

REVIEW ARTICLE

新しい血管新生阻害薬 Nintedanib (BIBF1120) の開発状況と最新情報

金田裕靖¹

Perspectives on Nintedanib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer

Hiroyasu Kaneda¹¹Department of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine, Japan.

ABSTRACT — Angiogenesis plays an important role in the development and differentiation of NSCLC. The VEGF pathway is critical to tumor angiogenesis and has become an important therapeutic target. VEGF and its receptor have been investigated as potential molecular targets for second-line NSCLC. In the case of bevacizumab, the efficacy of this approach has been established in the first-line setting. However, bevacizumab has not shown clinical efficacy as a second-line agent, and antiangiogenic, small-molecule TKIs, including vandetanib, sorafenib, and sunitinib, have also failed to demonstrate a significant overall survival (OS) benefit in NSCLC, despite some improvements in progression-free survival (PFS). The agents that are currently approved for second-line chemotherapy include docetaxel, pemetrexed and erlotinib. The survival benefit associated with second-line therapy is generally modest. The median OS improvement achieved with these agents is 7-8 months. Nintedanib (BIBF 1120) is a potent, oral, small-molecule triple angiokinase inhibitor which targets VEGF receptors 1-3, platelet-derived growth factor receptors alpha and beta, and fibroblast growth factor receptors 1-3 along with RET and Flt3. The results of a recent Phase III trial (LUME-Lung 1) for nintedanib demonstrated a significant benefit in the primary endpoint of PFS and the key secondary endpoint of OS as a second-line therapy in combination with docetaxel in NSCLC. The median OS in adenocarcinoma was greater than 1 year. In the EU, nintedanib was approved for use in the treatment of lung cancer patients with advanced adenocarcinoma after first-line chemotherapy based on the positive results of the LUME-Lung 1 study. Phase I studies of second-line nintedanib combined with docetaxel or pemetrexed have been performed in Japanese patients with advanced NSCLC. In light of these promising clinical data, this review provides an overview of the clinical development of antiangiogenic agents, including nintedanib, which will be used as second-line treatments and summarizes the current clinical experience with nintedanib in the treatment of NSCLC, with a focus on the data that are relevant to routine clinical practice.

(JLCC. 2015;55:962-972)

KEY WORDS — Nintedanib, Non-small cell lung cancer, Antiangiogenic inhibitor, Chemotherapy, Docetaxel

要旨 — 血管新生は腫瘍増殖において重要な因子のひとつであり、これを標的とする血管新生阻害薬の開発は重要である。ベバシズマブは非小細胞肺癌の標準治療に位置付けられており、重要な薬剤のひとつである。その後、いろいろな血管新生阻害薬が開発されているが、第 III 相試験において有用性が証明されたものはひとつもない。Nintedanib は新規の血管新生阻害薬であり、VEGFR1-3, PDGFR- α , β , FGFR1-3 など複数の標的分子を強力に阻害する経口の multi-kinase inhibitor である。二次治療におけるドセタキセルとの併用療法の有用性を

検証する第 III 相試験(LUME-Lung 1)で主要評価項目である PFS が有意に延長し、サブセット解析では腺がんで全生存期間も有意に延長することが報告された。この結果により、欧州では承認申請がされている。わが国でもドセタキセルやペメトレキセドとの併用の臨床試験が実施された。新規血管新生阻害薬 Nintedanib のこれまでの臨床試験のデータを紹介し、現在の開発状況と最新情報について発表させていただいた。

索引用語 — ニンテダニブ、非小細胞肺癌、血管新生阻害剤、化学療法、ドセタキセル

¹近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門。

※第 55 回日本肺癌学会学術集会シンポジウム 9「血管新生阻害

剤の最新動向」。

Nintedanib が非小細胞肺がんの二次治療を適応として承認

LUME-Lung 1 試験において主要評価項目である無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) の延長に対しポジティブな結果が得られたことで、2013年10月に欧州でニンテダニブが承認申請され、2014年9月26日に非小細胞肺がんの二次治療を適応として承認された。この試験に参加していない米国は、階層解析で全生存期間 (overall survival : OS) の有意な延長効果を認めた肺腺がんのみを対象とした新たな第III相試験を confirmatory study として現在実施している。わが国では、ニンテダニブ単剤の第I相試験、ドセタキセルと併用した第I相試験を筆者らの施設において実施した。そして今後は国際共同試験に参入していき、承認申請を獲得していく方針で現在開発が進められている。再発二次治療が確立し始めた2004年頃から、これまで多くの血管新生阻害剤が開発されたが、10年近く経過した近年、生存期間を延ばす可能性を秘めた有望な新規の血管新生阻害剤がようやく出てきた。

ニンテダニブの開発領域である非小細胞肺がんの再発治療について

非小細胞肺がんにおける二次治療は、ドセタキセルと best supportive care (BSC) を比較した第III相試験をはじめ、¹ 多くの試験が OS を主要評価項目として単剤同士 (もしくは BSC) を比較してきた (Table 1)。この中で、ドセタキセル、ペメトレキセド、² エルロチニブ³ の3剤が二次治療 (もしくは三次治療) の標準治療として確立している。現在、EGFR 遺伝子変異や EML4-ALK 融合遺伝子の有無で分子標的薬の使用を考慮した治療計画を立てるようになり、非小細胞肺がんに対する一次治療には複数の選択肢がある。しかしながら一次治療に比べ、

二次治療にはいまだに有効な治療の選択肢は少ない。有望な一次治療が開発されているものの分子標的薬やプラチナ併用療法では治癒することは困難であり、ほとんどの進行再発非小細胞肺がんは再発治療を受けているのが現状である。そしてそれらの治療による OS は7~8か月であり、過去10年間ほとんど進展していない。非小細胞肺がんの二次治療開発は依然として重要な課題であり、まだまだ新薬開発や治療が充足しているとは言えない。

