

2016年1月度キャンサーサーボード教育講演トピックス①

整形外科 医師 渡邊 拓也

骨軟部腫瘍に対する新規薬剤開発の動向について

1. 骨軟部腫瘍の治療

骨肉腫：かつて治療は手術のみであり、化学療法など効かないとされてきた。

1970年代までの骨肉腫の5年生存率：初診時転移なし、切断術のみ→15%程度

高悪性度肉腫は早期から微小転移が生じている。

軟部肉腫：円形細胞肉腫（横紋筋肉腫、ユーディング肉腫など）は高感受性であるが、非円形細胞肉腫（紡錘形細胞肉腫）に関しては未だに感受性が乏しいものが多い。

高悪性度肉腫に関しては、何らかの新規薬剤は必須であり、分子標的薬を中心に開発。

2. 薬剤

mTOR阻害剤

Phase II試験でPFSが有意に延長し、Phase III試験である SUCCEED 試験が行われたが PFS、OSともにプラセボ群と差が出ず、そのまま頓挫してしまった。

チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)

PALETTE 試験で Pazopanib について Phase III 試験が行われた。プラセボ群に対し、OS では差がでなかったものの、PFS は有意に延長し、2013年1月より Pazopanib （ヴォトリエント）が発売された。

Trabectedin

ホヤ貝より抽出された成分がDNA鎖に結合して細胞増殖にかかる転写因子が制御されるという機序と考えられている。キメラ融合遺伝子や転座を持つ軟部肉腫に対し強い抗腫瘍効果を発揮するという概念で様々な治験が行われてきた。

本邦で行われた Phase II 試験では PFS、OS ともに有意に延長し、抗腫瘍効果も認められ、2015年9月28日承認、2016年2月、Trabectedin（ヨンデリス）発売となった。

その他の薬剤開発

Eribulin（ハラヴェン）、Mifamurtide、ワクチン療法、免疫チェックポイント阻害剤等

3. 現況と今後の骨軟部腫瘍医療

○2015年 厚生労働省 稀少がんワーキンググループが制定

→肉腫診療の集約化が真剣に話し合われるようになってきている。

○日本では現在、症例数が少ないにもかかわらず骨軟部腫瘍診療相談施設は86施設と諸外国に比べ数が多く、一施設あたり年間十分な症例数を得られる病院は少ない。また、担当診療科も複数にまたがっている現状がある。

○日本整形外科学会のみ、悪性骨軟部腫瘍患者は原則としてその分野の知識、経験を積んでいる医師以外はむやみに手をつけずに必ず専門医に相談することを義務付けている。

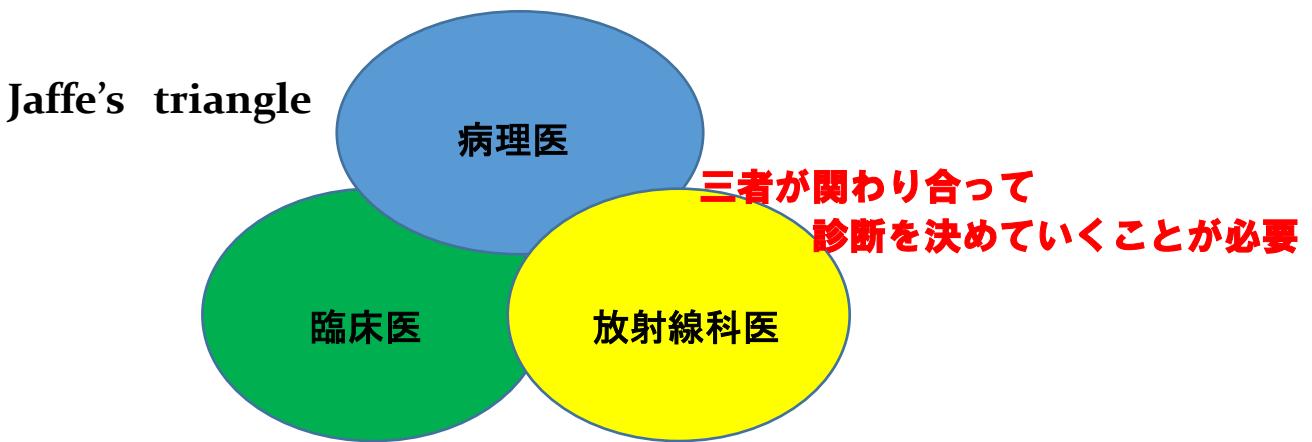
→今までの肉腫診療が緩やかには集約化されている状況は、日本整形外科学会の単独努力によってのみ集約化されているだけに過ぎない。

