

第18回 浜松オンコロジーフォーラム

肺がん治療最前線

- From Category C to B -



国立がん研究センター中央病院
先端医療科, 呼吸器内科
山本 昇

(2016/04/16, 浜松)

COI disclosure

- Research funds (since 2013)
 - As a principle investigator in industry sponsored trials
 - Quintiles
 - Astellas
 - Chugai
 - Esai
 - Taiho
 - BMS
 - Pfizer
 - Novartis
 - Daiichi-Sankyo
 - Boehringer Ingelheim
 - Kyowa-Hakko Kirin

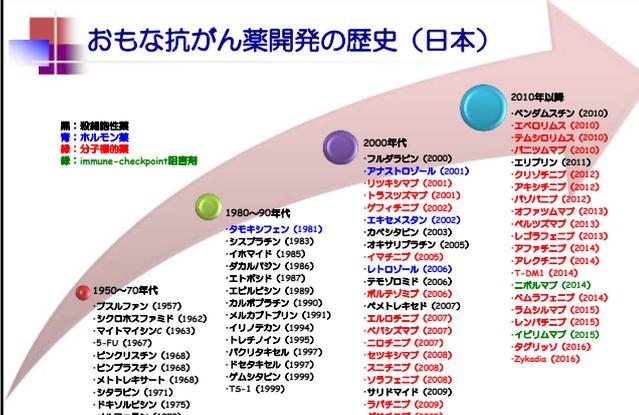
本日の内容

- 第1部
 - 抗悪性腫瘍薬（抗がん剤）開発の最近の変化
- 第2部
 - 肺がん治療最前線
 - ラインナップの充実化と分子標的薬剤
 - 注目の新規薬剤
- 第3部
 - 今後、必要とされる課題
- まとめ
 - From Category C to B

第1部

抗がん剤開発の最近の変化

おもな抗がん薬開発の歴史（日本）



■ 抗がん剤
■ 免疫チェックポイント阻害剤

1950~70年代

- フルオロウラシル (1957)
- シクロホスファミド (1962)
- メトキシムン (1963)
- S-FU (1967)
- ビンクリスチン (1968)
- ビンブラスチン (1968)
- メトトレキサート (1968)
- シタラビン (1971)
- ドキルビジン (1975)
- メルファラン (1979)

1980~90年代

- タモキシフェン (1981)
- シスプラチン (1983)
- イボマイド (1985)
- ゲマルタン (1986)
- エトポシド (1987)
- エピルビシン (1989)
- カルボプラチン (1990)
- メルカプトリン (1991)
- イリテカン (1994)
- トレチノイン (1998)
- パクリタキセル (1997)
- ドセタキセル (1997)
- ゲムタシン (1999)
- TS-1 (1999)

2000年代

- フルダラビン (2000)
- アズトレオール (2001)
- リツキシマブ (2001)
- トラスツマブ (2001)
- グワイチニブ (2002)
- エキセメスタン (2002)
- オキサリプラチン (2002)
- イマチニブ (2006)
- レトロウイルス (2006)
- チモロミド (2006)
- ボリテゾミブ (2006)
- ベムトレキセド (2007)
- エルロシニブ (2007)
- ベシタマブ (2007)
- セロチニブ (2007)
- セツキシマブ (2008)
- スニチニブ (2008)
- ラパニニブ (2008)
- サリドマイド (2009)
- ラパチニブ (2009)
- ダサチニブ (2009)

2010年以降

- ベンダムスチン (2010)
- エヌロリムス (2010)
- チムシマリムス (2010)
- パニツマブ (2010)
- エリブリン (2011)
- クリチニブ (2012)
- アネキサニブ (2012)
- パリニブ (2012)
- オファツムマブ (2013)
- ベルツマブ (2013)
- レシトラチニブ (2013)
- アファチニブ (2014)
- アレクチニブ (2014)
- TR-DMM (2014)
- ニルマブ (2014)
- ベムラフェニブ (2014)
- ラムシマブ (2015)
- レンシチニブ (2015)
- イピリムマブ (2015)
- タグリソリ (2016)
- ZyKadra (2016)

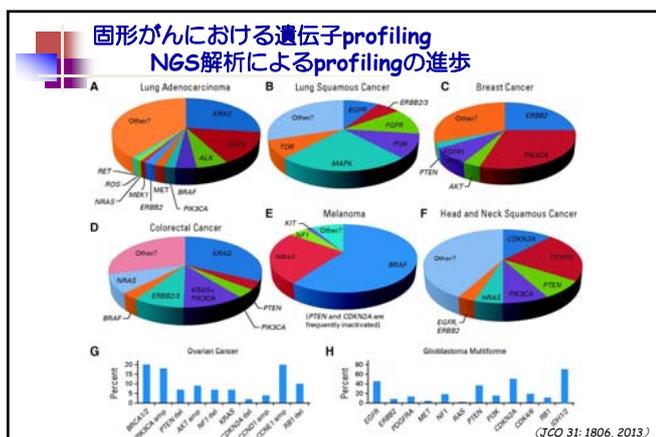
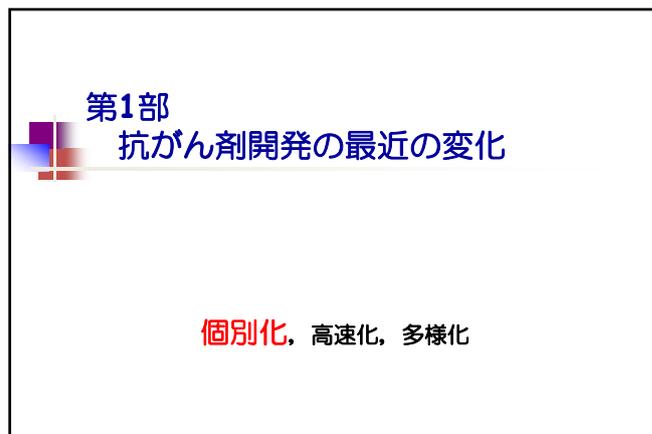
抗がん剤開発のプロセス

非臨床試験 → 第I相試験 → 第II相試験 → 第III相試験

承認（標準治療の確立）

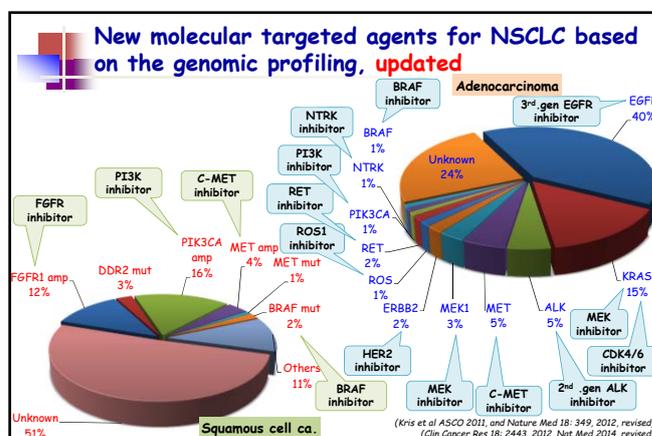
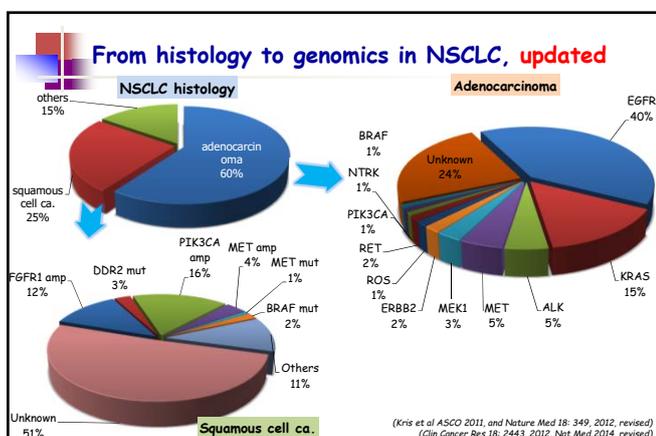
- 非臨床試験: 安全性評価, 毒性評価, DLT決定, MTD推定, RD決定, PK解析, 効果観察
- 第I相試験: 有効性・安全性評価, 奏効割合評価, 毒性・蓄積毒性評価, PK解析, 次相移行の判断
- 第III相試験: 有用性評価, OS, PFS評価, 毒性評価, QOL評価

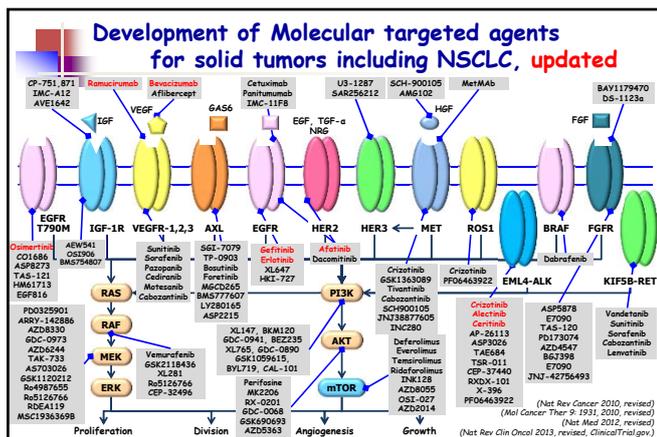
非臨床から臨床（第I相→第II相→第III相）へ



治療標的となるdriver geneの発見増加

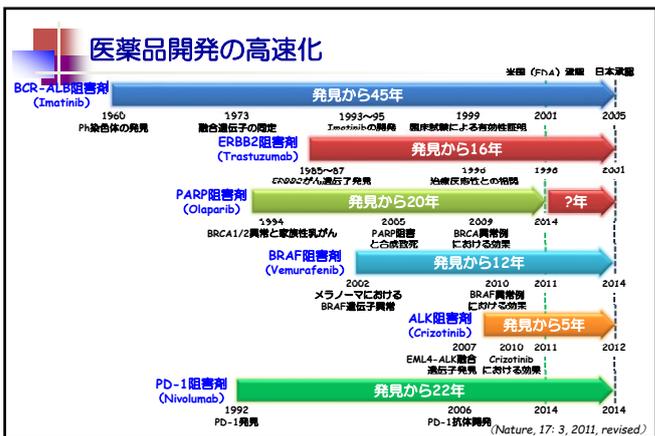
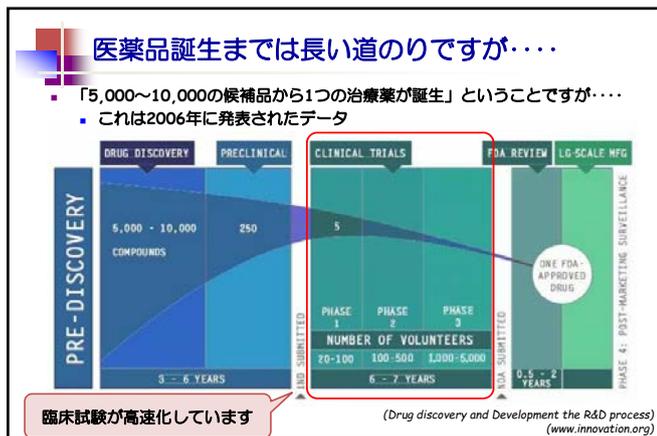
融合遺伝子	がん種	頻度 (%)	分子標的薬	文献
EML4/KIF5B-ALK	肺がん	4~5	Crizotinib	Soda, Nature, 2007
C2orf44-ALK	大腸がん	2.5 (1/40)	Crizotinib	Lipson, Nat Med, 2012
FN1-ALK	卵巣がん	1.4 (1/69)	Crizotinib	Ren, Cancer Res, 2012
KIF5B/CCDC6-RET	肺腺がん	1~2	Vandetanib Sorafenib Sunitinib	Kohno, Nat Med, 2012 Takeuchi, Nat Med, 2012 Lipson, Nat Med, 2012
NCOA4-RET	肺腺がん	<1		Wang, JCO, 2012
CD74/EZR...-ROS1	肺腺がん	0.9 (13/1529)	Crizotinib	Takeuchi, Nat Med, 2012
CCDC6-ROS1	肺腺がん		Crizotinib	Seo, Genome Res, 2012
MAGI3-AKT3	乳がん	3.4 (8/235)	MK-2206 GSK-690653	Banerji, Nature, 2012
FGFR3-TACC3	グリオーマ	3.1 (3/97)	AZD4547	Singh, Science, 2012
AGTRAP/EPB...-BRAF	胃がん 前立腺がん	1~2	Sorafenib	Palanisamy, Nat Med, 2010
ESRP1-RAF1	前立腺がん			
SEC16A-NOTCH1	乳がん	2.2 (2/89)	DAPT	Robinson, Nat Med, 2011
MPRIP-NTRK1	乳がん			
CD74-NTRK1	肺腺がん	3.3 (3/91)	AZD7451 RXDX-101	Vaishnavi, Nat Med, 2013