今では他がん種で承認されている血管新生阻害剤が2007年頃から登場し、非小細胞肺がんの二次治療においてこれら血管新生阻害剤を標準治療薬に上乘せした第III相試験が行われた (Table 2)。しかしながら、いずれの血管新生阻害剤も併用することにより OS を有意に改善させることが証明できていない。

ニンテダニブの特徴

ニンテダニブは、3つの受容体のシグナル伝達経路を同時に阻害する経口のチロシキナーゼ阻害剤である。^{4,5} 同時に3つを阻害する受容体は、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) で、この3つの受容体はいずれも血管新生や腫瘍の増殖・浸潤・転移において重要な機能を有している (Figure 1)。また、ニンテダニブは、RET、Src ファミリーの受容体型チロシキナーゼを阻害する活性も有している。スニチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブなどの経口マルチキナーゼ阻害作用のある血管新生阻害剤よりもニンテダニブの方が上記受容体の阻害活性が強く、半減期は7~19時間と比較的短い。ニンテダニブは単剤で再発非小細胞肺がんに対して有効であることや、殺細胞性抗がん剤との併用療法において安全性も確認されている。ニンテダニブは現在、非小細胞肺がん、卵巣がん (NCT01015118)、結腸直腸がん (NCT02149108) などのさまざまな固形が

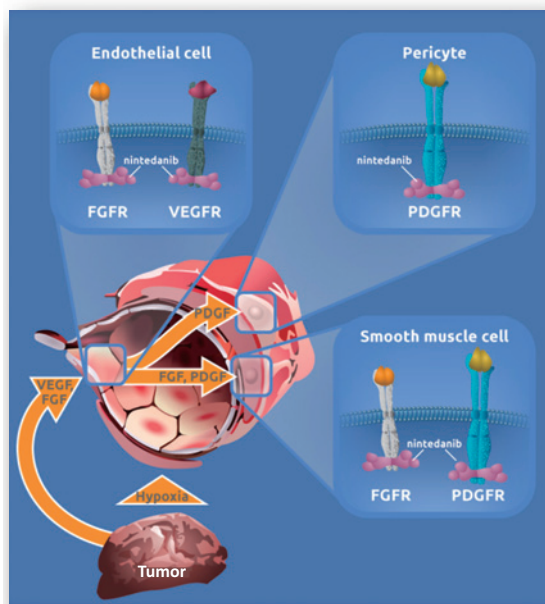
Table 1. Phase III Study: Second-/Third-line Treatment in NSCLC

Study	Treatment	n	PFS	HR	OS	HR	Primary endpoint
TAX317	Docetaxel vs BSC	104	2.4 m vs 1.5 m	<0.003	5.9 m vs 4.6 m	0.047	OS
BR.21	Erlotinib vs BSC	731	2.2 m vs 1.8 m	0.61	6.7 m vs 4.7 m	0.70	OS
JMEI	Pemetrexed vs Docetaxel	571	2.9 m vs 2.9 m	0.97	8.3 m vs 7.9 m	0.99	OS
V15-32	Gefitinib vs Docetaxel	490	2.0 m vs 2.0 m	0.90	11.5 m vs 14.0 m	1.12	OS
INTEREST	Gefitinib vs Docetaxel	1466	2.2 m vs 2.7 m	1.04	7.6 m vs 8.0 m	1.020	OS
TAILOR	Docetaxel vs Erlotinib	219	2.4 m vs 2.9 m	0.71	5.4 m vs 8.2 m	0.73	OS
DELTA	Erlotinib vs Docetaxel	301	2.0 m vs 3.2 m	1.222	14.8 m vs 12.2 m	0.909	PFS
ARCHER1009	Dacomitinib vs Erlotinib	872	2.6 m vs 2.6 m	0.941	-	0.91	PFS
LUX-Lung 8	Afatinib vs Erlotinib	661	2.4 m vs 1.9 m	0.822	7.9 m vs 6.8 m	0.81	OS

Shepherd FA, et al. N Engl J Med: 2005, Hanna N, et al. J Clin Oncol: 2004, Maruyama R, et al. J Clin Oncol: 2008, Douillard JY, et al. J Clin Oncol: 2010, Garassino MC, et al. Lancet Oncol: 2013, Kawaguchi T, et al. J Clin Oncol: 2014, Ramalingam SS, et al. ASCO2014 #8018, Goss G, et al. ESMO2014 #12220. HR: Hazard ratio.

Table 2. Phase III Trials Evaluating the Addition of a New Antiangiogenic Agent in Standard Second-line Chemotherapy in NSCLC

Study	Treatment	n	PFS (month)	OS (month)	Primary endpoint
ZEAL	Pemetrexed/placebo	534	2.8	9.2	PFS
	Pemetrexed/vandetanib		4.1	10.5	
ZODIAC	Docetaxel/placebo	1391	3.2	10.0	PFS
	Docetaxel/vandetanib		4.0	10.6	
			HR = 0.79	HR = 0.91	
SUN1087	Erlotinib/placebo	960	2.0	8.5	OS
	Erlotinib/sunitinib		3.6	9.0	
			HR = 0.81	HR = 0.92	
VIVAL	Docetaxel/placebo	913	4.1	10.4	OS
	Docetaxel/aflibercept		5.2	10.1	
			HR = 0.82	HR = 1.01	
BETA	Erlotinib/placebo	636	1.7	9.2	OS
	Erlotinib/bevacizumab		3.4	9.3	
			HR = 0.62	HR = 0.97	

