講演 5

診療ガイドライン改訂のポイント

赤松弘朗¹・瀬戸貴司²

1. はじめに

2000年代後半から、EGFR・ALKをはじめとするドライバー遺伝子の発見とその阻害剤の臨床開発によって、非小細胞肺癌(NSCLC)の予後は大きく改善してきた。しかしながら、①これらの阻害剤に耐性化した症例、②遺伝子異常を有さない非扁平上皮がん、扁平上皮がんについては大きな進展がない状況が続いていた。2015年末から2016年にかけて、これらを対象として従来の治療効果を上回る新規薬剤が相次いで承認され、更なる治療成績の向上が期待されている。

肺癌診療ガイドラインはこうした動きに対応すべく年次改訂を行ってきたが、2015～2016年にかけては2回の改訂作業を行った。本稿では執筆時点の最新版である2015年度版 ver 1.1を中心に、改訂のポイントについて概説する。

2. 2015年度版 ver1.1の改訂ポイント

2015年度版 ver1.1ではNSCLC 2次治療における新規薬剤であるオシメルチニブ、セリチニブ、ニボルマブ、ラムシルマブが記載された。前2者はそれぞれEGFR、ALK阻害剤で、いずれも従来のチロシキナーゼ阻害剤(TKI)に耐性となったものに用いる。ニボルマブは肺癌領域初の免疫チェックポイント阻害剤である。ラムシルマブはVEGF受容体に対する抗体である。それぞれのエビデンスについて概説する。

2-1. オシメルチニブ

オシメルチニブは「第3世代」と称されるEGFR-TKIで、第1・2世代EGFR-TKI耐性例の約半数を占めるT790M変異陽性例に対して有効性が示されている。用量漸増を行った第I/II相試験¹においてT790M変異陽性例に対する奏効率(ORR)は61%、無増悪生存期間(PFS)

中央値は9.6ヶ月、その後に行われた第II相試験においてもORR 71%、PFS 8.6ヶ月と良好な成績が報告されている。² 毒性については従来のEGFR-TKIより皮疹・下痢が軽かった。肺臓炎については約2.7%、うち日本人サブグループ80例では6.3%とされている(アストラゼネカ承認時評価資料)。以上より本薬剤は「EGFRチロシキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対して承認された。プラチナ併用療法との第III相試験結果は本ガイドライン改訂後にプレスリリースされ、主要評価項目であるPFSについてオシメルチニブが有意に優っていた事が報告されている。

2-2. セリチニブ

セリチニブはALK融合遺伝子陽性例に対するTKIで、前臨床データからはクリゾチニブに耐性を示す多くの変異について良好な阻害活性が報告されている。臨床試験では、クリゾチニブ既治療例に対する第I相試験の拡大コホート³でORR 56%、PFS 6.9ヶ月、その後と同様の対象について行われた単アームの第II相試験ではORR 38.6%、PFS 5.7ヶ月といずれも良好な結果が示されている。⁴ 一方で有害事象としては悪心(82%)、下痢(75%)、嘔吐(65%)、倦怠感(47%)、肝機能障害(35%)と他のALK-TKIと比較して消化器毒性の管理に留意すべきと考えられる。なお、セリチニブは「クリゾチニブに抵抗性または不耐容の」ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して承認されており、本稿執筆時点ではアレクチニブのみで治療された症例には保険適応でない。

2-3. ニボルマブ

扁平上皮がん・非扁平上皮がんそれぞれに対してドセタキセルとの第III相試験が行われた。^{5,6} いずれの試験も主要評価項目である全生存期間(OS)はニボルマブで

¹和歌山県立医科大学呼吸器内科・腫瘍内科；²九州がんセンター呼吸器腫瘍科。

論文責任者：瀬戸貴司。

有意に延長し、試験は早期中止となった(それぞれ 9.2 ヶ月 vs 6.0 ヶ月, HR 0.59, $p < 0.001$, 12.2 ヶ月 vs 9.4 ヶ月, HR 0.73, $p = 0.002$)。Grade3 以上の有害事象はニボルマブ群で有意に少なかった (10% vs 54%) が、肺臓炎、甲状腺機能障害、大腸炎、肝機能障害、皮疹、I 型糖尿病などの従来経験しなかった免疫関連有害事象が報告されており、これらの管理には注意が必要である。

