

第1回肺癌術前治療に関する肺癌学会・PMDA ワークショップ 開催報告

開催概要

日時：2019年7月15日（月、祝）10:00-16:15

場所：国立がん研究センター管理棟特別会議室

参加者：日本肺癌学会員 119 名、企業等関係団体 45 名

Steering Committee

代表

光富徹哉（近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科部門）

事務局

堀之内秀仁（国立がん研究センター中央病院呼吸器内科）

肺癌学会事務局

外科

吉野一郎（千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学）

濱田顕（近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科部門）

内科

弦間昭彦（日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野）

堀之内秀仁（国立がん研究センター中央病院呼吸器内科）

放射線治療科

中山優子（国立がん研究センター中央病院放射線治療科）

原田英幸（静岡県立静岡がんセンター放射線治療科）

病理

谷田部恭（国立がん研究センター中央病院病理診断科）

元井紀子（国立がん研究センター中央病院病理診断科）

生物統計

山中竹春（横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学）

PMDA

清原宏真（医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部）

開催目的

- ①肺癌術前治療における治療開発の日本における現状、課題、今後の方向性を検討する
- ②関係する専門家、学会、PMDA、等各団体の間で認識の共有を目指す
- ③海外の動向を見据え、日本でのコンセンサス形成の一助となす

Session I: 術前治療のエビデンスと我が国の課題

司会：吉野一郎（千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学）

Lecture 1: 化学療法と化学放射線療法による導入療法のエビデンスと我が国の課題

原田英幸（静岡県立静岡がんセンター放射線治療科）

術前化学療法

1990年代、術前化学療法により無病生存期間（Disease-free survival、DFS）、全生存期間（Overall survival、OS）ともに延長するとする小規模なランダム化試験の結果が報告され術前治療への期待が高まった。（Rosell et al., NEJM 1994）しかし、日本国内で行われた試験、海外で行われたより規模の大きなランダム化試験では、同時期に術後化学療法が標準治療として確立したことから登録が中断する等したことも影響し、同様の結果が検証されることはなかった。

JCOG9209試験ではDFS、OSとも術前治療による改善を認めなかった。Depierreらにより、pN2群では術後放射線治療も実施した試験ではDFSの改善は認めたがOSは全体では改善を認めず、N0-1のサブセットでは全生存期間が良い傾向を認めたことが報告された。Scagliottiらが実施した試験でも全体でDFSは改善せず、IIB-IIIAのサブセットで術前化学療法群が良い傾向があったと報告されている。（Nagai et al., JTCVS 2003、Depierre et al., JCO 2002、Scagliotti et al., JCO 2012）

これらの術前化学療法、術後化学療法とOSの関係を検討したメタ解析の結果、術前、術後ともに同等の効果が示唆されている。（NSCLC Meta-analysis Collaborative Group Lancet 2010, Lancet 2014）これらの結果に基づき、Positiveな結果が報告されている術後化学療法が肺癌診療ガイドラインでは推奨されている。ただし、メタ解析の結果からは術前、術後でほぼ同等のOS改善を認めており、術前化学療法も標準治療のオプションのひとつとして評価可能である。

III期に対するCRTと手術を含む集学的治療

局所進行非小細胞肺癌に対して、化学放射線療法と、手術を含む集学的治療の比較試験が複数実施されてきた。INT-0139試験では、無増悪生存期間（Progression-free survival、PFS）では手術群が良好であったが、OSでは統計学的にはNegativeであった。サブセット解析として、ダウンステージが得られた患者、肺葉切除が実施できた患者では、手術群がよい傾向があったと報告されている。ただし、このサブセット解析では、肺葉切除、肺全摘を行った患者と比較された集団における化学放射線療法の有効性が異なり、手術を有効とする結論は得られていない。（Albain et al., Lancet 2009）同様の集団に対して、ドイツで行われた

ESPAUE 試験においても、手術群、化学放射線療法群ともに同等の OS が報告されている。
(Eberhardt et al., JCO 2015)

まとめ

これらのことから、現状での周術期治療については下記のように位置付けることができる。

- ・メタ解析の結果からは、IB-III 期では術前、術後治療いずれも生存改善が示されている。
- ・術後治療として、化学療法が肺癌診療ガイドラインで推奨されている。
- ・肺癌診療ガイドラインで、術前治療が明確に推奨されているのは肺尖部胸壁浸潤癌 (Superior sulcus tumor, SST) のみである。

