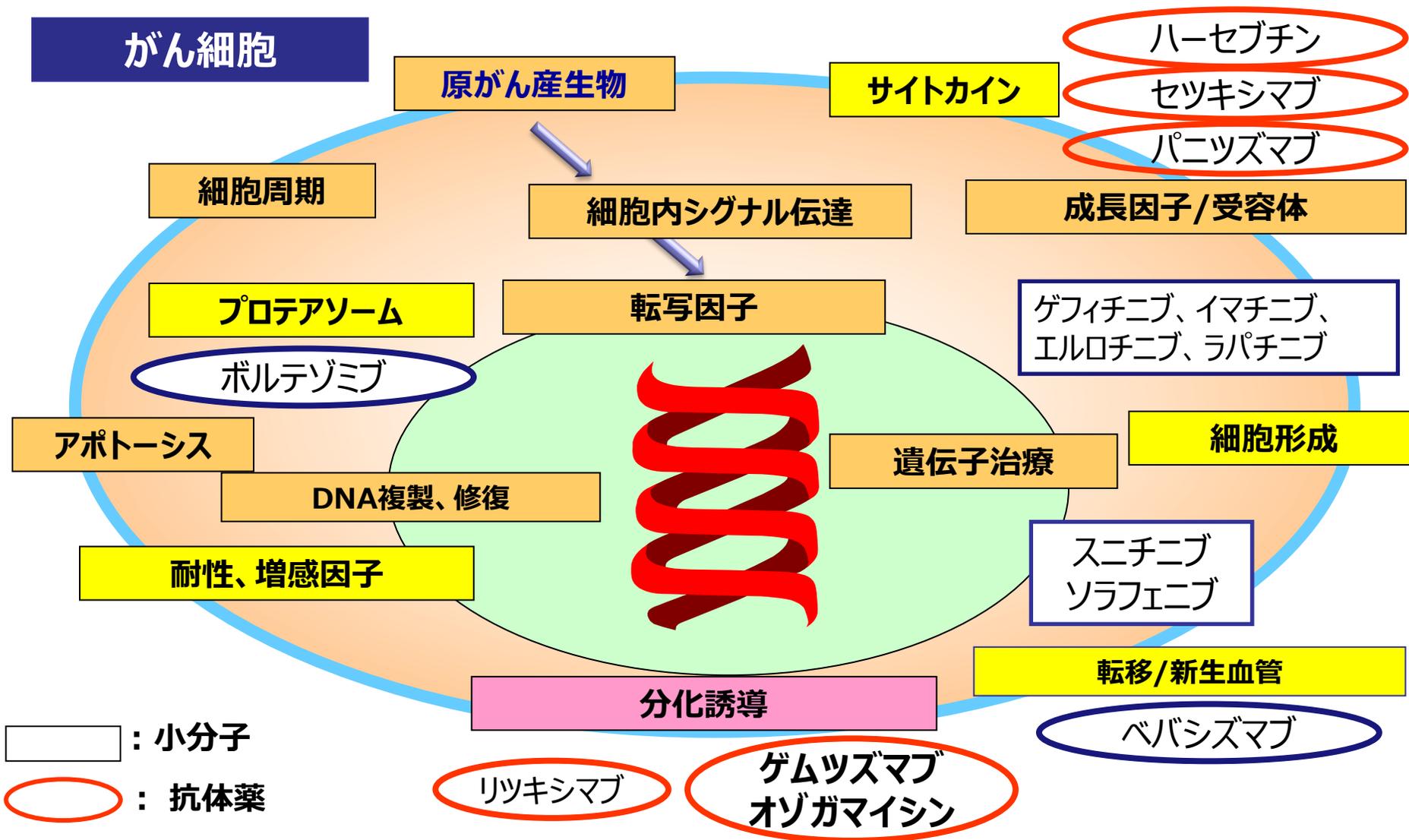
• アジア人 (n=412)



• 白人 (n=184)



分子標的薬





- 脱毛
 - 骨髄抑制
 - 白血球減少
 - 貧血
 - 血小板減少
 - 粘膜炎
 - 下痢、吐き気、嘔吐
- … さまざまな副作用がある

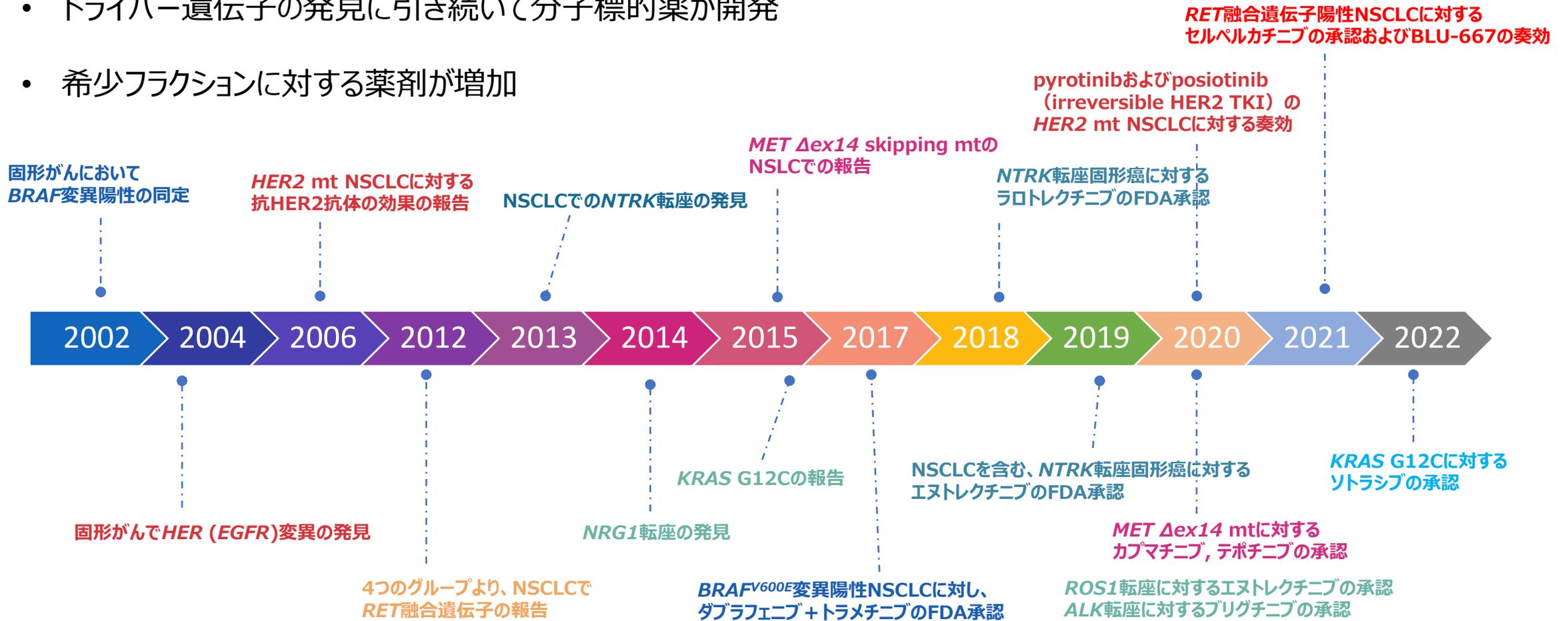
(からだの) 広範囲への攻撃



がん細胞にある“アキレス腱”へのピンポイント攻撃

非小細胞肺癌における新規ドライバー遺伝子異常のマイルストーン

- ドライバー遺伝子の発見に引き続いて分子標的薬が開発
- 希少フラクションに対する薬剤が増加



* ペメトレキセドの承認
* ベバシズマブの承認

* 免疫チェックポイント阻害剤の承認
* オシメルチニブの承認

各薬剤添付文書より抜粋
Nature. 2002 Jun 27;417(6892):949-54.
Science. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500.

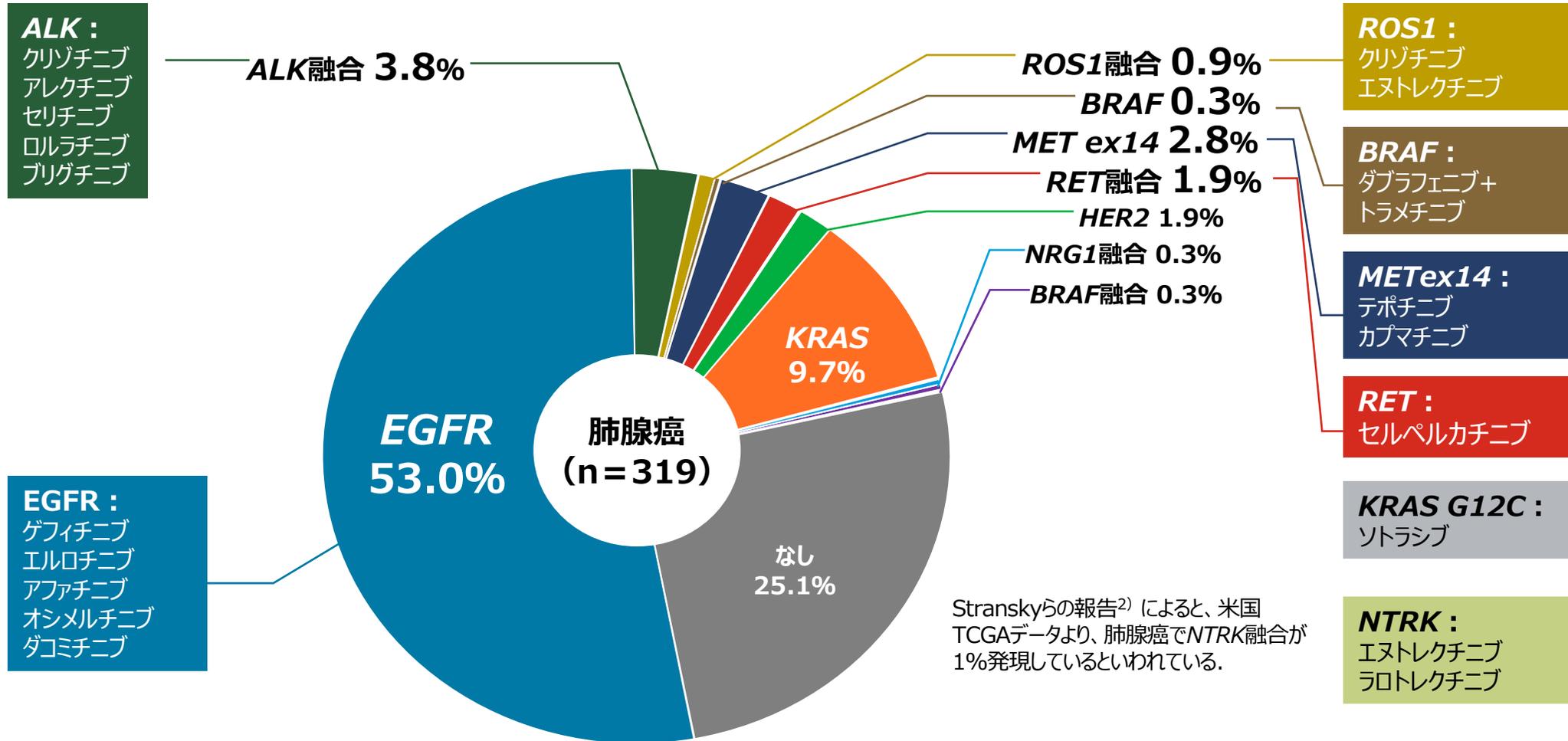
Kohno T, et al. Nat Med. 2012; 18: 375-377.
Takeuchi K, et al. Nat Med. 2012; 18: 378-381.
Lipson D, et al. Nat Med. 2012; 18: 382-384.

Ju YS, et al. Genome Res. 2012; 22: 436-445.
Clin Cancer Res 2014; 21(9): 1989-1994
Oncologist. 2018 Jun; 23(6): 740-745.

US Food and Drug Administration. FDA approves an oncology drug that targets a key genetic driver of cancer, rather than a specific type of tumor. November 26, 2018.

肺腺癌におけるドライバー遺伝子異常の頻度

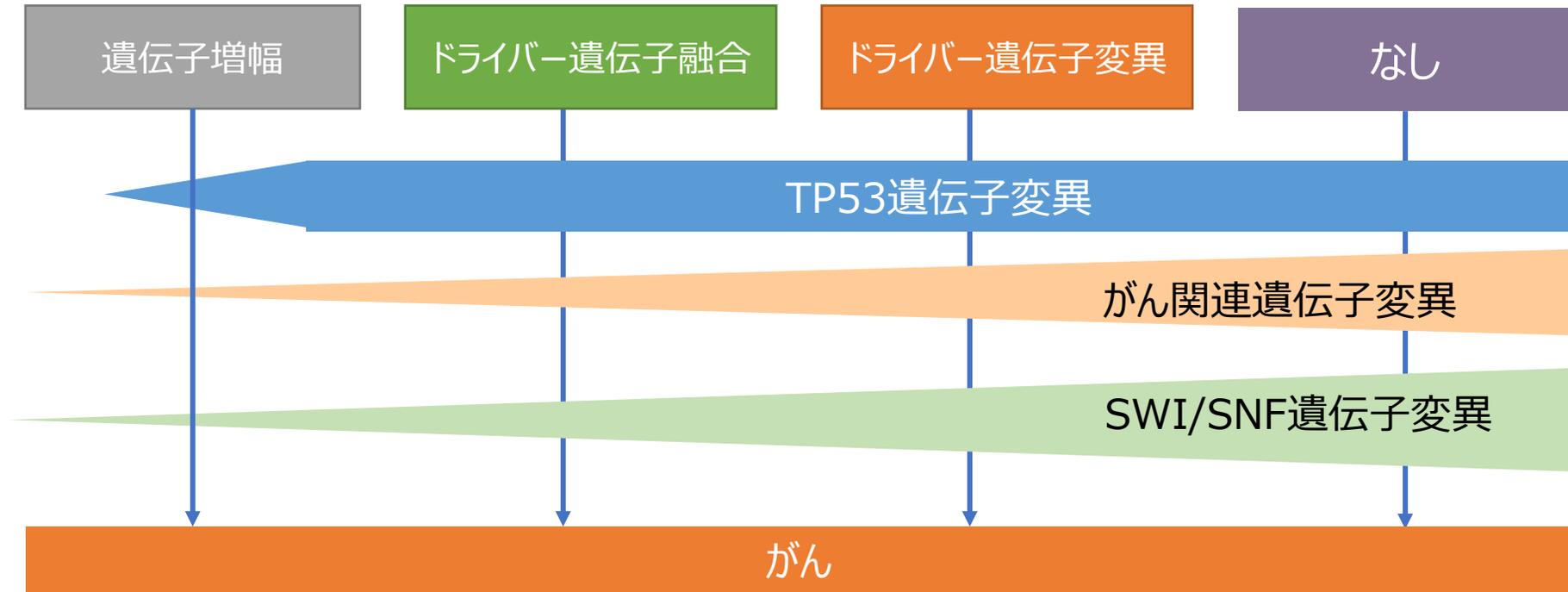
肺腺癌患者の75%には何らかのドライバーが発現。
いずれかのTKI治療の適応となると考えられる。



1) Saito M, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 713-720.より作図

2) Stransky N, et al. Nat Commun. 2014; 5: 4846.

ドライバーとなりうるがん遺伝子バリエーションの種類、治療について



- 原がん遺伝子の増幅
- 原がん遺伝子の逆位
- がん抑制伝子の欠失

- 原がん遺伝子の転座
- 原がん遺伝子の挿入

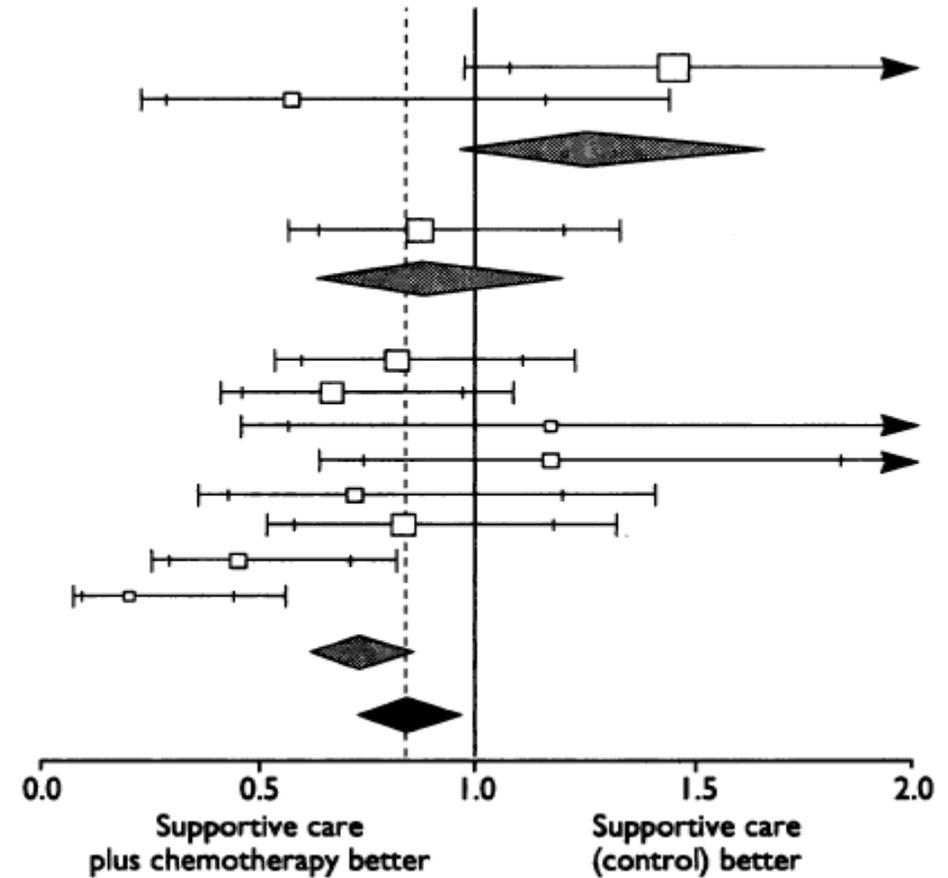
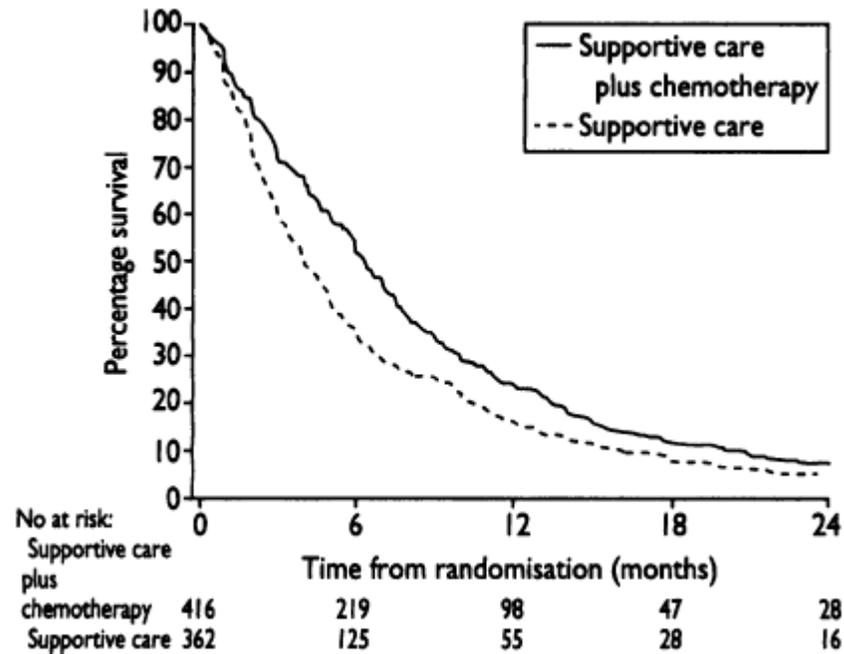
分子標的治療薬

- 薬剤の分子量による分類
 - 小分子化合物：いわゆる分子標的治療薬
 - 高分子化合物：抗体薬
 - がん細胞ないしはがん微小環境の生物学的特徴に対し、選択的に修飾するような薬剤
 - キナーゼ阻害薬（EGFR阻害薬、ALK阻害薬、ROS-1阻害薬、BRAF阻害薬、MET阻害薬、RET阻害薬、KRAS G12C阻害薬）
 - 血管新生阻害薬（VEGF阻害薬、VEGFR-2阻害薬）
 - 免疫チェックポイント阻害剤（PD-L1もしくはMSI-high）
- etc.

肺がん薬物療法のマイルストーン

- 2000** プラチナ併用療法のエビデンスの確立（ECOG, SWOGの試験）、2次化学療法：ドセタキセル（TAX試験）
- 2002** ゲフィチニブ（第1世代EGFR阻害薬）の報告
- 2004** 術後補助化学療法の確立：プラチナ併用療法、EGFR遺伝子変異の発見
EGFR野生型に対するゲフィチニブの無効を示した
- 2005** ペムトレキセド（JMEI）、エルロチニブ（BR.19）、ベバシズマブの承認（E4599）
- 2009-2013** EGFR遺伝子変異の検査導入
- 2011** ALK阻害薬の承認（PROFILE試験）
- 2013** 第2世代EGFR阻害薬の承認（LUX-LUNG試験）
- 2015** 第3世代EGFR阻害薬の承認（AURA試験）、免疫チェックポイント阻害薬の承認（CheckMate試験）
- 2016** 初回免疫チェックポイント阻害薬（KEYNOTE試験）
- 2017** BRAFV600E変異陽性NSCLCに対し、ダブラフェニブ+トラメチニブの承認、ロルラチニブの承認（ALK阻害薬既治療）
- 2018** NTRK転座陽性固形癌に対するラロトレクチニブのFDA承認
- 2019** NTRK転座陽性固形癌に対するエントレクチニブのFDA承認
- 2020** MET Δex14 mtに対するカプマチニブ（GEOMETRY-mono1試験）、テポチニブ（VISION試験）の承認
- 2021** RET融合遺伝子NSCLCに対するセルペルカチニブの承認、ブリグチニブの承認（J-ALTA）
- 2022** 腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形がんの適応拡大、
KRAS G12C変異陽性NSCLCに対するソトラシブの承認、アテゾリズマブ・オシメルチニブの術後補助化学療法への適応拡大