**Figure 1.** Nintedanib (BIBF1120).

- Oral angiokinase inhibitor
 - VEGFR 1, 2, 3
 - PDGFR α , β
 - FGFR 1, 2, 3
 - RET
- No drug-drug interaction liability via CYP450
- Manageable safety profile in combination with
 - Docetaxel
 - Pemetrexed
 - Carboplatin/paclitaxel
 - Cisplatin/gemcitabine
 - Afatinib
- Single agent nintedanib was active in recurrent NSCLC (P2)

んを対象に第 III 相臨床試験が進められている。肝がん、腎がん、悪性胸膜中皮腫では第 II 相試験が進行中である。非小細胞肺癌と卵巣がんでは第 III 相試験において統計学的に有意な効果を示している。

ニンテダニブの非小細胞肺癌における臨床開発 (単剤)

ニンテダニブは、最初に海外で進行固形がんを対象に

単剤投与の第 I 相試験が実施された。⁶ 4 週間連日投与後 1 週間の休薬を 1 サイクルとし、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で検討された。1 日 1 回投与では、50 mg から 450 mg まで 50 mg ずつの増量で行われた。1 日 1 回投与の増量試験では、450 mg で 3 例中 2 例に用量制限毒性 (dose limiting toxicity : DLT) を認め、300 mg で 5 例中 2 例に認めた。DLT は ALT 増加, AST 増加, γ -GTP の上昇であった。その結果、最大耐用量 (maximum tol-

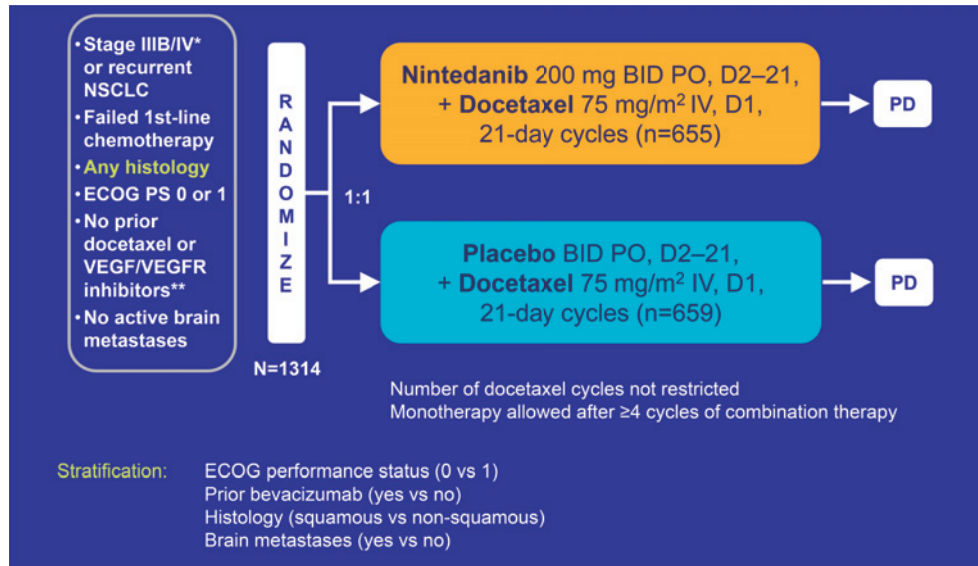


Figure 2. LUME-Lung 1 study design.

erated dose : MTD) は 250 mg となった。また、1 日 2 回投与では、150 mg から 300 mg までの増量で行われ、300 mg で 5 例中 4 例に DLT を認めた。DLT は、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP の上昇に加えて嘔気、嘔吐であり、いずれの DLT も可逆的で休薬で速やかに回復するものであった。MTD はこちらも 250 mg と決定された。全体における主な有害事象は、嘔気、嘔吐、下痢、倦怠感であった。薬物動態解析においても 250 mg の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与において薬物動態プロファイルに大きな違いはなく、1 日 2 回投与において毒性の増強もないため、総投与量の多い 1 日 2 回投与が許容され、250 mg 1 日 2 回投与が推奨された。日本においても進行固形がんを対象にニンテダニブ単剤投与の第 I 相試験が実施された。⁷ 150 mg, 200 mg, 250 mg の 3 用量が検討され、ニンテダニブを 1 日 2 回投与し、28 日間連続投与を 1 サイクルとして実施された。第 1 サイクルの投与期間中に発現した DLT は、すべてビリルビン増加を伴わない可逆的な肝酵素の増加 (ALT, AST, γ -GTP の単独増加、もしくは併発) であり、250 mg の 1 日 2 回投与で 6 例中 3 例に DLT を認め、200 mg の 1 日 2 回投与では 12 例中 3 例に DLT を認めた。150 mg では DLT は認めなかった。以上より、日本人におけるニンテダニブの MTD は 200 mg 1 日 2 回投与と決定した。ニンテダニブに関連した主な有害事象は、肝酵素の上昇、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器毒性および倦怠感であり、安全性プロファイルは海外の第 I 相試験と同等であった。薬物動態について海外データと比較してみると、単回投与において日本人の最高血中濃度がやや高値であるが、最高血中濃度到達時間、半減期、曝露量 (AUC) については同等であり、

ニンテダニブの薬物動態における人種間差はないと考えられる。

LUME-Lung 1 (pivotal phase III trial)