Lecture 2: 免疫チェックポイント阻害剤と分子標的薬による導入療法のエビデンスと我が国の課題

濱田 顕（近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科部門）

免疫チェックポイント阻害剤による術前治療

基礎実験の結果に基づき、免疫チェックポイント阻害剤は術前治療として実施ことにより有効性が高まると報告されている。（Liu et al., *Cancer Discov* 2016）これらの結果に基づき実施された術前治療としての免疫チェックポイント阻害剤の試験において、**Major pathologic response**（MPR）について報告されている。ニボルマブの術前投与による MPR が 43%であったと最初に報告されたのち、LCMC3 試験でアテゾリズマブ術前治療の MPR が 15%、NEOSTAR 試験ではニボルマブ単剤での MPR が 17%、ニボルマブ+イピリムマブによる MPR が 33%、**Columbia study** では MPR が 54.5%、NADIM 試験ではカルボプラチン+パクリタキセル+ニボルマブによる MPR が 85%と報告された。これらの探索的な試験の結果に基づき、免疫チェックポイント阻害剤による術前治療の有効性を検証する第 III 相試験が複数実施されている。

分子標的薬による術前治療

CTONG1103 試験は、中国で実施されたエルロチニブによる術前導入療法の比較試験である。主要評価項目である **ORR** ではエルロチニブが統計学的には有意ではなかったものの良い傾向を示していた。**MPR** についてはエルロチニブ群で 10.7%であった。**PFS** ではエルロチニブ群が良い結果であったが、**OS** では差を認めなかった。現在も分子標的薬を用いた術前治療の試験が複数実施されている。

Lecture 3: 肺癌術前治療における病理学的効果判定の動向と我が国の課題

堀之内秀仁（国立がん研究センター中央病院呼吸器内科）

進行期肺癌において、免疫チェックポイント阻害剤、ドライバー遺伝子異常に伴うチロシンキナーゼ阻害剤の有効性が確立し、今後の治療開発は周術期治療に焦点があたっている。特に免疫チェックポイント阻害剤については、既に複数の **Adjuvant/Neoadjuvant** の大規模な企業治験が実施されている。治療開発の今後の方向性だけでなく、病理学的奏効などの代替エンドポイントによる早期承認等の可能性について、IASLC が主導する形で、2018 年 3 月に IASLC-FDA ワークショップ (WS) が開催され、その内容は **Journal of Thoracic Oncology** にも **Early publication** された (Blumenthal et al., **Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer**, JTO Sep 2018)。日本においても周術期治療の位置づけは今後さらに重要性を増すと考えられ、肺癌学会が主導するかたちで、PMDA 製薬企業等の情報共有とコンセンサス作りの場を提供する意義がある。

Luncheon seminar:

司会：元井紀子（国立がん研究センター中央病院病理診断科）

Lecture 4: 乳癌術前治療のエビデンスと効果判定に関する現状と課題

野口瑛美（国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科）

NSABP B-18 試験は、手術可能乳癌に対する術前もしくは術後 AC 療法の比較試験である。PFS、OS とともに術前と術後で差がなく、術前で温存可能な割合が高いことが報告された。（JCO 1998 267）この試験も含まれる **Cochrane systematic review** においても、DFS、OS について術前と術後で差はないものの、乳房温存率は術前治療により向上することが報告されている。（Mieog et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2007）

その後実施された、NOAH 試験においては術前化学療法にトラスツズマブを上乗せすることにより pCR が 43% と報告され、DFS、OS も改善することが示された。（Gianni et al., *Lancet* 2010）NeoALTTO 試験では、トラスツズマブにラパチニブを加えることで pCR の割合が増加したことが報告されている。（Baselga et al., *Lancet* 2012）

これらの試験から、乳癌術前化学療法と、術後化学療法のメリット、デメリットが明らかにされた。術前化学療法のメリットとしては、乳房温存可能性の向上、病理学的効果が予後因子として判明する場合がある、pCR をエンドポイントとして実施すれば臨床試験が小規模・短期間で実施可能であることがあげられる。一方、デメリットとしては、治療前病期が不確実、バイオマーカーが不確実、**Overtreatment** の可能性があることがあげられる。術後化学療法のメリットとしては、病期が正確であり、バイオマーカーが化学療法前に正確に評価できることがあげられる。一方、デメリットとしては患者本人における化学療法の有効性が明らかにならないこと、乳房温存可能性は向上しないこと、DFS、OS がエンドポイントとなる試験となり大規模・長期間を要することがあげられる。