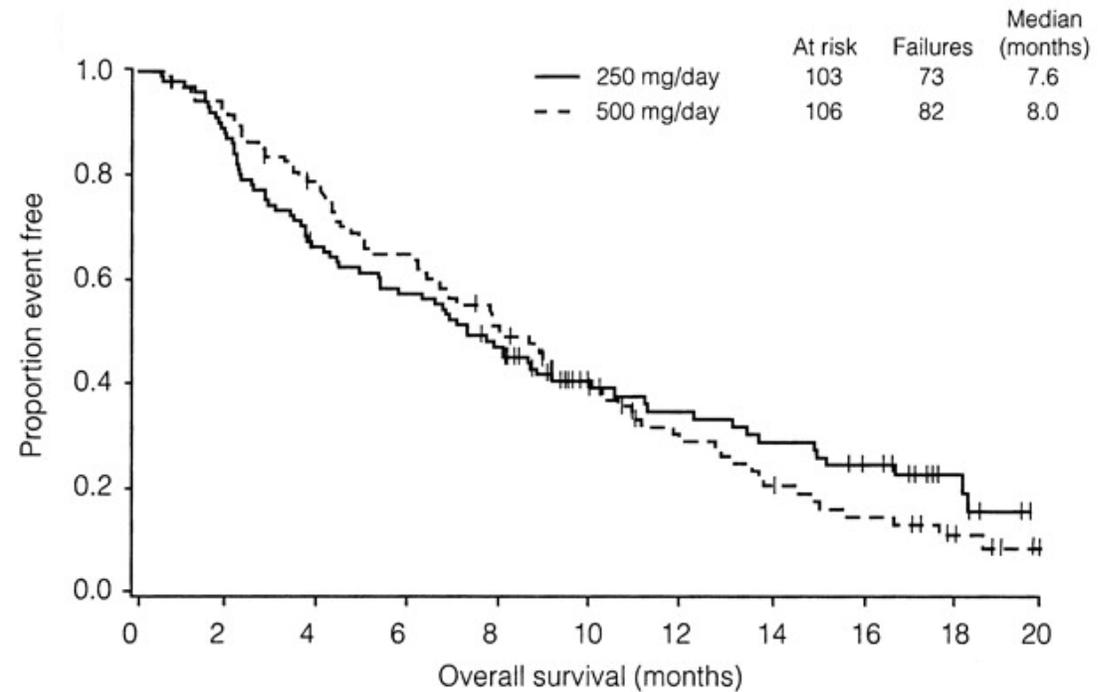
化学療法 vs. 緩和療法



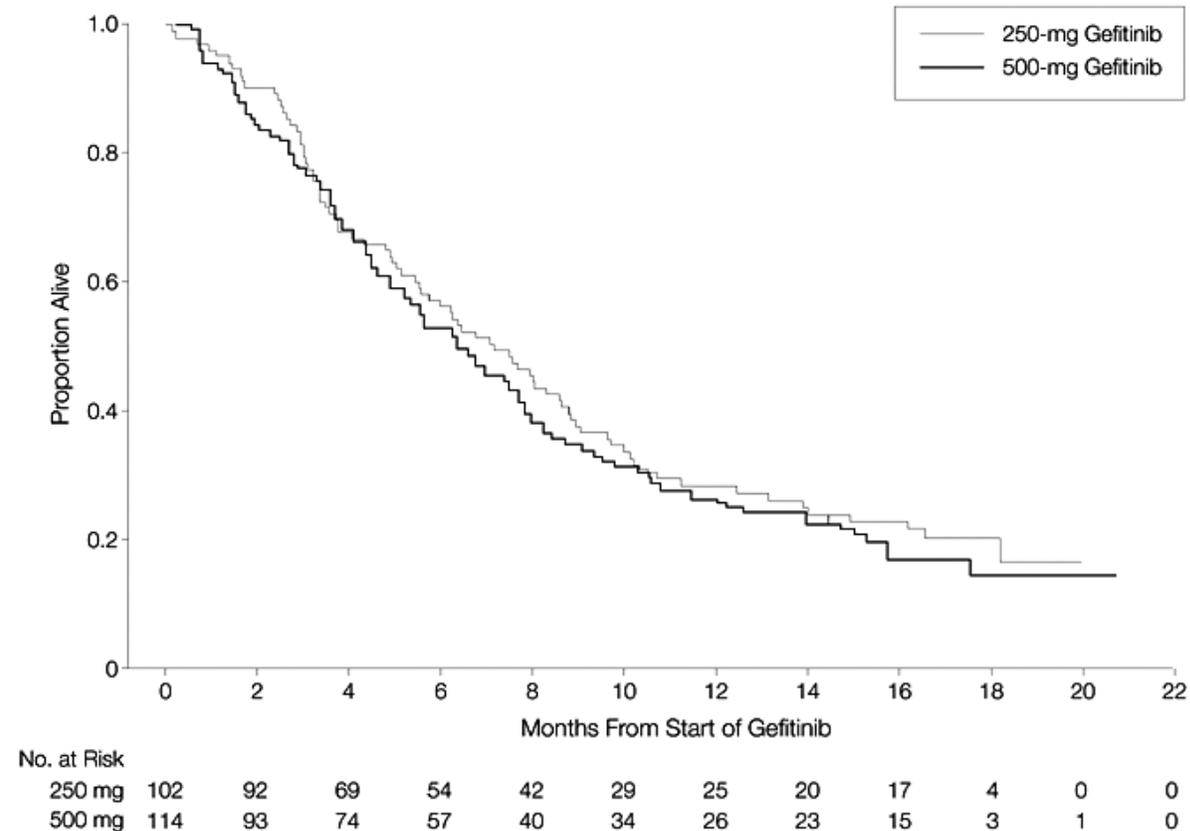
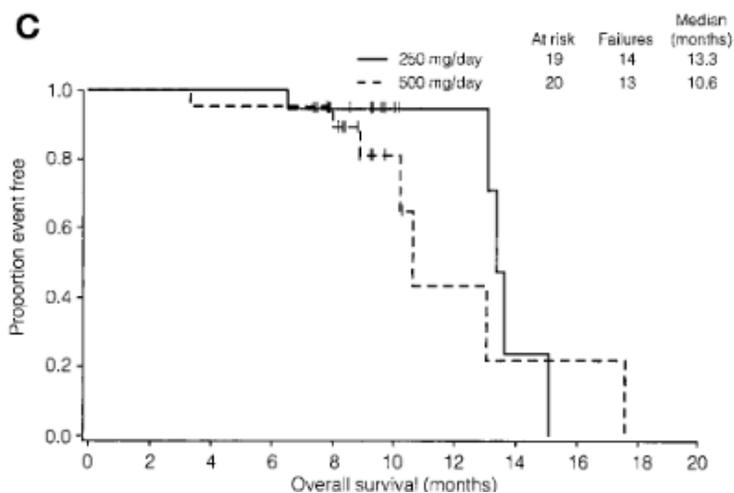
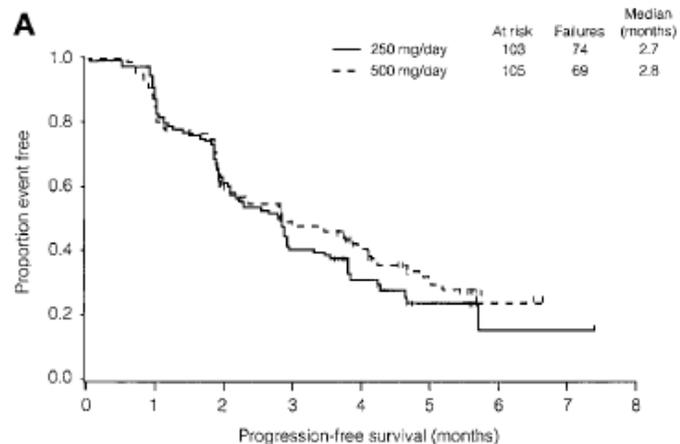
- 奏効割合：** 30-40% (初回化学療法)
10% (2次化学療法)
- 無増悪生存期間：** 4-6ヵ月 (初回化学療法)
2ヵ月 (2次化学療法)
- 全生存期間：** 8-10ヵ月

分子標的治療薬の登場: ゲフィチニブ

- EGFR阻害剤として開発. 当初は腫瘍縮小を狙わない“dormant therapy”として期待された.
- IDEAL-1試験の結果、本邦でゲフィチニブ (ZD1839) が承認を受けた.
- 奏効割合は既治療進行非小細胞肺癌では18.4%と良好であった.
- “super responder”と呼ばれる患者がいた.



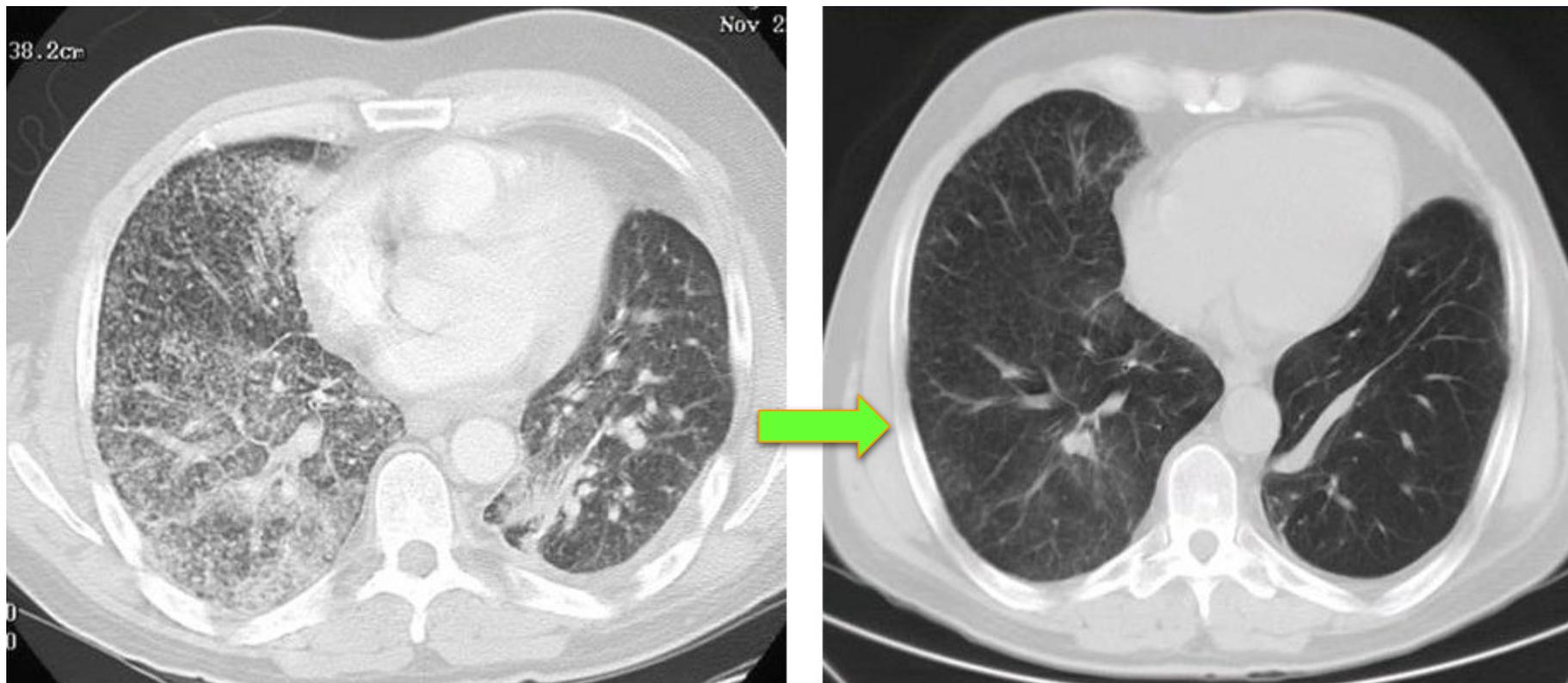
ZD1839: IDEAL-1試験、IDEAL-2試験 (Ph II)



Fukuoka et al. J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12):2237-46.

Kris et al. JAMA. 2003 Oct 22;290(16):2149-58.

ゲフィチニブによる“super responder”

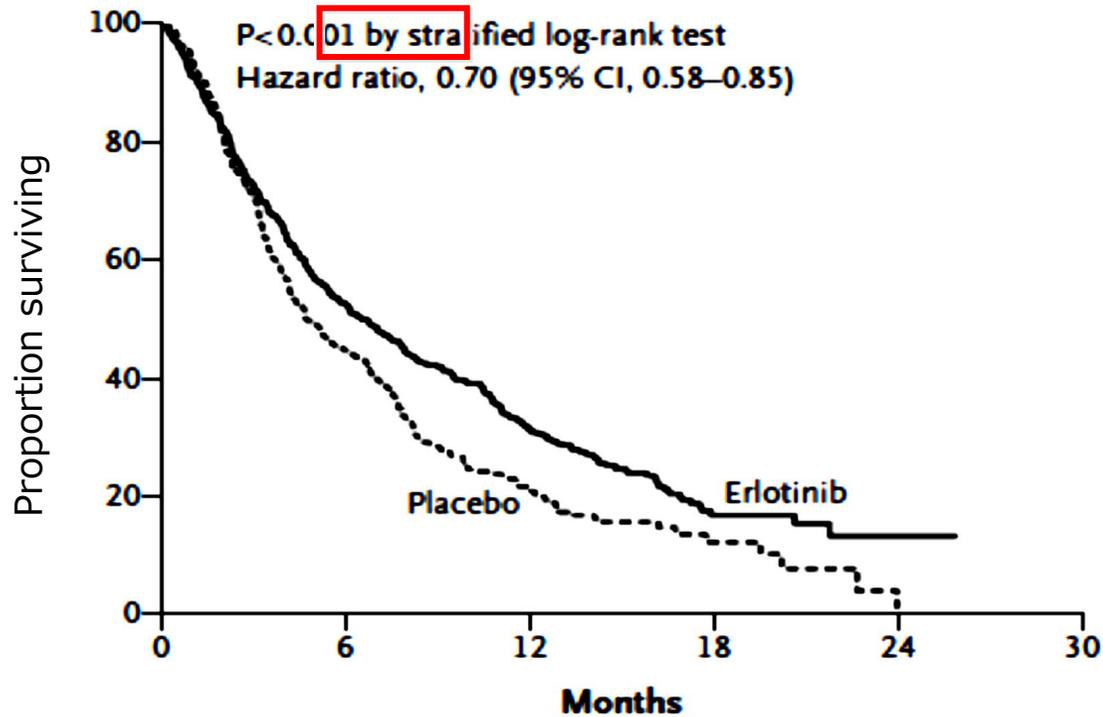


再発非小細胞肺癌に対するEGFR阻害剤 vs. プラセボの比較試験

BR.21試験

(n = 731)

エルロチニブ vs. プラセボ

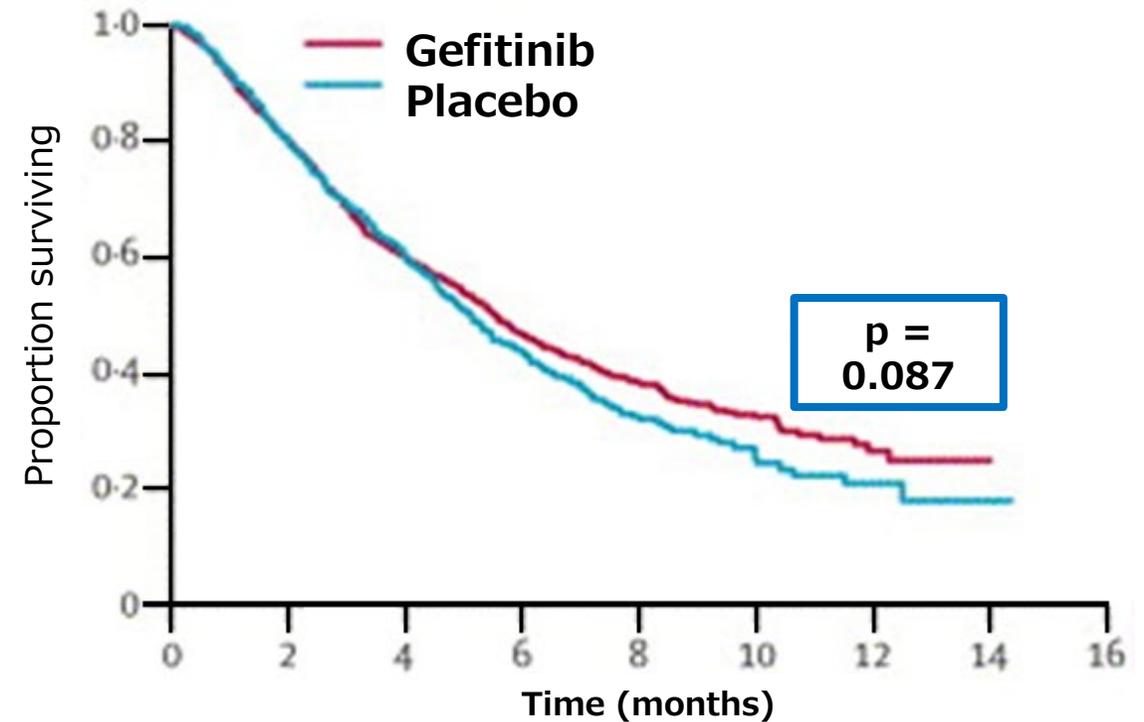


N Engl J Med 2005 353:123-32

ISEL試験

(n = 1692)

ゲフィチニブ vs. プラセボ



Lancet 2005 366: 1527-37

「イレッサ」死者124人に

厚労省まとめ 副作用、患者の2.6%

肺がん用の抗がん剤「イレッサ」（一般名・ゲフィチニブ）の副作用問題で、厚生労働省は25日、副作用とみられる死亡者の報告数が7月の販売開始から今月13日まで、に124人になったと、

専門家による検討会に示した。検討会はこれを受けて、同薬の使用を化学療法の実験が十分ある医師に限定したり、服用後4週間は患者を入院させたりする対策を決めた。副作用症例の報告数は494人で、このうち死亡は124人。間質性肺炎か急性肺障害を引き起こしたのが358人で、

このうち死亡者は114人。喀血や肝機能異常、胃腸出血などは136人で、死亡は10人だった。11月25日時点では間質性肺炎と急性肺障害に限って死亡者は81人と発表していた。

厚労省によると、これまで日本でイレッサを服用した患者は推定で約1万9千人で、副作用の発症率は2.6%。同省はほかの抗がん剤と比較して発症率は高くないとしている。

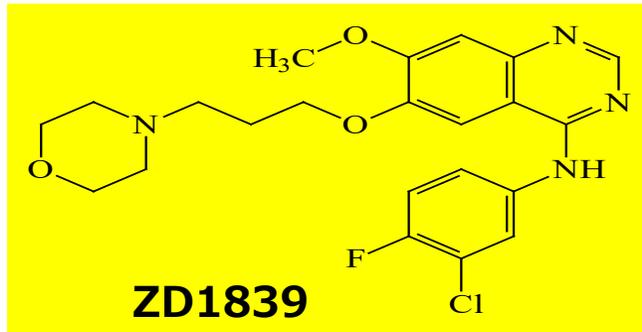
イレッサはこれまでの薬よりも有効との判断から優先審査され、世界に先駆けて申請から半年後の7月に承認された。弁護士の市民団体は「審査が適正だったか疑問」としている。

2002年12月25日
朝日新聞

分子標的治療薬

EGFR-TK阻害薬 – イレッサとタルセバの比較 –

イレッサ® (Gefitinib)



- EGFRチロシンキナーゼ阻害
- **キナゾリン誘導体**
- 分子量446.90
- IC_{50}^* : 33nM
- 主にCYP3A4で代謝
- タンパク結合率90%
- Toxicity : 発疹, 下痢
- MTD : 700mg
- **臨床でのdoseは, MTDの1/3**



タルセバ® (Erlotinib)

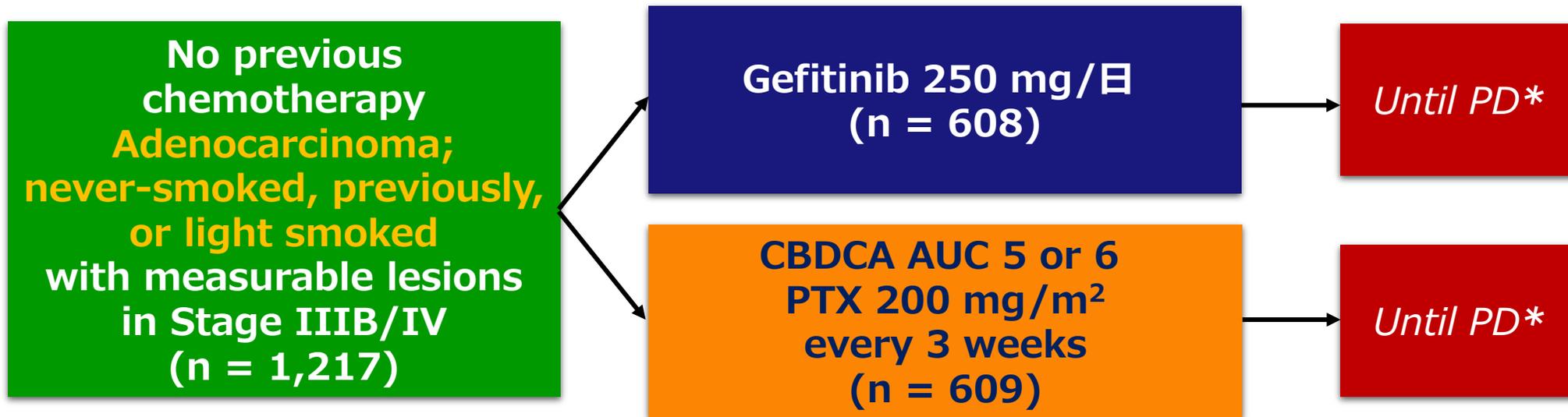


- EGFRチロシンキナーゼ阻害
- **キナゾリン誘導体**
- 分子量429.9
- IC_{50}^* : 2nM
- 主にCYP3A4で代謝
- タンパク結合率93%
- Toxicity : 発疹, 下痢
- MTD : 150mg
- **臨床でのdoseは, MTDと同量**

薬物相互反応 : 肝チトクロームP450 (主にCYP3A4, CYP1A2) で代謝

IPASS試験の試験デザイン

- 腺癌（組織型）
- 非喫煙者
- 女性
- 東アジア人

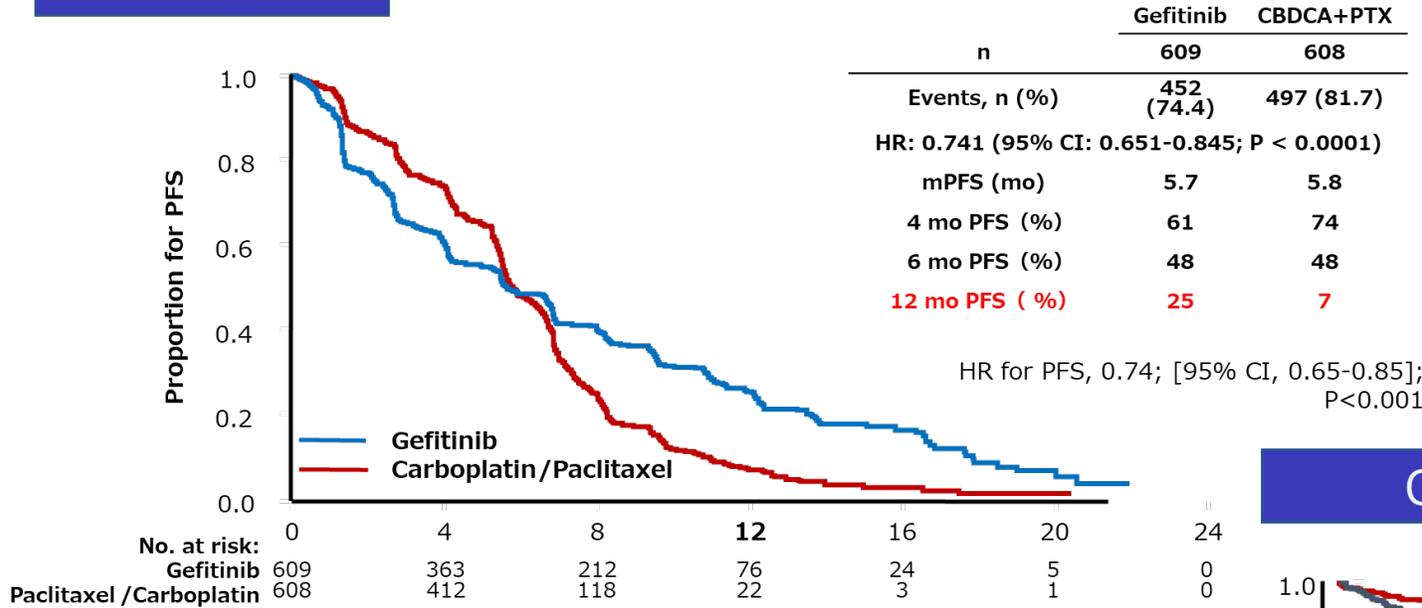


*Switch to carboplatin/paclitaxel allowed upon progression

主要評価項目: 無増悪生存期間の非劣性

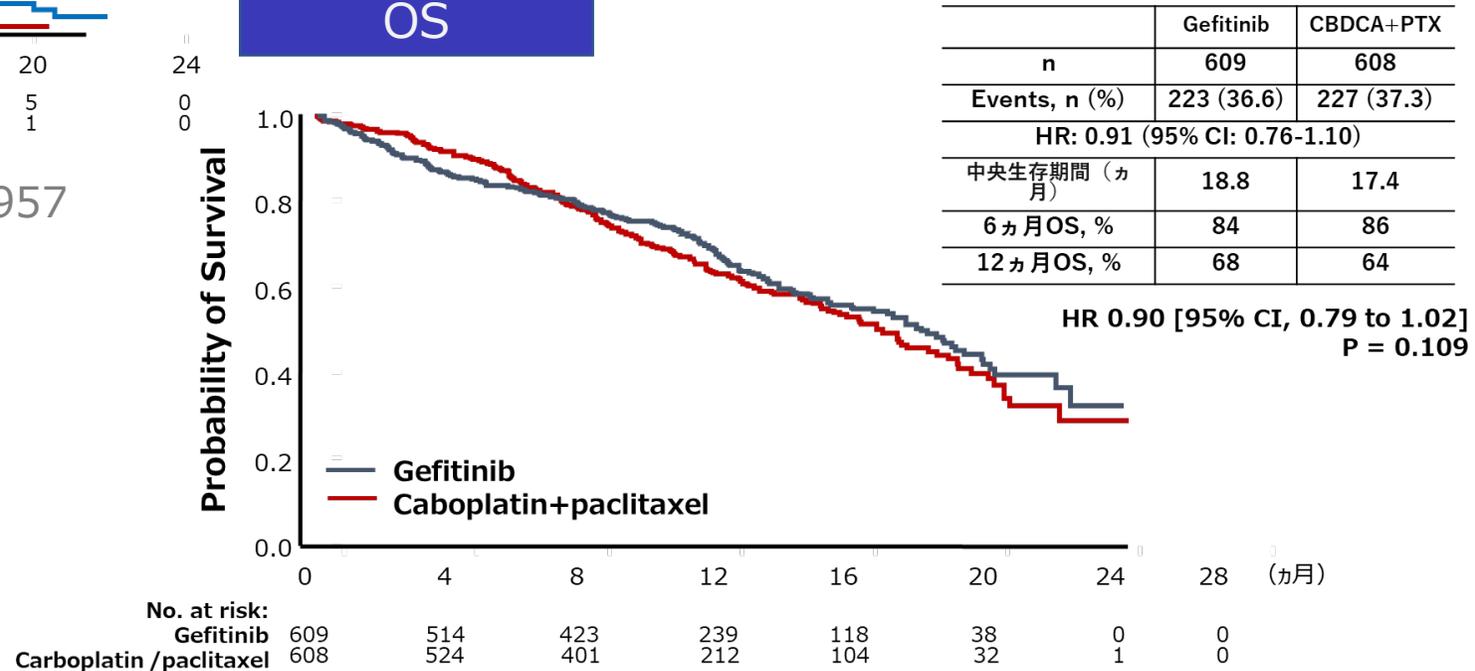
IPASS試験の結果

PFS



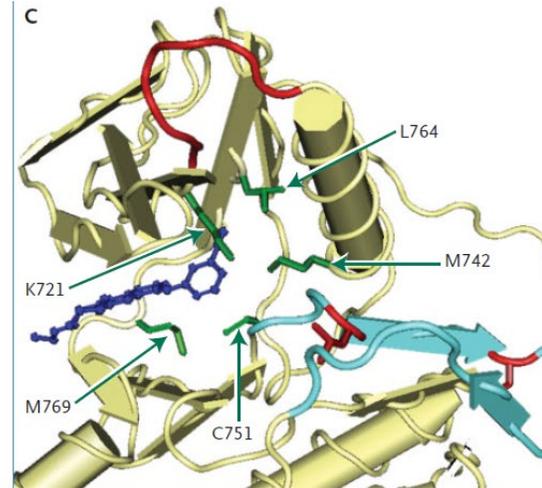
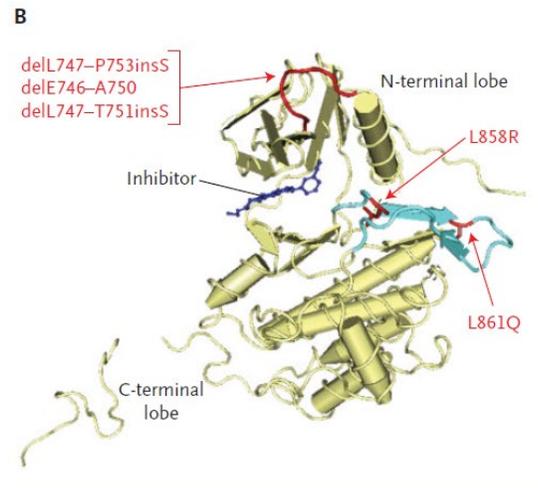
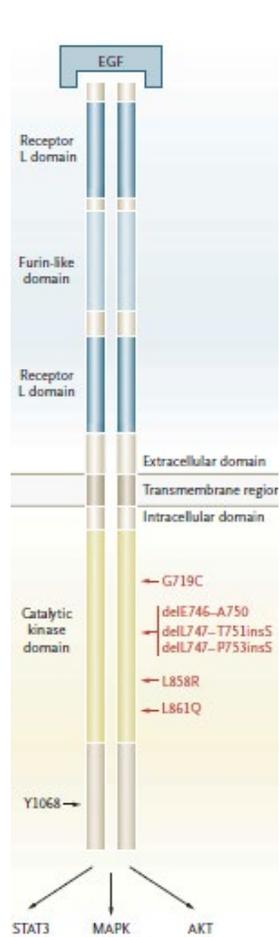
Mok TS, et al. N Engl J Med 2009;361(10):947-957