○今後さらに骨軟部腫瘍の治療成績を伸ばすためには、関わる多くの診療科横断的な共通概念を作ることが必要不可欠である。それによって集約化がさらに進めば臨床治験や検体材料を用いた研究にも拍車がかかり、それが新規薬剤開発へつながるものと考えられる。

○集約化が呼ばれる大きな理由の一つとして、病理診断の難しさがある。病理医だけでは診断できず、正しい診断をするには専門的知識を持つ臨床医との連携が不可欠となる。

→診断を難渋させる要因

- ✓ 病患が少ない（専門施設に集まる傾向が強い）
- ✓ 種類が豊富で、variation が多い
- ✓ 良悪性中間群のような判断の難しい疾患の存在
- ✓ 採取部位によって所見が変わってしまう



同じ名前の肉腫でも Subtype により臨床像も違えば治療法も全く異なるという点が専門医以外に周知されていない実情があり、整形外科以外に初診した場合に専門施設に紹介することが遅れる。

例えば脂肪肉腫 (liposarcoma) には以下の subtype がある。

- myxoid /round cell type liposarcoma
- pleomorphic liposarcoma
- dedifferentiated liposarcoma

well-differentiated liposarcoma(高分化脂肪肉腫)は、現在は悪性ではなく中間群腫瘍の分類 (1例も転移なし)とされており、atypical lipomatous tumor の一群と捉えられている。
ただし後腹膜や精索発生は脱分化を起こす。

このように、肉腫は診断、治療法とともに（手術技術の問題以前に）高度の専門的知識が必要であり、安易に不適切な切除はできない。

→肉腫を疑う場合や判明した場合には（病理診断が正しいか、臨床像から適切な初期治療の選択も検討必要）安易に治療を始めずにまず専門医へ相談が必要である。

→サルコーマカンファレンス、サルコーマセンターが将来的な理想像と言える。

2016年1月度キャンサーサーボード教育講演トピックス②

呼吸器内科 医師 滝口 寛人

進行扁平上皮癌の標準治療および 免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブを使用した論文紹介

1. 肺癌の治療方針

手術適応となるのはⅠ～ⅢA期の一部であり、それ以外は内科治療を行う。

扁平上皮癌には腺癌におけるEGFR遺伝子変異のようなdriver mutationがなく、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)が利用できないため殺細胞性抗癌剤となる。Ⅳ期扁平上皮肺癌ではPS、年齢によって治療レジメンが異なる。