その後行われた乳癌術後化学療法としてのラパチニブを検討した ALTTO 試験において、NeoALTTO 試験の結果に反して **Negative** な結果であったことから、pCR と生存の関係に疑義が提示されることとなった。（Piccart-Gebhart et al., *JCO* 2016）

CTNeoBC において、試験レベルの pCR、EFS には弱い相関しか認めないことが報告された。ただし、この解析に含まれた試験のうち、分子標的薬を用いたものは NOAH 試験のみであった点に限界がある。（Cortazar et al., *Lancet* 2014）

FDA は 2012 年にエンドポイントとしての pCR に関するガイダンスを発出した。（*N Engl J Med* 2012;366:2438-41）

このガイダンス後にはじめて pCR をエンドポイントとして承認されたペルツズマブの術前治療の試験が NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 試験である。（Amiri-Kordestani et al., *Clin Cancer Res* 2014、Gianni et al., *Lancet Oncol* 2012、Schneeweiss et al., *Ann Oncol* 2013）これらの試験では、3 年 DFS 割合が試験治療群で 7% 改善した。一方、乳癌術後化

学療法として同薬剤を用いた **AFINITY** 試験の結果は統計学的には **IDFS** では有意であり、**OS** では中間解析では有意差はなかったものの、**FDA** は通常承認した。(Gianni et al., *Lancet Oncol* 2016、von Minckwitz et al., *N Engl J Med* 2017)

これらの乳癌の経験から、術前治療により医薬品開発を行うことの利点、欠点が明らかにされてきた。利点としては、新薬の有効性に関する早期のシグナルを得るセッティングとして魅力的であること、治療後の手術検体を用いたバイオマーカー探索の基盤として重要であることがあげられる。欠点としては、**pCR** が集団における **DFS**、**OS** のサロゲートエンドポイントとして確立していないこと、再発後の治療の進歩により術前治療における新薬の効果上乗せを長期アウトカムでも検証することが難しくなっていること、術前治療のみでは長期の有害事象評価が不十分であること等があげられる。そのため、米国においても今後、術前化学療法の迅速承認を得ることは難しい可能性が高く、転移性乳癌および術前化学療法の双方の試験で、規制当局の承認を得る戦略が要求されと考えられる。また、検的証試験で結果が **Negative** であったときに取り消せる米国と事情が異なり、検証的試験で結果が出なかった薬を承認整理することが日本でできるかもポイントとなってくる。

Session II: 術前治療の効果判定

司会：谷田部恭（国立がん研究センター中央病院病理診断科）

Lecture 5: 画像効果判定のエビデンスと我が国の課題

渡辺裕一（国立がん研究センター中央病院放射線診断科）

術前治療において、各種の画像と有効性の関連について検討が行われてきた。

一般的に用いられる CT による腫瘍縮小に比べ、PET における SUV 減少が病理学的奏効を関連することが報告されている。（Cerfolio et al., Ann Thorac Surg 2004、Zhang et al., Nucl Med Commun 2013）

さらに近年、CT の縮小と病理学的奏効は必ずしも関連していないことも報告されている。（William Jr., J Thorac Oncol 2013）

免疫チェックポイント阻害剤を術前治療に用いた試験では、NEOSTAR と LCMC3 で CT 縮小と病理学的縮小に関連があるという報告が行われているが、PET の結果は現時点では報告されていない。

生存との関連という観点では、CT や PET の SUV の変動よりも、病理学的奏効の方が、関連性が高いことが報告されている。（Pottgen et al., Clin Cancer Res 2006、William Jr., J Thorac Oncol 2013）

今後、免疫チェックポイント阻害剤による術前治療を行う試験において、CT、PET、病理学的奏効（MPR）、さらに生存のデータを組み合わせた解析が望まれる。

我が国の課題として PET 保険適用の問題、今後の課題として新規トレーサー開発による Interim PET を画像バイオマーカーとしての利活用、AI による画像効果判定、がある。

Lecture 6: 病理学的効果判定の実際と我が国の課題

元井 紀子（国立がん研究センター中央病院病理診断科）

病理学的奏効の判定の際には、癌組織の範囲の定義がポイントとなる。

術前治療後の腫瘍残存面積が大きい方が予後不良であることが報告されている。（Yamane et al., J Thorac Oncol 2010）腫瘍残存 10%とされる根拠としては、OS との関連を解析した報告が存在する。（Junker et al., J Cancer Res Clin Oncol 1997）