OS

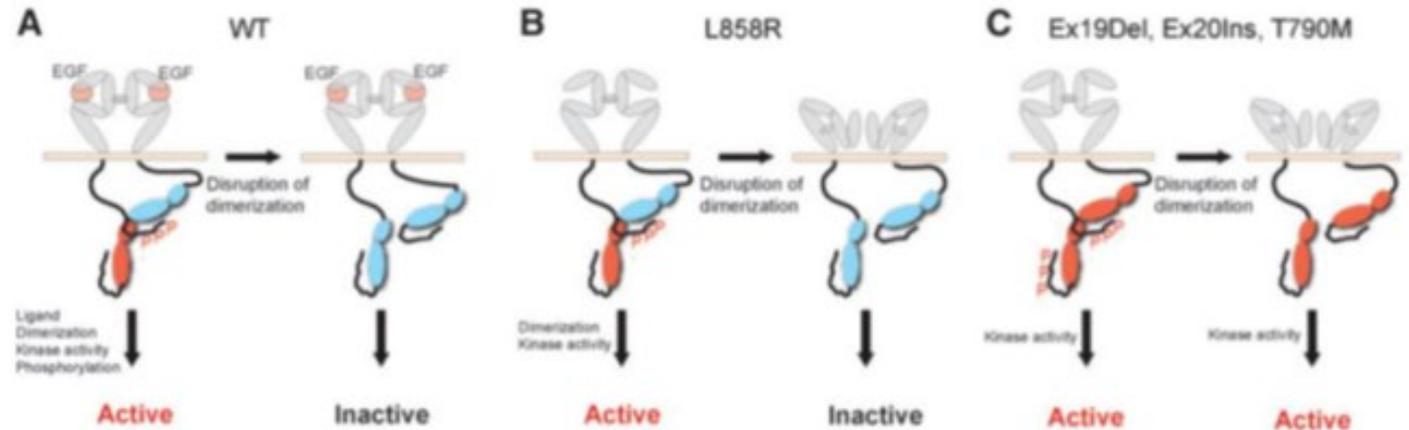


Fukuoka M, et al. J Clin Oncol 2011 Jul 20; 29(21):2866-74

EGFR遺伝子変異の発見



活性化したEGFRは
Asymmetric Dimerを形成



EGFR WT, L858Rは二量体を形成しないと活性化しない

Del19, Ex20Ins, T790Mは
単体の状態でも下流シグナルが活性化

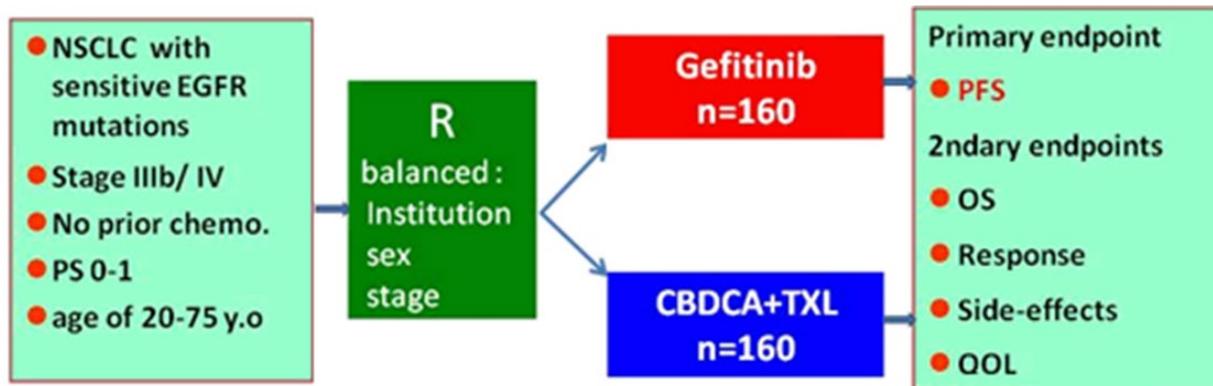
Lynch et al. N Engl J MED 2004 20;2129-39.

日本臨床腫瘍薬学会 エキスパートセミナー2022

Cho J, Chen et al. Cancer Res 2013 73:67709.

NEJ002試験

EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対する第III相試験



対象症例 (n=320)

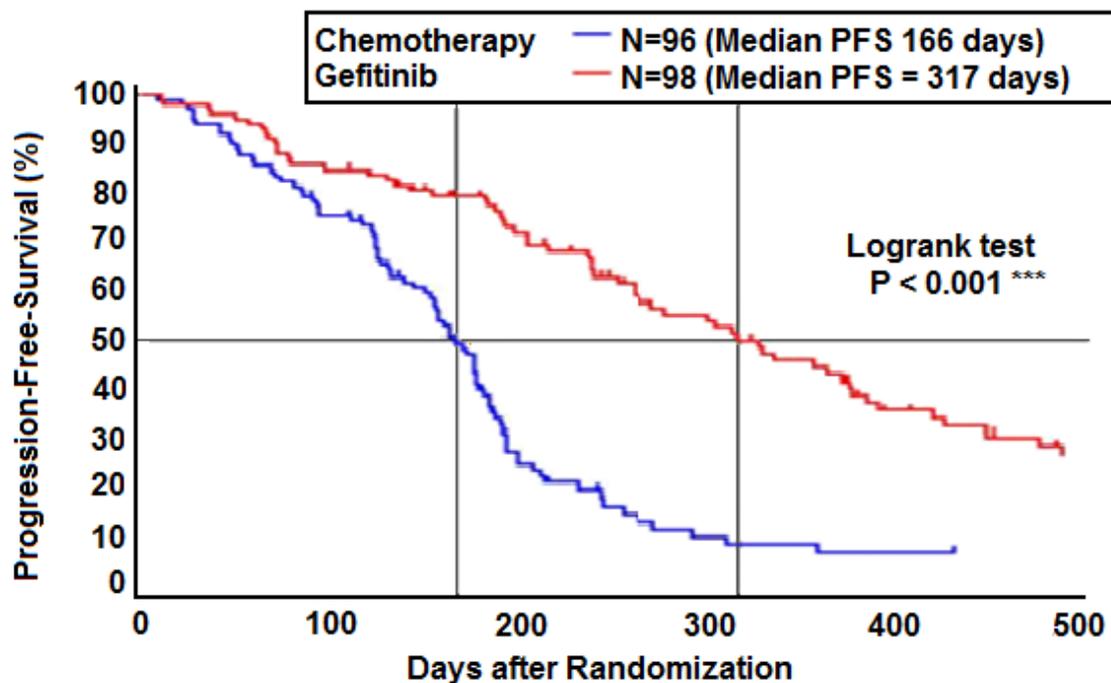
主要評価項目

無増悪生存期間 (PFS)

副次的評価項目

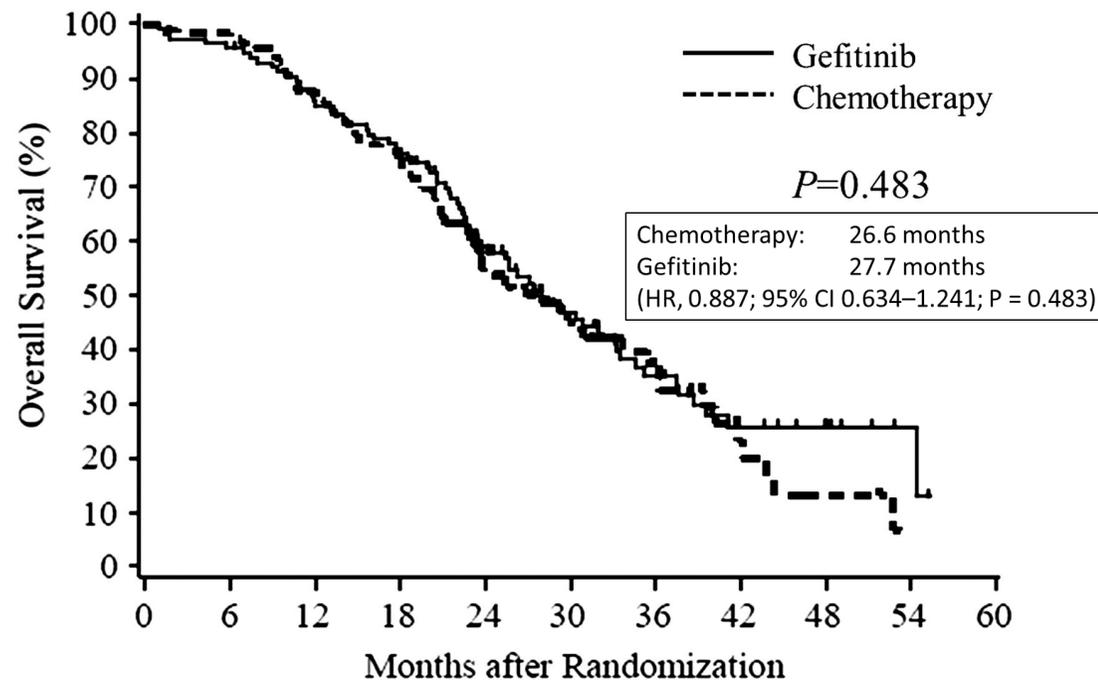
生存期間 (OS)、奏効割合

* 安全性情報については論文を参照



Maemondo et al. N Engl J Med 2010 Jun 24;362(25):2380-8.

日本臨床腫瘍薬学会 エキスパートセミナー2022



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Gefitinib	114	97	57	22	7					
Chemotherapy	114	99	48	15	3					

Inoue et al. Ann Oncol 2013 24 (1): 54-59.

EGFR遺伝子変異陽性例にはEGFR阻害薬

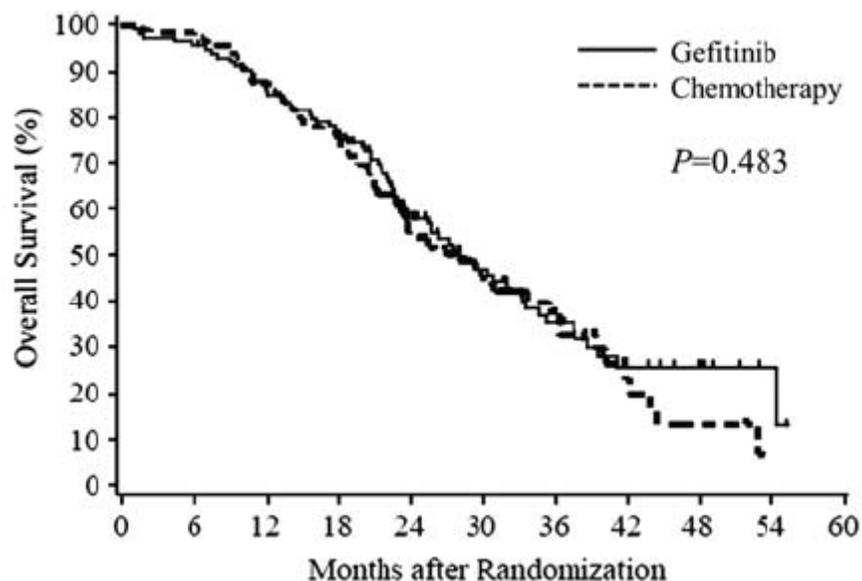
5-2. 非扁平上皮癌, EGFR遺伝子変異陽性: PS 0-1, 75歳未満

推奨

a. EGFR-TKI単剤を行うよう勧められる。(グレードA)

b. 1次治療で推奨される細胞障害性抗癌剤を行うよう勧められる。(グレードB)

日本肺癌学会 EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2014



OS (全生存期間) はクロスオーバーのため有意差なし

GL: 2014年度版からの大原則

1. 推奨グレードの変更		
変更箇所	2013	2014
非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性に対する殺細胞性抗がん剤	A	B
非扁平上皮、EGFR遺伝子変異陽性に対するEGFR阻害剤単剤	C1	A

分子標的治療薬

殺細胞性抗がん剤

殺細胞性抗がん剤

分子標的治療薬

生存期間延長効果が証明されていなくても
がんの制御期間や奏効割合が高く、
Quality of Lifeが良い治療は
その機序が科学的に確かさらしさが
高ければその薬剤を強く推奨する方針



2014年度版の変更点

1. 推奨グレードの変更

変更箇所	2014	2014
非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性、PS 0-1、75歳未満 PS 2に対する殺細胞性抗がん剤	A	B
非扁平上皮、EGFR遺伝子変異陽性、PS 0-1、75歳未満 ゲフィチニブ単剤またはエルロチニブ単剤以上に対する	C1	A

細胞障害性抗癌剤が治療の中心であった生存期間延長至上主義時代の終焉



最終的に理事会において1票差で承認された

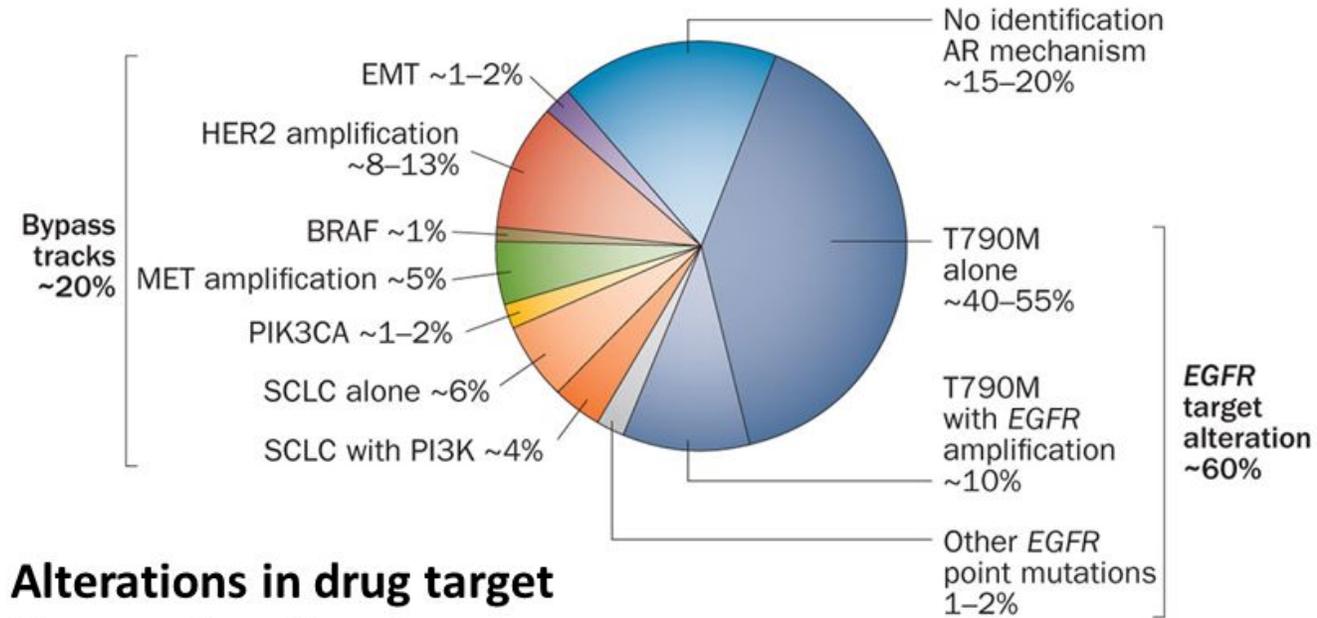
EGFR阻害薬に対する薬剤耐性

EGFR阻害薬の効果の持続

9-11ヵ月程度しか奏効しない。

“獲得耐性”が原因と考えられるようになった。

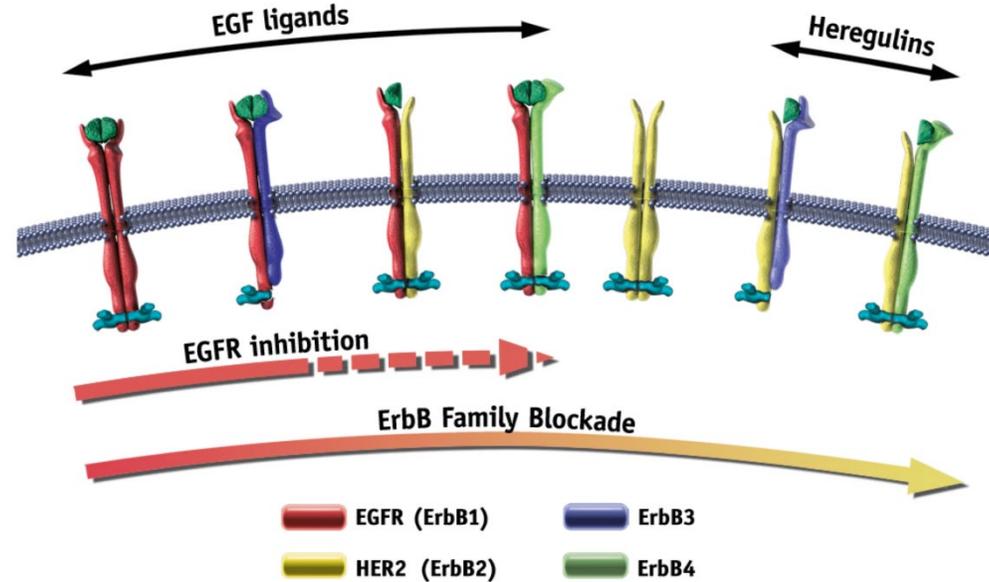
- T790M点突然変異 (50%)
治療前からみられることもある。
- *c-MET*遺伝子増幅 (20%)
EGFR阻害薬によるシグナル阻害をバイパスし、*erbB3*シグナル伝達を活性化。
- HGF (hepatocyte growth factor)
がん細胞や微小環境において*cMET*のリガンドであるHGFは産生され、耐性の原因となる。
- IGF-1R
過剰リン酸化IGF-1Rの過剰リン酸化



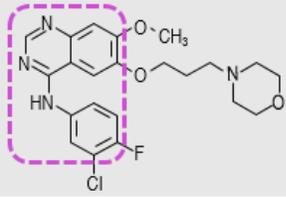
- Alterations in drug target
- Bypass signaling
- Phenotypic changes
- Downstream signaling

第2世代のEGFR-TKI: LUX-Lung試験

Afatinib (BIBW2992): an irreversible ErbB Family Blocker

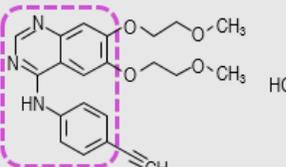


イレッサ



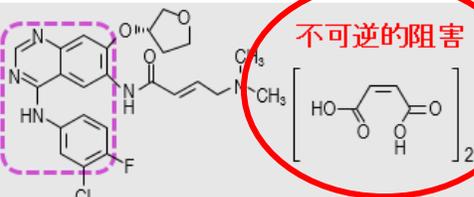
可逆的阻害

エルロチニブ
塩酸塩



可逆的阻害

アフアチニブ
マレイン酸塩



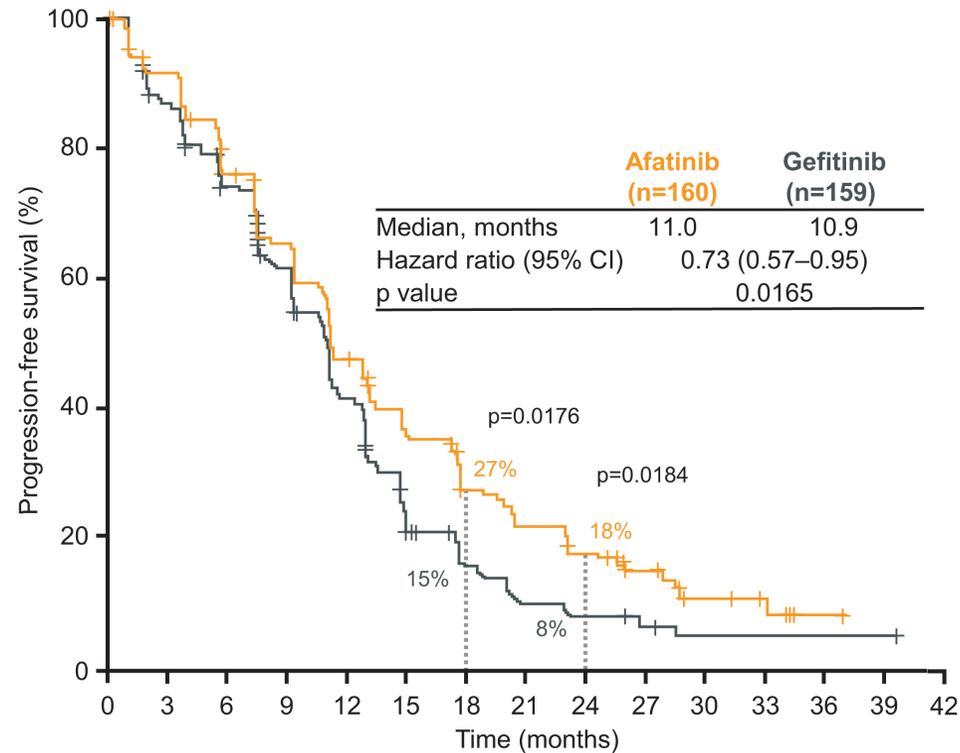
不可逆的阻害

アフアチニブは第2世代の“irreversible pan-ErbB Family Blocker”阻害薬として開発された。

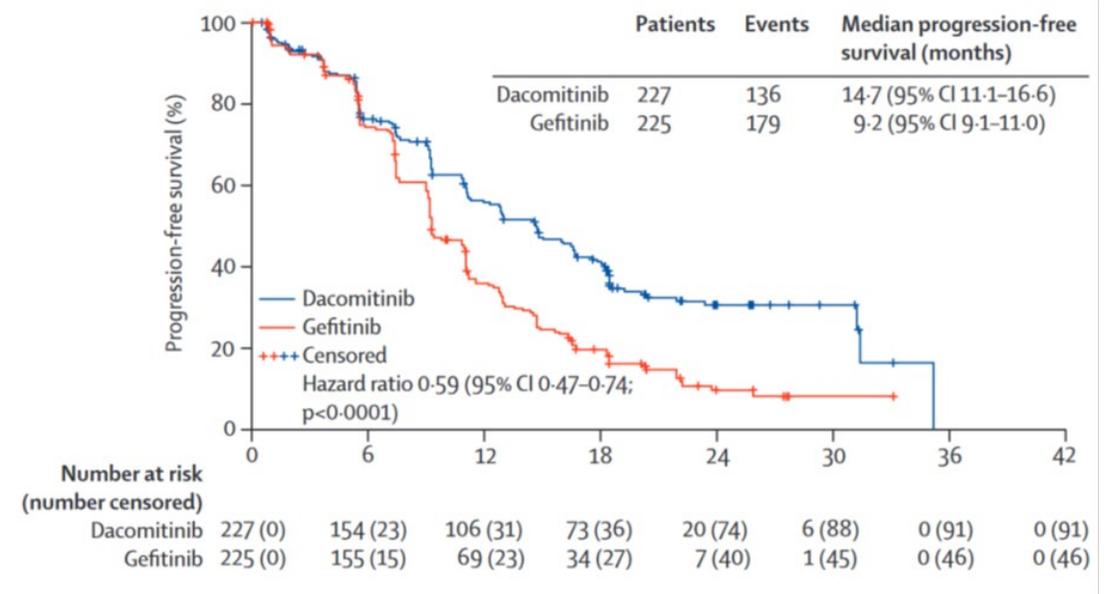
- ❑ ErbB受容体ファミリーのヘテロ二量体形成を阻害することが期待された。
- ❑ *in vitro*ではEGFR耐性T790M変異に対する効果が期待された。

第2世代EGFR-TKIの効果

LUX-LUNG7 (アファチニブ)



ARCHER1050 (dacomitinib)



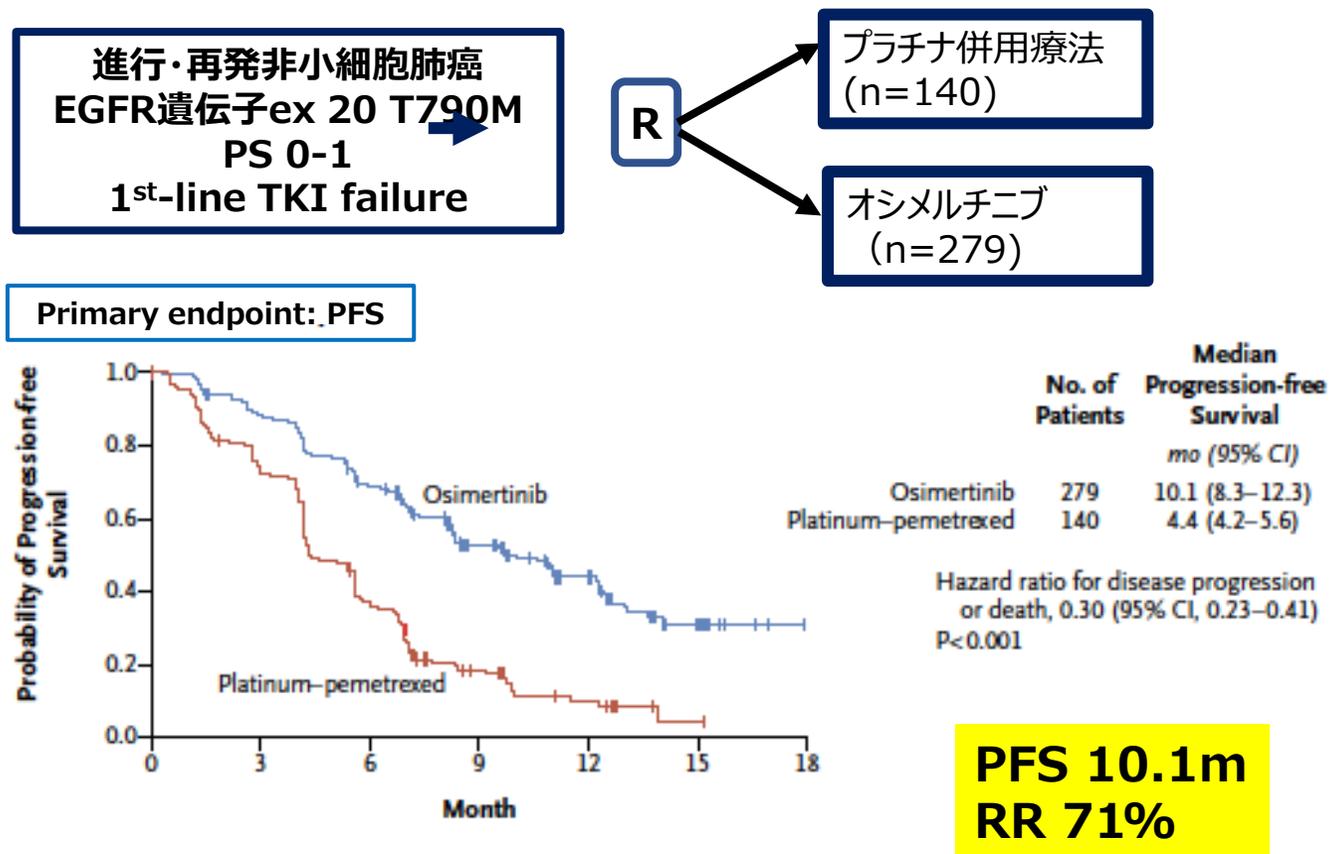
Park et al. Lancet Oncol 2016 May;17(5):577-89.