第1部 抗がん剤開発の最近の変化

個別化, 高速化, 多様化



第1部 抗がん剤開発の最近の変化

個別化, 高速化, 多様化

抗がん剤開発の多様化

- これまでの抗がん剤開発
 - 第I相→第II相→第III相
- 最近の傾向
 - Expansion cohortの設定
 - 第I相試験の規模拡大

承認(標準治療の確立)

早期試験において expansion cohort は増加

- 薬剤開発スピードのアップは好ましい
- 効果が十分に評価されていない場合がある
 - 統計学的設定は皆無
- 第II相試験で評価すればいいというのはい訳にすぎない
- 第I相試験の結果が、なかなか発表できない場合がある
- 文献検索 (MEDLINE, EMBASE) において、抗がん剤・単剤・第I相試験を検索
 - 2006年以降
 - Expansion cohort設定の試験を調査

Phase I における expansion cohort の設定状況

■ Expansion cohortあり ■ Expansion cohortなし

- Expansion cohort設定の試験は増加
- 安全性、有効性評価目的が大半
- 安全性、推奨用量の確認には有用
- しかし、第II相試験のような有効性評価の症例数設定は行われていない
 - あくまで探索的と考えべき
 - しかし、最近では、これでも第II相へ進んでいる薬剤が多い

(JCO 31: 4260, 2013)

早期試験において expansion cohort は増加

- 2011年における phase I trial (60)
 - Expansion cohort: 26.7%
 - 1コホート: 53.3%
 - 2コホート: 20.0%
 - 3以上: 26.7%
 - 評価の目的: 効果
 - 統計学的設定なし: 60%
- 1988~2012年において Dana-Farber/Harvard CC で実施された成人の phase I trial (522試験) を review
 - 症例数の変遷
 - Expansion cohort (2011年)
 - 統計デザイン

などを retrospective に解析

Phase I trial の症例数増減

■ 症例数 ≤ 50 ■ 51 < 症例数 ≤ 100 ■ 症例数 > 100

(JNCI 106: dju 163, 2014)

抗がん剤開発の多様化：免疫療法の氾濫

病院に問い合わせの電話が殺到・・・
(知り合いの知り合いからも・・・)
NOKさん、ありがとうございます??

がん治療が変わる ~ 日本発の新・免疫療法 ~

時期尚早の宣伝？
現場は混乱

抗がん剤開発の多様化：免疫療法の氾濫

病院に問い合わせの電話が殺到・・・
(知り合いの知り合いからも・・・)
NOKさん、ありがとうございます??

がん治療が変わる ~ 日本発の新・免疫療法 ~

時期尚早の宣伝？
現場は混乱

抗がん剤開発：全体像の変革

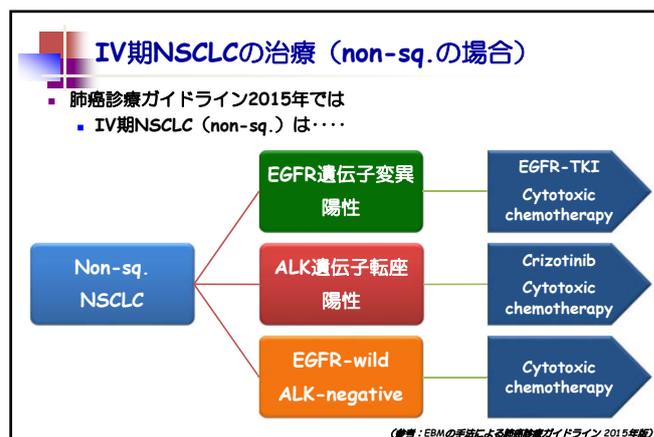
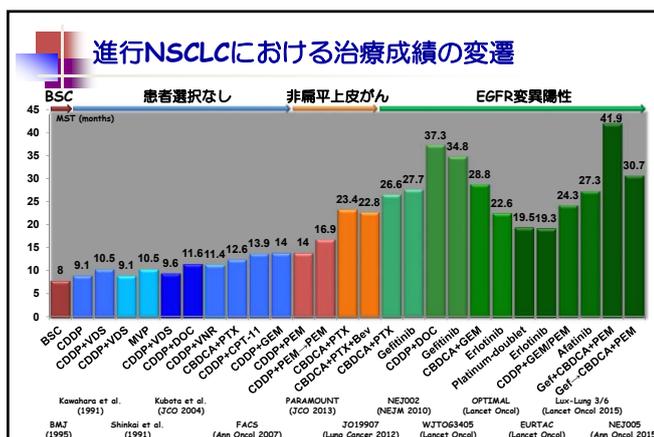
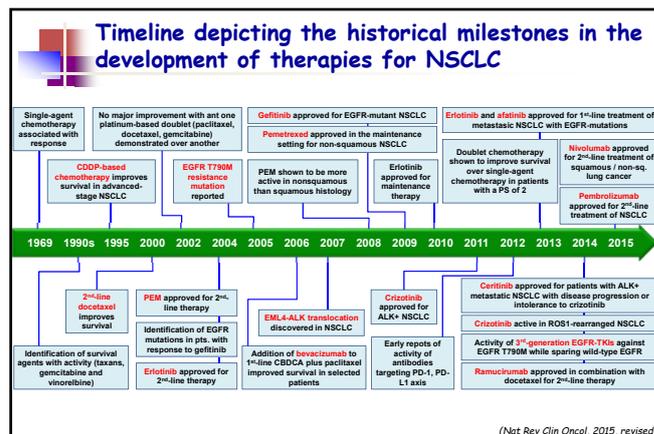
	Cytotoxic chemotherapy	Molecularly targeted agents	Immuno-stimulatory antibodies
Patients number	30-60 unrelated patients	30-600 molecularly selected patients	100-1000 immunologically selected patients
Route of administration	IV + Oral	Oral + IV	Novel routes of administration (intra-tumoral)
Toxicity	MTD quasi-systematically reached	MTD uncommonly reached	MTD rarely reached → MAD
PK/PD-biomarkers	Traditional PK limited PD	Traditional PK with potential for PK-based dose recommendation; Biomarker-driven PD for target safety selection and prediction	PK and PD-based dose recommendation; repeated PD for dynamic biomarkers and immunological monitoring
Design	Traditional 3 + 3 dose-escalation design	3 + 3 dose-escalation design with large expansion cohorts in selected populations	Accelerated translational design; multiple parallel expansion cohorts; long-term follow-up + drug rechallenge
Drug approval	Based on later phase 2 or 3 trials	Conditional or accelerated approval based on large molecularly selected expansion cohorts	Conditional or accelerated approval based on history and immune-biomarker selected expansion cohorts
Drug development timeframe	10 years	5-8 years	<5 years

(Ann Oncol 27: 214-24, 2016)

第2部 肺がん治療最前線

第2部 肺がん治療最前線

ラインナップの充実化と分子標的薬剤



実地診療でNSCLCに対して使用可能な抗がん剤

- 細胞傷害性抗がん剤 (cytotoxic drug)
- 分子標的薬剤
 - EGFR-TKI: gefitinib, erlotinib, afatinib
 - ALK阻害剤: crizotinib, alectinib
 - 血管新生阻害剤: bevacizumab
- 免疫チェックポイント阻害剤
 - Nivolumab

● 適用可能な抗がん剤が増えてきました

● 大腸がん、乳がん並み?

実地診療でNSCLCに対して使用可能な抗がん剤

- 細胞傷害性抗がん剤 (cytotoxic drug)
- 分子標的薬剤
 - EGFR-TKI: gefitinib, erlotinib, afatinib
 - ALK阻害剤: crizotinib, alectinib
 - 血管新生阻害剤: bevacizumab
- 免疫チェックポイント阻害剤
 - Nivolumab

NSCLC : Cytotoxic chemotherapy (1)

- プラチナ製剤併用 ± ベバシズマブ
- プラチナ製剤併用 ± 維持療法

実地臨床用

- 肺癌学会ガイドライン 2015では...
- CDDPレジメン**
 - CDDP + PEM
 - CDDP + DTX
 - CDDP + GEM
 - CDDP + VNR
 - CDDP + CPT-11
 - CDDP + S-1
- CBDCAレジメン**
 - CBDCA + PTX +/- Bev.
 - CBDCA + GEM
 - CBDCA + S-1
 - CBDCA + nab-PTX

- 当院で登録されている治療レジメン
- CDDPレジメン**
 - CDDP + PEM
 - CDDP + DTX
 - CDDP + GEM
 - CDDP + VNR
 - CDDP + CPT-11
 - CDDP + S-1
- CBDCAレジメン**
 - CBDCA + PTX +/- Bev.
 - CBDCA + GEM
 - CBDCA + PEM +/- Bev.**
 - CBDCA + nab-PTX

NSCLC : Cytotoxic chemotherapy (2)

E4599 CBDCA+PTX vs. CBDCA+PTX+Bev.

JACAL CBDCA+PEM->PEM

PointBreak CBDCA+PEM+Bev. vs. CBDCA+PTX+Bev.

LETS CBDCA+S-1 vs. CBDCA+PTX

(Sandler A. NEJM 355: 2542, 2006, Okamoto I. Invest New Drugs 31: 1395, 2013) (Patel JD. J Clin Oncol 31: 4349, 2013, Okamoto I. J Clin Oncol 28: 5240, 2010)

NSCLC : Cytotoxic chemotherapy (3)

ABI-007 nab-PTX+CBDCA vs. PTX+CBDCA

PARAMOUNT CDDP+PEM vs. CDDP+PEM+PEM

AVAPEARL CDDP+PEM+Bev->Bev+PEM vs. CDDP+PEM+Bev->Bev

(Socinski MA. J Clin Oncol 30: 2055, 2012, Pas-Ares LG. J Clin Oncol 31: 2895, 2013) (Barlesi F. J Clin Oncol 31: 3004, 2013, Ann Oncol 25: 1044, 2014)

NSCLC : Cytotoxic chemotherapy (4)

- ① CBDCA + PTX + Bev. → Bev.
- ② CBDCA + PEM → PEM
- ③ CBDCA + PEM + Bev. → PEM/Bev.
- ④ CBDCA + S-1
- ⑤ CBDCA + nab-PTX
- ⑥ CDDP + PEM → PEM
- ⑦ CDDP + PEM + Bev. → PEM/Bev.