日本の臨床・病理肺癌取り扱い規約第 8 版では、切除肺、剖検例において、治療前の組織・細胞学的所見が明らかな症例を対象に、腫瘍の中心をとる最大断面を検索して治療効果判定を行う。治療効果判定基準は、Ef スコアとして記載され、EF.0 が無効（治療による変性、壊死を認めない）、EF.1a ごく軽度の効果（癌組織に占める生存しうる癌細胞の比率 2/3 以上）、Ef.1b 軽度の効果（癌細胞の比率 1/3 以上 2/3 未満）、Ef.2 中等度の効果（1/3 未満）、Ef.3 著効（癌細胞がまったく認められないか、残存しても生存しえないと判断される）と分類されている。

癌細胞の治療による変化のパターンは多様で、病理診断医の診断基準の標準化が必要となる。

pCR（Complete pathologic response）についても、評価方法が試験により異なることが知られている。まず、評価対象患者の分母について、全患者とするか、切除可能であった患者とするかがポイントとなる。また、完全消失とするか、95%以上消失をもって pCR とするか等が試験によって定義が異なる。

pCR の頻度は従来の治療では 0-16%と報告されており、予後との関連も示唆されているが頻度が少ないことから統計学的な解析においては限界も存在する。また、腫瘍内の反応性にも多様性を認めることがあり、留意する必要がある。（Hellmann et al. Lancet Oncol. 2014）

Major pathologic response (MPR)の定義は、「残存する生存し得る腫瘍細胞が 10%以下であること（NAC 後の NSCLC）」とされている。（Hellmann et al. Lancet Oncol. 2014）

治療後の変化についての形態学的評価においては、生存しうる癌細胞と生存しえないがん細胞の区別を行うためにこれまでも検討が進められてきている。（Pataer et al., J Thorac Oncol 2012）

また、病理学的効果判定を実際に行おうとすると、病理診断医の労力は増大する。国立がん研究センター中央病院で実施している試験において、MPR を評価しようとした経験からは、評価対象のスライド枚数が通常 15 枚程度から、45 枚程度まで増加し、観察時間も明らかに延長する。

MRR の評価方法においても、評価者間での一致率についても考慮が必要であり、また、腺癌と扁平上皮癌でもカットオフを変える必要含め検討を要する可能性も示唆されている。

(Qu et al., J Thorac Oncol 2019)

まとめると、術前治療の病理学的評価には、肺癌取り扱い規約規準、pCR, MPR の規準がある。今後の課題として

- 1) 病理学的評価方法の標準化
 - 2) 従来の評価項目との相関性に関するエビデンスの構築
 - 3) 評価に必要とされる労力に対する対価を検討していく必要
- などがあり、今後検討を要する。

Lecture 7: Molecular assay による効果判定の可能性と我が国の課題

西尾和人（近畿大学）

Molecular assay による効果判定において、もっとも活用されているものが ctDNA である。一般に、明白な転移のないがん患者の初期段階では、感度の高い ctDNA 検出系が必要となる。現時点で候補となりうる検出方法としては、デジタル PCR、ビーズエマルジョン増幅磁気 (BEAMing)、セーフシーケンスシステム (Safe-SeqS)、ディープシーケンスによるがん個別プロファイリング (CAPP-Seq)、アンプリコンディープシーケンス (TAmSeq) などが存在する。これらの手法は、非ターゲットシーケンス手法よりも感度が高く、ctDNA 検出限界は 0.01%未満であるが、ゲノムワイドで ctDNA 分析を行うためには、高濃度の ctDNA が必要であることや、全体のアッセイ感度が低い (1-5%以上) ことがあげられる。

ctDNA 解析対象となる遺伝子によっても感度が様々であり、乳癌における HER2 の CNG、PIK3CA の SNV、大腸癌における KRAS の検出が 17.1%で可能、肺癌におけるモニタリングとしては EGFR で 4 週後に検出不可になれば PD はない等の報告が存在する。

Minimal residual disease (MRD) の考え方は造血期腫瘍で進んでおり、FDA は 2018 年に Clono SEQNGS 法を承認し、さらに、造血器腫瘍に対する医薬品および生物学的製剤の開発に MRD を使用することに関して規制上の問題を示したガイダンスを公表した。

また、乳癌での MRD モニタリングについても報告されている。そのなかでは、Personalized dPCR という手法を用いて手術後の 55 例で一連の血液サンプルを採取（全症例で術前化学療法あり）している。ctDNA の陽性率は転移性再発リスクの増加と相関しており、ctDNA の検出は臨床的再発の 7.9 か月前（リードタイム）であった。(Garcia-Murillas et al., Sci Transl Med 2015)