本試験は、初回化学療法を受けた局所進行/転移再発の非小細胞肺癌を対象に、ドセタキセル+プラセボ群とドセタキセル+ニンテダニブ群を比較するランダム化、二重盲検の国際共同試験である (Figure 2)。⁸ 欧州でのニンテダニブの承認申請はニンテダニブの生存利益を示した本試験の結果に基づいて行われた。2008 年 12 月より、欧州、アジア (日本は含まず)、南アフリカの 27 か国の参加で開始され、1314 例がドセタキセル 75 mg/m²、1 日 1 回 3 週間毎投与+ニンテダニブ 200 mg、1 日 2 回投与群 (n=655)、またはドセタキセル+プラセボ群 (n=659) に割り付けられた。主要評価項目は PFS である。治療は腫瘍の増悪や認容不能の毒性が出現するまで継続し、4 サイクル以上の併用療法が施行できた場合は、ニンテダニブ単剤のみの継続投与が可能となっている。PS、ベバシズマブの治療歴、組織型と脳転移の有無によって層別化された。98% 以上の症例でプラチナ併用療法が投与されており、ベバシズマブ投与歴は約 4% であった。本試験は他の再発治療の試験と比較して扁平上皮がんの占める割合が高く、全体の約 42% が扁平上皮がんであった。治療効果を比較するうえで重要な治療サイクル数はニンテダニブもドセタキセルも両群ともに同等であった。結果は、PFS 中央値はニンテダニブ群 : 3.4 か月、プラセボ群 : 2.7 か月で、主要評価項目である PFS で統計学的に有意差を認めた (ハザード比 0.79 : 95% 信頼区間 0.68~0.92, p=0.0019) (Figure 3)。もうひとつの重要な評

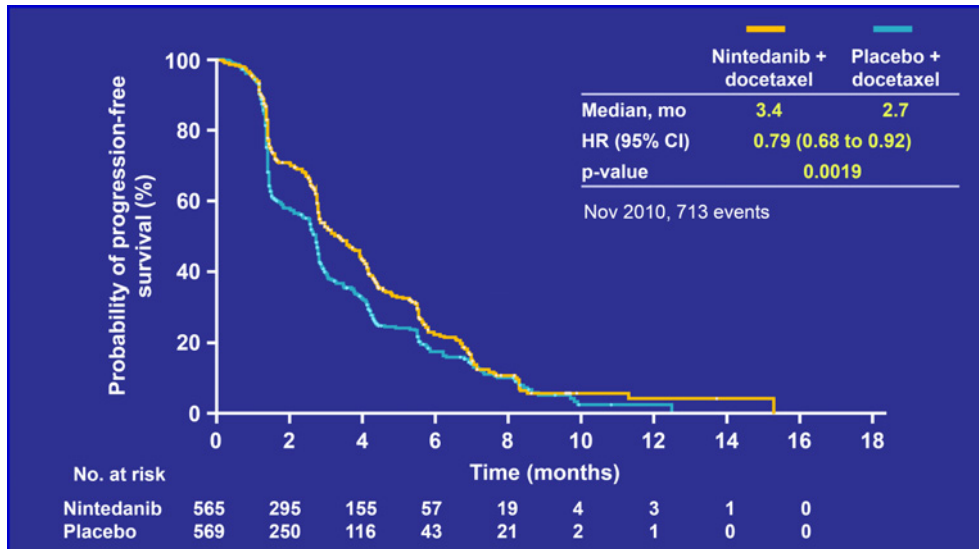


Figure 3. PFS (primary endpoint); LUME-Lung 1.

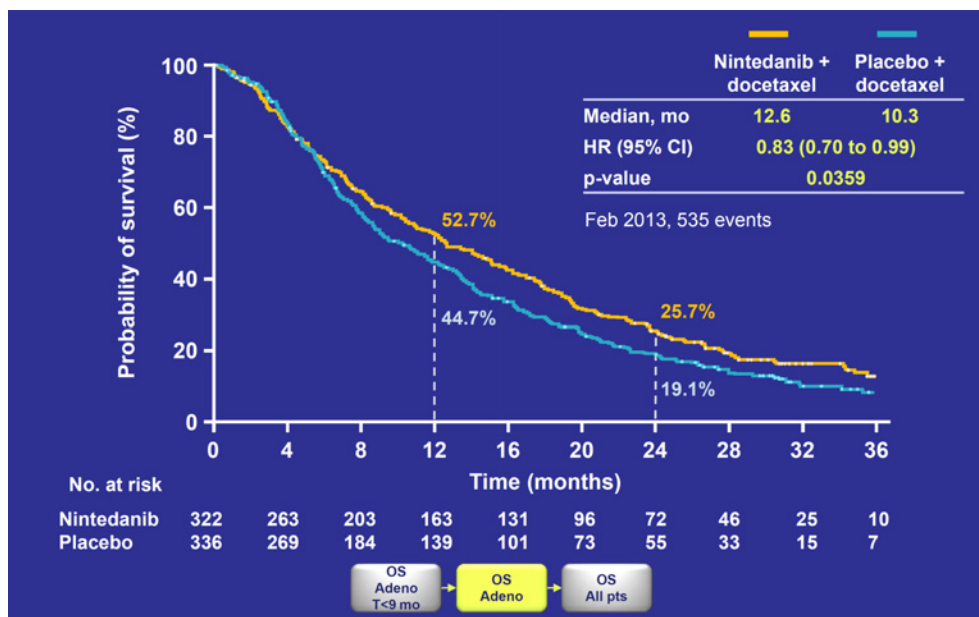


Figure 4. Overall survival: Patients with adenocarcinoma.