なお今回の改訂に際して非常に議論になった点であるが、ニボルマブの推奨グレードは扁平上皮がんで A、非扁平上皮がんで B としている。扁平上皮がんの試験結果では概ねどのサブセットでもニボルマブでよい傾向が示されている一方、非扁平上皮がんの試験結果からはニボルマブに対する治療反応が均一でない可能性が考えられたからである。例えば PFS 中央値はニボルマブ 2.3 ヶ月・ドセタキセル 4.2 ヶ月であったが、両群のカプラン・マイヤー曲線は途中で交わっており最終的にニボルマブ群で上回る、という特異な結果であった (1 年 PFS 率 19% vs 8%)。

2-4. ラムシルマブ

ドセタキセル・ラムシルマブ併用をドセタキセル単剤と比較した第 III 相試験⁷において、主要評価項目である OS が前者において有意に延長していた (10.5 ヶ月 vs 9.1 ヶ月, HR 0.86, $p = 0.023$)。また ORR・PFS についても、併用群で有意に優っていた (それぞれ 23% vs 14%, $p < 0.0001$, 4.5 ヶ月 vs 3.0 ヶ月, $p < 0.0001$)。有害事象については併用群で骨髄抑制・高血圧・出血性事象が多かったものの認容可能であった。ただし日本人を対象として行われた第 II 相試験⁸では発熱性好中球減少が 34% と高い頻度で認められていることに注意が必要であり、今回の改訂に際しては OS 延長などのベネフィットと有害事象のバランスを考え、「ドセタキセル+ラムシルマブ併用は (初回 NSCLC におけるプラチナ併用療法+ペバシズマブと同様に) 適応と考えられる症例においてドセタキセルに追加するよう勧められる (推奨グレードは B)」とした。

3. 2016 年度版での改訂ポイント

本邦発の重要なデータとして、米国臨床腫瘍学会で報告された化学療法未治療・ALK 陽性例に対するアレクチニブとクリゾチニブの第 III 相試験⁹が挙げられる。主要評価項目である PFS はクリゾチニブ群で中央値が 10.2 ヶ月であったのに対して、アレクチニブ群では中央値に未到達であった (HR 0.34, $p < 0.0001$)。また、本稿執筆時点でプレスリリースのみであるが、PD-L1 強陽性例を対象とした pembrolizumab (PD-1 抗体) とプラチナ併用療法の第 III 相試験が行われ、クロスオーバー可能な試験デザインながら前者による生存期間延長が報告され

ている。本ガイドラインでも、こうした重要な試験結果は逐次収載していく予定である。

4. おわりに

耐性例に対する新規 TKI や免疫チェックポイント阻害剤の登場によって肺がん診療は新たな局面を迎えつつある。今後、稀少遺伝子変異に対する分子標的薬や様々な新規薬剤の併用療法についても結果が公表されていくと考えられ、しばらくは年 1 回以上の改訂を行う予定である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：赤松弘朗 [講演料など] アストラゼネカ (株)、日本イーライリリー (株)

REFERENCES

1. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372:1689-1699.
2. Mitsudomi T, Tsai C, Shepherd F, Bazhenova L, Lee JS, Chang G, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA 2 Phase II study. *J Thorac Oncol*. 2015;10(Suppl 2):MINI16.08.
3. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189-1197.
4. Mok T, Spigel D, Felip E, deMarinis F, Ahn MJ, Groen HJ, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). *J Clin Oncol*. 2015;33 (Suppl):abstr 8059.
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
7. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 384:665-673.
8. Yoh K, Hosomi Y, Kasahara K, Yamada K, Takahashi T, Yamamoto N, et al. A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. *Lung Cancer*. 2016;99:186-193.
9. Nokihara H, Hida T, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol*. 2016;34 (Suppl):abstr 9008.