近年注目されている CAPP-Seq (Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing) とは、分子バーコード法と Capture 法をベースにした高感度遺伝子変異解析法である。解析対象の遺伝子数は 197 で、融合遺伝子、CNV、INDEL も同時に検出することができる。必要サンプルは血漿で 4ml、DNA 量で 10-50ng で、この検体で最小検出感度 0.001%程度から報告されている。

早期 NSCLC における術後の ctDNA 測定についても小数例の報告が存在する。NSCLC I-III 期 40 例を対象に CAPP-Seq を用いて 128 遺伝子のパネルを実施した結果、再発した患者の 72%で再発前に ctDNA が検出された。(Chaudhuri et al., Cancer Discov 2017)

ctDNA の検出能は採血量に依存している。早期 NSCLC では ctDNA 含有量が少ないため、

5-10ml の血液サンプルを解析しただけでは頑強な結果が得られない可能性がある。
WJOG8014LTR では 1ml あたりの ctDNA 収量 4014copies であり、WJOG7612GTR では
1ml あたりの ctDNA 収量 19198copies であった。検出感度は投入した DNA コピー数に依
存するため、大腸癌や乳癌では肺癌よりも高い感度で検出できることが知られている。

また、早期肺癌での検討では、腫瘍径が大きい方が検出されやすいことも報告されている。
(Ohira et al., Cancer Science, Tumor volume determines the feasibility of cell-free DNA
sequencing for mutation detection in NSCLC)

海外では液体生検アカデミー、液体生検協会等が設立されてすでに活動を開始しており、こ
の分野の進歩のスピードが加速している。

まとめ

末梢血中の ctDNA と CTC の半減期は数時間。したがって、治療後の数か月または数年後の
ctDNA または CTC の検出は MRD の持続を意味している。

ctDNA と CTC の濃度は非常に低く、それは超高感度検出技術の使用を必要とする

超高感度 LB アッセイは現在、術前補助療法、補助化学療法の臨床試験で実施する必要があ
り、腫瘍再発の術後モニタリングに画像診断法を補完しうる

微小転移性再発の検出は、明らかな転移が起こる前に、新しいタイプの術後補助療法への介
入につながる可能性がある

長期の追跡期間および補助療法に関する臨床試験の実質的な費用を減少させる可能性があ
る

MRD を標的としたがん治療の時代が到来しつつある

Session III: 術前治療の試験デザイン

司会：中山優子（国立がん研究センター中央病院放射線治療科）

Lecture 8: 術前治療のサロゲートエンドポイントにおける課題

山中竹春（横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学）

非小細胞肺癌の術前治療の短期指標として、病理学的奏効はよく知られている。今後、病理学的奏効の意義が確立され、術前治療における主要評価項目に採用できるとなれば、薬事承認前の薬剤においては術前治療による早期の効果指標に基づき早い段階で承認申請を考慮でき、市販後の薬剤においては術前治療により新たなエビデンスを早く確立でき、製薬企業、研究者、患者いずれにとっても意義がある。

乳癌においては、FDA は術前治療に関する **Pooled Analysis** を実施し、短期の有効性指標に病理学的奏効率（pCR）を取り入れる方向で 2014 年にガイダンスを発行した。（Cortazar et al., Lancet 2014、<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm305501.pdf>）そのような中、術前治療として実施された **Neo-ALLTO** 試験（1 群 150 例）、術後治療として **ALLTO** 試験（1 群 1500 例）が実施された。従来より術前治療の DFS~術後治療の DFS であることは知られていたため、Neo-ALLTO 試験の結果、pCR 割合が高ければ、術前治療の DFS は有意に延長されると予想され、したがって、ALLTO 試験において術後治療の DFS は有意に延長されることが期待されていた。しかし、このロジックが成立しなかった。（Baselga et al., Lancet 2012、Piccart-Gebhart et al., JCO 2016）。術前で T 29%、T+L 51%の pCR 割合の高度な統計学的有意差だったが、術後で 4 年 DFS は 86%と 88%で同等であった。この結果は生物統計家の間でもかなりの議論を引き起こした。（Donald Berry, https://cancerletter.com/articles/20140711_2/、George Sledge, https://cancerletter.com/articles/20140711_3/、Bossuyt et al., JAMA Oncol 2016、Buyse et al., Clin Cancer Res 2016）