- 各々のレジメンのclinical trialにおける結果は、clinical practiceにおける使用を否定しないものと思われる
- 最近では、Pemetrexedを含む治療レジメンが多く用いられていると思われる
 - CBDCA+PEM +/- BEV
 - CDDP+PEM +/- BEV
- 患者の状態に合わせて選択・適用する方向へ

実地診療でNSCLCに対して使用可能な抗がん剤

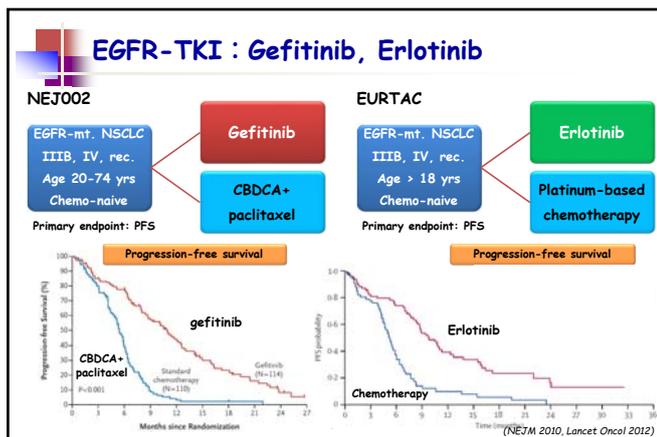
- 細胞毒性抗がん剤 (cytotoxic drug)
- 分子標的薬剤
 - EGFR-TKI : gefitinib, erlotinib, afatinib
 - ALK阻害剤 : crizotinib, alectinib
 - 血管新生阻害剤 : bevacizumab
- 免疫チェックポイント阻害剤
 - Nivolumab

Development of EGFR TKIs in NSCLC

Wild type EGFR

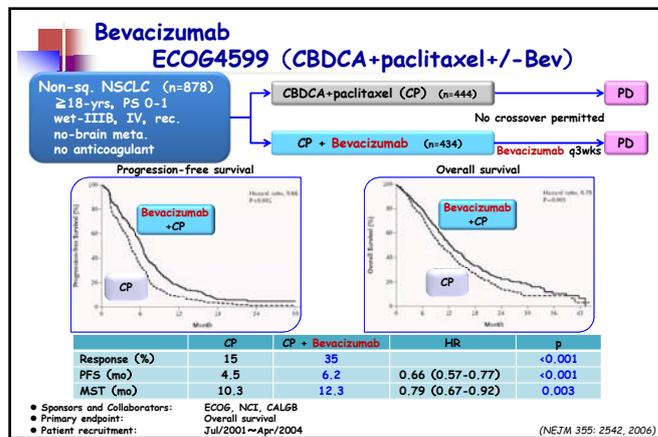
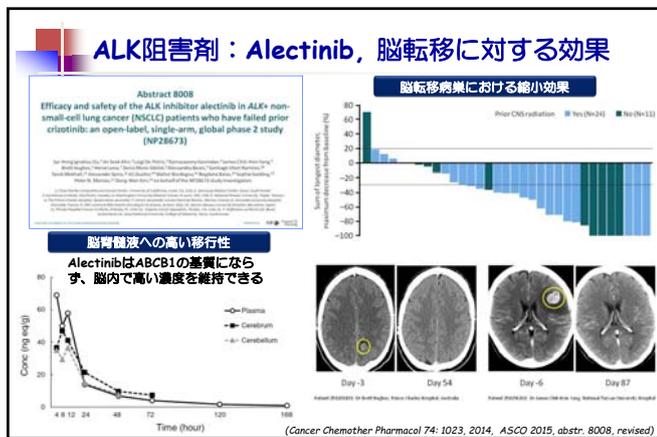
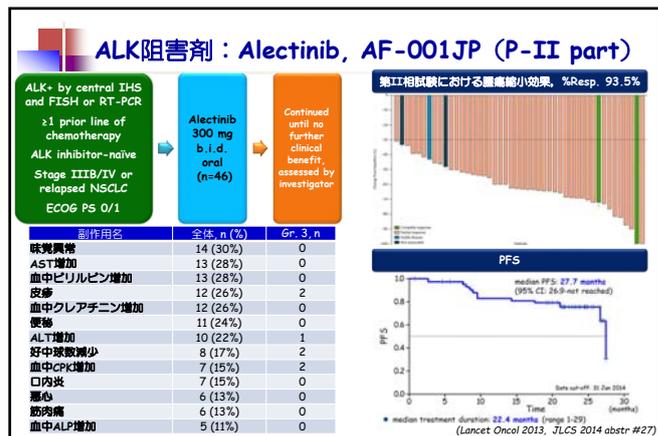
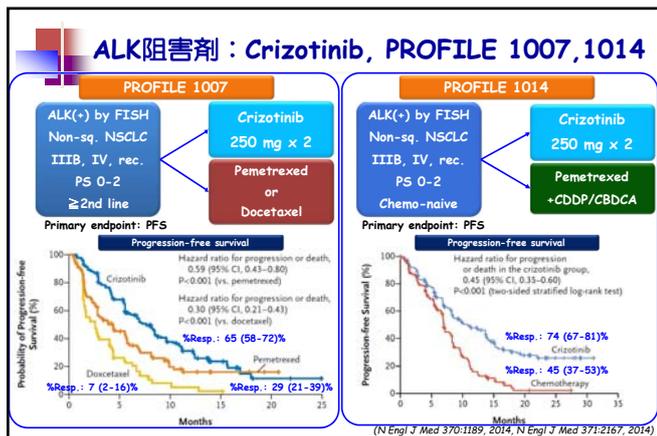
Mutant EGFR

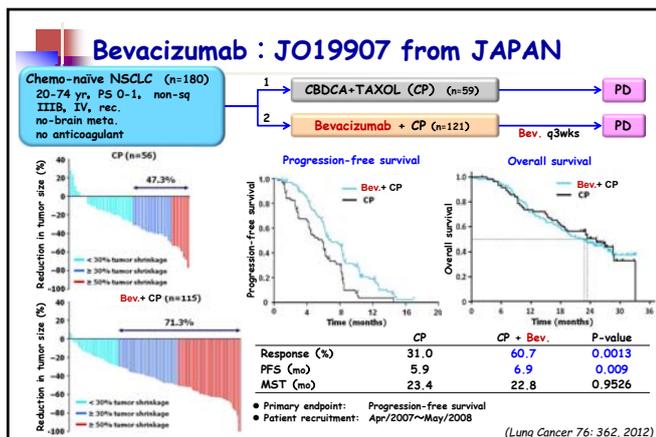
TKI Generation	Activity Range
1st Generation TKI	<ul style="list-style-type: none"> Gefitinib, Erlotinib ● Skin rash/diarrhea due to WT inhibition ● Inactive for T790M
2nd Generation TKI	<ul style="list-style-type: none"> Pan-HER inhibitors Afatinib, Dacomitinib ● Severe skin rash/diarrhea ● Inadequate drug concentration for T790M inhibition



EGFR遺伝子変異陽性例に対する第III相試験

Lesion	Study	% of EGFR mut type	Arm	mPFS (mo)	ORR (%)	MST (mo)	Crossover (%)
Japan	NEJ002	Del 19: 51% L858R: 43% Others: 6%	Gefitinib	10.8	73.7	27.7	65
			CBDCA/PTX	5.4	30.7	26.6	98
Japan	WJTO63405	Del 19: 51% L858R: 49%	Gefitinib	9.6	62.1	35.5	60
			CDDP/DOC	6.6	32.2	38.8	91
EU	EUROTAC	Del 19: 66% L858R: 34%	Erlotinib	9.7	58	19.3	31
			Platinum/DOC or GEM	5.2	15	19.5	76
China	OPTIMAL	Del 19: 53% L858R: 47%	Erlotinib	13.7	83	22.7	52
			CBDCA/GEM	4.6	36	28.9	64
Global	LUX-LUNG63	Del 19: 49% L858R: 40% Others: 11%	Afatinib	11.1	56.1	28.2	NA
			CDDP/PEM	6.9	22.6	28.2	NA
Global	LUX-LUNG66	Del 19: 51% L858R: 38% Others: 11%	Afatinib	11.0	66.9	23.1	NA
			CDDP/GEM	5.6	23.0	23.5	NA





第2部 肺がん治療最前線

注目の新規薬剤

- ### 肺がん領域における注目の新規薬剤
- 免疫チェックポイント阻害剤
 - 第3世代EGFR-TKI
 - 血管新生阻害剤
 - 3つめのALK阻害剤

- ### 肺がん領域における注目の新規薬剤
- 免疫チェックポイント阻害剤
 - 第3世代EGFR-TKI
 - 血管新生阻害剤
 - 3つめのALK阻害剤

免疫療法の氾濫

病院に問い合わせの電話が殺到・・・
(知り合いの知り合いからも・・・)
NOKさん、ありがとうございます??

がん治療が変わる ～日本発の新・免疫療法～

9.5% 読者満足度

日本の2人に1人がかり、3人に1人が癌を患ふとされる「がん」。このがん治療

免疫療法の氾濫

病院に問い合わせの電話が殺到・・・
(知り合いの知り合いからも・・・)
NOKさん、ありがとうございます??

がん治療が変わる ～日本発の新・免疫療法～

9.5% 読者満足度

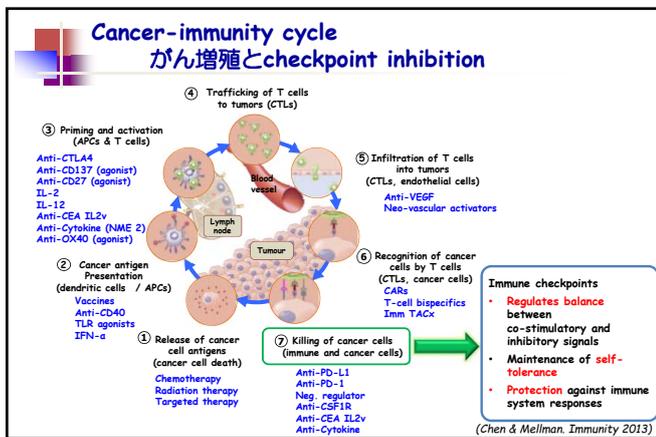
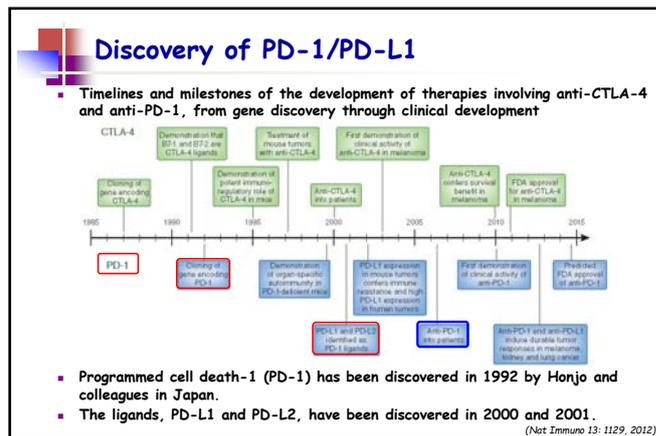
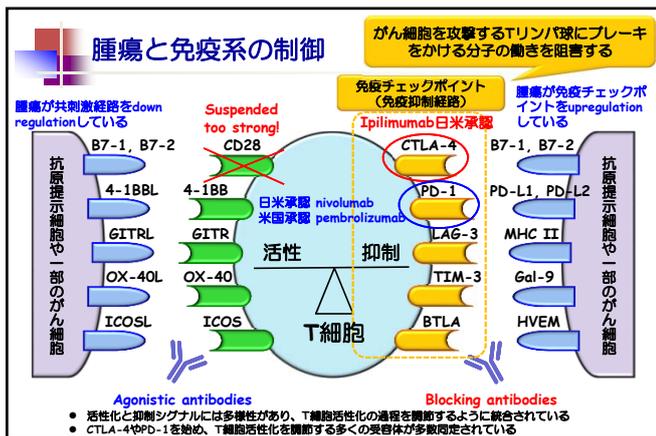
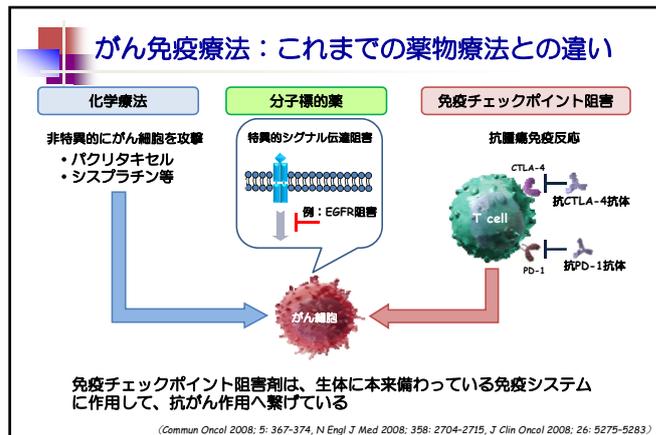
日本の2人に1人がかり、3人に1人が癌を患ふとされる「がん」。このがん治療