日本臨床腫瘍薬学会 エキスパートセミナー2022

We YL, et al. Lancet Oncol. 2017. 18:1454-1466.

T790M+ NSCLCに対するAZD9291とCO-1986

AURA3試験 (オシメルチニブ)



オシメルチニブはEGFR阻害薬既治療T790M陽性肺癌の標準治療

Mok TS et al. N Engl J Med. 2017 376:629-640.

日本臨床腫瘍薬学会 エキスパートセミナー2022

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer

L.V. Sequist, J.-C. Soria, J.W. Goldman, H.A. Wakelee, S.M. Gadgeel, A. Varga, V. Papadimitrakopoulou, B.J. Solomon, G.R. Oxnard, R. Dziadziuszko, D.L. Aisner, R.C. Doebele, C. Galasso, E.B. Garon, R.S. Heist, J. Logan, J.W. Neal, M.A. Mendenhall, S. Nichols, Z. Piotrowska, A.J. Wozniak, M. Raponi, C.A. Karlovich, S. Jaw-Tsai, J. Isaacson, D. Despaigne, S.L. Matheny, L. Rolfe, A.R. Allen, and D.R. Camidge

ABSTRACT

- Rociletinib
- Olmutinib HM61713; BI-1482694
- EGF816 (nazartinib)
- ASP8273

Sequist LV, et al. N Engl J Med. 2015;372(18):1700-9.

FLAURA試験 (NCT02296125)

対象患者

- 年齢18歳以上（日本人は20歳）
- EGFR-TKIによる治療中または治療後に進行が認められた局所進行または転移性非小細胞肺癌
- EGFR遺伝子変異陽性
(exon 19 or exon 21 [層別化因子])
- PS 0-1

- * 530名組み入れ
- * 2014年～2018年 (2017/5/22 cut off)

United States, Australia, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, China, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, Korea, Republic of, Malaysia, Philippines, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Saudi Arabia, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, United Kingdom, Vietnam

オシメルチニブ 80mg
1日1回投与
3週ごと 1サイクル

randomization
1 : 1

エルロチニブ 150mg/日
もしくは
ゲフィチニブ 250mg/日

増悪後にオシメルチニブへ
cross over許容

● 主要評価項目

- 無増悪生存期間 (PFS)
- ただし、beyond PDを許容

● 副次評価項目

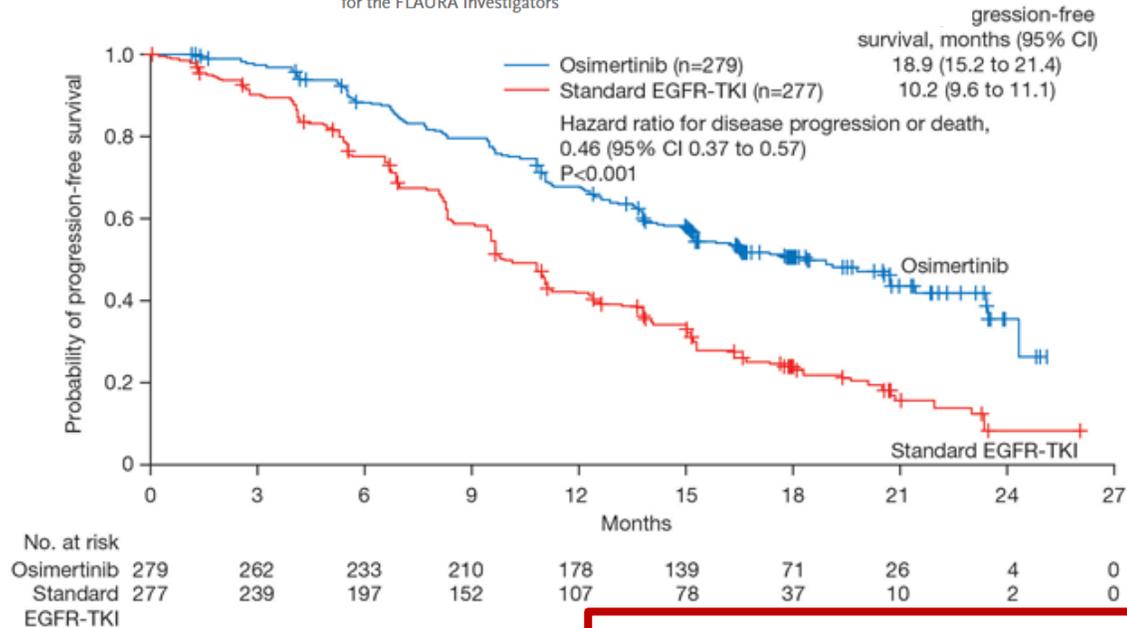
- T790M検出割合
- exon 19 or exon 21でのPFS
- 奏効割合
- 奏効期間
- 病勢制御割合
- 全生存期間 (OS)
- PK
- QoL
- 安全性

FLAURA試験 (NCT02296125): PFS, OS

ORIGINAL ARTICLE

Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Jean-Charles Soria, M.D., Ph.D., Yuichiro Ohe, M.D., Ph.D., Johan Vansteenkiste, M.D., Ph.D., Thanyanan Reungwetwattana, M.D., Busyamas Chewaskulyong, M.D., Ki Hyeong Lee, M.D., Ph.D., Arunee Dechaphunkul, M.D., Fumio Imamura, M.D., Ph.D., Naoyuki Nogami, M.D., Takayasu Kurata, M.D., Ph.D., Isamu Okamoto, M.D., Ph.D., Caicun Zhou, M.D., Ph.D., et al., for the FLAURA Investigators*



The New England Journal of Medicine ©2017

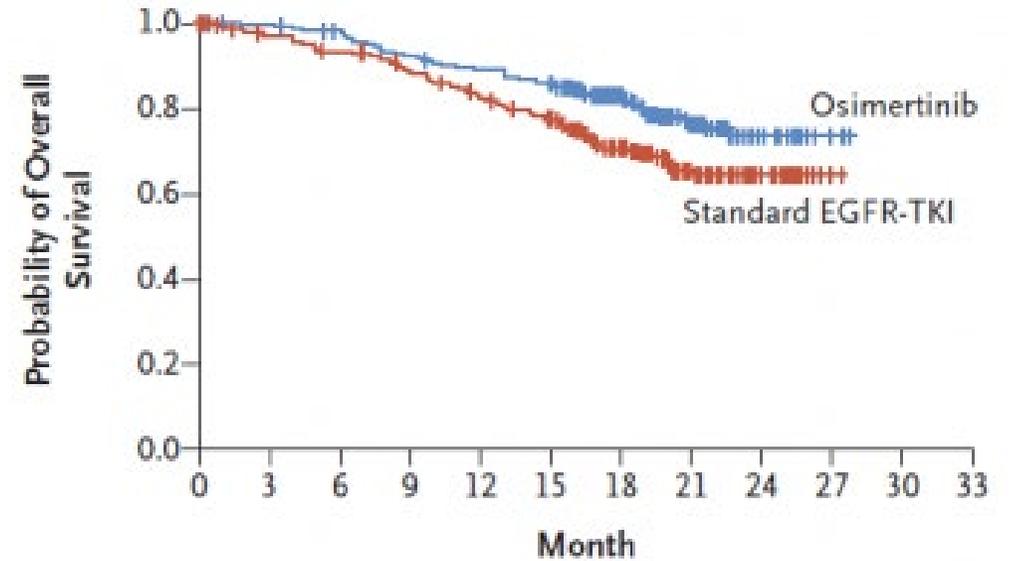
PFS: HR 0.46 [95%CI 0.37-0.57]
 [immature data]
 OS: HR 0.63 (95%CI 0.45-0.88)

median follow-up time
 TAG 15.0 mos (0-25.1)/SOC 9.7 mos (0-26.1)

D Overall Survival

	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo
Osimertinib	279	NC (NC-NC)
Standard EGFR-TKI	277	NC (NC-NC)

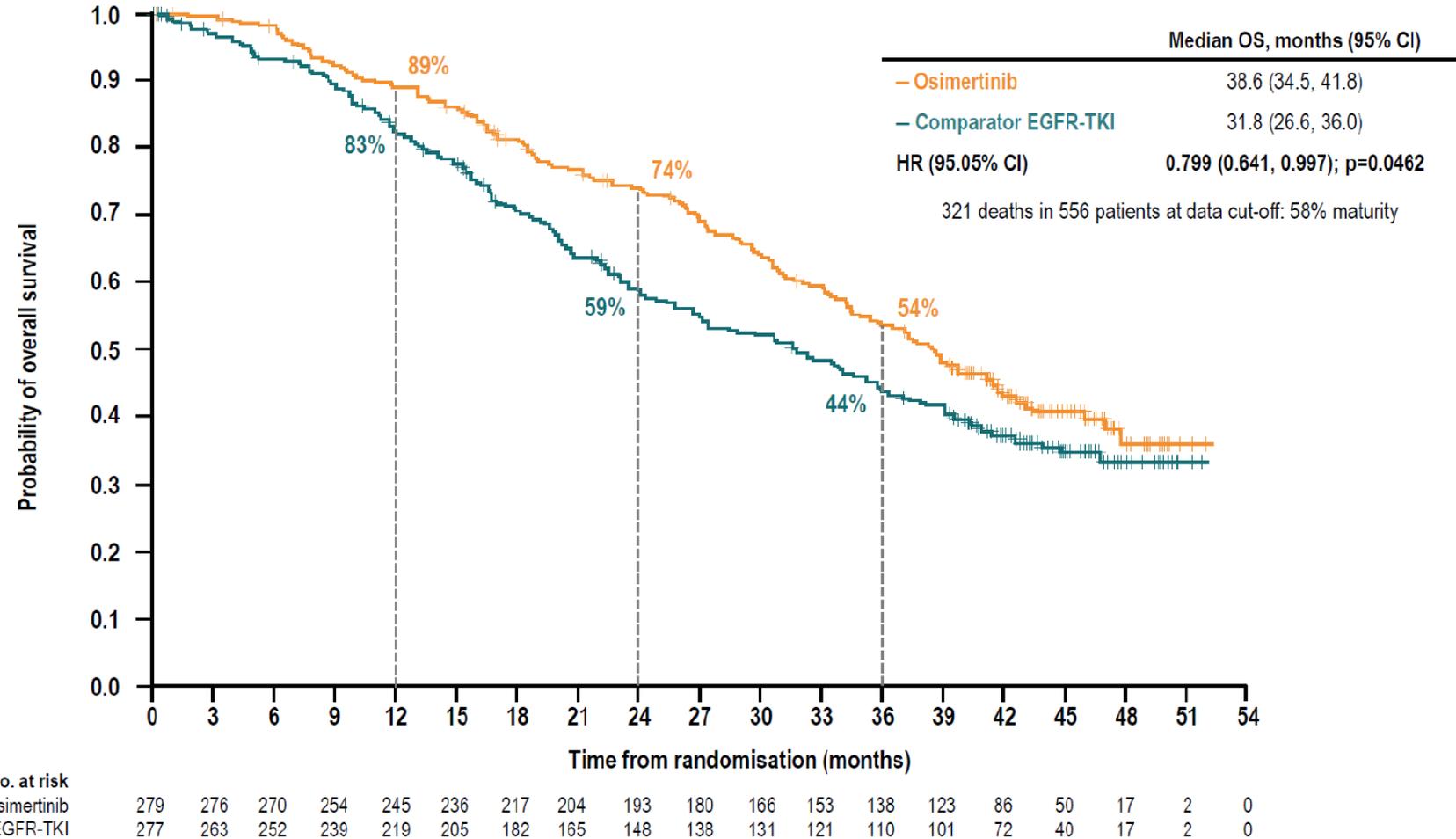
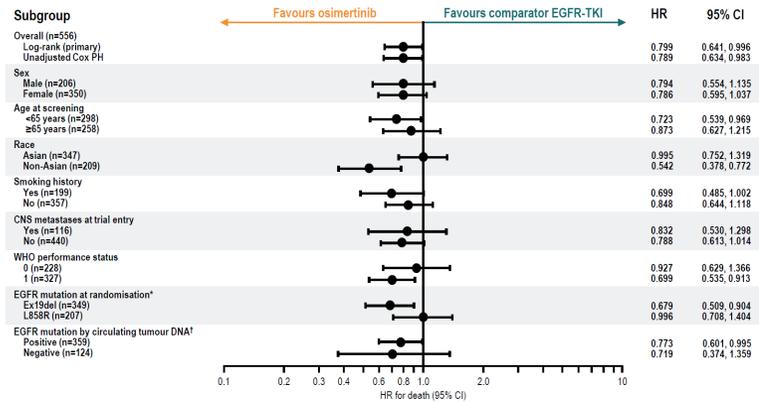
Hazard ratio for death, 0.63 (95% CI, 0.45–0.88)
 P=0.007



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Osimertinib	279	276	269	253	243	232	154	87	29	4	0	0
Standard EGFR-TKI	277	263	252	237	218	200	126	64	24	1	0	0

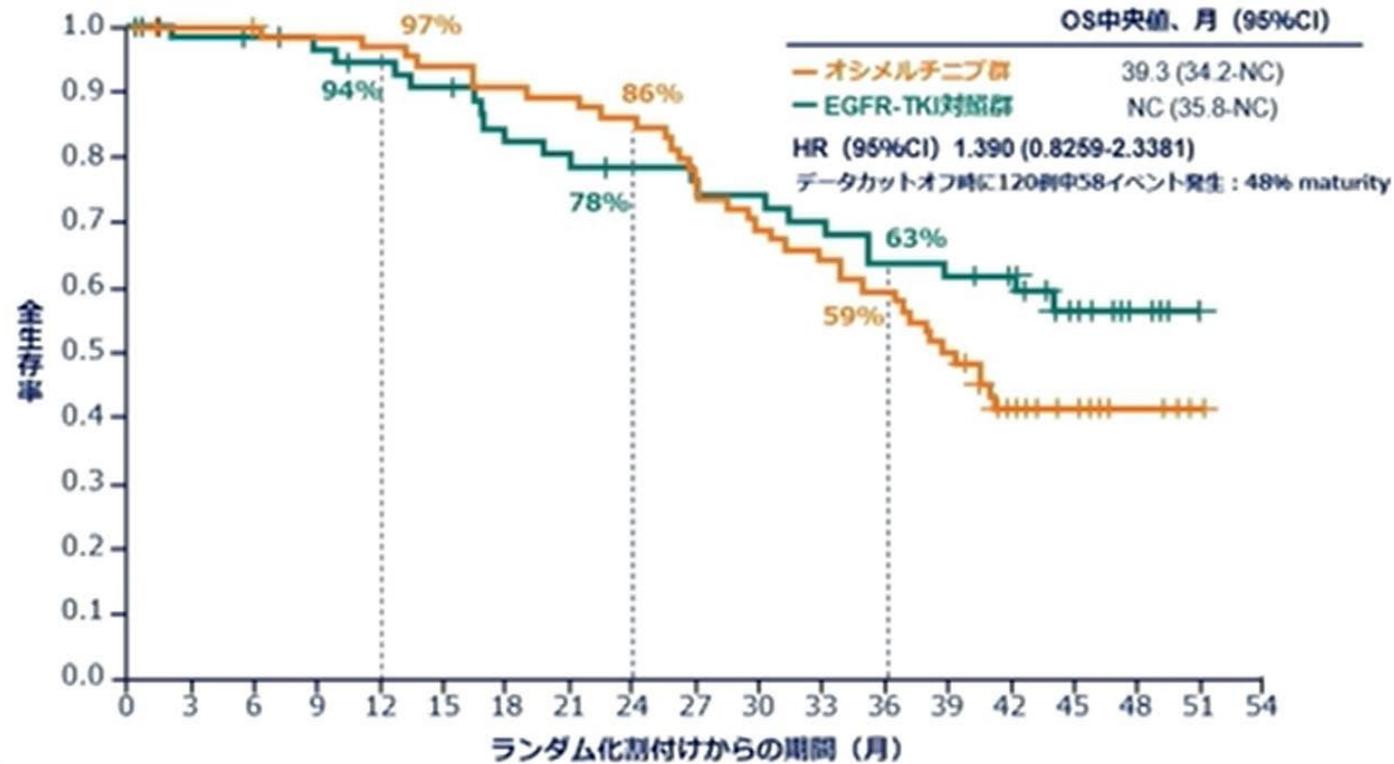
FINAL ANALYSIS: OVERALL SURVIVAL

OVERALL SURVIVAL ACROSS SUBGROUPS



FLAURA試験: OS (Japanese cohort)

FLAURA Final OS (Japanese)



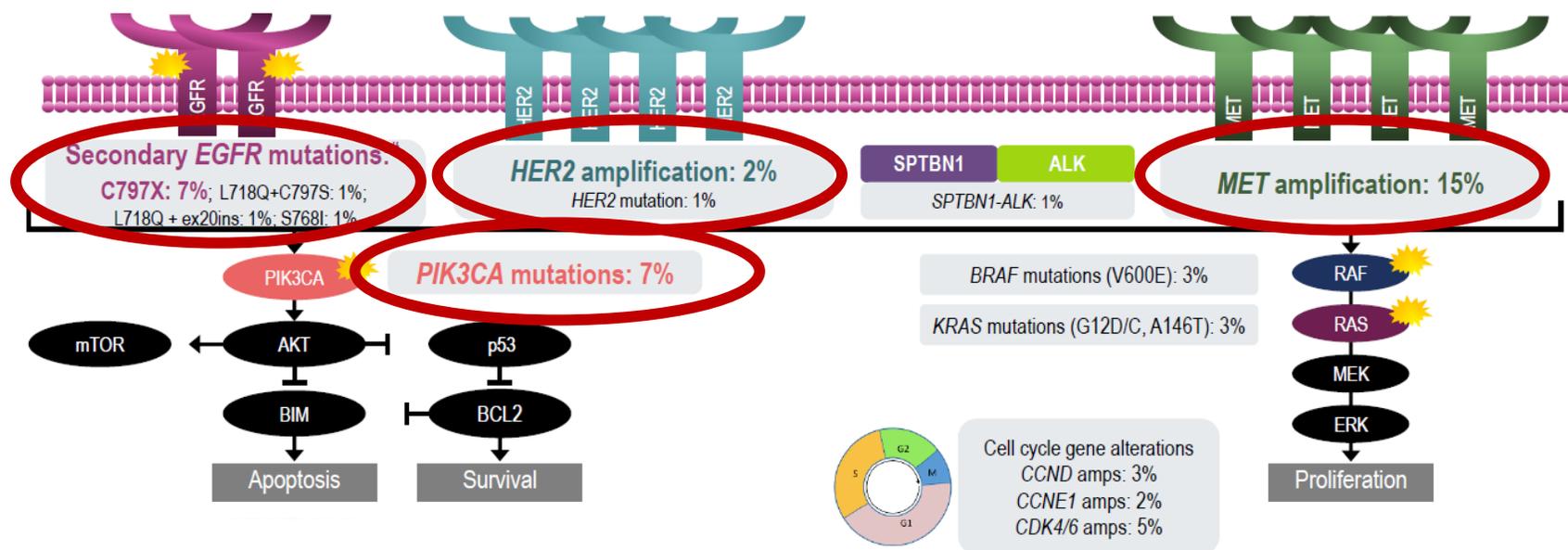
at risk数

オシメルチニブ群	65	64	63	62	61	59	57	56	54	49	44	41	37	32	21	14	5	2	0
EGFR-TKI対照群	55	52	51	49	47	45	40	39	37	36	35	33	30	30	28	17	7	1	0

データカットオフ 2019年6月25日
縦線は打ち切りデータを示す。

EGFR遺伝子変異陽性肺癌における 第3世代EGFR阻害剤に対する獲得耐性機序 from FLAURA

- No evidence of acquired EGFR T790M
- The most common resistance mechanisms were *MET* amplification and EGFR C797S mutation
 - Other mechanisms included *HER2* amplification, *PIK3CA* and *RAS* mutations

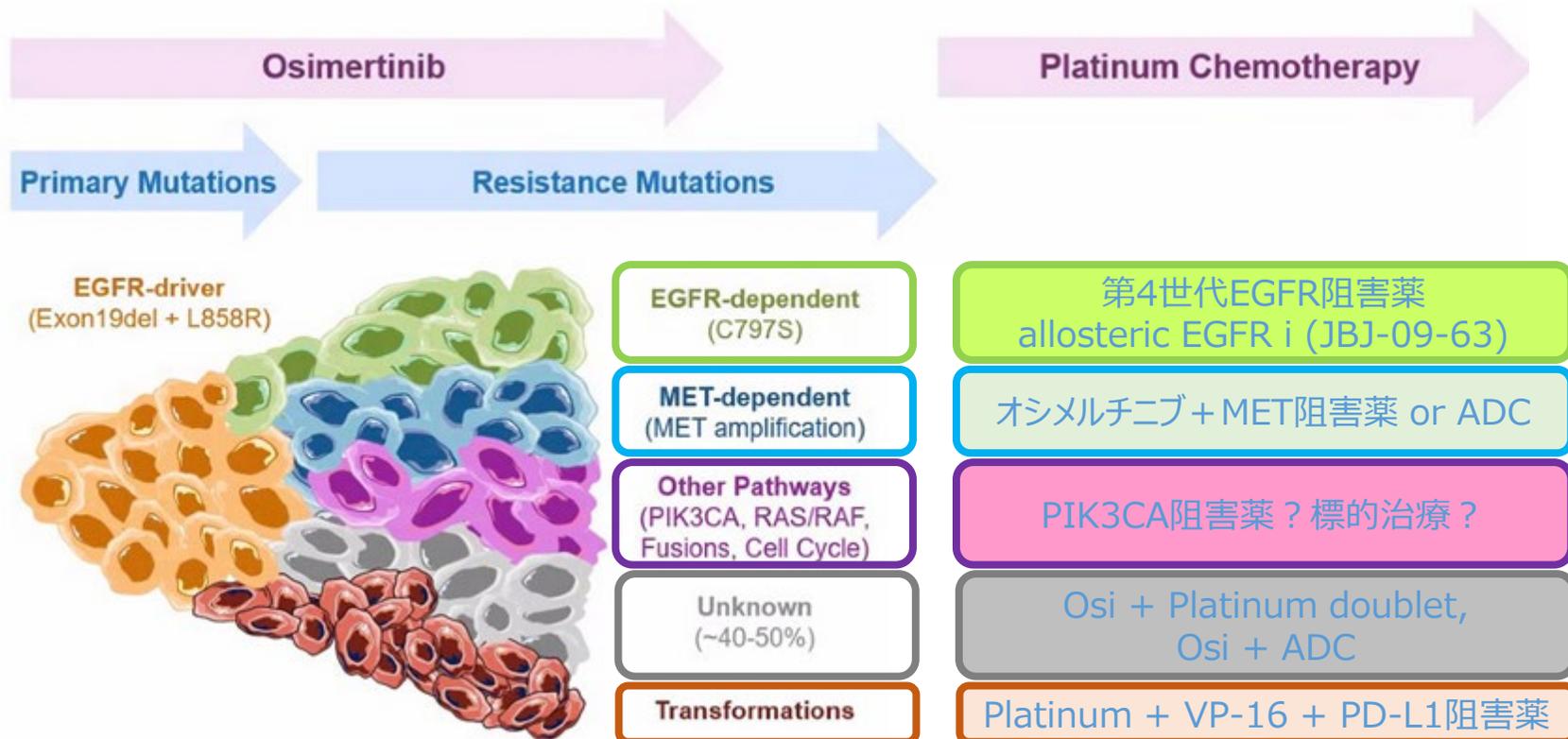


第3世代EGFR阻害薬は耐性後の生物学的特性が異なる。

EGFR遺伝子変異陽性肺癌における 第3世代EGFR阻害剤に対する獲得耐性機序 from FLAURA

第3世代EGFR阻害薬は耐性後の生物学的特性が異なる。
EGFR阻害薬リチャレンジも効果がない？
さらに言うと…

1、2世代で構築されたエビデンスが外挿できない？ eg. Jackman criteria



J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):357-60.