値項目である OS については、事前に規定された腺がん 658 例の解析において OS 中央値はニンテダニブ群：12.6 か月、プラセボ群：10.3 か月で統計学的有意差をもってニンテダニブの OS 延長効果が認められた（ハザード比 0.83：95% 信頼区間 0.70～0.99, $p=0.0359$) (Figure 4). 生存曲線は、6 か月あたりから離れはじめ、36 か月まで一貫して併用療法の方が上回っている。1 年生存率は、ニンテダニブ群：52.7%、プラセボ群：44.7% で、ニンテダニブとドセタキセルの併用療法が二次治療

において 50% を超える 1 年生存率を示す良好な結果を示した。全患者集団 (all histologies) では、腺がんと同様の有意な差はなく、OS 中央値はニンテダニブ併用群で 10.1 か月、プラセボ群で 9.1 か月であった（ハザード比 0.94：95% 信頼区間 0.83～1.05, $p=0.272$) (Figure 5). 奏効率、病勢制御率については、それぞれ 4.4% と 3.3%、54.0% と 41.3% であった。有害事象については、全体においてニンテダニブ併用群でプラセボ群より 5% 以上多く認めた主な有害事象は、下痢、ALT 上昇、AST 上昇、

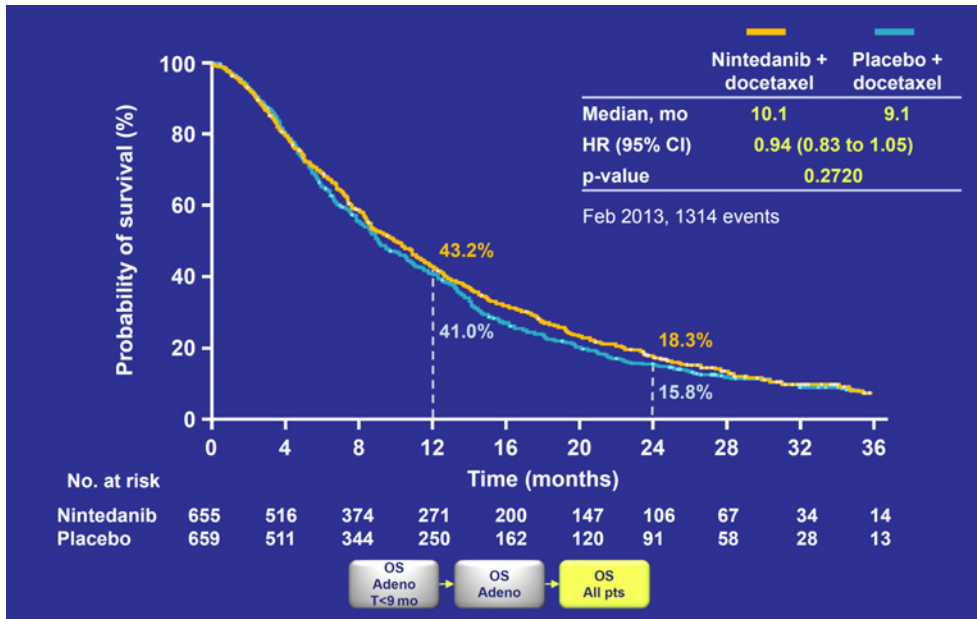


Figure 5. Overall survival: All patients.

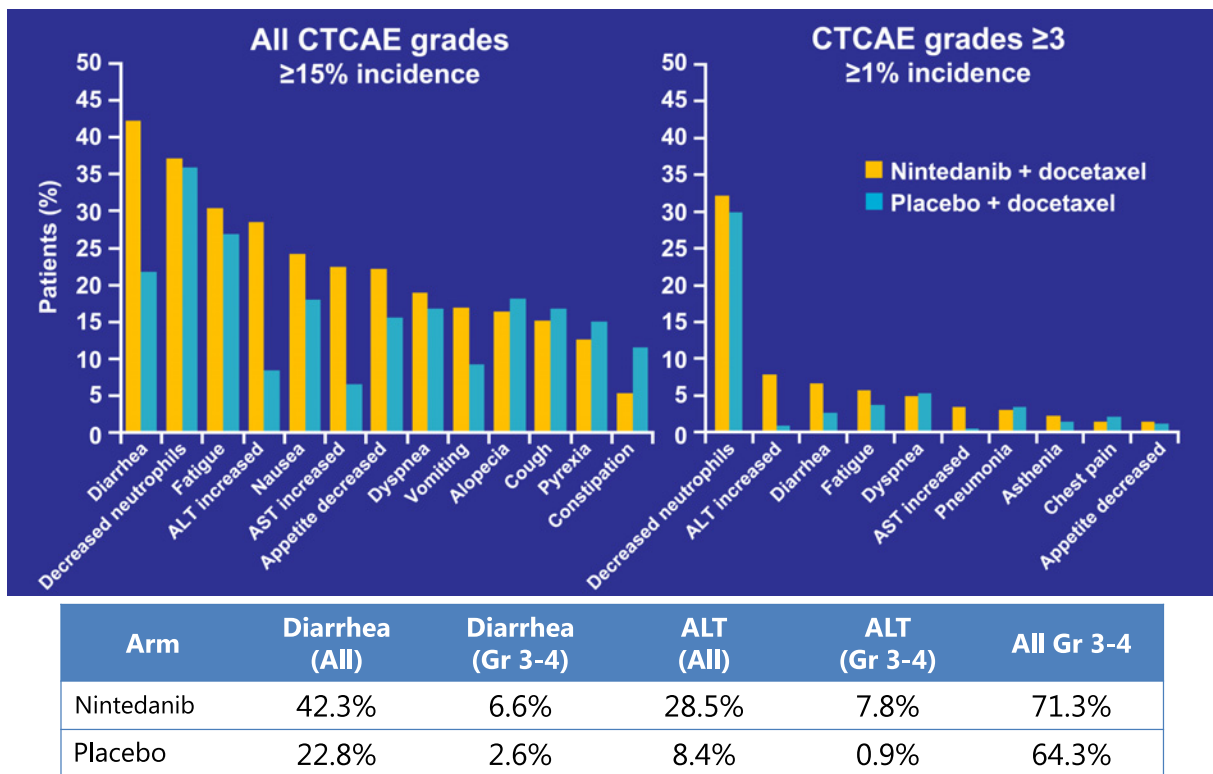


Figure 6. Adverse events.