時期尚早の宣伝？
現場は混乱。

がん免疫療法の可能性

Type	免疫細胞浸潤の報告	がんによる免疫抑制の報告	がん免疫相互作用と予後の報告
メラノーマ	● 12,10,11	● 1,2,23	● 1,2,10,11
肺癌	● 9,15	● 1,6,17,21	● 1,2,9,15
膀胱がん	● 3	● 16,19	● 3,16
腎がん	● 3,11,14	● 2,14	● 3,11,14
食道がん	● 3,11	● 5	● 3,11
胃がん	● 17	● 5,17	● 17
大腸がん	● 3,4,5,11	● 17	● 1,3,4,5,11
乳がん	● 11,12	● 1,6	● 11,18
頭頸部がん	● 7	● 7,20	● 7
肝がん	● 8	● 2,8	● 8
白血病	—	● 22	—
リンパ腫	—	● 1	—
卵巣がん	● 3,11	● 1,2,6,24	● 3,11,24
膵がん	● 12,13	● 17	—
前立腺がん	● 11	—	● 2,11

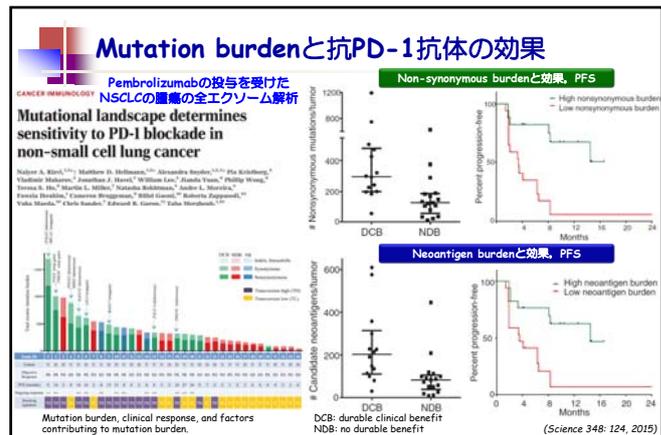
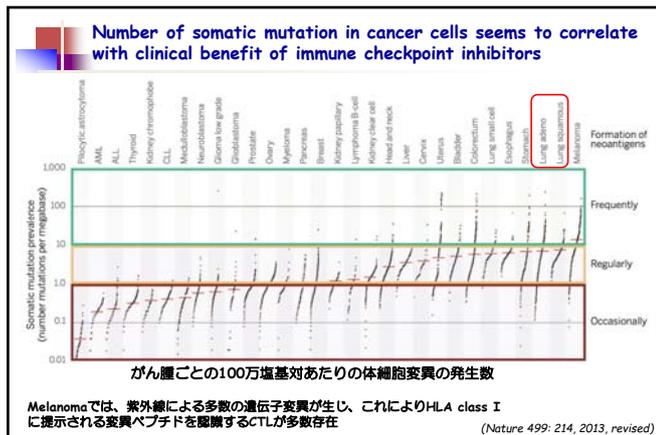
1. Pondol DM. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-264. 2. Mellman I. Nature. 2011;480:480-489. 3. Sharma P. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:3967-3972. 4. Pages F. N Engl J Med. 2005;353:2684-2686. 5. Salama P. J Clin Oncol. 2009;27:186-192. 6. Ichihara F. Clin Cancer Res. 2003;9:4404-4408. 7. Boudreau C. Clin Cancer Res. 2006;12:465-472. 8. Guo Q. Clin Cancer Res. 2009;15:971-979. 9. Diao-Neogam MC. J Clin Oncol. 2008;26:4410-4417. 10. Taylor KR. J Clin Oncol. 2007;25:869-875. 11. Zhang L. N Engl J Med. 2003;348:203-213. 12. Lyons UK. J Immunol. 2002;169:2756-2761. 13. Karja V. Anticancer Res. 2005;25:4439-4438. 14. Thompson RH. Clin Cancer Res. 2007;13:1757-1761. 15. Hirano K. Br J Cancer. 2006;94:275-280. 16. Winerdal ME. BJU Int. 2011;108:1672-1678. 17. Kono K. Cancer Immunol Immunother. 2006;55:1064-1071. 18. Rody A. Breast Cancer Res. 2009;11:1-13. 19. Imman BA. Cancer. 2007;109:1499-1505. 20. Schaefer C. Br J Cancer. 2009;92:913-920. 21. Woo EY. J Immunol. 2002;168:4272-4276. 22. Karube K. Br J Haematol. 2004;126:81-84. 23. Chapon M. J Invest Dermatol. 2011;131:1307-1307. 24. Hamanishi J. PNAS. 2007;104:3360-3365



PD-L1 expression and clinical outcomes in cancer

Cancer type	% PD-L1+	Clinical outcome
Melanoma	40 - 100	Increased or decreased survival
Non-small cell lung cancer	35 - 95	Decreased survival
Nasopharyngeal cancer	68 - 100	
Glioblastoma/mixed glioma	100	
Colon adenocarcinoma	53	
Hepatocellular carcinoma	45 - 93	Tumor aggressiveness, recurrence after resection
Urothelial cancer	28 - 100	
Multiple myeloma	93	
Ovarian cancer	33 - 80	Poor prognosis
Gastric carcinoma	42	Tumor size, metastasis, poor survival
Esophageal cancer	42	
Pancreatic cancer	39	Decreased TILs, poor prognosis
RCC	15 - 24	Poor prognosis
Breast cancer	31 - 34	Tumor size, stage, HER2 expression
Lymphoma	17 - 94	
Leukemia	11 - 42	

(Clin Cancer Res 18: 6580, 2012, Cancer Med 2: 662, 2013)



Lineup of PD-1 and PD-L1 inhibitors

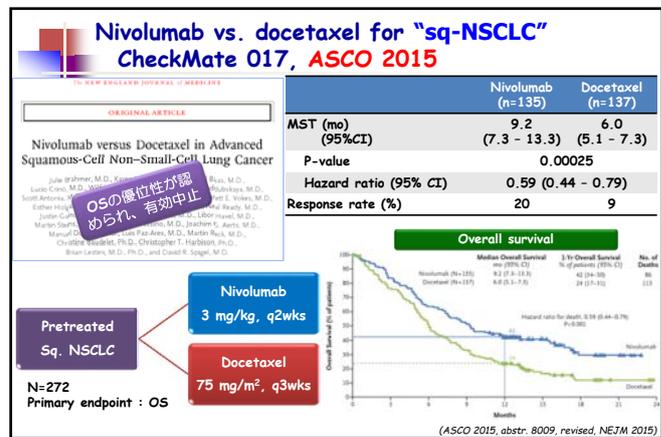
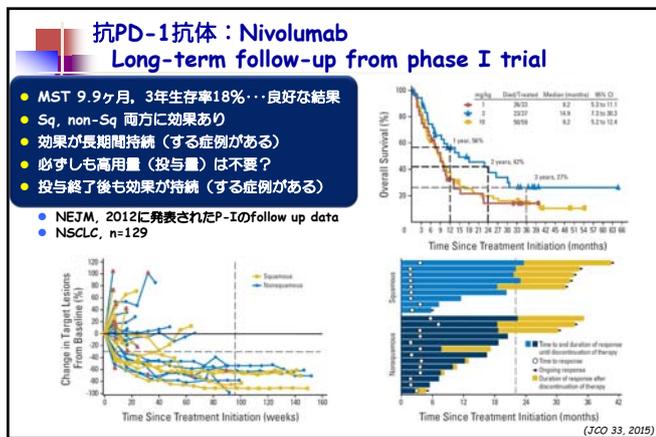
Target	Agent	Molecule	Company	Phase	Cancer type, in P-III
PD-1	Nivolumab BMS-936558 ONO-4538 MDX-1106	Fully human IgG4	Bristol-Myers ONO	III (26)	Melanoma, NSCLC, RCC (approved) H&N, Glioblastoma, Gastric, HCC, Esophagus
	Pidilizumab CT-011	Humanized IgG1	CureTech	II (5)	Lymphoma, Melanoma, Myeloma, CRC, prostate, RCC, Glioma, etc.
	Pembrolizumab MK-3475	Humanized IgG4	MSD	III (19)	Melanoma, NSCLC (approved) H&N, TNBC, Esophagus, Myeloma, Urothelial, CRC, Gastric
	AMP-224	Recombinant PD-L2-Fc fusion protein	GSK	I	P-I (CRC, solid tumor)
PD-L1	BMS-936559 MDX-1105	Fully human IgG4	Bristol-Myers	I	Melanoma, Lymphoma, etc.
	Durvalumab MEDI-4736	Engineered human IgG1	Medimmune AstraZeneca	III (10)	H&N, NSCLC, Bladder
	Atezolizumab MPDL-3280A	Engineered human IgG1	Genentech Chugai	III (11)	Bladder, NSCLC, Breast
	Avelumab MSB0010718C	Fully human IgG1 ADCC(+)	MerckSero Pfizer	III (6)	NSCLC, Ovary, Gastric, Urothelial

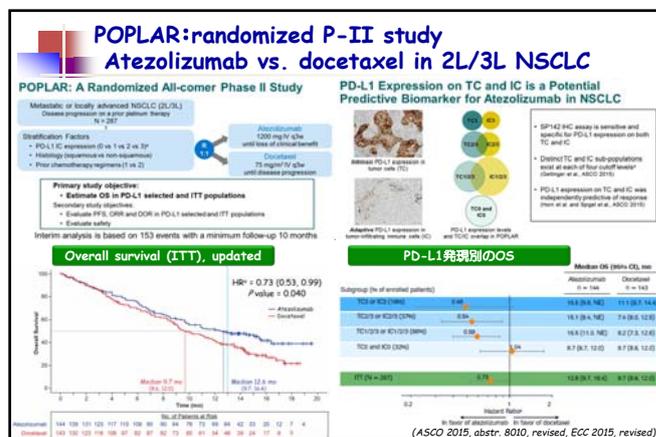
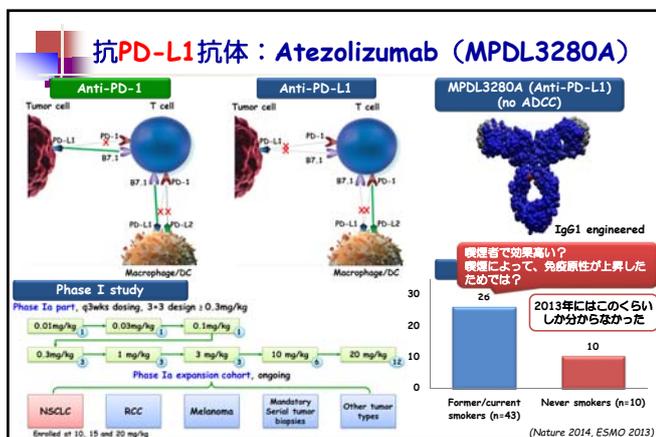
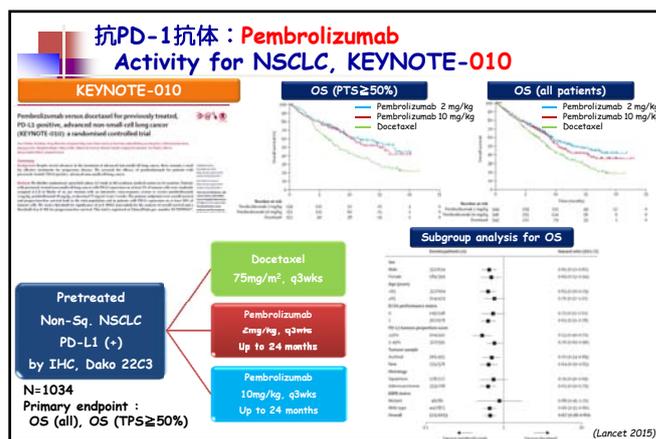
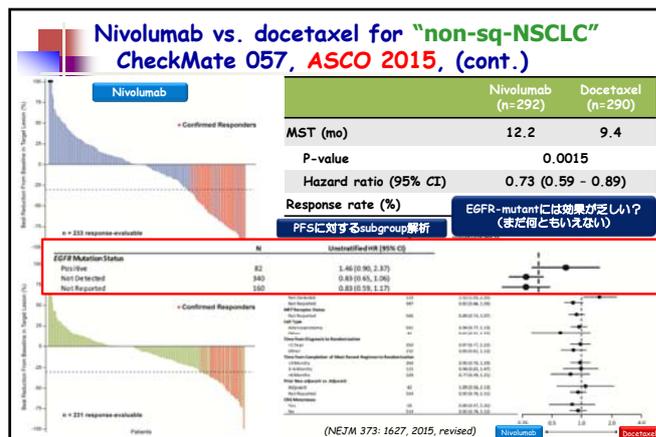
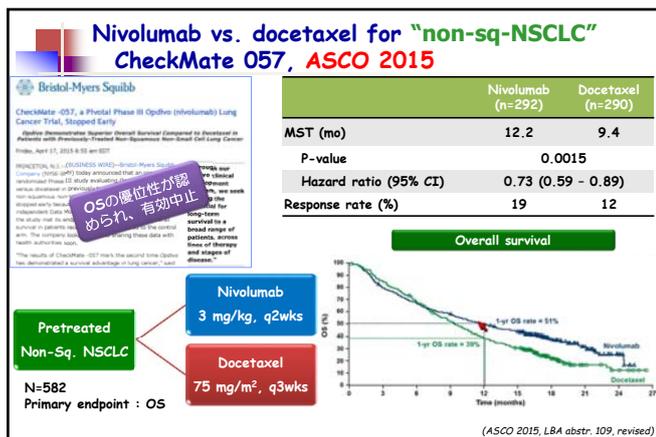
(As of 24th Jan, 2016 from ClinicalTrials.gov)