ASCO 2022

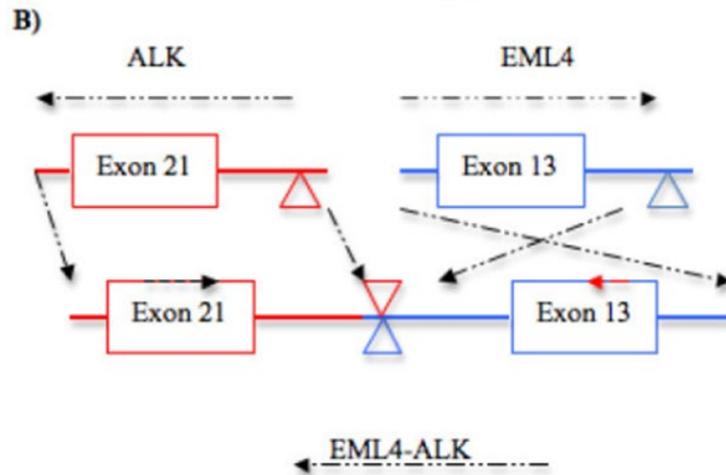
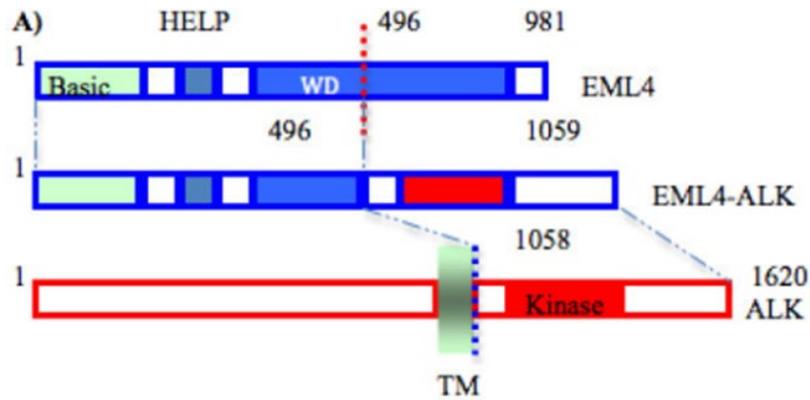
Abstract#9017:
HER3-DXd (patritumab deruxtecan)

Abstract#9013:
TelisoV+Osi

Abstract #9006:
Amivantamab+Lazartionib

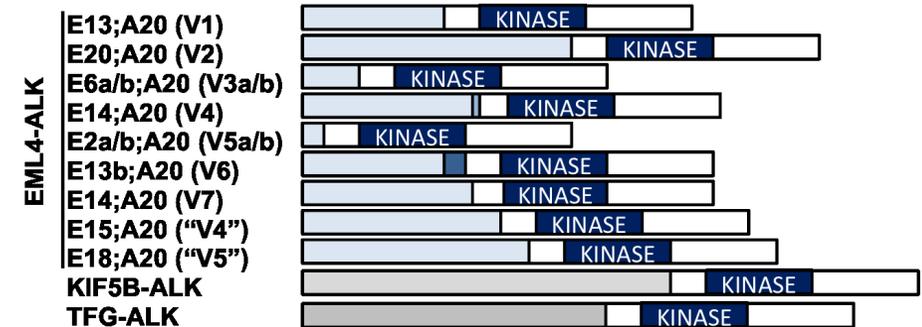
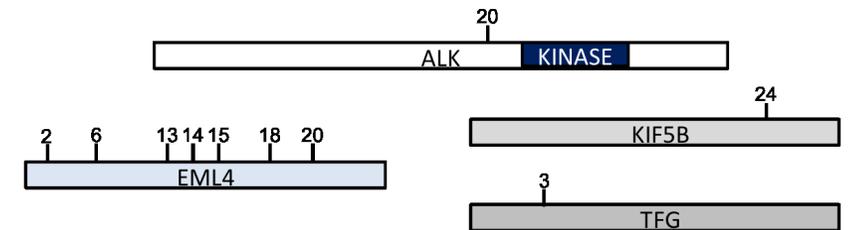
Abstract#9097:
Osi+Platinum+pem

ALK融合遺伝子陽性NSCLC



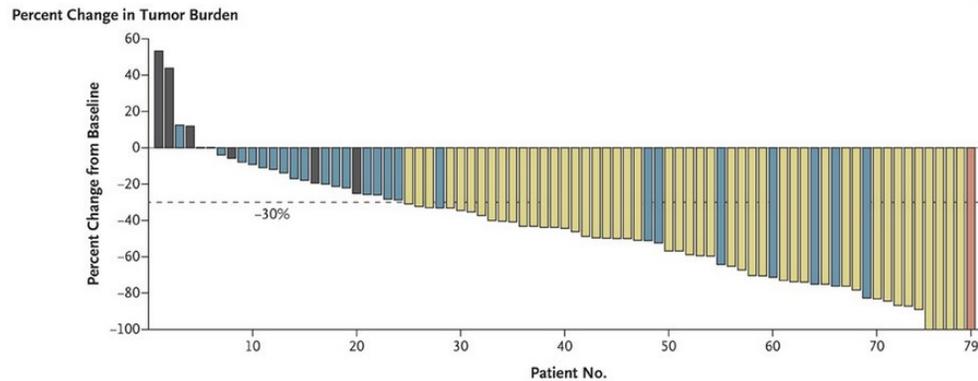
Soda et al. Nature. 2007;448:561-6.

- Chromosome 2pのinversion
- Younger patients (median: 52 yrs-old))
- Never or light smoker
- Adenocarcinoma or Adenosquamous
- **4% in NSCLC (rare subtype!)**
- 11 variants are identified



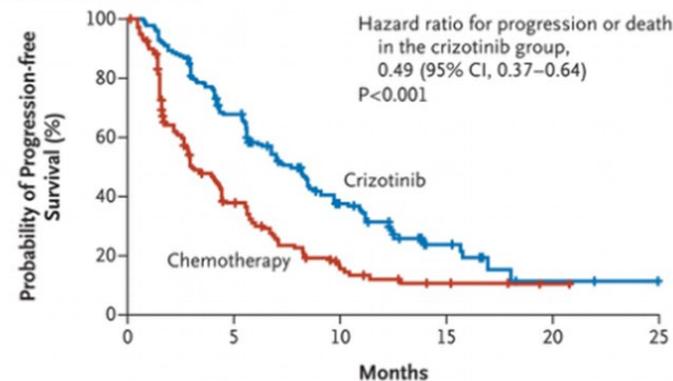
Shaw A, et al. J Clin Oncol. 2009;27:1-8.

ALK阻害剤クリゾチニブとPROFILEシリーズ



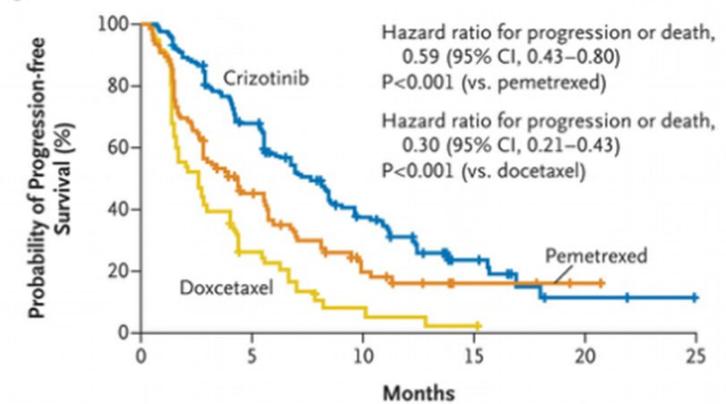
■ Disease progression ■ Stable disease ■ Partial response ■ Complete response

A Progression-free Survival



No. at Risk	0	5	10	15	20	25
Crizotinib	173	93	38	11	2	0
Chemotherapy	174	49	15	4	1	0

B Progression-free Survival with Crizotinib vs. Pemetrexed or Docetaxel



No. at Risk	0	5	10	15	20	25
Crizotinib	172	93	38	11	2	0
Pemetrexed	99	36	2	3	1	0
Docetaxel	72	13	3	1	0	0

- PF-02341066 (**Crizotinib**) :
経口薬選択的ATP競合性ALK+MET/HGF受容体のTKI
- 第II相試験の結果 (n=50)
 - **ORR: 64 %, DCR 90 %**
 - mPFS : 未到達, 中央治療期間 : > 25.5週
 - 有害事象 : 吐き気 55 %、嘔吐 39 %

- PFS: HR 0.49 [95%CI 0.37-0.46] P<0.001
 - Crizotinib 7.7 mos
 - Chemotherapy 3.0 mos
(**Docetaxel** or **Pemetrexed**)

Bang et al. N Eng J Med. 2011;28:363:1693-703.

日本臨床腫瘍薬学会 エキスパートセミナー2022

Shaw AT et al. N Engl J Med. 2013;368:2385-94.

第2世代ALK阻害薬の登場：アレクチニブ

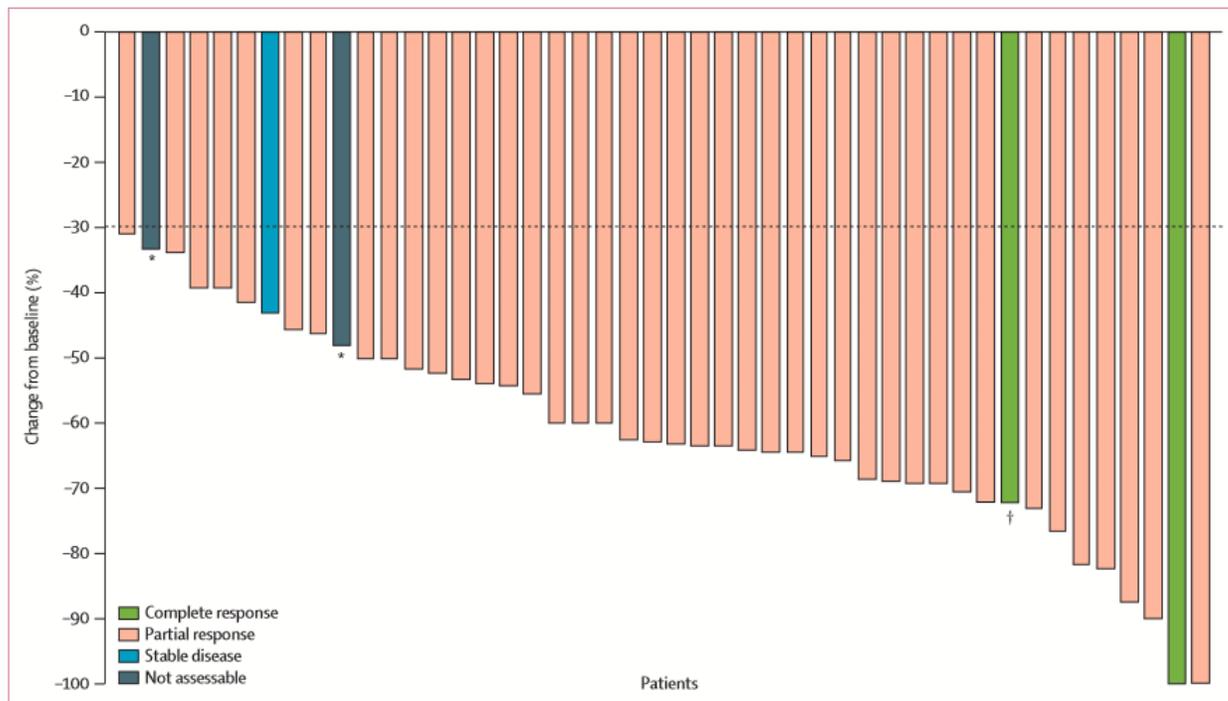


Figure 2: Waterfall plot of best percentage change in target lesions from baseline based on independent review committee assessment (46 patients in phase 2)

奏効割合：93.5%

治療期間中央値：10.3カ月

* クリゾチニブ既治療例に対しても、
奏効割合は48%を示した

	All grades	Grade 3
Dysgeusia	14 (30%)	0
Increased AST	13 (28%)	0
Increased blood bilirubin	13 (28%)	1 (2%)
Increased blood creatinine	12 (26%)	0
Rash	12 (26%)	1 (2%)
Constipation	11 (24%)	0
Increased ALT	10 (22%)	1 (2%)
Decreased neutrophil count	8 (17%)	2 (4%)
Increased blood CPK	7 (15%)	2 (4%)
Stomatitis	7 (15%)	0
Increased blood ALP	6 (13%)	0
Myalgia	6 (13%)	0
Nausea	6 (13%)	0

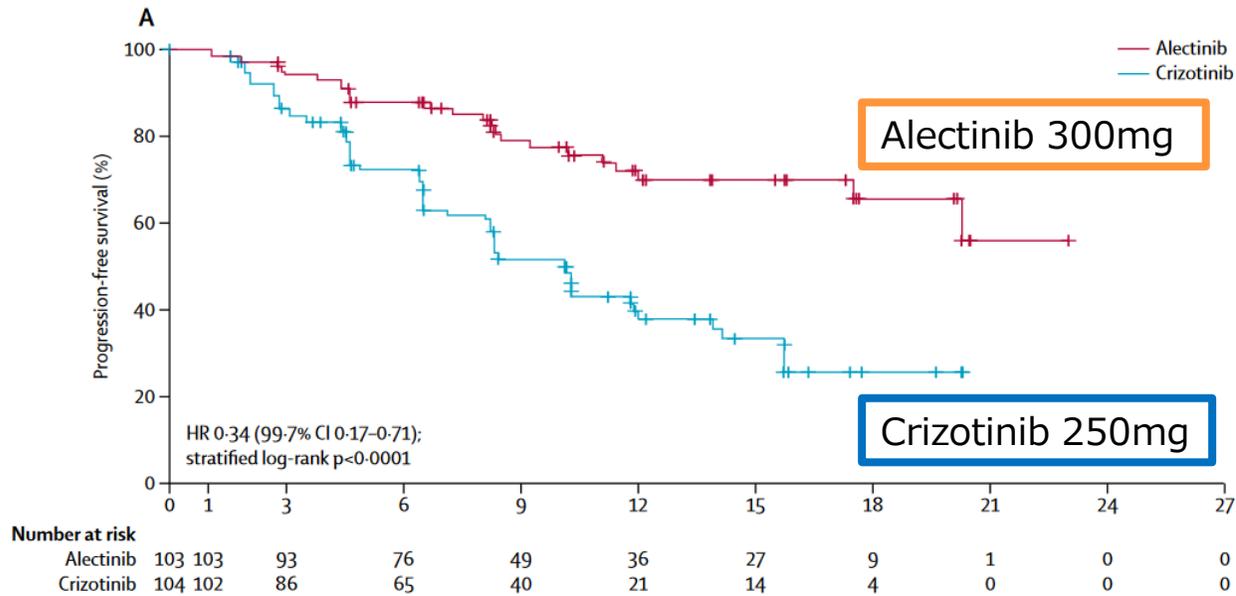
AST=aspartate aminotransferase. ALT=alanine aminotransferase. CPK=creatinine phosphokinase. ALP=alkaline phosphatase.

Table 4: Treatment-related adverse events reported in 10% or more of patients enrolled in phase 2 (n=46)

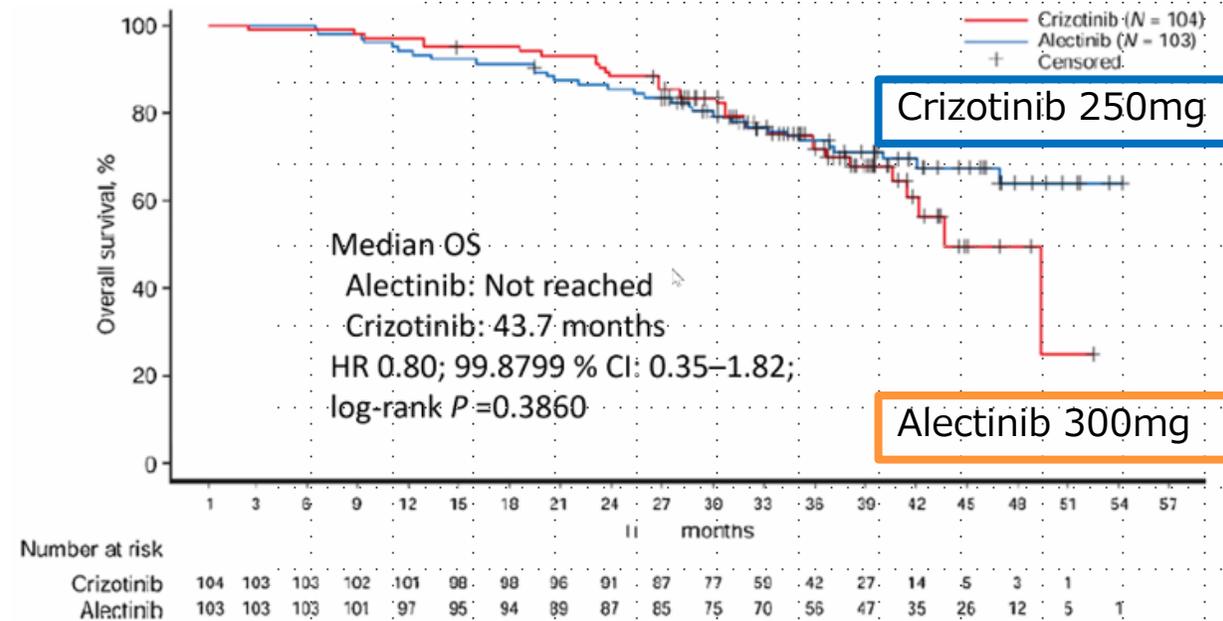
J-ALEX試験

ALK遺伝子転座陽性進行期非小細胞肺癌に対するALK阻害剤の第III相試験

Progression-free survival



Overall survival



median follow up time: 21 mos

Alectinib: Not reached (95% CI 20.3-not estimated)

Crizotinib: 10.2 mos (95% CI: 8.2-12.0)

➔ その後、median follow up time: 42.4 mos

Alectinib: 34.1 mos (HR 0.37; 95%CI: 0.26-0.52)

Crizotinib: 10.2 mos



JapicCTI-132316

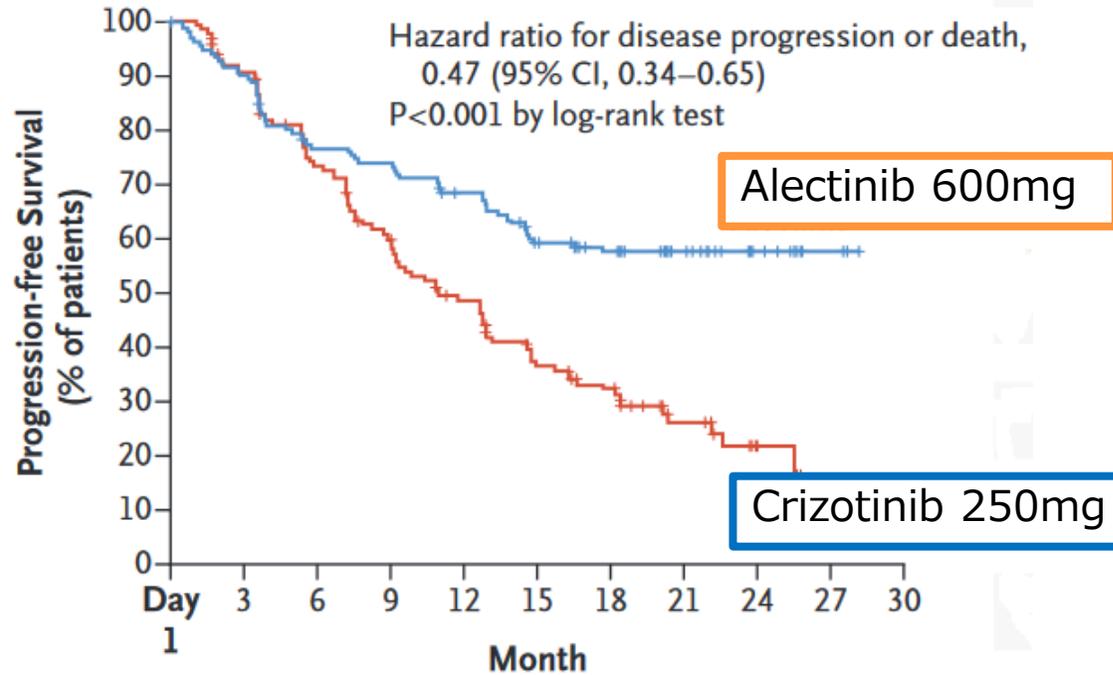
ALEX試験 (国際共同試験)

ALK遺伝子転座陽性進行期非小細胞肺癌に対するALK阻害剤の第III相試験



NCT02075840

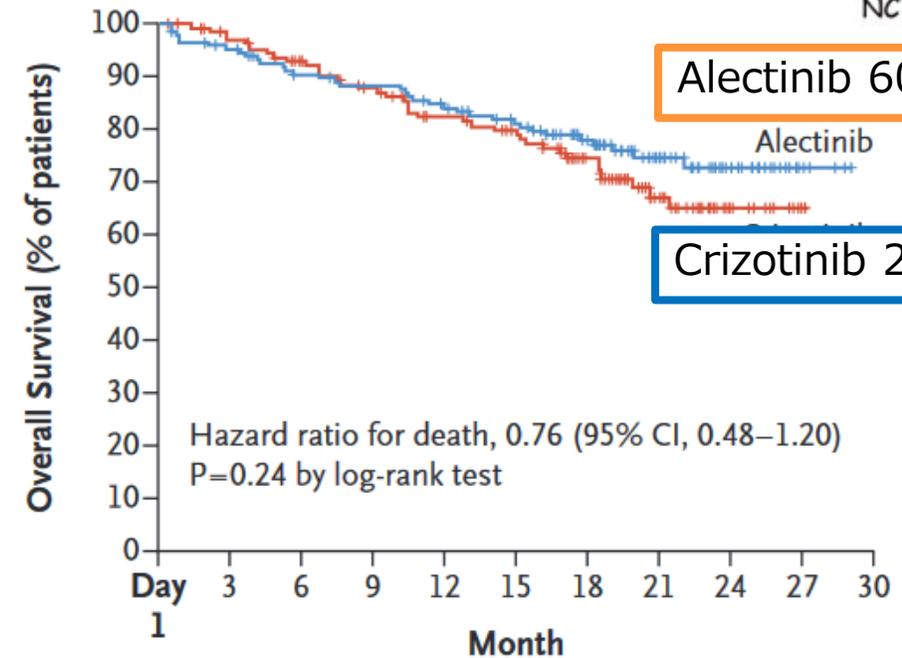
Progression-free survival



No. at Risk

Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3
Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5	

Overall survival



No. at Risk

Alectinib	152	142	131	127	119	107	87	51	24	5
Crizotinib	151	141	127	115	103	95	73	33	13	1

第3世代ALK阻害剤 ロルラチニブ: Phase III (CROWN study)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer

Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Todd M. Bauer, M.D., Filippo de Marinis, M.D., Ph.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Yasushi Goto, M.D., Ph.D., Geoffrey Liu, M.D., Julien Mazieres, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Tony Mok, M.D., Anna Polli, B.Sc., Holger Thurm, M.D., Anna M. Caella, Ph.D., Gerson Peltz, M.D., M.P.H., and Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D.,

- Stage IIIIB/IV ALK+ NSCLC
 - Enrollment based on local ALK testing
- No prior ALK inhibitor
- No prior systemic therapy for locally advanced/metastatic NSCLC

(n=296)