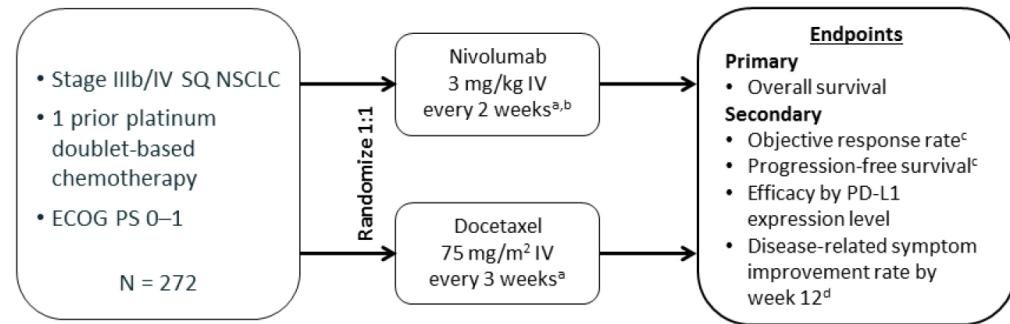
2. 論文紹介

背景：非小細胞肺癌の約30%は扁平上皮癌であり、進行期扁平上皮癌の治療では、1999年に二次治療としてドセタキセル(DTX)が承認されて以降ほとんど進展はない。ほとんどの新規薬剤は扁平上皮癌でほとんど効果が認められないか、まれな遺伝子変異を有する症例に限られている。Nivolumabは、腫瘍細胞の免疫回避を阻害することで、活性化T細胞による抗腫瘍免疫活性を回復し、腫瘍縮小効果を発揮することが期待されている。

Nivolumab(オプジー)とは：ヒト型IgG4 PD-1免疫チェックポイント阻害薬であり、本邦では悪性黒色腫について「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」で保険承認された。腫瘍免疫において、活性化T細胞上のPD-1と腫瘍細胞上PD-1、PD-2が結合し、T細胞の活性化が阻害され、腫瘍細胞の免疫逃避が成立するが、NivolumabによってPD-1が誘導するシグナルを遮断することにより活性化T細胞の抗腫瘍免疫活性を回復し、抗腫瘍効果を示す。

試験デザイン：進行期肺扁平上皮癌再発例に対する無作為化オープンラベル第Ⅲ相試験

腫瘍縮小効果の判定にはRECIST ver1.1を用い、治療開始9週目、そのあとは6週間毎に病勢が進行するまで評価を行った。



登録患者352名中、適合となりランダマイズ化されたのは272名、Nivolumab群135名（実際治療を受けたのは131名）、DTX群が137名（実際治療を受けたのは129名）であった。Nivolumab群で治療を中断したのは110名、継続が21名であり、DTX群で治療を中断したのは127名、継続が2名であった。評価は、治療効果判定をNivolumab群で135名、DTX群で137名にて行い、安全性をNivolumab群が131名、DTXが129名で行った。患者背景は両群ともほぼ同等であった。

結果：中間解析でNivolumab群のOSがDTX群よりも優れたため、勧告早期中止となった。

Nivolumab群において、OSが3.2ヶ月有意に延長し、41%の死亡率の低減が認められた。

Nivolumab群において、有意なPFS延長と38%の死亡/進行リスクの低減が認められた。

PD-L1発現レベル(≥1%、≥5%、≥10%)は、OSおよびPFSに関して、予後因子、効果予測因子とならなかった。

安全性においてはNivolumab群では、倦怠感、食欲減退、無力症が多く、DTX群では好中球減少症、倦怠感、脱毛、恶心が多かった。

結語：Nivolumabは、既治療進行扁平上皮癌の治療において、現在の治療よりも有意な生存期間の延長をもたらした。また、これらのベネフィットは、試験開始前のPD-L1発現レベルにかかわらず認められた。

ベネフィットを得る可能性が高い症例を検出するためには、十分な感度と特異性を持つ適切なバイオマーカーの同定が求められており、さらなる検討が必要である。

3. 免疫療法に特徴的な問題

① 免疫関連有害事象 (immune-related adverse effect; irAE)

免疫賦活化による自己免疫疾患様の有害事象

Ipilimumab(ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体)の投与を受けた悪性黒色腫298例のうち肝障害(44%)、皮膚炎(27%)、下痢(19%)、下垂体炎(4%)、ブドウ膜炎(2%)