Lineup of PD-1 and PD-L1 inhibitors

Target	Agent	Molecule	Company	Phase	Cancer type, in P-III
PD-1	Nivolumab BMS-936558 ONO-4538 MDX-1106	Fully human IgG4	Bristol-Myers ONO	III (26)	Melanoma, NSCLC, RCC (approved) H&N, Glioblastoma, Gastric, HCC, Esophagus
	Pidilizumab CT-011	Humanized IgG1	CureTech	II (5)	Lymphoma, Melanoma, Myeloma, CRC, prostate, RCC, Glioma, etc.
	Pembrolizumab MK-3475	Humanized IgG4	MSD	III (19)	Melanoma, NSCLC (approved) H&N, TNBC, Esophagus, Myeloma, Urothelial, CRC, Gastric
	AMP-224	Recombinant PD-L2-Fc fusion protein	GSK	I	P-I (CRC, solid tumor)
PD-L1	BMS-936559 MDX-1105	Fully human IgG4	Bristol-Myers	I	Melanoma, Lymphoma, etc.
	Durvalumab MEDI-4736	Engineered human IgG1	Medimmune AstraZeneca	III (10)	H&N, NSCLC, Bladder
	Atezolizumab MPDL-3280A	Engineered human IgG1	Genentech Chugai	III (11)	Bladder, NSCLC, Breast
	Avelumab MSB0010718C	Fully human IgG1 ADCC(+)	MerckSero Pfizer	III (6)	NSCLC, Ovary, Gastric, Urothelial

(As of 24th Jan, 2016 from ClinicalTrials.gov)





免疫関連有害事象：Overview

- 呼吸器系** 1, 5, 8, 13, 17
- 消化管** 2, 5, 7, 11
- 内分泌系** 2, 4-8
- 神経系** 5, 8, 12, 13
- 肝臓** 2, 5, 9, 10
- 皮膚** 1-5
- 眼** 1, 4, 14-16
- 造血細胞** 7, 10, 18, 19

下痢、大腸炎、消化管穿孔
 腸炎、大腸炎、消化管穿孔、腸穿孔、腸出血、腸閉塞、腸梗塞、腸穿孔、腸出血、腸閉塞、腸梗塞

肺炎
 肺炎、肺水腫、呼吸不全、呼吸困難、呼吸器不全、呼吸器不全、呼吸器不全

皮膚紅腫
 皮膚紅腫、皮膚紅腫、皮膚紅腫、皮膚紅腫、皮膚紅腫、皮膚紅腫、皮膚紅腫、皮膚紅腫、皮膚紅腫、皮膚紅腫

皮膚剥離
 皮膚剥離、皮膚剥離、皮膚剥離、皮膚剥離、皮膚剥離、皮膚剥離、皮膚剥離、皮膚剥離、皮膚剥離、皮膚剥離

眼炎
 眼炎、眼炎、眼炎、眼炎、眼炎、眼炎、眼炎、眼炎、眼炎、眼炎

造血機能低下
 造血機能低下、造血機能低下、造血機能低下、造血機能低下、造血機能低下、造血機能低下、造血機能低下、造血機能低下、造血機能低下、造血機能低下

Infusion reaction
 Infusion reaction、Infusion reaction、Infusion reaction、Infusion reaction、Infusion reaction、Infusion reaction、Infusion reaction、Infusion reaction、Infusion reaction、Infusion reaction

過剰免疫反応
 過剰免疫反応、過剰免疫反応、過剰免疫反応、過剰免疫反応、過剰免疫反応、過剰免疫反応、過剰免疫反応、過剰免疫反応、過剰免疫反応、過剰免疫反応

1. Anon SM, et al. Blood. 2011;118:409-509. 2. Phan GG, et al. PNAS. 2003;100:8372-8377. 3. Rosenbergs SA, White DE. Immunother. Efficacy. 1996;19:81-84. 4. Chikama-Takano KA, et al. J Immunother. 2005;28:412-419. 5. Chow LO. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013;380-385. 6. Saito N, et al. Cancer Immunol Immunother. 1996;43:59-62. 7. Rosenberg JE, et al. Ann Intern Med. 1991;115:175-183. 8. Rosenberg JE, et al. J Immunother. 2002;25:373-379. 9. Larson OH, et al. J Clin Oncol. 2002;20:209-221. 10. Belderbout M, et al. Lancet. 1992;340:548-551. 11. Pankhurst MW, et al. Mol Ther. 2011;19:820-826. 12. Pulstun R, et al. Blood. 2004;107:1822-1830. 13. Sridhar RK, et al. Blood. 1997;78:3133-3141. 14. Duffley ME, et al. J Clin Oncol. 2005;23:5223-5230. 15. Lee S, et al. Ophthalmology. 2009;116:981-989. 16. Robinson ME, et al. J Immunother. 2004;27:478-479. 17. Marcar RL, et al. Mol Ther. 2010;18:483-491. 18. Kocshewski JK, et al. Blood. 2010;116:4099-4102. 19. Liu TS, et al. J Clin Oncol. 2010;28:4500-4508.

irAEはいつ頃発現するのか？

Toxicity Patterns - Ipilimumab

Toxicity Patterns - Anti-PD-1 MAb

まだ十分に明らかになっていない可能性があります

Immune-checkpoint阻害剤：今後の課題

- 効率的な使用をめざして
 - 対象症例の絞り込みはどこまで可能か？
 - どのタイミングでの使用がベストか？
 - どこで止めるか？
 - Biweekly投与は面倒？
 - 費用対効果の議論は必要か？
 - 高齢者、PS不良例、臓器機能合併例は？
- 新しい展開
 - 単剤？併用？
 - Cytotoxic chemotherapy
 - Molecular targeted agent
 - Adjuvant？

肺がん領域における注目の新規薬剤

- 免疫チェックポイント阻害剤
- 第3世代EGFR-TKI
- 血管新生阻害剤
- 3つめのALK阻害剤

History of development of EGFR-TKI

1962 Stanley Cohen EGFR発見

1978 EGFR抗体による腫瘍増殖抑制

1981 EGFRシークエンス完了

1983 EGFR阻害剤による腫瘍増殖抑制

1984 EGFR阻害剤の合成

1985 Stanley Cohen ノーベル賞

1986 EGFR阻害剤の合成

1987 EGFR阻害剤の合成

1994 EGFR阻害剤の合成

1996 EGFR阻害剤の合成

2002 Gefitinib 日本承認

2003 Gefitinib FDA conditional approval

2003 EGFR阻害剤の合成

2004 EGFR阻害剤の合成

2004 EGFR阻害剤の合成

2005 EGFR阻害剤の合成

2007 EGFR阻害剤の合成

2008 EGFR阻害剤の合成

2009 EGFR阻害剤の合成

2010 EGFR阻害剤の合成

2012 EGFR阻害剤の合成

2013 EGFR阻害剤の合成

2015 EGFR阻害剤の合成

2016 EGFR阻害剤の合成

(Nature Med. 19: 1389, 2013, revised)

Overview of EGFR resistance mechanisms

Resistance	mechanism																
Primary	<ul style="list-style-type: none"> EGFR exon 20 insertion BIM deletion EGFR T790M 																
Acquired EGFR modification	<ul style="list-style-type: none"> T790M 																
Alternative pathway activation	<table border="1"> <tr> <td>BRAF</td> <td>MED12</td> </tr> <tr> <td>CRKL</td> <td>MET</td> </tr> <tr> <td>DAPK</td> <td>NF-κB</td> </tr> <tr> <td>FGF</td> <td>PTEN loss</td> </tr> <tr> <td>HER2</td> <td>PUMA</td> </tr> <tr> <td>HER3</td> <td>ROR1</td> </tr> <tr> <td>IGF</td> <td>VEGF</td> </tr> <tr> <td>JAK2</td> <td></td> </tr> </table>	BRAF	MED12	CRKL	MET	DAPK	NF-κB	FGF	PTEN loss	HER2	PUMA	HER3	ROR1	IGF	VEGF	JAK2	
BRAF	MED12																
CRKL	MET																
DAPK	NF-κB																
FGF	PTEN loss																
HER2	PUMA																
HER3	ROR1																
IGF	VEGF																
JAK2																	
Histologic transformation	<ul style="list-style-type: none"> Acquisition of stem cell properties EMT (AXL, Notch-1 or TGF-β activation) SCLC transformation 																

Mechanisms of acquired resistance

(Nature Med. 19: 1389, 2013, revised)
 (Clin Cancer Res. 2013, revised)