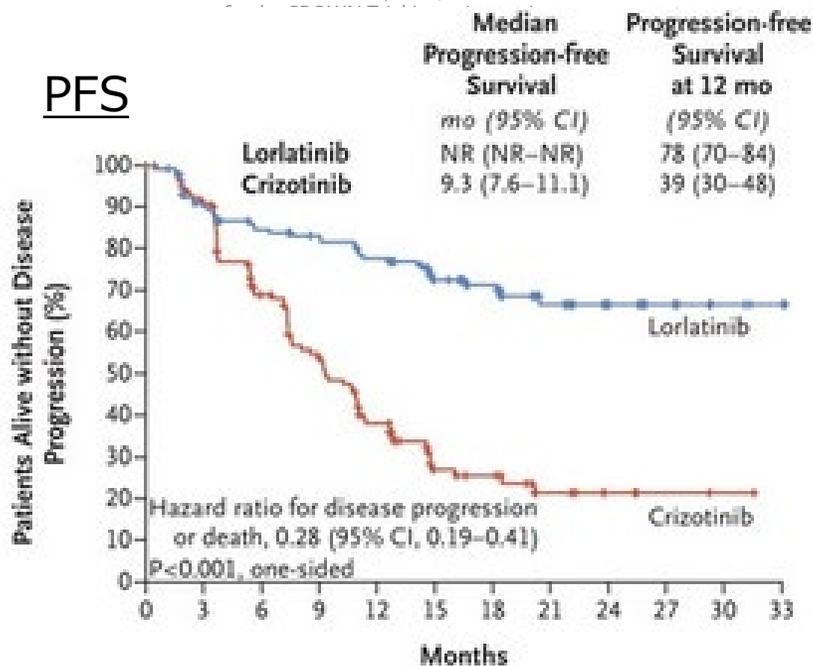
Randomized 1:1

Lorlatinib 100 QD

- Stratified by:
- Brain metastases at baseline (y/n)
 - Prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease (y/n)

Crizotinib 250 mg BID

PFS



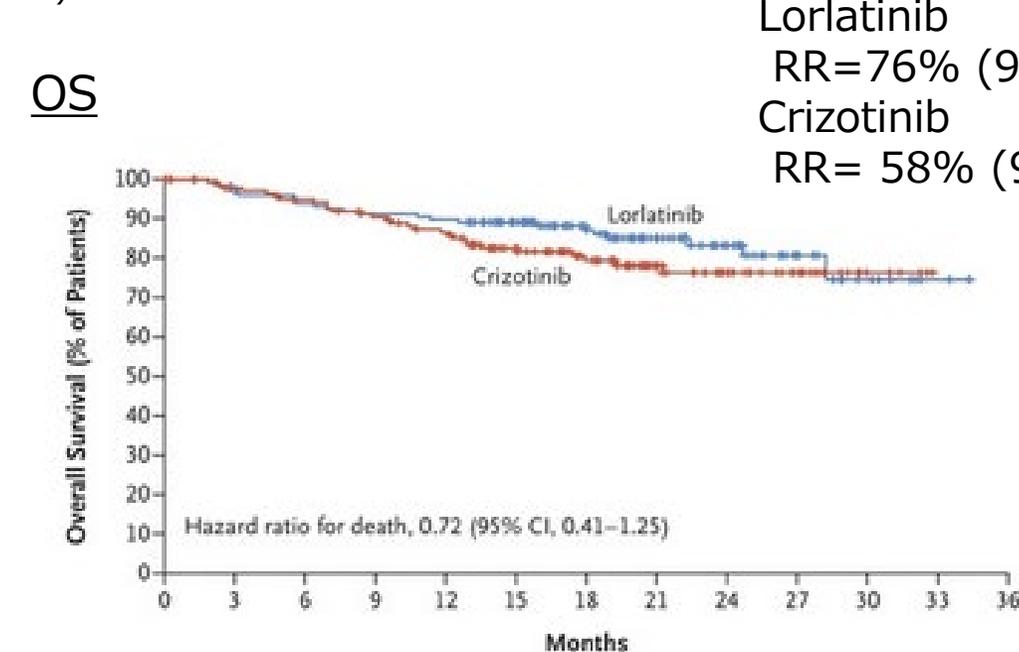
NR

HR=0.28

9.3 mo

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Lorlatinib	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
Crizotinib	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

OS

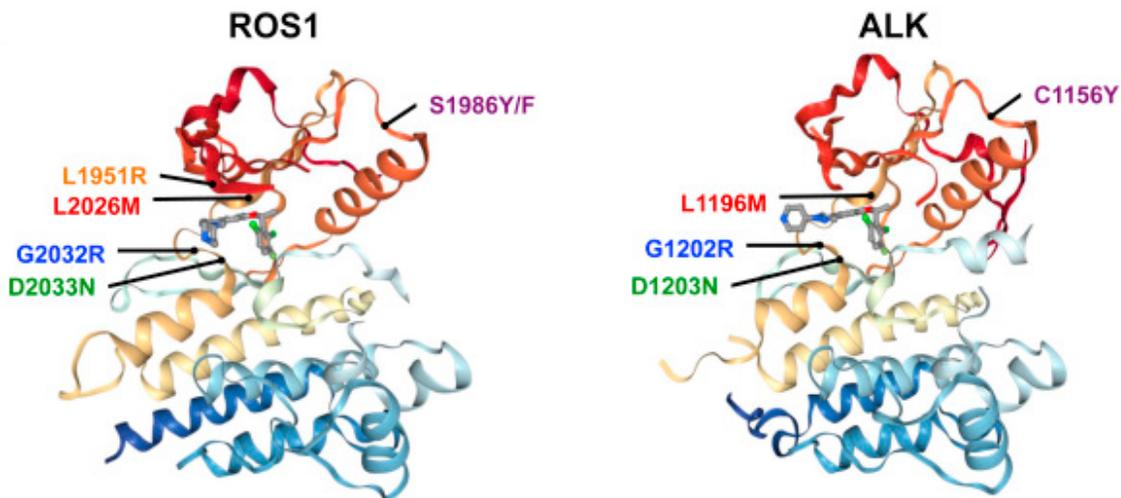


Lorlatinib
RR=76% (95% CI; 68-83)
Crizotinib
RR= 58% (95% CI; 49-66)

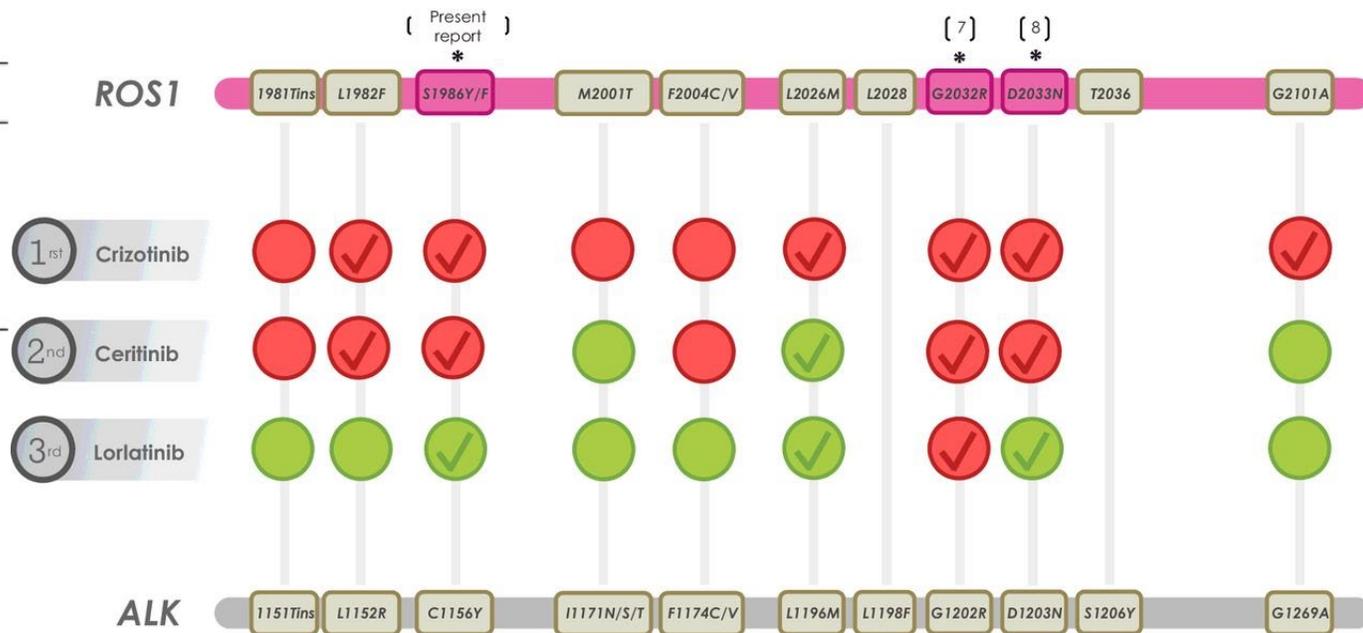
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36						
Lorlatinib	149	148	141	138	135	133	131	122	101	85	63	50	38	27	13	8	4	1	0
Crizotinib	147	139	133	127	122	116	111	97	85	68	55	40	31	22	12	5	3	0	0

Shaw AT et al. N Eng J Med. 2020; 383:2018-2029.

ROS1とALKの相同性



	Gatekeeper L2026M	α C helix S1986Y/F	G2032R	Solvent front D2033N	L1951R
Crizotinib	No	No	No	No	No
Ceritinib	Yes	No	No	No	No
Brigatinib	Yes	Unknown	No	No	No
Lorlatinib	Yes	Yes	Yes/No	Yes	Unknown
Entrectinib	No	Unknown	No	Unknown	Unknown
TPX-0005	Yes	Unknown	Yes	Yes	Unknown
Cabozantinib	Yes	Unknown	Yes	Yes	Yes



Lin JJ, et al. J Thorac Oncol, 2017, 12:1611-1625.

日本臨床腫瘍薬学会 エキスパートセミナー2022

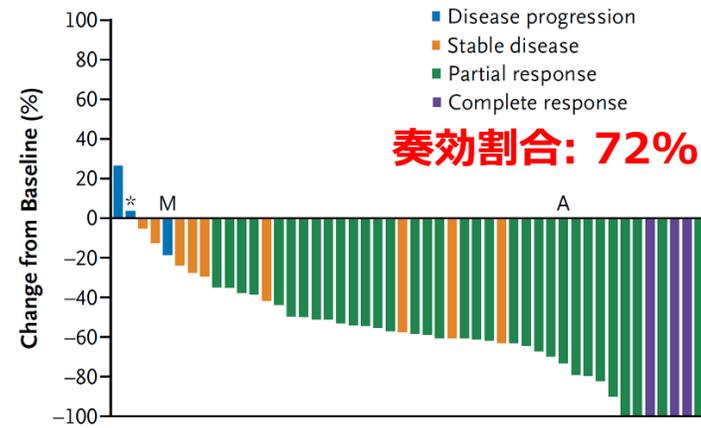
Facchinetti F, et al. Clin Cancer Res; 22(24); 5983-91.

ROS1肺がんに対するクリゾチニブとエヌトレクチニブ

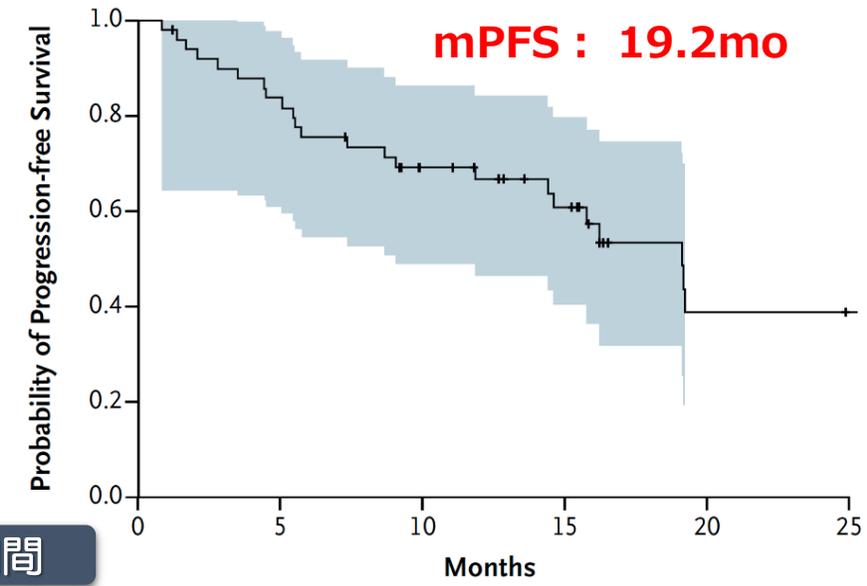
第I相試験の拡大コホート

- PROFILE 1001試験
- N=50
- Safety, PK, 奏効を評価

Best Response

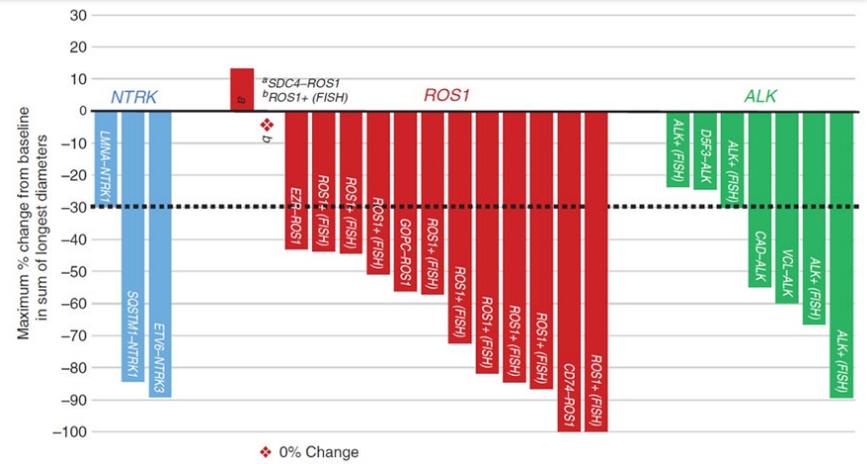


PFS

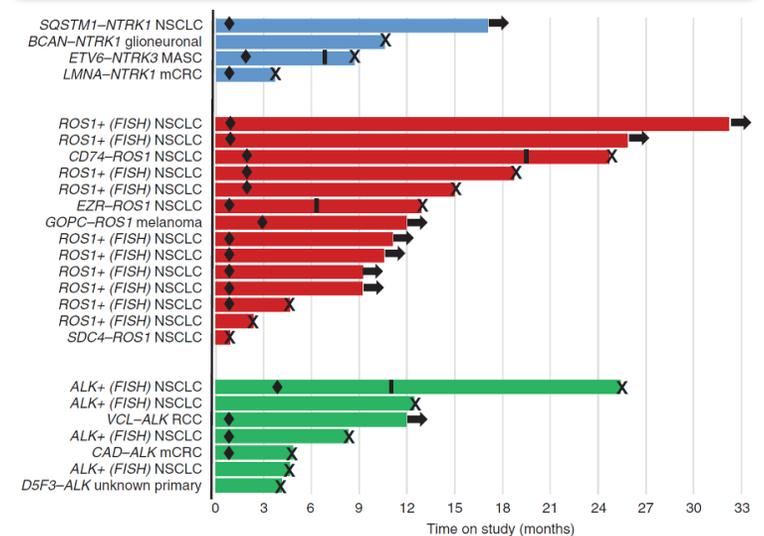


Shaw AT, et al. N Engl J Med 371:1963-1971, 2014

Phase II パートにおける best response



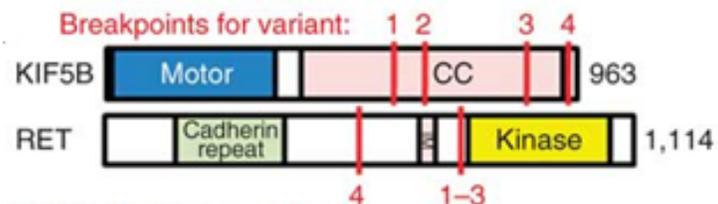
Phase II パートにおける治療期間



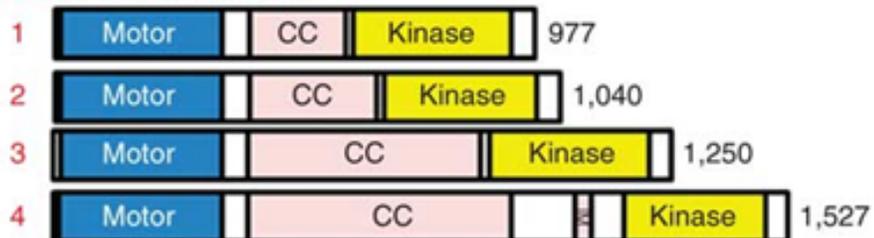
第I相試験の拡大コホート

- ALKA試験
- STARTRK-1

RET融合遺伝子陽性NSCLC



KIF5B-RET fusion variants

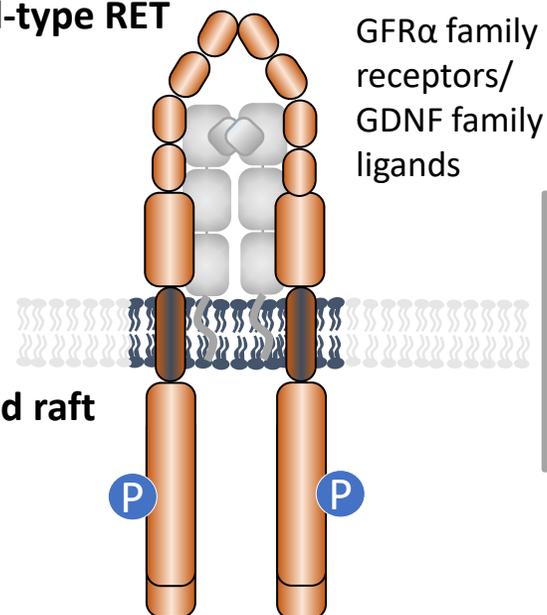


KIF5B
CCDC6
NCOA
TRIM33
CUX1
KIAA1468

CLIP1
ERC1
RUFY3
TFG
FRKAR1A
FRMD4A

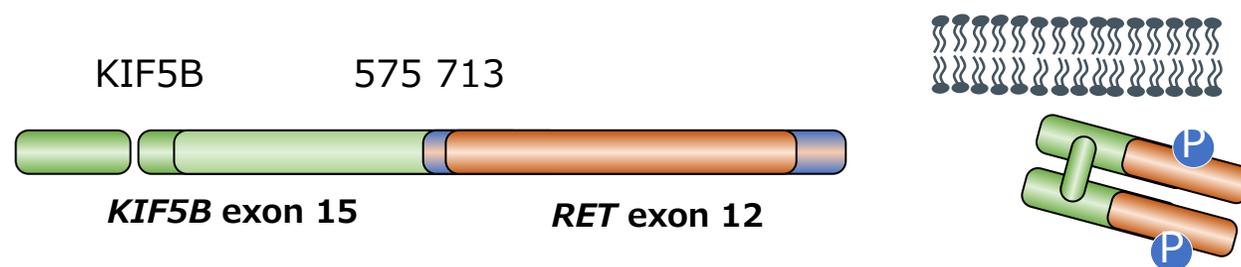
Cabozantinib
Vandetanib
Lenvatinib
Sunitinib
RXDX-105
GLU-667
LOXO-292

Wild-type RET



Heterodimerization of ligand-coreceptor complex and RET leads to autophosphorylation and downstream activation

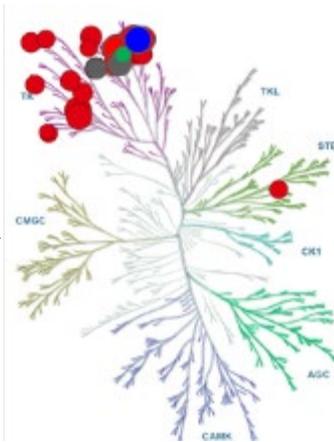
Most Common *RET* Translocation in Lung Adenocarcinoma: KIF5B-RET



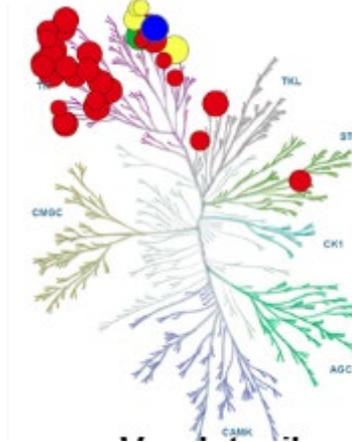
RET融合遺伝子陽性NSCLC

- RET
- KDR/VEGFR2
- FGFR1-3/EGFR
- MET/ALK/ROS
- Other kinases

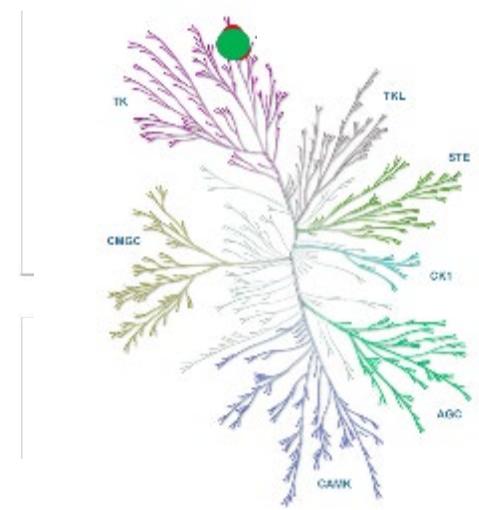
Cabozantinib



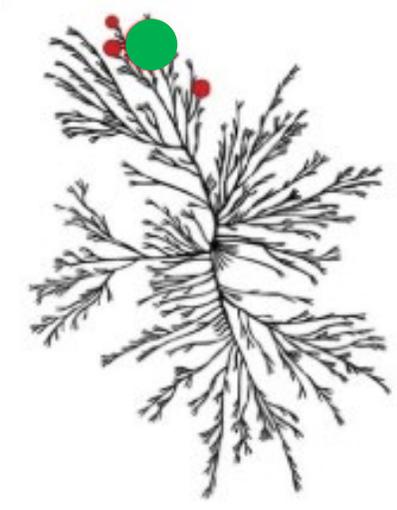
Vandetanib



Selpercatinib (LOXO-292)



Pralsetinib (BLU-667)

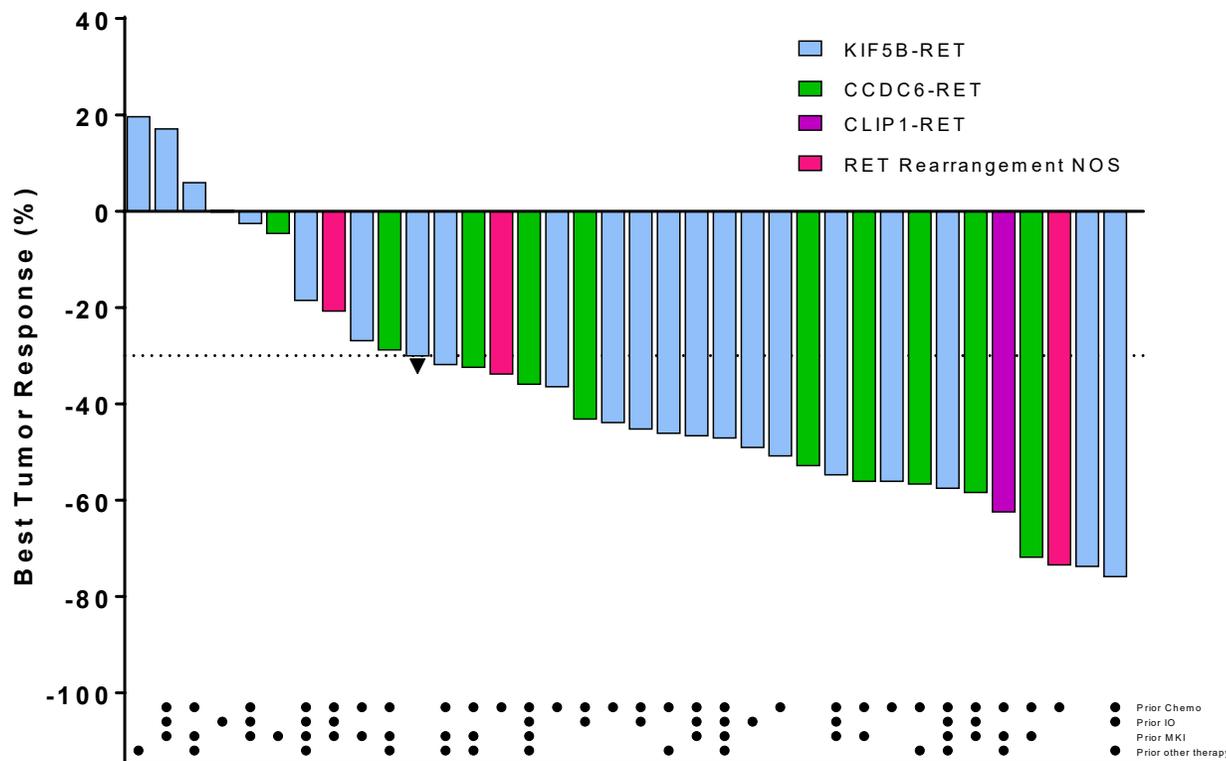


Agent	Cabozantinib	Vandetanib	Selpercatinib (LOXO-292)	Pralsetinib (BLU-667)
IC ₅₀ RET, nM*	11	4	3	0.4
ORR, %	37	18	68	58
CR	5	0	2	1

*Cell free.

Velcheti. WCLC 2017. Abstr OA 12.07. Gautschi. JCO. 2017;35:1403. Drilon. WCLC 2019. Abstr PL02.08. Gainor. ASCO 2019. Abstr 9008. Rahal. AACR 2017. Abstr B151. Solomon. J Thorac Oncol. 2020;15:541.