ここで問題だったのが、「pCR 割合が高ければ、術前治療の DFS は有意に延長される」とアприオリに予想していたこと、すなわち、短期のエンドポイントの OS サロガシーが成り立つことに関する前提であった。過去、pCR は、個々の患者レベルで良好な生存を予測するサロガシーを有することが示されてきた。患者レベルのサロガシーとは、明確な予後因子になっていることである。一方、この pCR の群間差が、DFS、OS 等の群間差と相関するかどうか、つまり試験レベルのサロガシーについては示されていなかった。上記の生物統計家の議論も一部において「患者レベルのサロガシー」と「試験レベルのサロガシー」が混同されていたことが原因である。試験レベルのサロガシーを示すためには多数の RCT が必要となる。乳癌の術前治療で 29 個の RCT が評価された研究でも、pCR の群間差と DFS の群

間差が相関していることは示されなかった。(Berruti et al., J Clin Oncol 2014) NeoALLTO と ALLTO 試験の結果の乖離も、乳癌において試験レベルのサロガシーは示されていないことを踏まえると不思議なものではない。(Baselga et al., Lancet 2012、Piccart-Gebhart et al., JCO 2016)

乳癌領域においてはこれらの議論を経た結果、今日ではこの問題はよく認識されており、乳癌診療ガイドライン 2018 年度版の「pCR が得られた場合、良好な予後が期待できるが、高い pCR が期待できる治療によって治療群全体の予後が改善するとはいえない」という記載につながっている。

非小細胞肺癌の術前治療に関する早期サロゲート指標について、現時点で確立されたものは存在しない。というよりも、そもそも術前治療に関する RCT の数が不足しており、試験レベルでサロゲートかどうかを検討する状況にない。

2016 年 7 月以前に出版された癌領域のサロゲートエンドポイントに関する論文をまとめたところ、肺癌に関する論文は 17 報で、大腸癌 46 報、乳癌 35 報に比べて少ない。さらに、試験の種類に基づく分類では、進行癌に関する解析が 122 報で最も多いのに対して、術前治療に関しては 5 報にとどまっている。(Savina et al., Crit Rev Oncol Hematol 2018)

病学的奏効を主要評価項目とした臨床試験の実施は、免疫チェックポイント阻害剤、TKI の登場により大きなモチベーションを与えている。薬事承認を前提とした際、世界のどの規制当局も OS そのものの有効性の証明、または OS へのサロガシーが証明された評価項目での有効性の証明があれば、承認しやすい。ただ、MPR/pCR と DFS/OS に関する試験レベルのサロガシーを示すためには、特に肺癌においては、膨大な年月がかかってしまう。現実的な運用として、OS へのサロガシーのありそうな評価項目で大きく勝ち切り、かつプラス α の事情もあれば、迅速承認し、その後に追加の RCT を要求するというパターンを採用しているケースもある。FDA においても 2009—2014 年における 83 の抗悪性腫瘍薬承認のうち、25 がサロガシーに基づく迅速承認 (Accelerated Approval) であったが、そのうち試験レベルのサロガシーが検討されていたのはわずかに 4 承認だけであった。(Yamanaka, Educational Presentation ESMO Asia 2017、Kim et al., Mayo Clin Proc 2016)

日本においては、条件付き早期承認制度 (2017 年開始) の今後の運用をどうするかという規制上の課題が存在する。米国の迅速承認制度とは異なり、いったん承認した場合、承認取り消しには至らない制度であるが、今後、OS の結果を後に提出するという条件下で、MPR 等を主要評価項目とする臨床試験の結果に基づいて仮免許 (条件付きの早期承認) を与えるような制度が望ましい。一方で、MPR を科学的に妥当なものかどうかについてアカデミア側が詰める必要がある。

MPR/pCR を用いた術前治療の臨床試験が、条件付き早期承認制度の利活用に資するののか否かを評価していく上で、今回のような WS は大変貴重な一歩といえる。

Lecture 9: 術前治療の効果判定の現状と課題：PMDA 側からの観点

手塚瞬（医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部）

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 17 年 11 月 1 日付け、薬食審査発第 1101001 号）に、PMDA の抗がん剤承認時の考え方が示されている。肺癌を代表とする患者数の多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬においては、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。非小細胞肺癌を対象とした第 III 相試験では、全生存期間（OS）を主要評価項目とすべきと考えている。但し、「延命効果等」と記載されているように、OS の結果を確認した上で、OS 以外が設定された主要評価項目の結果に基づいて、有効性評価を行うことが可能なこともある。