EGFR-TKI耐性例におけるT790M変異発現率

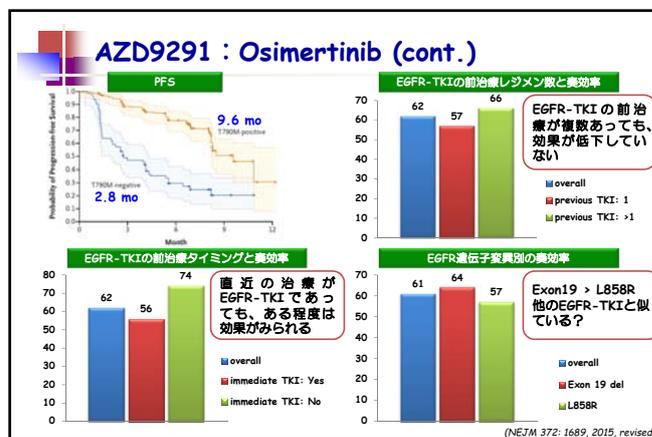
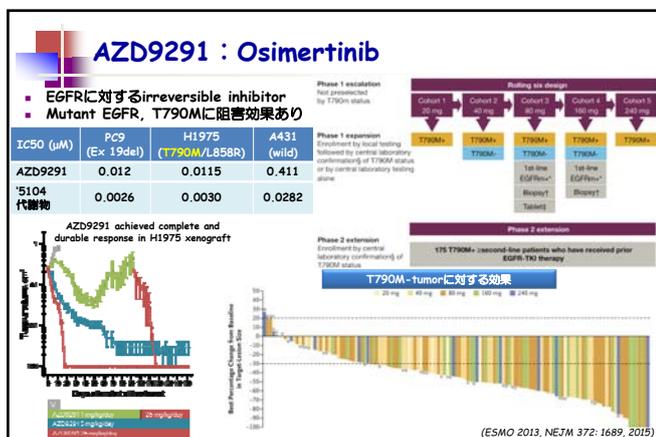
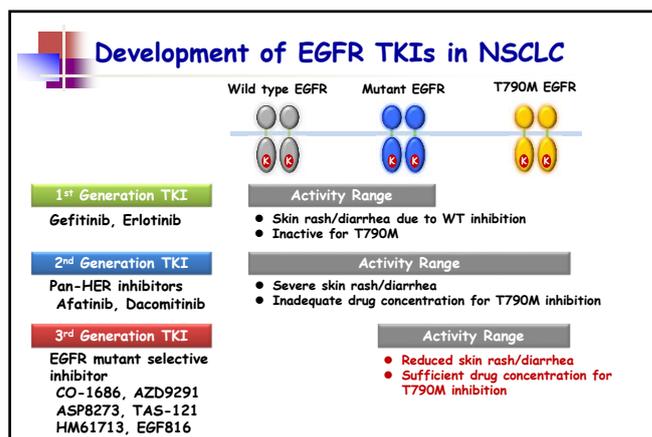
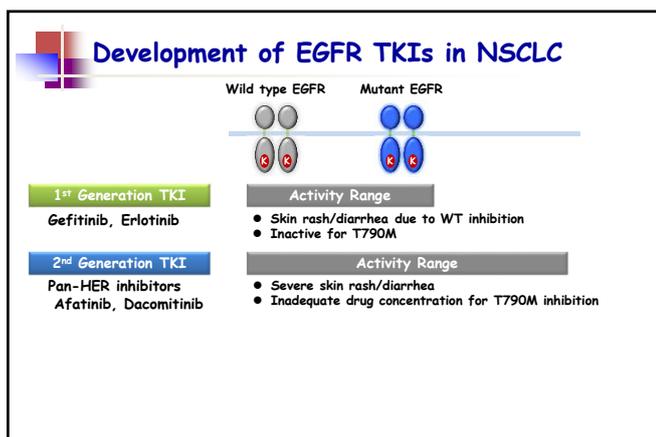
対象	症例数	検査法	T790M変異率 (95% CI)
EGFR mutant NSCLC (100%) Gefitinib/erlotinibによる長期SDまたはPR後の病勢進行例	155	標準的シーケンス解析 and/or Fragment解析	63% (55-70)
EGFR mutant NSCLC (100%) Gefitinib/erlotinibによる奏効またはSD後の病勢進行例	93	標準的な検査法	62% (52-72)
EGFR mutant NSCLC (96%) Gefitinib/erlotinibによる奏効またはSD後の病勢進行例	99	標準的シーケンス解析 and/or Fragment解析	52% (42-62)
	69	LNA-PCRシーケンス解析	68% (NR)
EGFR mutant NSCLC (91%) EGFR-TKIによる長期PRまたはSD症例	66	HRM-PCR産物のサンガーシーケンス解析	52% (NR)
EGFR mutant NSCLC (100%) Gefitinib/erlotinib/icitinib ¹ による耐性例	54	Scorpion ARMS	54% (NR)

LNA: locked nucleic acid, HRM: high resolution melting, Yu HA, et al. Clin Cancer Res 19: 2240, 2013, Oxnard GR, et al. Clin Cancer Res 17: 1616, 2011, Arcila ME, et al. Clin Cancer Res 17: 1169, 2011, Kuiper JL, et al. Lung Cancer 85: 19, 2014, Li W, et al. Lung Cancer 84: 295, 2014

EGFR-TKI耐性例におけるT790M変異発現率

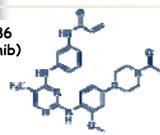
対象	症例数	検査法	T790M変異率 (95% CI)
EGFR mutant NSCLC (100%) Gefitinib/erlotinibによる長期SDまたはPR後の病勢進行例	155	標準的シーケンス解析 and/or Fragment解析	63% (55-70)
EGFR mutant NSCLC (100%) Gefitinib/erlotinibによる奏効またはSD後の病勢進行例	93	標準的な検査法	62% (52-72)
EGFR mutant NSCLC (96%) Gefitinib/erlotinibによる奏効またはSD後の病勢進行例	99	標準的シーケンス解析 and/or Fragment解析	52% (42-62)
	69	LNA-PCRシーケンス解析	68% (NR)
EGFR mutant NSCLC (91%) EGFR-TKIによる長期PRまたはSD症例	66	HRM-PCR産物のサンガーシーケンス解析	52% (NR)
EGFR mutant NSCLC (100%) Gefitinib/erlotinib/icitinib ¹ による耐性例	54	Scorpion ARMS	54% (NR)

LNA: locked nucleic acid, HRM: high resolution melting, Yu HA, et al. Clin Cancer Res 19: 2240, 2013, Oxnard GR, et al. Clin Cancer Res 17: 1616, 2011, Arcila ME, et al. Clin Cancer Res 17: 1169, 2011, Kuiper JL, et al. Lung Cancer 85: 19, 2014, Li W, et al. Lung Cancer 84: 295, 2014



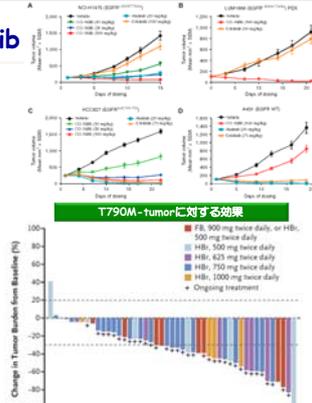
CO-1686 : Rociletinib

CO-1686 (Rociletinib)



- Mutant (exon 19 del, L858R) および T790M EGFRに対する不可逆的TKI
 - Wt. EGFRに対する効果はない
 - 2014年5月、FDA, Breakthrough therapyを取得
- おもな毒性
 - 高血糖 (Gr. 3 : 22%)
 - 悪心、食欲低下、倦怠感、QTc延長
 - 下痢 (23%, ≤Gr. 2) 皮疹 (5%)
- 500, 625, 750mg (BID) のexpansion cohort (phase II) が進行中

(Cancer Discov 2013, ELCC 2014, ASCO 2015, revised, NEJM 372: 1700, 2015)



CO-1686 & AZD9291, ESMO 2015

	CO-1686		AZD9291	AZD9291	AZD9291
	TIGER-X Phase I/II (n=119)	TIGER-X Phase I/II (n=236)	AURA Phase I (n=103)	AURA Phase IIE (n=201)	AURA2 Phase II (n=210)
	Dose: 500mg BID / 625mg BID		80mg	80mg	80mg
T790M (+)	8.0 (overall) 10.3 (no history of CNS lesion) 35% maturity		10.9 (IA) 13.5 (IRC)	Not reported 21% mature	Not reported 20% mature
	%Resp. 60	54	66	58 (ICR) / 68 (IA)	64 (ICR) / 64 (IA)
T790M (-)	mPFS (mo) 5.6 / Not reported		2.8 (n=62)	Not reported	Not reported
	%Resp. 37		21 (n=29)	Not reported	Not reported

(1: Sequist, 2015 ASCO, 2: Janne, 2015 ELCC, 3: Janne, NEJM 372: 1689, 2015)
(4: Sequist LV, N Engl J Med 372: 170, 2015, 5: Yang, 2015 WCLC, 6: Ramalingam, 2015 WCLC)

AZD9291 (Osimertinib, TAGRISSO™) : FDA承認

Osimertinib (Nov 13, 2015)



- Breakthrough therapy取得
- \$12,750/月 (≒157万/月)
- Accelerated approval
 - Response rate, duration of responseに基づいて承認

Efficacy parameter	Study 1 (n=201)	Study 2 (n=210)	Overall (n=411)
%Resp.	57	61	59
CR (%)	0	1	0.5
PR (PR)	57	60	59

- T790M (+)
 - Companion diagnostic test
 - Cobas EGFR Mutation Test (v1)
- Progressed on or after EGFR-TKI therapy

(http://www.fda.gov/news-events/newsroom/press-announcements/ucm472525.htm)

AZD9291 (Osimertinib, TAGRISSO™) 国内製造販売承認 (2016/03/28)

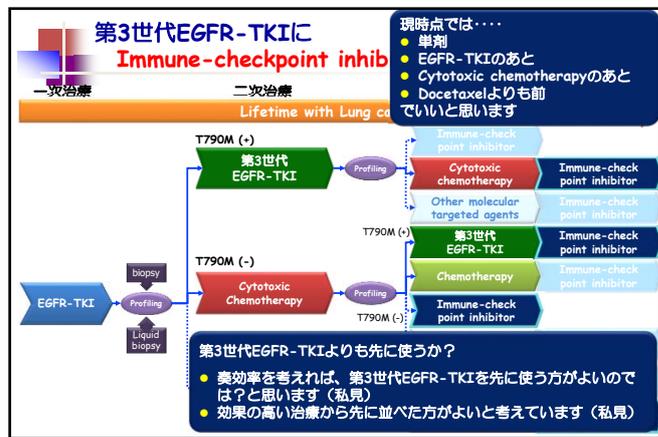
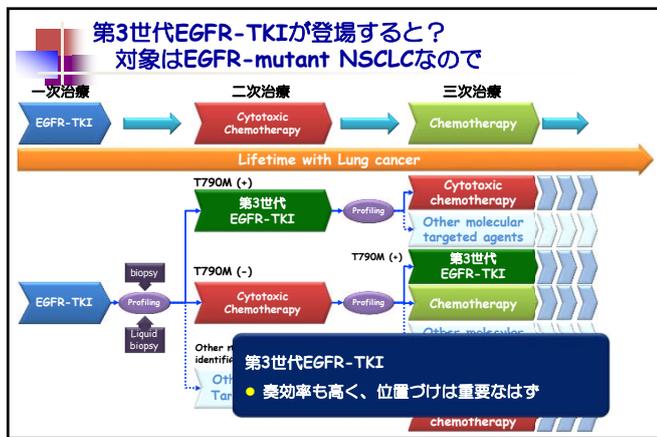
アストラゼネカのタグリッソ(オシメルチニブ)、EGFR T790M変異陽性転移非小細胞肺癌がん治療薬として国内における製造販売承認を取得

2016年 03月 28日

アストラゼネカ株式会社(本社:兵庫県西宮市、代表取締役社長:河野正弘)は、以下、アストラゼネカ社が、米国「上野製薬株式会社」(アストラゼネカ社が100%出資)が開発したEGFR T790M変異陽性転移非小細胞肺癌がん治療薬として国内における製造販売承認を取得した「タグリッソ」(オシメルチニブ)の国内製造販売承認を取得しました。タグリッソは、EGFR T790M変異陽性転移非小細胞肺癌がん治療薬として、2015年11月に、日本製薬協会と厚生労働省が「タグリッソ」の国内製造販売承認を共同で発表している薬品です。

【T790M変異陽性転移非小細胞肺癌がん治療薬】
EGFR変異陽性転移非小細胞肺癌がん患者のEGFR-TKIは、多くの場合、治療開始から1-18ヵ月ほどで薬剤耐性が生じ、効果が減弱します。高効率なEGFR-TKI薬剤「オシメルチニブ」(TAGRISSO)は、EGFR-TKI耐性陽性転移非小細胞肺癌がん患者のEGFR T790M変異陽性転移非小細胞肺癌がん治療薬として、2015年11月に、日本製薬協会と厚生労働省が「タグリッソ」の国内製造販売承認を共同で発表している薬品です。

- 効果・効能
 - 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 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 (NSCLC)
 - Re-biopsyが必要
- 用法・用量
 - 成人には、オシメルチニブとして80mgを1日1回経口投与する。
 - 患者の状態により適宜減量する
 - 40, 80mgの剤形あり



肺がん領域における注目の新規薬剤

- 免疫チェックポイント阻害剤
- 第3世代EGFR-TKI
- 血管新生阻害剤**
 - 第2の血管新生阻害剤 / ramucirumab (承認間近?)**
- 3つめのALK阻害剤