LIBRETTO-001 : LOXO-292 regardless of RET fusion partner



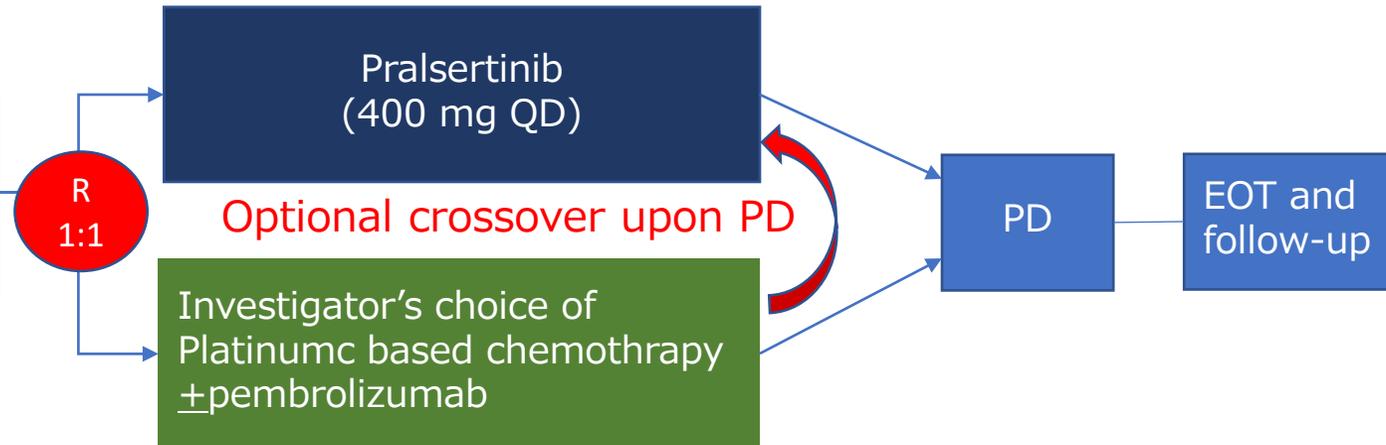
▼ pending confirmation; * Excludes one patient with unconfirmed PR pending confirmation at time of data cut-off; ** 25 confirmed PR, 1 unconfirmed PR pending confirmation
 Follow-up as of July 19, 2018.

RET fusion-positive NSCLC	
Enrolled	38
Eligible for response evaluation	38
Overall Response Rate (95% CI)	26/38 68% (51% - 83%)
Confirmed ORR*	25/37 68% (50% - 82%)
CR	-
PR**	26
SD	8
PD	2
NE	2

DoR: 20.3 mos, PFS: 18.4 mos
 ORR, DoR, and PFS similar regardless of prior therapy
 Treatment-naive (n = 34)
 ORR: 85%, DoR and PFS not reached

Phase 3 Studies for RET Multi-kinase Inhibitors

- Advanced or metastatic NSCLC
- *RET* fusion positive
- No prior systemic treatment for metastatic disease
- ECOG PS 0-1
N=250



AcceleRET Lung study design

NCT04222972

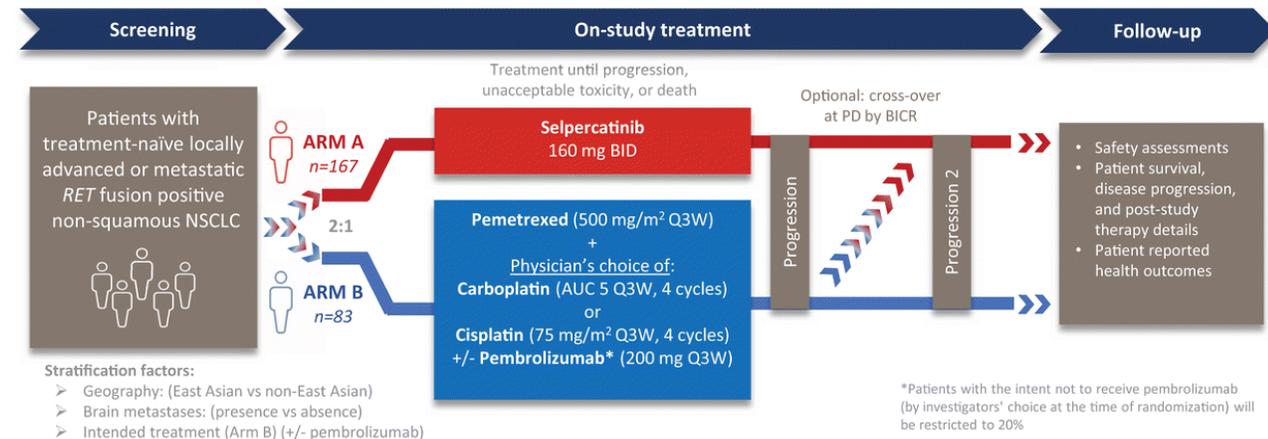
The LIBRETTO-431 Trial

NCT04194944

A Phase III study comparing selpercatinib to platinum-based and pemetrexed therapy with or without pembrolizumab as initial treatment of advanced or metastatic *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer

FDAでは承認
EMAでは承認待ち

P3(はongoing...



非小細胞肺癌の予後を改善するための施策

- 非小細胞肺癌のドライバー変異の発見
- 予後を改善するために
 - ドライバー変異と標的となる分子標的薬が予後を改善すると考えられた。
 - Subpopulationを特定し、集団ごとの治療や疾患予防法を確立、提供する。

⇒ 米国でのPrecision medicineの推進

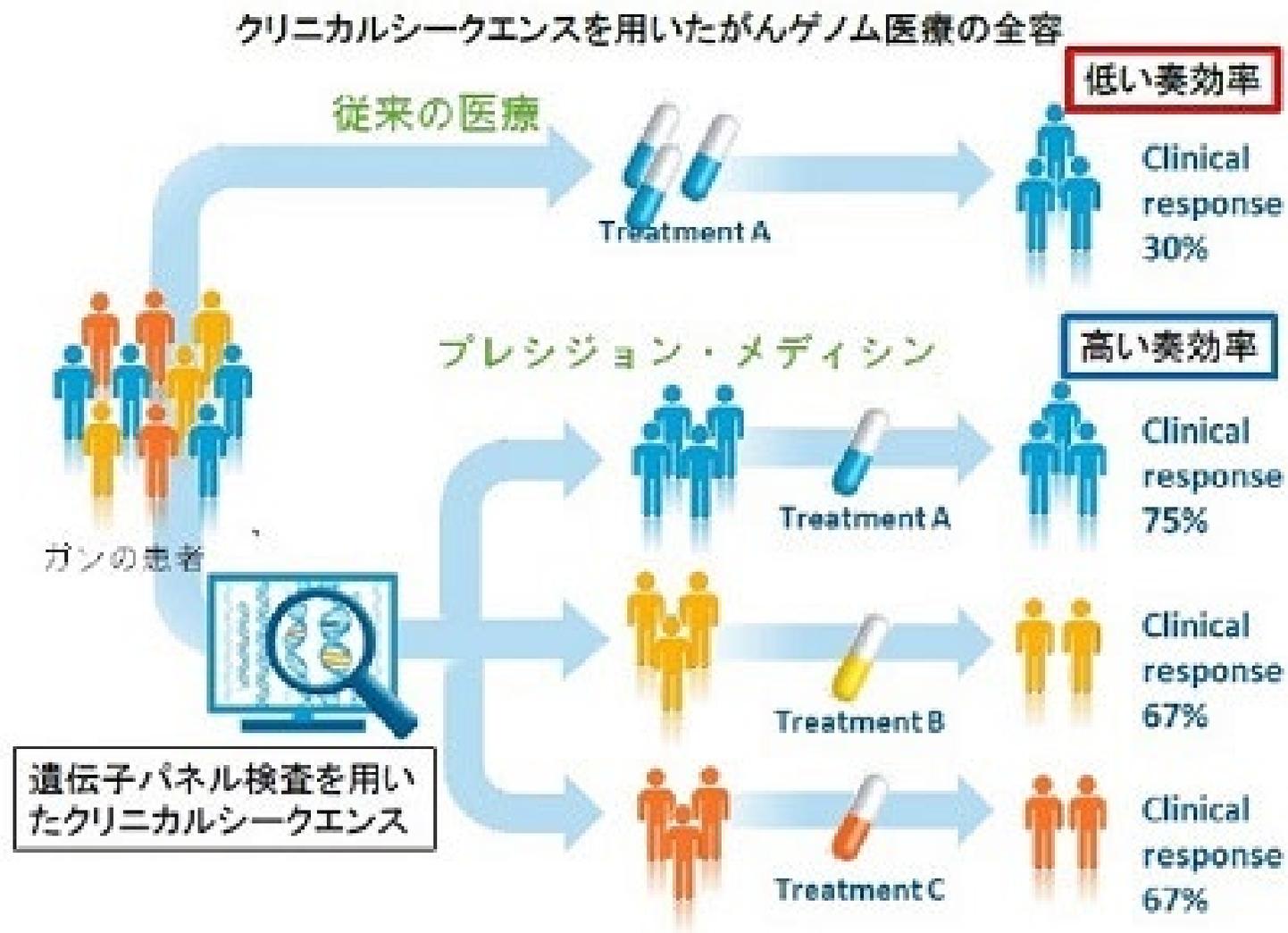


THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE



<https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>

ゲノム医療への取り組み



プレシジョン・メディシン（精密医療、個別化医療）は予後を改善するか？

難治性固形がんに対するバイオマーカーに依拠した治療戦略により、奏効割合および無増悪生存期間は改善するか？

メタ解析：

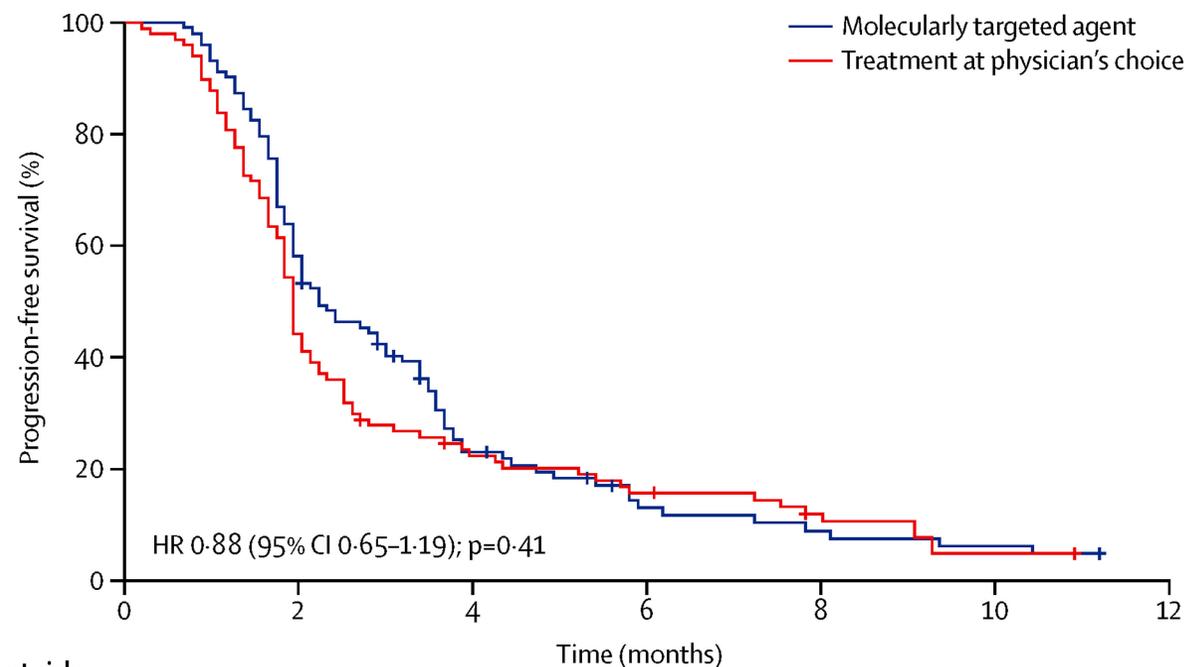
- 346の第I相試験（3年間）
- 13,203名の phase 1試験参加の患者を対象に解析

“個別化医療” vs. All comer

- RR: 31% vs. 5% ($p < 0.001$)
- PFS: 5.7 vs. 3.0 mos ($p < 0.001$)

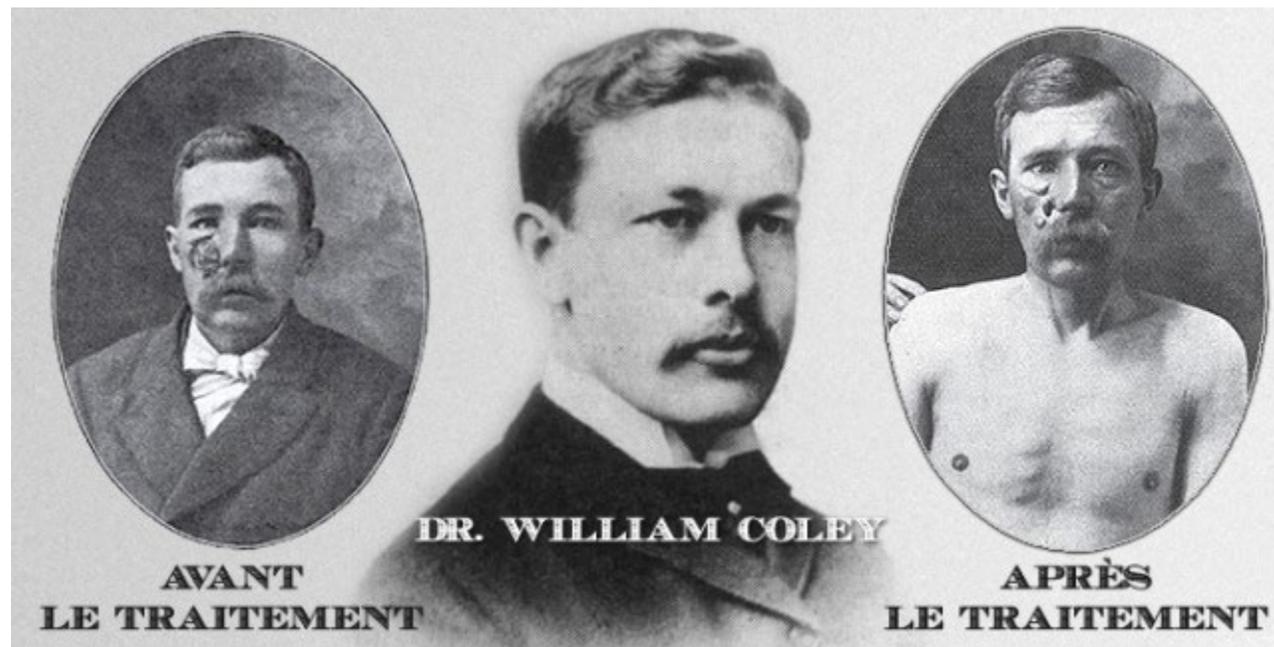
Schwaederle, et JAMA Oncol. 2016;2(11):1452-1459

Articles
Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial



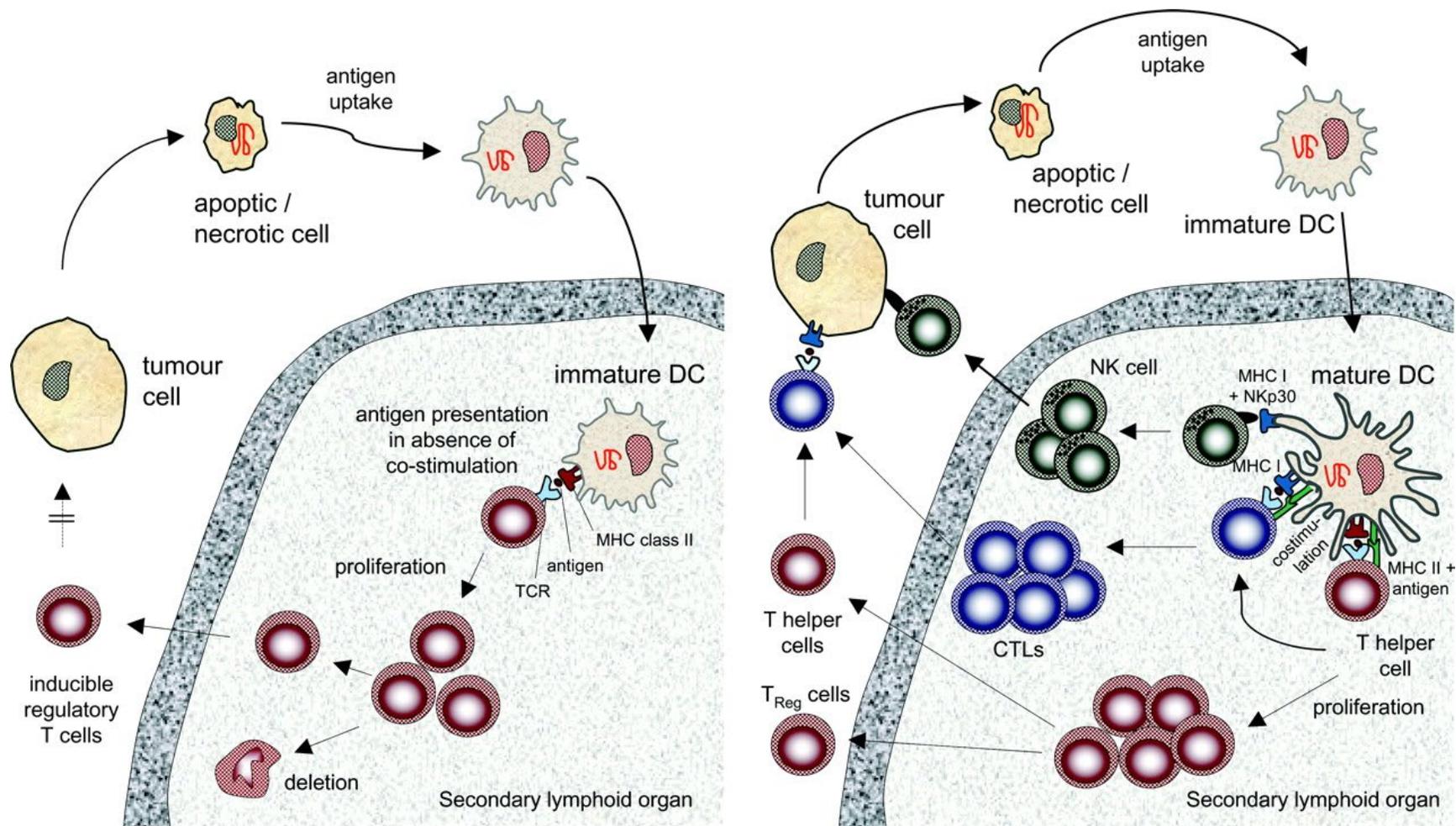
Number at risk							
Molecularly targeted agent	99	62	20	10	5	2	0
Treatment at physician's choice	95*	50	19	12	8	1	0

免疫療法の萌芽 Dr. Coleyによる丹毒と肉腫の実験

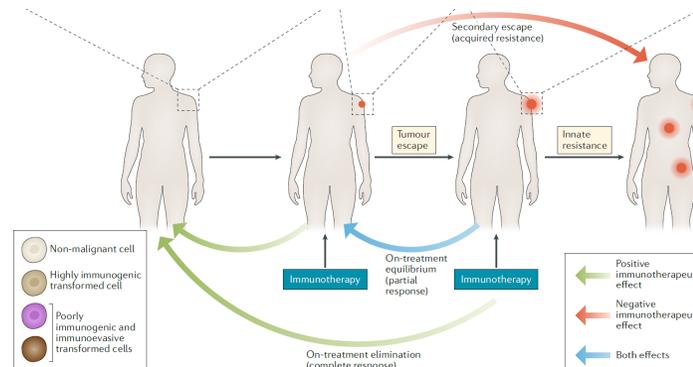
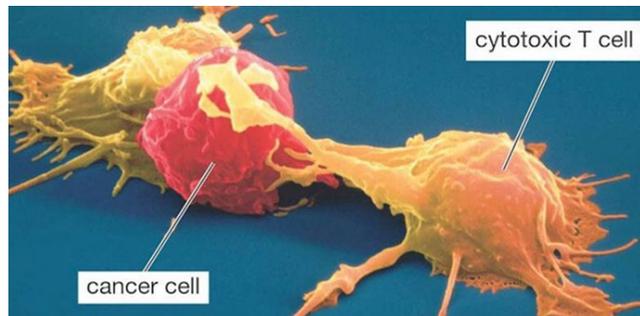
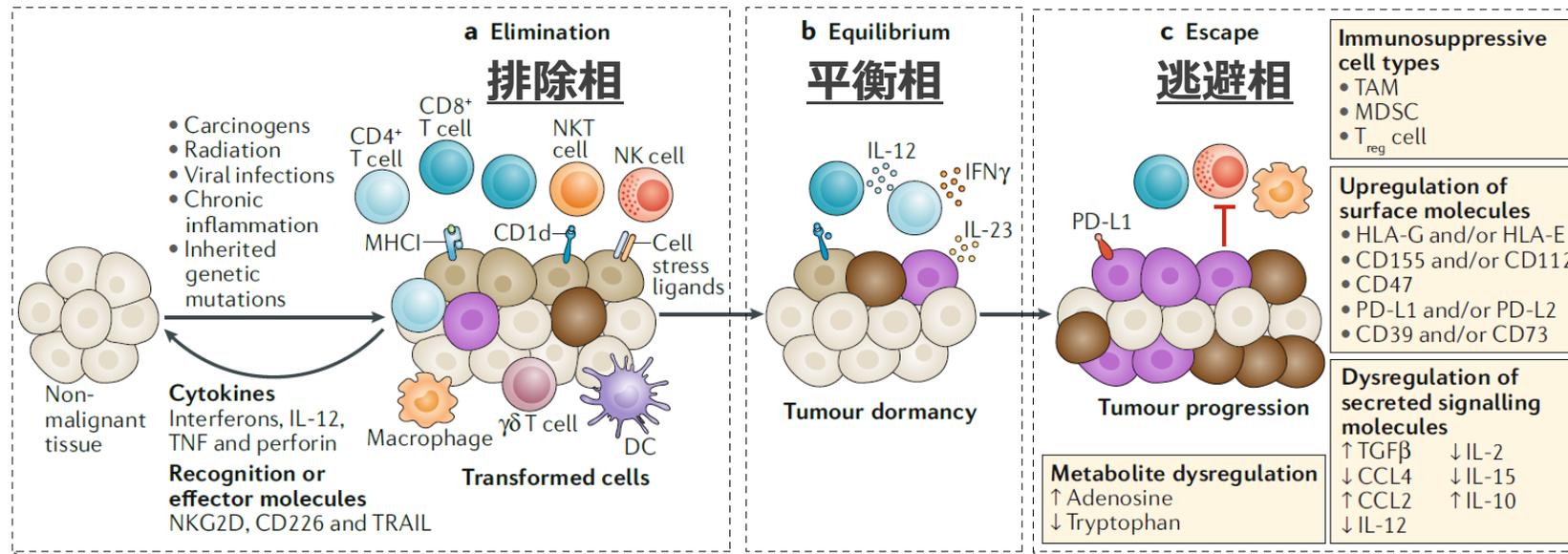


がん免疫監視

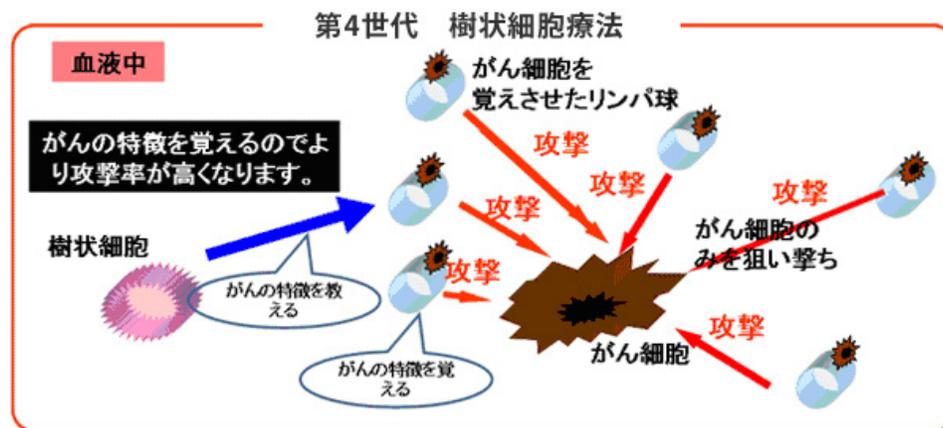
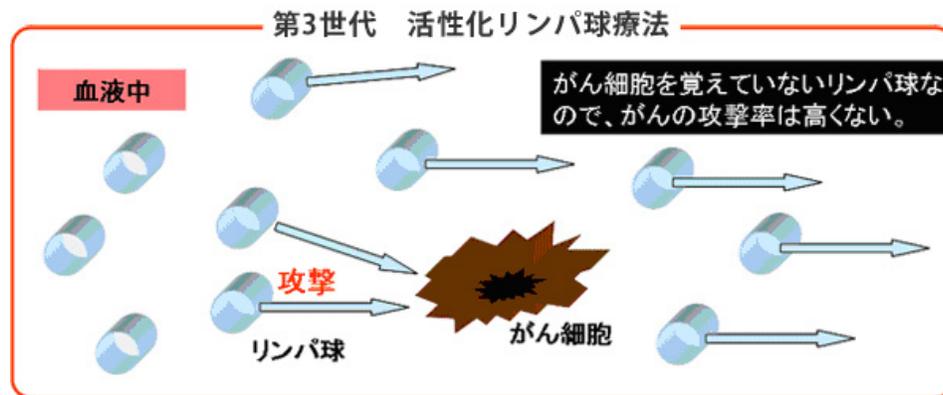
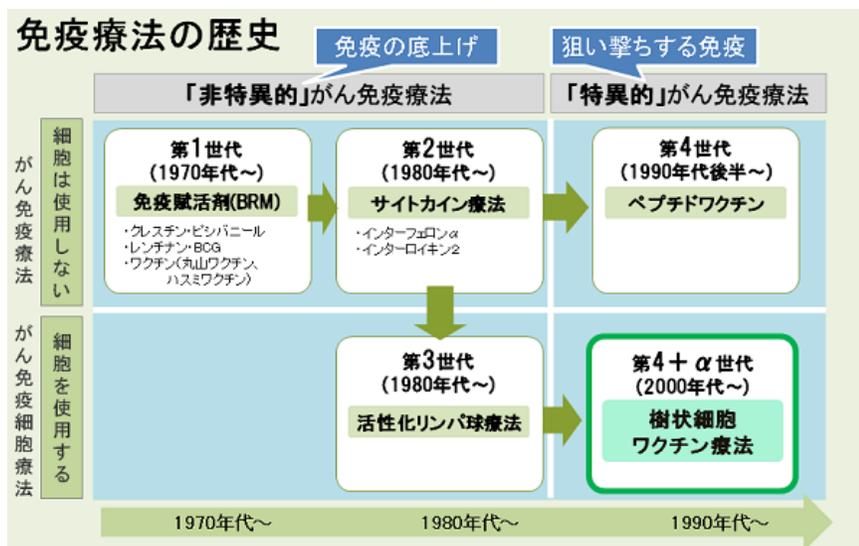
Cancer Immune surveillance