PD-1/PD-L1は、末梢組織において腫瘍選択的に作用するため、CTLA-4阻害に比べてirAEは少ないと言われているが、重症筋無力症、筋炎、大腸炎、肺臓炎による死亡例も報告されている。

② 偽増悪 (pseudo-progression)

治療初期に腫瘍増大が見られ、続いて遅発性に腫瘍縮小が見られる現象であり、免疫応答から治療効果発現に時間を要することや、リンパ球の腫瘍浸潤による一時的な増大を認める。

初期にPDを認めた場合でもPDとせず、効果を再評価する新たな治療評価基準が必要か？

Immune-related response criteria(irRC)

③ 治療コスト

Nivolumabの場合 体重50kgで1回投与 1,250,000円、1ヶ月 2,500,000円、1年間 30,000,000円

特に、EGFR-TKI、ALK-TKIと異なり効果を発揮できるバイオマーカーが明らかでなく、進行期非小細胞肺癌であれば、万人に保険適応がある。限られた医療資源を有効に生かすため、治療によって恩恵を受ける患者群同定のためのバイオマーカーの同定が急がれる。

使用にあたり、患者の全身状態から使用の適応を判断する必要がある。

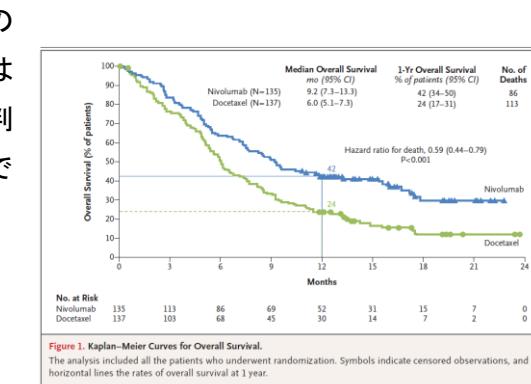


Table 2. Clinical Activity of Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.^a

Variable	Nivolumab (N=135)	Docetaxel (N=137)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
Overall survival	63	56	0.69 (0.45-1.05)
No. of patients	54	52	0.58 (0.37-0.92)
% of patients (95% CI)	42	39	0.53 (0.31-0.89)
Estimated odds ratio (95% CI)	75	69	0.70 (0.47-1.02)
P value	36	33	0.50 (0.28-0.89)
Best overall response — no. (%)	81	75	0.70 (0.48-1.01)
Complete response	1 (1)	0	0.39 (0.19-0.82)
Partial response	26 (19)	12 (9)	0.67 (0.44-1.00)
Stable disease	39 (29)	47 (34)	0.66 (0.43-1.00)
Progressive disease	56 (41)	48 (35)	0.54 (0.32-0.90)
Could not be determined	13 (10)	30 (22)	0.75 (0.52-1.08)
Not quantifiable at baseline	18	29	0.58 (0.33-1.02)
Progression-free survival	63	56	0.67 (0.44-1.00)
No. of patients	54	52	0.66 (0.43-1.00)
% of patients (95% CI)	42	39	0.54 (0.32-0.90)
Estimated odds ratio (95% CI)	75	69	0.75 (0.52-1.08)
P value	36	33	0.58 (0.33-1.02)
Best overall response — no. (%)	81	75	0.70 (0.49-0.99)
Complete response	1 (1)	0	0.70 (0.49-0.99)
Partial response	26 (19)	12 (9)	0.65 (0.42-0.90)
Stable disease	39 (29)	47 (34)	0.65 (0.42-0.90)
Progressive disease	56 (41)	48 (35)	0.75 (0.52-1.08)
Could not be determined	13 (10)	30 (22)	0.58 (0.33-1.02)
Not quantifiable at baseline	18	29	0.45 (0.23-0.89)
Time to response — mo ^b	Median 2.2	2.1	
	Range 1.6-11.8	1.8-9.5	
Duration of response — mo ^c	Median NR	8.4	
	Range 2.9 to 20.5+	1.4+ to 15.2+	