Ramucirumab vs. Bevacizumab

	Ramucirumab	Bevacizumab
Type	IgG1	IgG1
構成	100% human	93% human 7% mouse
分子量	147.0 kDa	143.6 kDa
単回投与時の半減期	15 days	17 -21 days
Target	VEGFR-2	VEGF-A
主な毒性	高血圧、蛋白尿、血栓症	高血圧、蛋白尿
国内適応	胃癌 非小細胞肺癌 (申請中)	結腸・直腸癌 非小細胞肺癌 (non-sq.) 卵巣癌 乳癌 悪性神経腫瘍

Ramucirumab vs. Bevacizumab

	Ramucirumab	Bevacizumab
Type	IgG1	IgG1
構成	100% human	93% human 7% mouse
分子量	147.0 kDa	143.6 kDa
単回投与時の半減期	15 days	17 -21 days
Target	VEGFR-2	VEGF-A
主な毒性	高血圧、蛋白尿、血栓症	高血圧、蛋白尿
国内適応	胃癌 非小細胞肺癌 (申請中)	結腸・直腸癌 非小細胞肺癌 (non-sq.) 卵巣癌 乳癌 悪性神経腫瘍

Ramucirumab vs. Bevacizumab

	Ramucirumab	Bevacizumab
Type	IgG1	IgG1
構成	100% human	93% human 7% mouse
分子量	147.0 kDa	143.6 kDa
単回投与時の半減期	15 days	17 -21 days
Target	VEGFR-2	VEGF-A
主な毒性	高血圧、蛋白尿、血栓症	高血圧、蛋白尿
国内適応	胃癌 非小細胞肺癌 (申請中)	結腸・直腸癌 非小細胞肺癌 (non-sq.) 卵巣癌 乳癌 悪性神経腫瘍

- 非小細胞肺癌 (NSCLC) に複数の血管新生阻害剤が使用できる日が近づきつつあります
- 扁平上皮がん (sq.) にも適応されるかも?

Ramucirumab + Docetaxel vs. Docetaxel

NSCLC (sq./non-sq.)
After platinum-based therapy
Stage IV/recurrent
Age ≥ 18 years
PS 0-1 (n=1253)

Stratification factors:
PS, 性別
維持療法の有無
登録地域 (台湾/韓国 vs. 他)

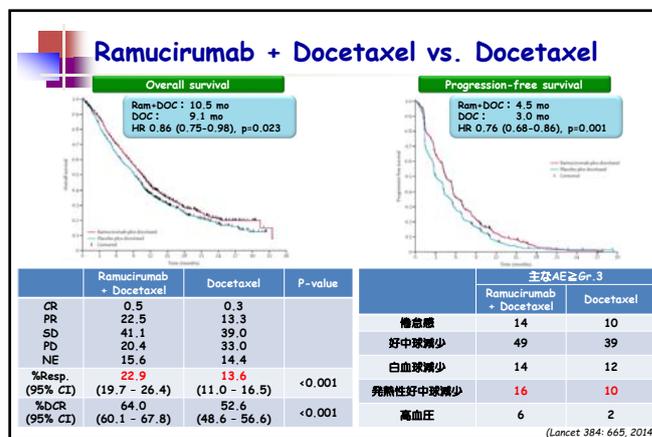
* : 2012/05/11から、東アジアにおける docetaxel は 75→60 mg/m² に変更

1:1

- Ramucirumab group**
Ramucirumab 10 mg/kg + Docetaxel* 75 mg/m² Q3wks (n=628)
- Control group**
Placebo + Docetaxel* 75 mg/m² Q3wks (n=625)

● Primary endpoint: Overall survival
● Patient enrollment: Dec/2010-Jan/2013

(Lancet 384: 665, 2014)



Ramucirumab + Docetaxel vs. Docetaxel

- 試験結果は positive study
 - MSTで1.4ヶ月の上乗せは意義があるか?
 - 毒性は許容範囲...発熱性好中球減少 (FN) の頻度はやや上昇
- 解釈
 - MST: 1.4ヶ月の上乗せでも許容可能
 - 毒性: FNの頻度は、低くはないが、使用を躊躇するほどでもない
 - 試験結果を、素直に受け入れて構わないと思われる
- 私見
 - そもそも、血管新生阻害剤による上乗せ効果は、この程度であろう
 - “ふりかけ”のような薬剤 (ちょっと高級なふりかけ)

肺がん領域における注目の新規薬剤

- 免疫チェックポイント阻害剤
- 第3世代EGFR-TKI
- 血管新生阻害剤
- 3つめのALK阻害剤

次世代ALK阻害剤

薬剤	Company	Status	Comments
LDK378 ceritinib	Novartis	Approved (FDA)	Crizotinib耐性例に奏効割合: 58% 米国商品名: Zykadia
AP26113 brigatinib	ARAIID	Phase II	ROS1にも効果あり、日本導入検討中 FDA Breakthrough therapy取得
ASP3026	Astellas	Phase I	固形がんで先行開発 ALK+ NSCLCへ → 開発中止?
TSR-011	TESARO	Phase I/II	ESMO 2013
CEP-37440	Cephalon	Phase I	
RXDX-101	Ignyta	Phase I/II	TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, ALK
X-396	Xcovery	Phase I/II	NSCLC
PF-06463922	Pfizer	Phase I/II	ALK-mutant G1202Rに対して効果あり ROS1-mutantに対して効果あり ABCBIの基質にならず、脳への移行良好

(As of 7th May, 2015, ClinicalTrial.gov)

第3のALK阻害剤: Ceritinib (Zykadia)

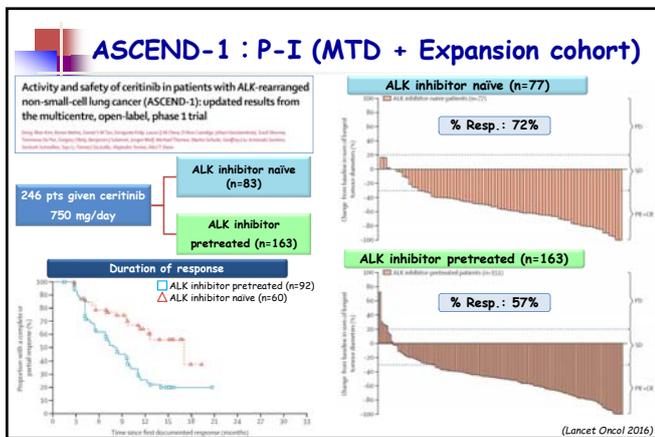
Assay	LDK378 IC50 (nM)	Crizotinib IC50 (nM)
Enzymatic ALK	0.15	3
IGF-1R	8	400
c-MET	3200	8

Cell-based	EML4-ALK	IC50 (nM)
-L1196M	60	810
-G1269S	140	1600
-G1202R	460	1020
-C1156V	130	350

Response	All NSCLC n=114 (dose > 400mg)	CRZ-pretreated n=79	CRZ-naive n=35
CR	1	1	0
PR	57	56	60
SD	22	34	29
PD	11	8	0
%Resp.	58	57	60

Completed N=59: Escalates to MTD 750 mg/day

Primary objective: determine MTD
Secondary objectives: safety, PK, preliminary anti-tumor activity



ASCEND-1: AE (n=246)

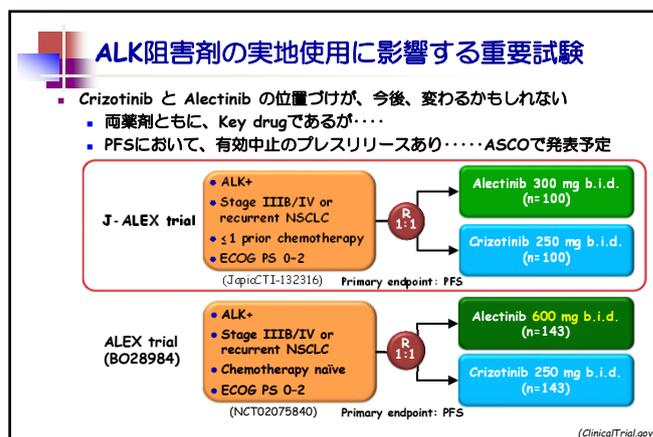
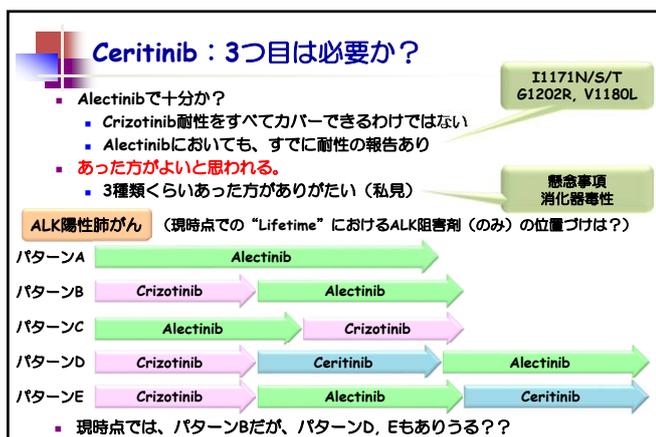
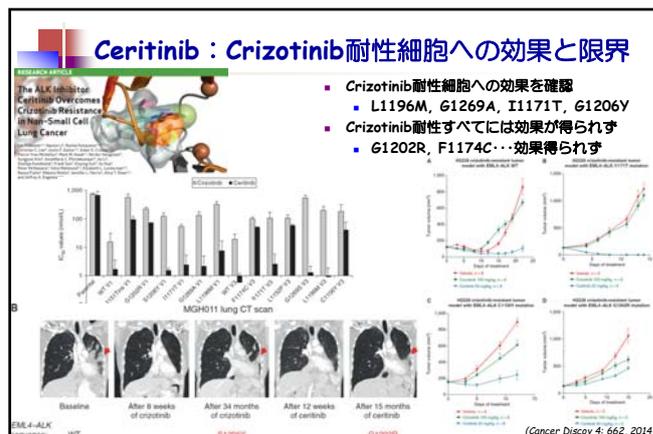
AE	Gr. 1-2	Gr. 3	Gr. 4	AE	Gr. 1-2	Gr. 3	Gr. 4
Diarrhea	80 (%)	6	0	Dyspepsia	12	<1	0
Nausea	77	6	0	Arthralgia	11 (%)	0	0
Vomiting	57	4	0	Musculoskeletal chest pain	11	0	0
Fatigue	38	5	0	Anemia	7	5	0
Abdominal pain	37	1	0	Pneumonitis	<1	2	<1
Decreased appetite	36	2	0	Respiratory failure	0	<1	2
Constipation	30	0	0	AST increased	23	8	2
Cough	29	0	0	S-Cr increased	17	0	0
Abdominal pain, upper	23	1	0	ALT increased	15	27	3
Dyspnoea	21	4	<1	ALP increased	13	5	0
Back pain	20	<1	0	Hypokalemia	7	4	<1
Headache	19	2	0	Amylase increased	4	3	<1
Asthenia	18	2	0	Hyponatremia	3	4	0
Weight decreased	17	2	0	Hypophosphatemia	3	3	0
Insomnia	15	0	0	Lipase increased	3	5	1
Musculoskeletal pain	15	0	0	G-GTP increased	3	2	<1
Rash	13	0	0	Hyperglycemia	2	5	1
Dizziness	13	0	0				

(Lancet Oncol 2016)

ASCEND-1 : AE (n=246)