Cancer immunoediting and response to cancer immunotherapy



免疫療法の進化



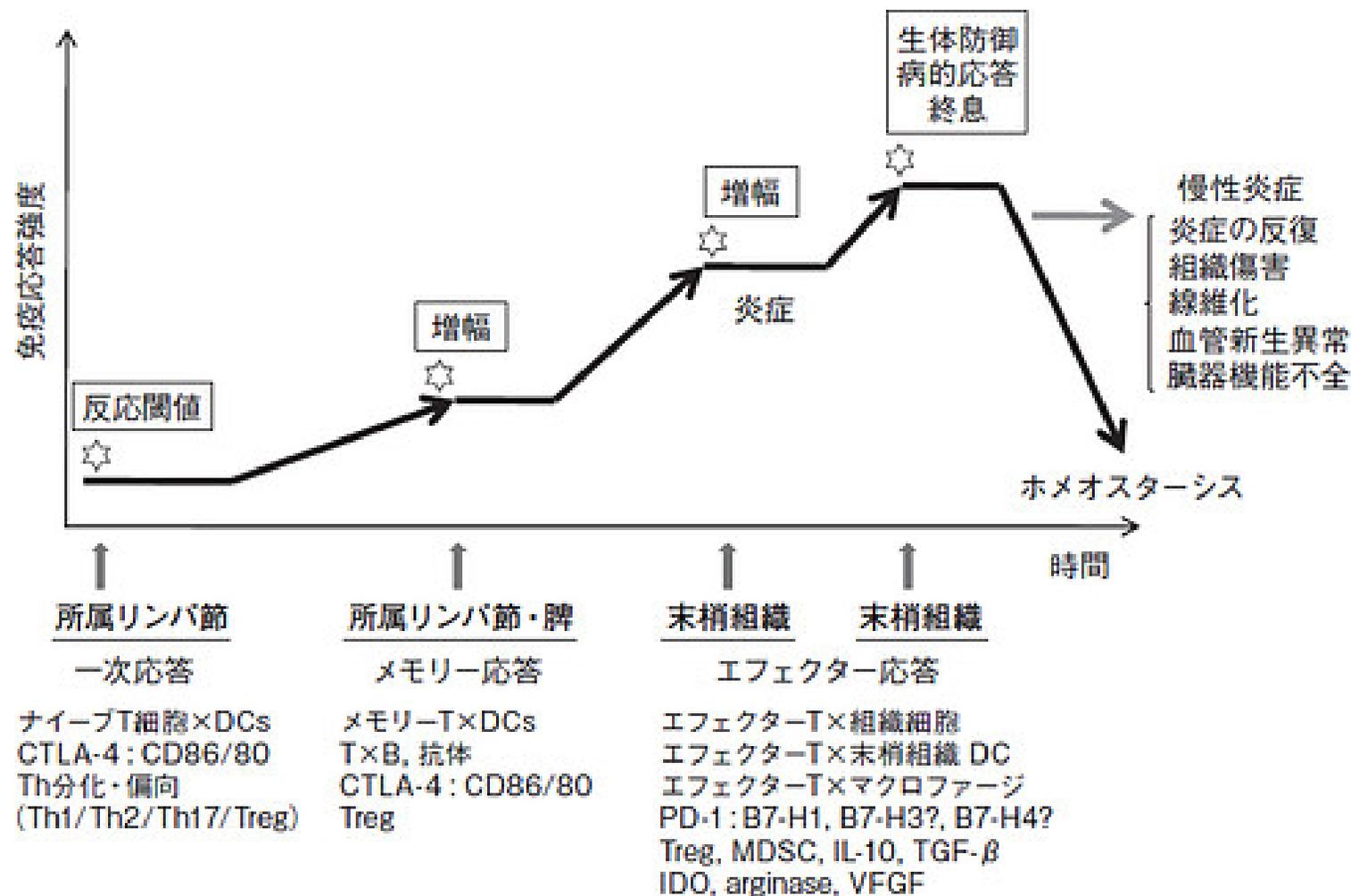


図 1 免疫応答の進行過程における免疫チェックポイント

Breakthrough of the Year 2013

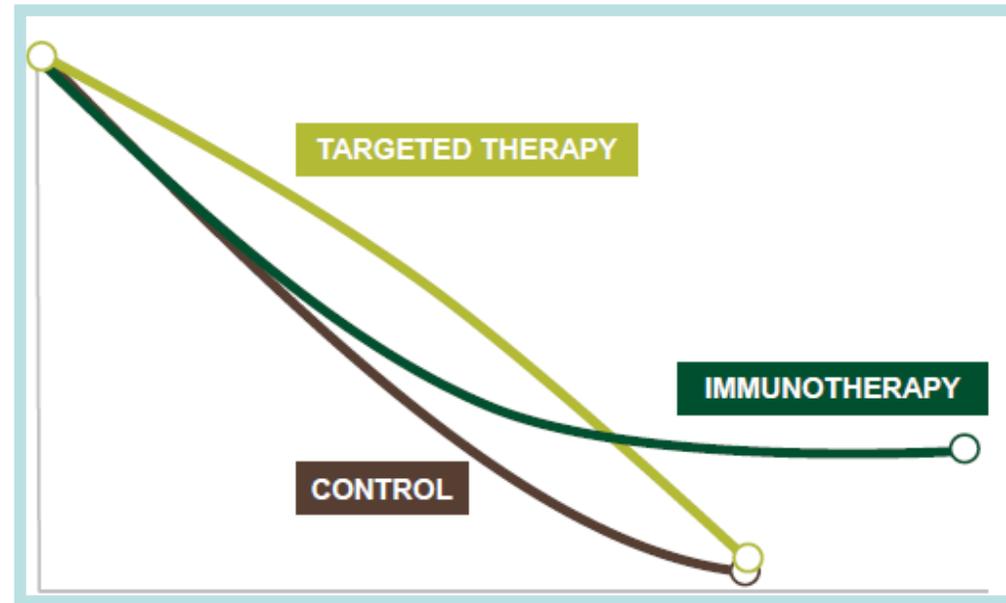


CANCER
IMMUNOTHERAPY

Science
AAAS

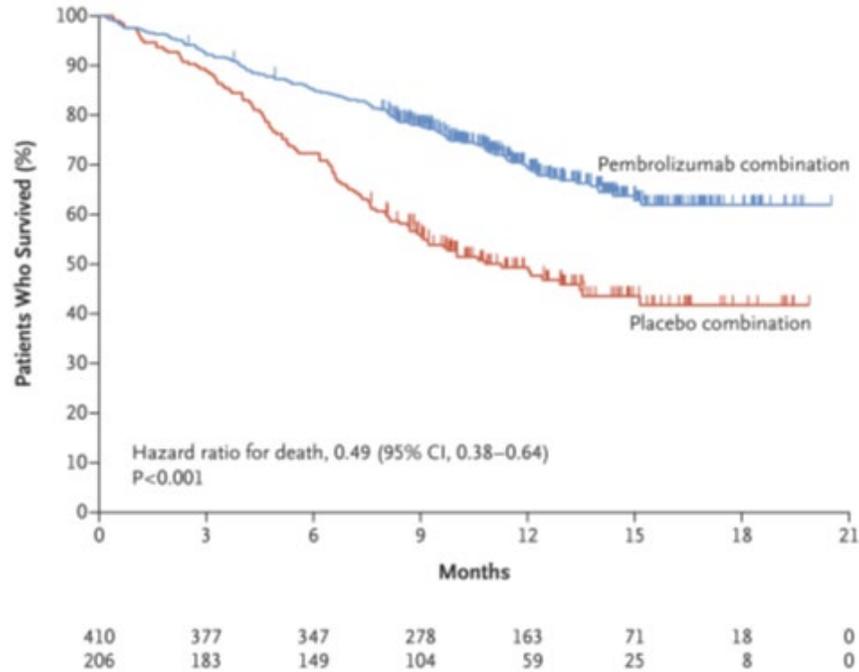
- 免疫療法に特化した評価法は必要？
- 主要評価項目
- 免疫介在性の毒性

従来の細胞障害性抗癌剤や
分子標的治療薬とは特性が異なる



ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ

	Borghaei et al NEJM 2015 CM057 (n=292)	Brahmer et al NEJM 2015 CM017 (n=272)	Herbst et al Lancet 2016 KN-010 (n=1034)		Rittmeyer et al Lancet 2017 OAK (n=1225)
薬剤	Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab		Atezolizumab
用量/投与間隔	3mg/kg	3mg/kg	2mg/kg	10mg/kg	1200mg
投与時間	Q2W	Q2W	Q3W	Q3W	Q3W
組織型	non-SQ	SQ	All	All	All
TPS	Any	Any	≥1%	≥1%	Any
奏効割合	19%	20%	18.0%	18.5%	14%
mPFS	4.2	3.5	3.9	4.0	2.8
PFS-HR	0.70	0.62 [0.47-0.81]	0.88	0.79	0.95 [0.82-1.10]
1yr-PFS	19%	21%			
MST	12.2	9.2	10.4	12.7	13.8
OS-HR	0.73 [0.59-0.89]	0.59 [0.44-.079]	0.71	0.61	0.73 [0.62-0.87]
1yr-OS	51% vs. 39%	42% vs. 24%	43.2% vs. 34.6%	52.3% vs. 34.6%	40% vs. 27%
DTX	ORR: 12% PFS: 4.5 MST: 9.0	ORR: 11% PFS: 2.8 MST: 7.2	ORR: 9.3% PFS: 4.0 MST: 8.5		ORR: 16% PFS: 4,0 MST: 9.6



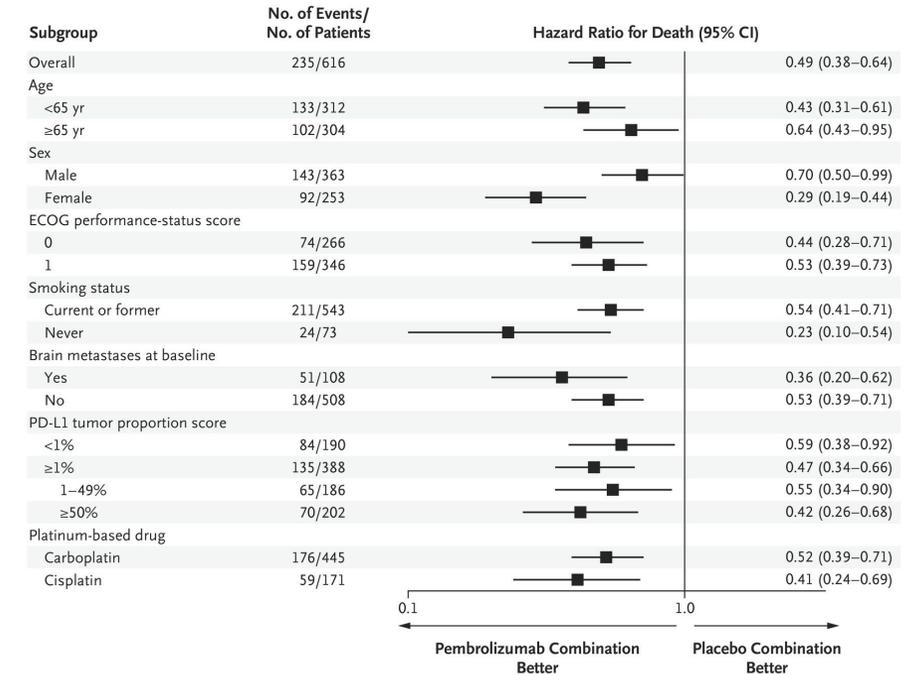
OS at 12 months

Combo; 69.2% (95%CI, 64.1-73.8)
 Placebo; 49.4% (95% CI, 42.1-56.2)
 (HR, 0.49; 95% CI, 0.38-0.64; P<0.001)

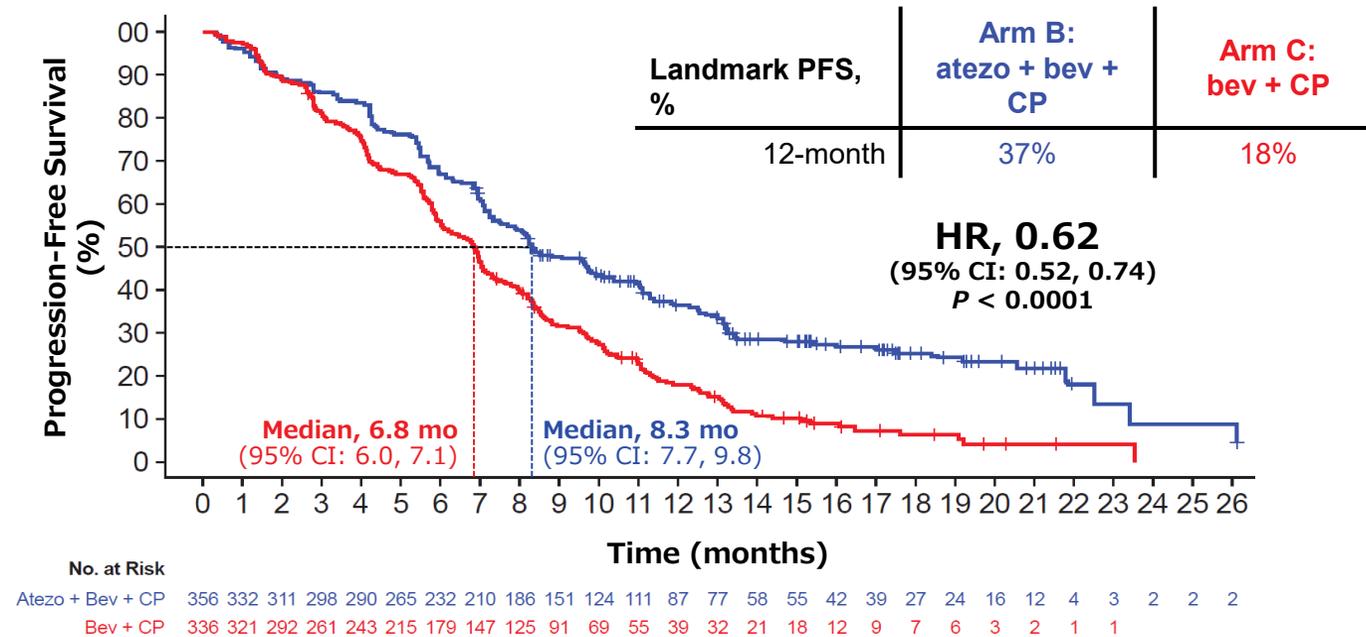
mPFS

Combo; 8.8 months (95% CI, 7.6-9.2)
 Placebo; 4.9 months (95% CI, 4.7-5.5)
 (HR, 0.52; 95% CI, 0.43-0.64; P<0.001)

B Subgroup Analysis of Overall Survival



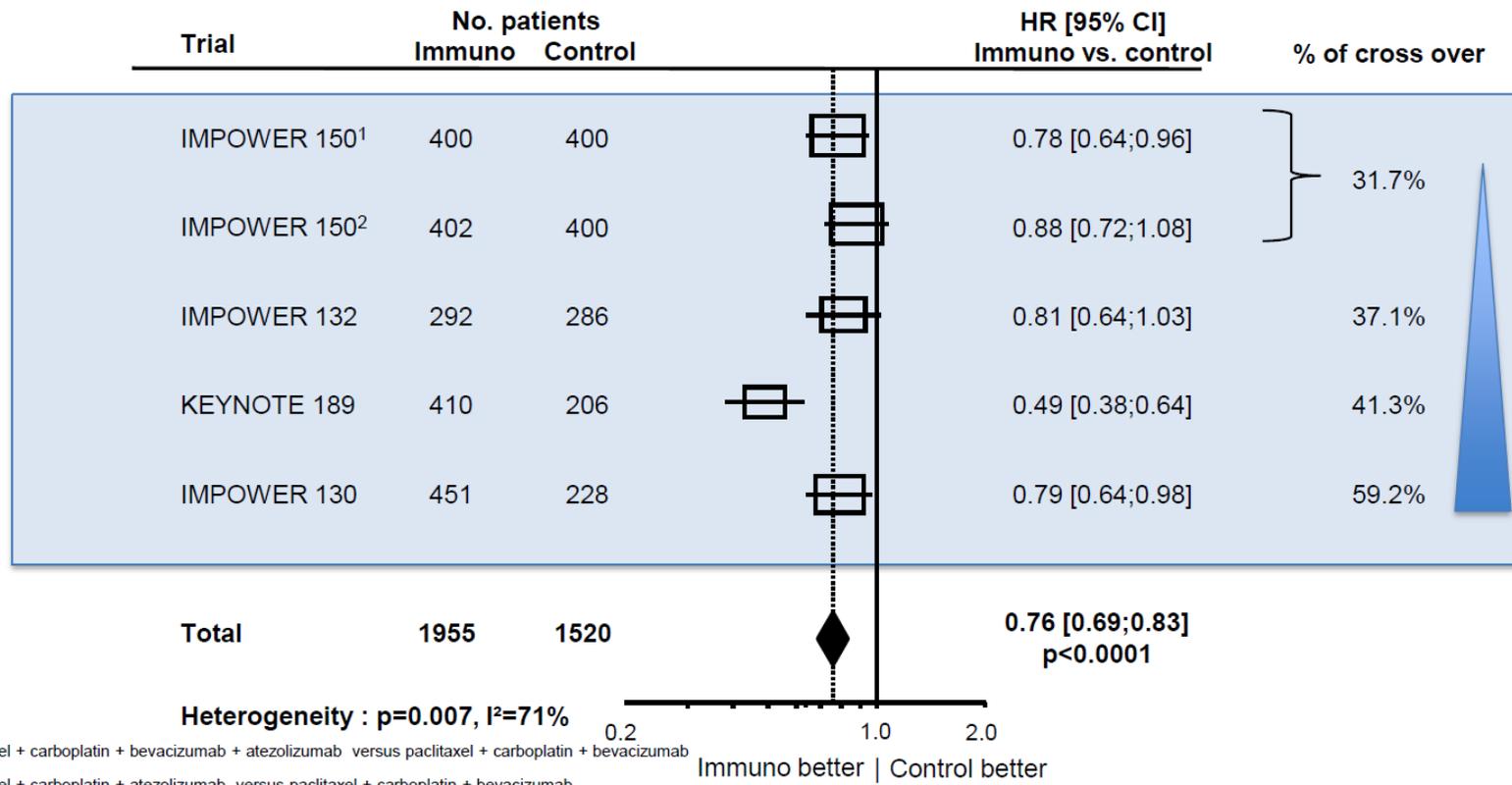
IMpower150試験 : Demonstrated PFS Benefit in Arm B vs C in the ITT-WT



OS positivity has since been reached (March 2018) and will be presented at an upcoming meeting

- Atezo, atezolizumab; bev, bevacizumab; CP, carboplatin + paclitaxel.

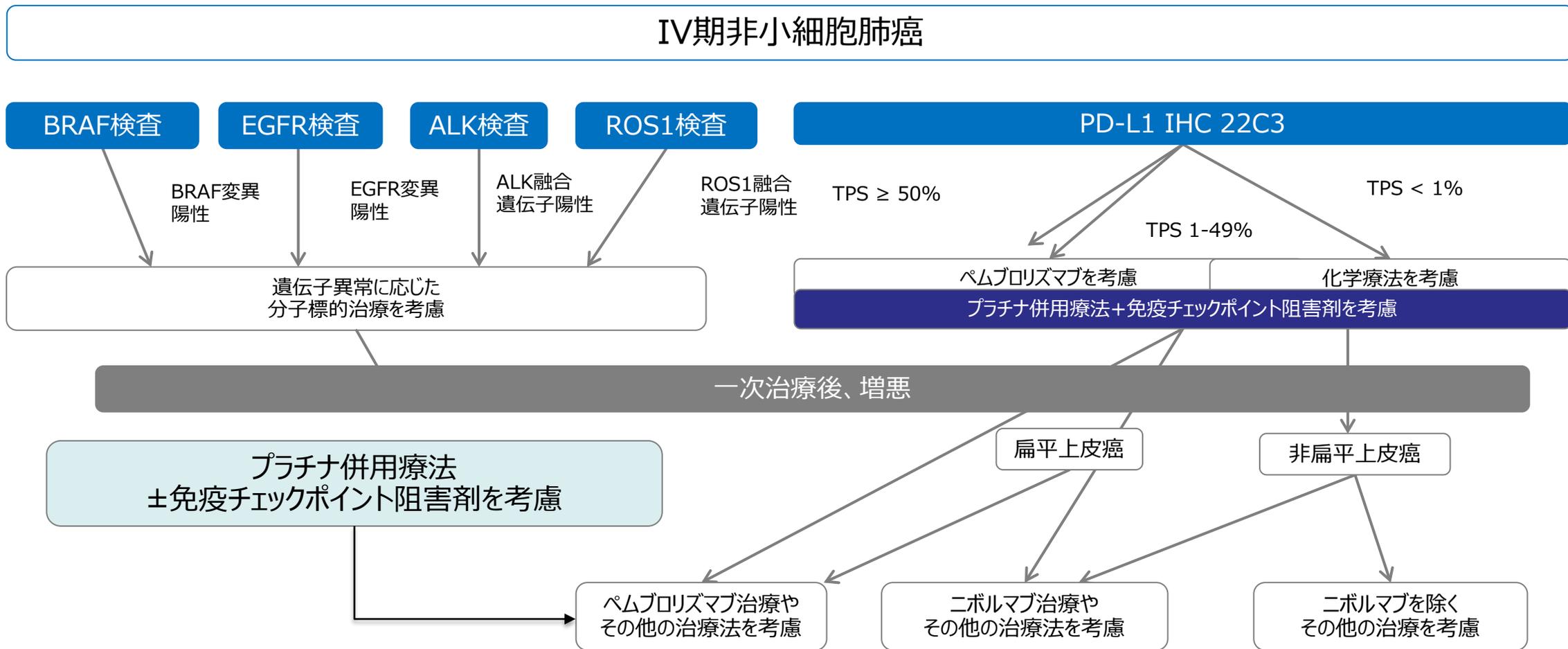
プラチナ併用療法 + 免疫チェックポイント阻害剤



¹ paclitaxel + carboplatin + bevacizumab + atezolizumab versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab

² paclitaxel + carboplatin + atezolizumab versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab

進行非小細胞肺癌におけるPD-L1検査と治療選択の流れ



どの薬を選ぶ？

長生き

元気でいられる



経済的な負担
の少ない

化学療法の目的

- 日常生活を犠牲にせずにQOLを向上すること.
- 患者さんの日常生活を最大限に尊重することが重要です.

医療費の問題

外来で治療を受ける場合、

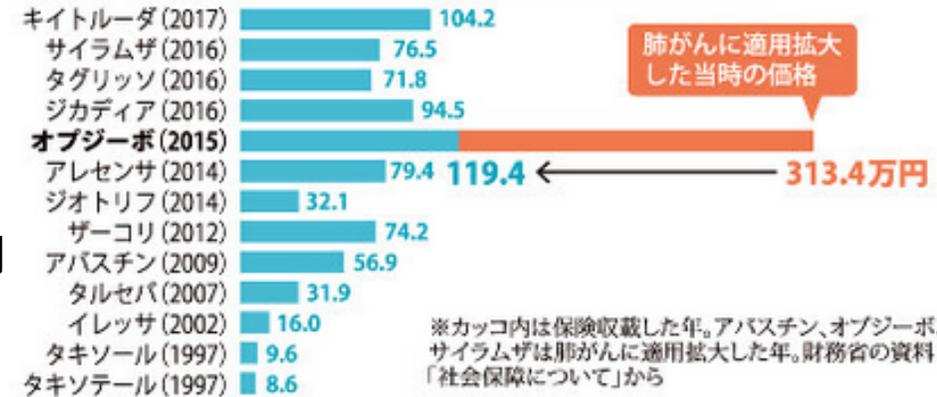
70歳未満：24,600円～140,100円

70歳以上～75歳未満：

8,000円～（10割相当医療費-
267,000円）×1%+80,100円

75歳以上：8,000円～44,000円

肺がん治療の抗がん剤1カ月当たりの薬価 (万円)



オプジーボ (100mg) の薬価

保険収載 (2014年9月)	予想患者数 470人	73万円
緊急改定 (17年2月)	推定患者数 9000人	36.5
診療報酬改定 (18年4月)	推定患者数 1万人	27.8
用量変更による再算定 (18年11月)		17.4



薬剤費比率の年次推移



- ご清聴ありがとうございました