例えば、アフアチニブ、デュルバルマブ、オシメルチニブ、ダコミチニブは、下記の①及び②を踏まえ、承認された。

①主要評価項目に設定された無増悪生存期間（PFS）について、対照群に対する優越性が示され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。

②OS について、対照群と比較して短縮される傾向は認められなかったこと。

今回話題となったペルツズマブの審査に出された資料（Neo-peaks 試験、APHINITY 試験、NEOSPHERE 試験、TRYPHAENA 試験）においては、HER2 陽性の早期乳癌の術前・術後薬物療法におけるペルツズマブの有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は APHINITY 試験であると判断し、当該試験を中心に評価した。（Amiri-Kordestani et al., Clin Cancer Res 2014、Gianni et al., Lancet Oncol 2012、Schneeweiss et al., Ann Oncol 2013、Gianni et al., Lancet Oncol 2016、von Minckwitz et al., N Engl J Med 2017）

では、pCR の結果をどのように評価したかということ、乳癌診療ガイドライン 2018 年版（国内ガイドライン）FQ3「病理学的完全奏効（pCR）は無再発生存期間や全生存期間の代替エンドポイントとなるか？」において、「一部のサブタイプを除いて病理学的奏効（pCR）は良好な予後予測因子である。しかし薬剤の効果の評価するうえで pCR は無再発生存期間や全生存期間の代替エンドポイントとして確立していない」とした、アカデミアのガイドラインを参照した。つまり、pCR の結果を基に評価することには限界があると判断した。しかしながら、pCR によらずとも評価できる治療体系が存在していた。具体的には、同ガイドラインにおいて、「周術期薬物療法の本来の目的である再発抑制効果は、術前化学療法と術後化学療法で同等である」と記載されている点がポイントとなった。そのため、術後患者を対象とした APHINITY 試験の成績を考慮し、術前治療におけるペルツズマブの有効性を説明することが可能と考えた。

・サマリー

①治療体系

術前治療の臨床的な意義が確立していること

術前薬物療法≡術後薬物療法

②既承認の手術不能・再発の乳癌患者の臨床試験成績

国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA 試験）において、対照群に対するペルツズマブ群の OS の延長が示されていること

③早期乳癌の術後患者の臨床試験成績

APHINITY 試験の IDFS について、対照群に対するペルツズマブ群の IDFS の延長が示されていること

①②③と pCR 率の結果への一定の理解の上、承認に至った。

これらの乳癌の状況に比べ、肺癌においてはアカデミアが示した見解に基づき、規制当局として術前治療を承認するためには課題が存在する。その中でも、術前治療の臨床的な意義がガイドラインで明示されていない点が重要である。肺癌診療ガイドライン 2018 年版を参照する限り、術前治療が標準的な治療であると判断される記載ではない。さらに、術前治療により、乳癌のように乳房温存が可能等の具体的な利益も記載されておらず、術前治療を推進するアカデミア側の動機づけが明確ではない。

また、病理組織学的な治療効果判定の評価項目（pCR 又は mPR）の結果のみに基づく評価は、治療効果判定として確立しているかどうか不明であり、OS の代替エンドポイントと判断し得るまでのエビデンスは得られていないのではないと考えられる。現時点では、PMDA としては、病理組織学的な治療効果判定の評価項目に基づく一定の評価の可能性はあるものの、主要評価項目は OS とすべきであると考えている。

規制当局側が念頭においている課題について、アカデミア側からも相応の発信があることで、今後術前治療における病理学的奏効など早期のエンドポイントによる承認申請を検討できる可能性がある。

Lecture 10: 術前治療の効果判定の現状と課題：製薬企業側からの観点

高須賀剛（中外製薬株式会社）

乳癌においては、術前薬物療法と術後薬物療法で予後に有意差はないという認識が確立している。(NASBP-B18、Wolmark et al., J Natl Cancer Inst 2001) 乳房温存という考え方が広がったことがきっかけ、動因となり術前治療の考え方が広まった。その方向性を強化する併用療法として、トラスツズマブとペルツズマブの併用療法が検討されることになった。Neosphere と TRYPHAENA 試験は、APHINITY 試験の準備段階の試験という位置づけで実施された。当初は Neosphere や TRYPHAENA 試験で申請は考えていなかったが、FDA が術前治療における承認申請のガイドラインドラフトが出て状況が変化した。(Amiri-Kordestani et al., Clin Cancer Res 2014、Gianni et al., Lancet Oncol 2012、Schneeweiss et al., Ann Oncol 2013、Gianni et al., Lancet Oncol 2016、von Minckwitz et al., N Engl J Med 2017) 具体的には、FDA の pCR のガイダンスが 2012 年にドラフト版、2014 年に正式版が発出され、EMA についても 2014 年にガイダンスが示された。