AE	Gr. 1-2	Gr. 3	Gr. 4	AE	Gr. 1-2	Gr. 3	Gr. 4
下痢	80 (%)	6	0	Dyspepsia	12	<1	0
悪心	77	6	0	Arthralgia	11 (%)	0	0
嘔吐	57	4	0	Musculoskeletal chest pain	11	0	0
倦怠感	38	5	0	Anemia	7	5	0
腹痛	37	1	0	肺炎炎	<1	2	<1
食欲低下	36	2	0	Respiratory failure	0	<1	2
Constipation	30	0	0				
Cough	29	0	0	AST上昇	23	8	2
Abdominal pain, upper	23	1	0	S-Cr上昇	17	0	0
Dyspnea	21	4	<1	ALT上昇	15	27	3
Back pain	20	<1	0	ALP上昇	13	5	0
Headache	19	2	0	Hypokalemia	7	4	<1
Asthenia	18	2	0	Amylase increased	4	3	<1
Weight decreased	17	2	0	Hyponatremia	3	4	0
Insomnia	15	0	0	Hypophosphatemia	3	3	0
Musculoskeletal pain	15	0	0	Lipase increased	3	5	1
Rash	13	0	0	G-GTP increased	3	2	<1
Dizziness	13	0	0	Hyperglycemia	2	5	1

(Lancet Oncol 2016)



第3部 今後、必要とされる課題

肺がん薬物療法において

今後、必要とされる課題を考察してみました

- たくさんありますが...
- 費用対効果の議論
- Profiling と Monitoring

今後、必要とされる課題を考えてみました

- たくさんありますが……
- 費用対効果の議論
- Profiling と Monitoring

分子標的薬剤は高額

薬剤	投与量	1ヶ月の薬価
Gefitinib	250 mg/day	201,381
Erlotinib	150 mg/day	319,278
Afatinib	40 mg/day	335,955
Crizotinib	500 mg/day	721,584
Alectinib	600 mg/day	793,752
Bevacizumab	15 mg/kg*	479,496
Ramucirumab**	10 mg/kg*	574,287

*: 体重60kg, 3ヶ月で4回投与で換算
 **: 肺がんへ適応追加された場合の薬価は不明

さらに高額な Nivolumab

私の意見

- 確かに高額だと思います
- 開発費用が高騰 (1薬剤の開発: 300~500億円)
- 企業側にもリスクあり
- 日本だけ安価にすることは不可能
- もし、日本だけ安価にしたら、日本での薬剤開発/承認はなくなる (企業側にメリットがなくなる)

- NSCLCへの用法
- 体重: 60~70 kg
- 薬価: 266~322 万/月
 - Median PFS: 2.3ヶ月 612~741万円
 - 1年PFS: 19% 3,194~3,864 万円/年

無効な患者さんに漫然と投薬を続けることを避けて対応するしかないと思います

- 適応の限界判断
- 不必要な治療継続の回避

(NEJM 373: 1627, 2015, revised)

今後、必要とされる課題を考えてみました

- たくさんありますが……
- 費用対効果の議論
- Profiling と Monitoring

これまで効果ばかりを追求してきましたが、日本でも、cost-benefitについて本気で考えるべき時代に突入したと思います

今後、必要とされる課題を考えてみました

- たくさんありますが……
- 費用対効果の議論
- Profiling と Monitoring
 - 現在の Profiling と Monitoring
 - Profiling
 - 患者さんの全身状態評価
 - 病期診断, 組織診断 (確定診断)
 - 遺伝子profiling (EGFR, ALK, etc)
 - Monitoring
 - 副作用
 - 治療経過
 - 画像診断, 腫瘍マーカー

今後、必要とされる課題を考えてみました

- たくさんありますが……
- 費用対効果の議論
- Profiling と Monitoring
 - 今後の Profiling と Monitoring
 - Profiling…網羅的遺伝子profiling
 - Non-Sq.に限らず, Sq.や SCLCでも
 - SCRUM-Japanの活用 (でもいいと思います)
 - In-house profilingシステムの構築
 - 外部サービスの活用 (Foundation One, GUARDANT 360, etc)
 - Monitoring
 - 副作用
 - Re-biopsy
 - Liquid biopsy

今後、必要とされる課題を考えてみました

- たくさんありますが……
- 費用対効果の議論
- Profiling と Monitoring**
 - 今後の Profiling と Monitoring
 - Profiling…網羅的遺伝子profiling
 - Non-Sq.に限らず、Sq や SCLCでも
 - SCRUM-Japanの活用 (でもいいと思います)
 - In-house profilingシステムの構築
 - 外部サービスの活用 (Foundation One, GUARDANT 360, etc)
 - Monitoring
 - 副作用
 - Re-biopsy
 - Liquid biopsy

網羅的遺伝子profilingとは

- 治療法選択を視野に入れて…
- 対応する薬剤が十分ないのに、今、やるべきか?
 - 薬剤開発のスピードを考えると、臨床の現場に登場してきてからでは遅い!
 - 少なくとも、サンプルストレージくらいは必要

ヒト全遺伝子 約25,000 遺伝子

がん関連遺伝子 約500 遺伝子

治療法選択にかかわる遺伝子 約100 遺伝子

これら約100遺伝子の異常を一回で網羅的に調べられるように……すでに、海外ではルーチン化している施設や、日本からも依頼可能 (例: Foundation One)

In-house Clinical Sequencing System

IC to the patients w/o standard therapeutic option → Left-over samples, research biopsy, etc. → NGS analysis → Multidisciplinary expert panel → Report of results → Clinical trials targeted to the genomic observations

Quality check: Qubit & qPCR, Target capture by in-house panel (Mutations of 90 genes, Fusions of 10 genes), SureSelect

Library → NGS read data → Mutation calls (SNV / InDel, BRAF V600E, FUSION CNV) → Verification (G A) → Report (Pathologic, Genetic alterations, Therapeutic implications)

→ Druggable mutation profiling

Meeting with Hospital members → Cancers with unmet clinical needs → Small-scale genomic profiling (Ion Proton, Ion AmpliSeq Cancer Panel) → Large-scale genomic profiling (HiSeq2000, WES, WTS) → Actionable/drug-able genomic aberrations (UMIN000011141)

NCC TOP-GEAR project

Trial of Onco-Panel for Gene-profiling to Estimate both Adverse events and Response by cancer treatment (TOP-GEAR)

NCC In-house OncoPanel, ver.2

FFPE組織DNAを用いて、遺伝子変異、増幅、融合を検出

変異検出の精度: 99.2% (128/129変異が正答)

増幅検出の精度: 100% (7/7増幅が正答)

検体量: DNA量により50-400 ng (解析可能検体割合=88%)

費用: 110,000 円 (内部検査) , 150,000円 (外送検査) … (基盤: 競争的資金)

時間: 検体受取りから報告まで 40 日

90 mutations, amplifications (hole exon)						10 fusion protein
ABL1	BRC2	EZH2	JAK3	NOTCH1	RAC2	ALK
AKT1	CND1	FBXW7	KEAP1	NOTCH2	RAD51C	RET
AKT2	CDK4	F6FR1	KIT	NOTCH3	RAF1	ROS1
AKT3	CDKN2A	F6FR2	KRAS	NRAS	RB1	F6FR2
ALK	CHEK2	F6FR3	MAP2K1	NRG1	RET	F6FR3
APC	CREBBP	F6FR4	MAP2K4	NT5C2	ROS1	AKT3
ARID1A	CTNNB1	FLT3	MAP3K1	PALB2	SETD2	BRAF
ARID2	CUL3	HRAS	MAP3K4	PBRM1	SMAD4	RAF1
ATM	DDR2	IDH1	MDM2	PDGFRA	SMARCA4	NOTCH1
AXIN1	EGFR	IDH2	MET	PDGFRB	SMO	NRG1
BAP1	ENO1	IGF1R	MTOR	PIK3CA	STAT3	.
BARD1	EP300	IGF2	MYC	PIK3R1	STK11	.
BIM	ERBB2	IL7R	MYCN	PTCH1	TP53	.
BRAF	ERBB3	JAK1	NF1	PTEN	TSC1	.
BRCA1	ERBB4	JAK2	NFE2L2	RAC1	VHL	.

(UMIN000011141)

分子標的薬剤に著効した1例

肺転移部位-1 (2017/05/23)

肺転移部位-2 (2017/05/23)

- 38歳の女性
- 卵巣がん、多発肺転移
- 標準的治療法 (抗がん剤) が効かなくなり、有効な治療がなくなった。
- In house clinical sequencing (TOP-GEAR) により、AKT1E17K 遺伝子変異を同定
- 某製薬メーカーのAKT阻害剤の第I相試験 (治験) に参加
- 投与後3か月後、腫瘍径が47%の縮小
- 以後2年以上、縮小を継続

(Davies B, Tamura K et al. Mol Cancer Ther. 2015.)

今後、必要とされる課題を考えてみました

- たくさんありますが……
- 費用対効果の議論
- Profiling と Monitoring**
 - 今後の Profiling と Monitoring
 - Profiling…網羅的遺伝子profiling
 - Non-Sq.に限らず、Sq や SCLCでも
 - SCRUM-Japanの活用 (でもいいと思います)
 - In-house profilingシステムの構築
 - 外部サービスの活用 (Foundation One, GUARDANT 360, etc)
 - Monitoring
 - 副作用
 - Re-biopsy
 - Liquid biopsy

副作用のmonitoring

抗がん剤開発の変遷
・ 高速化、グローバル化

早期承認

日本人の安全性データは少なくなる

われわれの使用経験も少ない

対象がrare populationであれば、その傾向はさらに強まる

承認後の新薬に対する慎重な対応が必要

- 副作用のmonitoringが重要
- 製販後調査への協力（面倒ですが）
- 研究者側の臨床研究も重要

Re-biopsy, Liquid-biopsyによるmonitoring

◆ Liquid biopsy: Re-biopsyに取って代わる重要な検査手法?
◆ BEAMing, PAP, Digital PCR, TAM-Seq, etc.

Monitoring: これからはliquid biopsyへ

CTC, cfDNA, Exosome, etc.

Liquid biopsy in US

Liquid biopsy in Japan

Management of Lung Cancer

Heterogeneity in lung cancer

Tissue

Liquid

Take repeated snapshots of disease throughout treatment

Detection: Detect disease earlier to begin treatment sooner

Diagnosis: Identify molecular mechanisms and disease subtypes to tailor treatment

Treatment

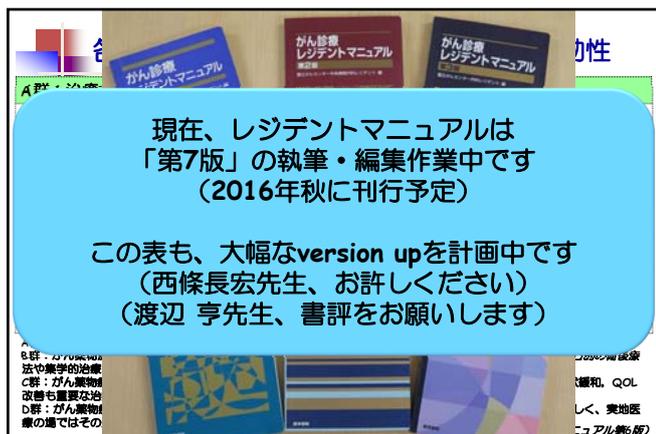
Monitoring: Monitor for drug-resistance and emerging mutations in real-time; adjust treatment approach

まとめ

From Category C to B

肺がん治療最前線: まとめ

- 2016年、肺がんに対する薬物療法は大きく変わり始めました
 - 免疫チェックポイント阻害剤
 - 第3世代EGFR-TKI
 - 血管新生阻害剤 (VEGFR2抗体)
 - 3つめのALK阻害剤
- 生存期間は着実に延長、難治がんのカテゴリーを脱出できると思います
 - 1980~1990年代のMST (State of the art) ...10~12ヶ月
 - 現在の目標 (MST)
 - EGFR-mutant NSCLC 30~36ヶ月
 - ALK-positive NSCLC 30~36ヶ月以上のはず
 - Wild type NSCLC 18ヶ月以上?
- 個別化の深化への対応が必要
 - Profiling & Monitoring
- 費用対効果の議論が不可避になってきました



現在、レジデントマニュアルは「第7版」の執筆・編集作業中です
(2016年秋に刊行予定)

この表も、大幅なversion upを計画中です
(西條長宏先生、お許してください)
(渡辺 亨先生、書評をお願いします)



おわり

ご清聴、ありがとうございました
渡辺亨先生、ありがとうございました