嘔気、食欲低下と嘔吐であった (Figure 6)。これらの有害事象は、休薬、適切な支持療法や減量で認容可能であった。グレード3以上の有害事象は、ニンテダニブ併用群：

71.3%、プラセボ群：64.3%であり、ニンテダニブ併用群でやや多く認められ、下痢、ALT上昇、AST上昇がニンテダニブ併用群で多く認められた有害事象であった。グ

Table 3. Second-line Treatment with Antiangiogenic Inhibitors in NSCLC (Squamous Cell Carcinoma)

Study	Treatment	n	PFS (month)	OS: ITT (month)	OS: Squamous (month)	Primary endpoint
ZEAL	Pemetrexed/placebo	534	2.8	9.2	n = 114	PFS
	Pemetrexed/vandetanib		4.1	10.5	HR = 1.08 (0.62-1.90)	
ZODIAC	Docetaxel/placebo	1391	3.2	10.0	n = 344	PFS
	Docetaxel/vandetanib		4.0	10.6	HR = 0.98 (0.73-1.33)	
SUN1087	Erlotinib/placebo	960	2.0	8.5	n = 270	OS
	Erlotinib/sunitinib		3.6	9.0	HR = 0.935 (0.718-1.219)	
VIVAL	Docetaxel/placebo	913	4.1	10.4		OS
	Docetaxel/aflibercept		5.2	10.1	HR = 0.82 (0.36-2.33)	
BETA	Erlotinib/placebo	636	1.7	9.2	n = 28	OS
	Erlotinib/bevacizumab		3.4	9.3	HR = 0.91 (0.36-2.33)	
LUME-Lung 1	Docetaxel/placebo	1314	2.7	9.1	n = 555	PFS
	Docetaxel/nintedanib		3.4	10.1	HR = 1.01 (0.85-1.21)	
LUME-Lung 2	Pemetrexed/placebo	713/1116	3.6	12.7	-	PFS
	Pemetrexed/nintedanib		4.4	12.2		
REVEL	Docetaxel/placebo	1253	3.0	9.1	n = 328	OS
	Docetaxel/ramucirumab		4.5	10.5	HR = 0.883 (0.692-1.127)	

レード5はそれぞれ16.4%, 11.8%とニンテダニブ併用群で高かった。有害事象による治療中止は両群とも同じくらいであった(ニンテダニブ併用群: 22.7%, プラセボ群: 21.7%)。

以上より、非小細胞肺がんの二次治療に対して行われたLUME-Lung 1試験で、主要評価項目であるPFSの有意な延長および腺がんにおけるOSの延長効果を認めたことより、2014年11月に二次治療に対し適応が認められ、米国では腺がんを対象を絞りOSを主要評価項目にした第III相試験(LUME-COLUMBUS試験)を実施し始めた。

非小細胞肺がんの二次治療において標準治療であるドセタキセル、ペメトレキセド、エルロチニブに新規血管新生阻害剤(バンデタニブ^{9,10}、スニチニブ¹¹、アフィリバセプト¹²、ベバシズマブ¹³)を併用した第III相試験がいくつかある。これらのうち、併用療法によりPFSの有意な延長を認めた試験はたったひとつで、OSを有意に延長させることができた試験についてはひとつもない(Table 2)。また、腺がんや扁平上皮がんに分けた解析においても生存期間を改善する結果には至っていない(Table 3, 4)。バンデタニブ⁹(ZEAL試験)やベバシズマブ¹³(BeTa試験)を用いた試験では、統計学的な症例数設定

において30%を超える改善効果を検証する設定となっており、実際には症例数が少なくネガティブ試験になっている。もうひとつのバンデタニブ¹⁰(ZODIAC試験)を用いた試験では、症例数設定や患者背景が本試験とほぼ同じとなっている。直接比較は困難だが、腺がんに対してニンテダニブの上乗せがOS延長効果を示すことになった要因のひとつに、薬剤の阻害活性の違いがあるのではと推察する。

日本におけるニンテダニブの臨床開発(ドセタキセル併用)

日本においてもドセタキセルとニンテダニブ併用療法の第I相試験が行われた(Figure 7)¹⁴。ドセタキセルの投与量は推奨用量である60 mg/m²に固定し、ニンテダニブの投与量を100, 150, 200 mg(1日2回投与)の3レベルに設定した。100 mgと150 mgの用量ではDLTは全く出現しなかったが、200 mgの用量では、3例中全症例でDLTが出現した。DLTはすべてビリルビン上昇を伴わないトランスアミラーゼ上昇であった。また、全症例が体表面積1.5 m²未満の症例であった。そこで実施計画書の改正を行い、体表面積1.5 m²未満と1.5 m²以上の2コホートに分けて漸増試験を継続した。体表面積1.5

Table 4. Second-line Treatment with Antiangiogenic Inhibitors in NSCLC (Adenocarcinoma)

Study	Treatment	n	PFS (month)	OS: ITT (month)	OS: Adeno (month)	Primary endpoint
ZEAL	Pemetrexed/placebo	534	2.8	9.2	n = 336	PFS
	Pemetrexed/vandetanib		4.1	10.5	HR = 0.82 (0.57-1.18)	
ZODIAC	Docetaxel/placebo	1391	3.2	10.0	n = 829	PFS
	Docetaxel/vandetanib		4.0	10.6	HR = 0.89 (0.72-1.10)	
SUN1087	Erlotinib/placebo	960	2.0	8.5	n = 568	OS
	Erlotinib/sunitinib		3.6	9.0	HR = 0.943 (0.777-1.143)	
VIVAL	Docetaxel/placebo	913	4.1	10.4	-	OS
	Docetaxel/aflibercept		5.2	10.1	HR = 1.01	
BETA	Erlotinib/placebo	636	1.7	9.2	n = 477	OS
	Erlotinib/bevacizumab		3.4	9.3	HR = 1.07 (0.85-1.33)	
LUME-Lung 1	Docetaxel/placebo	1314	2.7	9.1	n = 658	PFS
	Docetaxel/nintedanib		3.4	10.1	HR = 0.83 (0.70-0.99)	
LUME-Lung 2	Pemetrexed/placebo	713/1116	3.6	12.7	-	PFS
	Pemetrexed/nintedanib		4.4	12.2	HR = 1.03	
REVEL	Docetaxel/placebo	1253	3.0	9.1	n = 912	OS
	Docetaxel/ramucirumab		4.5	10.5	HR = 0.83 (0.708-0.972)	

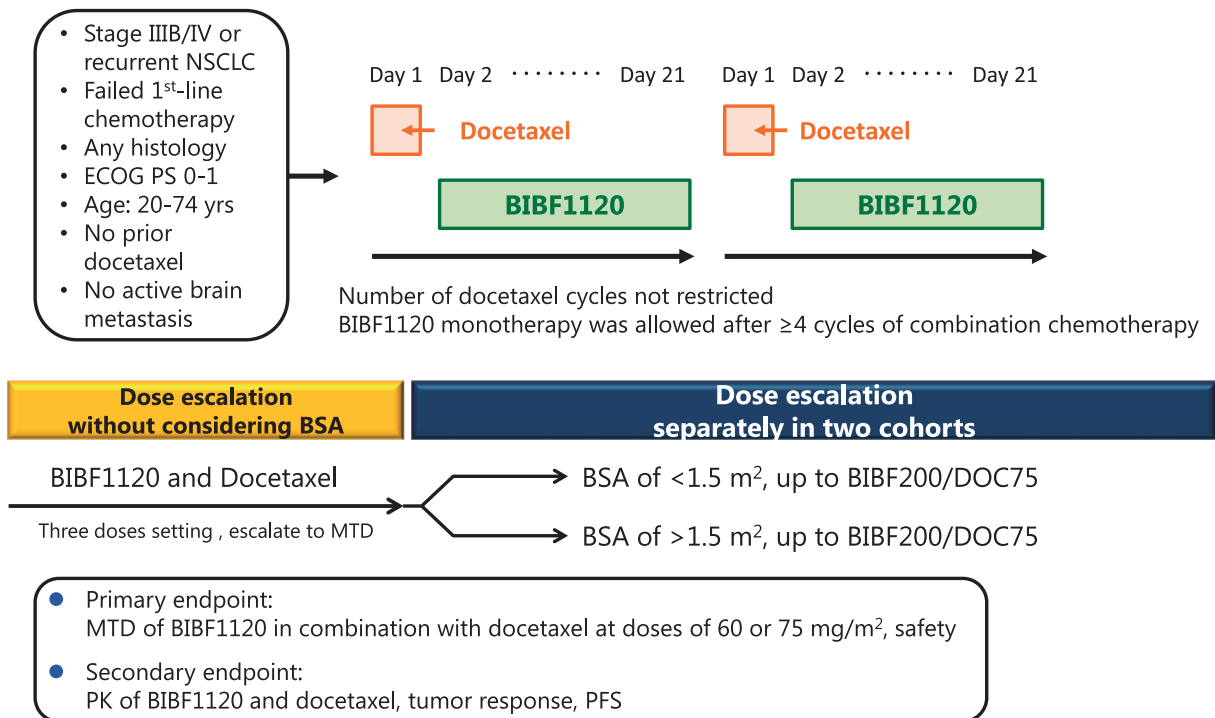
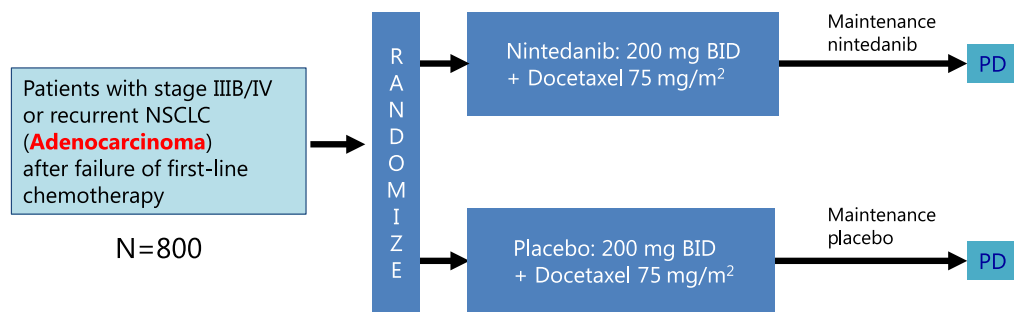


Figure 7. Study design: BIBF1120 + docetaxel in Japanese phase I trial.

Table 5. Adverse Events: BIBF1120 + Docetaxel in Japanese Phase I Trial

n (%)	BSA <1.5 m ² (n = 17)		BSA ≥1.5 m ² (n = 25)		All patients (n = 42)	
	Grade 3-4	All grades	Grade 3-4	All grades	Grade 3-4	All grades
Hematologic						
Neutropenia	17 (100)	17 (100)	23 (92)	23 (92)	40 (95)	40 (95)
Leukopenia	10 (59)	14 (82)	17 (68)	21 (84)	27 (64)	35 (83)
Non-hematologic						
Decreased appetite	1 (6)	13 (76)	0	15 (60)	1 (2)	28 (67)
Diarrhea	0	6 (35)	1 (4)	16 (64)	1 (2)	22 (52)
Peripheral sensory neuropathy	1 (6)	3 (18)	0	7 (28)	1 (2)	10 (24)
Laboratory abnormalities						
ALT increased	6 (35)	13 (76)	6 (24)	14 (56)	12 (29)	27 (64)
AST increased	5 (29)	13 (76)	2 (8)	14 (56)	7 (17)	27 (64)
γ-GTP increased	3 (18)	10 (59)	4 (16)	12 (48)	7 (17)	22 (52)
ALP increased	1 (6)	9 (53)	0	9 (36)	1 (2)	18 (43)

Nintedanib plus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer with translational research



Patients	800 pts, randomization 1:1
Primary endpoint	Progression-free survival (PFS), Overall survival (OS)
Secondary endpoint	Objective tumor response by central independent Disease control rate by central independent Quality of life (QOL)

Figure 8. Study design: LUME-COLUMBUS (phase III study).

m²以上のコホートでは、LUME-Lung 1 試験と同じ用量（ドセタキセル 75 mg/m²とニンテダニブ 200 mg）まで漸増でき、海外と同じ用量での安全性が確認された。一方、体表面積 1.5 m²未満のコホートでは、ドセタキセル 75 mg/m²とニンテダニブ 150 mg が推奨用量となった。2 コホートに分けた漸増試験において出現したすべての DLT も、ビリルビン増加を伴わない可逆的な肝酵素の増加（ALT、AST、γ-GTP の単独増加、もしくは併発）であった。薬物動態について評価可能な 42 例の解析では、ドセタキセルはニンテダニブの薬物動態に影響を及ぼしておらず、体表面積に関係なく両薬剤の相互作用にも影

響はなかった。本試験には 42 例が登録されており、年齢中央値は 64 歳（45～73 歳）、男性が 7 割、全員 PS：0～1、扁平上皮がんが 2 割を占めていた。有害事象については、血液毒性、消化器毒性は体表面積による発現に大きな差は認められないが、肝酵素については、体表面積 1.5 m²未満においてやや発現が高い傾向にあった（Table 5）。臨床効果について、奏効率 26.3%、病勢制御率 73.7%、PFS 中央値 5.7 か月であった。

LUME-COLUMBUS 試験への期待

本試験は、初回プラチナ併用化学療法を受けた局所進

行/転移再発の肺腺がんを対象とした二次治療として、ドセタキセル+プラセボ群に対するドセタキセル+ニンテダニブ群の有用性を検証する二重盲検の国際共同試験である (NCT02231164) (Figure 8)。米国を中心に行われる試験であり、2014年10月より開始されている。LUME-Lung 1 試験の腺がんにおける階層解析において併用群がOSを有意に延長させた結果が本試験を行う根拠になっている。本試験のデザインは概ねLUME-Lung 1 試験と同じであるが、異なるのは主要評価項目にPFSとOSの両方が設定されていることである。この設定根拠は明らかになっていないが、階層解析で得られた結果をほぼ同じデザインの第III相試験でさらに検証しなおすということは最も正しい臨床試験のあり方であり、本試験でニンテダニブの真価が判明する。また、LUME-Lung 1 試験ともうひとつ異なるのはEGFR変異やALK遺伝子転座陽性症例が除外されている点である。Driver geneを除外することで増悪後の生存期間が延長し、PFSの延長がOSに反映されない可能性のリスクを減らす手段が講じられている。さらに、本試験では試験参加症例の患者背景がLUME-Lung 1 試験とかなり異なることが予想される。腺がん症例のみが対象であるためベバシズマブ投与歴のある症例やnever smoker症例、女性の割合が多くなることが予想される。対象集団が異なることにより、LUME-Lung 1 試験のサブグループ解析で認められた腺がんにおける併用療法の有用性が再現性をもって認められるかどうかには大きな注目が寄せられる試験である。

まとめ

血管新生阻害薬の開発は今でも多く行われているが、化学療法への上乗せによるOS延長の有用性を示せた薬剤は、初回治療における抗VEGF抗体であるベバシズマブのみである。二次治療においてもベバシズマブやVEGFRチロシンキナーゼ阻害剤はいずれもOS延長効果を示すことができていない。しかしながら、ニンテダニブは全症例においてPFSを有意に延長させ、さらに腺がんに対しては有意なOSの延長を示すことができた初めての薬剤である。しかしこの試験に日本人は参加していないが、日本はLUME-COLUMBUS試験に参加する予定である。LUME-COLUMBUS試験でニンテダニブの有用性が証明され、さらにはtranslational researchにより何らかのバイオマーカーが同定され、非小細胞肺がんの二次治療の開発の促進につながるような進歩を生み出すことに期待したい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Shepherd FA, Dancy J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2095-2103.
2. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589-1597.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-132.
4. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008;68:4774-4782.
5. Roth GJ, Heckel A, Colbatzky F, Handschuh S, Kley J, Lehmann-Lintz T, et al. Design, synthesis, and evaluation of indolinones as triple angiokinase inhibitors and the discovery of a highly specific 6-methoxycarbonyl-substituted indolinone (BIBF 1120). *J Med Chem.* 2009;52:4466-4480.
6. Mross K, Stefanic M, Gmehling D, Frost A, Baas F, Unger C, et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16:311-319.
7. Okamoto I, Kaneda H, Satoh T, Okamoto W, Miyazaki M, Morinaga R, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and biomarker study of BIBF 1120, an oral triple tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Mol Cancer Ther.* 2010;9:2825-2833.
8. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:143-155.
9. de Boer RH, Arrieta Ó, Yang CH, Gottfried M, Chan V, Raats J, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1067-1074.
10. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpré P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:619-626.
11. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, Strausz J, Makhson A, Reck M, et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2070-2078.
12. Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, Novello S, Ozguroglu M, Goksel T, et al. Afibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients

- with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3640-3647.
13. Herbst RS, Ansari R, Bustin F, Flynn P, Hart L, Otterson GA, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:1846-1854.
 14. Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M, Terashima M, Azuma K, Hayashi H, et al. Tolerability of nintedanib (BIBF 1120) in combination with docetaxel: a phase 1 study in Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:346-352.