(<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm305501.pdf>、https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-role-pathological-complete-response-endpoint-neoadjuvant-breast-cancer-studies_en.pdf) ドラフトが出た段階で Neosphere 等の試験結果がちょうど得られたところであり、FDA、EMA に申請し、承認を得られた。一方日本においては、この段階でまだデータがなかったため、海外に遅れることになった。日本では Neopeaks 試験を追加で実施し、APHINITY 試験の結果を参考にしながら、術前、術後の治療が同等であるとされ、術前治療による乳房温存という患者への利益もあることが学会のガイドライン等に記載されており、承認につながった。早期乳癌の治療開発の戦略として、術前治療の Phase II の結果と、術後治療の Phase III の結果を合わせて承認申請する方法と、術前・術後を合わせた Phase III を実施する方法が存在する。前者では、Neo の P2 で有効性、安全性を確認してから P3 に投資するかが判断できるというメリットがあり、後者では pCR の成績が良好であれば同じ試験の中での DFS の結果も良好である可能性が高いと予測できる点にメリットがある。両者の中では、1 本の試験で術前、術後双方について評価できる後者が、同じ患者さんで PCR、DFS を検討できるという意味でメリットがより大きいと考えられる。

別の戦略としては、CREATE-X、KATHERINE のように、標準治療後の手術により pCR が得られた場合には術後に標準治療を行い、得られなかった集団で新たな治療を評価するという方法が存在する。(Masuda et al., N Engl J Med 2017、von Minckwitz et al., N Engl J Med 2019)

Consensus, Conclusions and Open Items

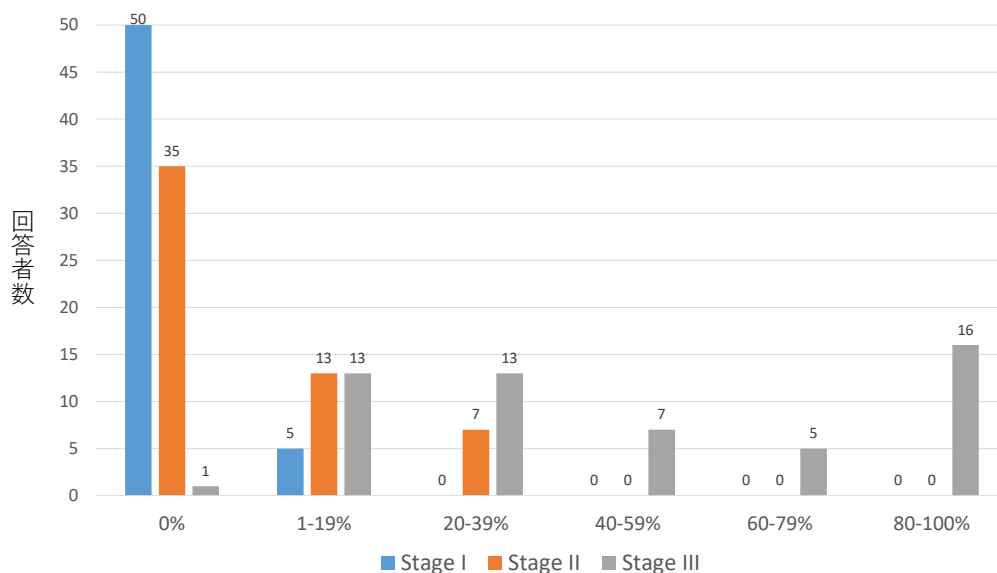
司会：光富徹哉（近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科部門）

肺癌学会会員アンケート結果

堀之内秀仁（国立がん研究センター中央病院呼吸器内科）

- ・術前治療を推進すべきか（n=86）：推進すべき 80、推進する必要はない 6
- ・術前治療を実施しているか（n=76）：施している 56、実施していない 20
- ・術前化学療法を実施しているか（n=58）：実施している 32、実施していない 26
- ・術前化学放射線療法を実施しているか（n=58）：実施している 52、実施していない 6
- ・術前免疫チェックポイント阻害剤を実施しているか（n=58）：実施している 8、実施していない 50
- ・術前分子標的薬治療を実施しているか（n=58）：実施している 5、実施していない 53
- ・術前治療の対象者

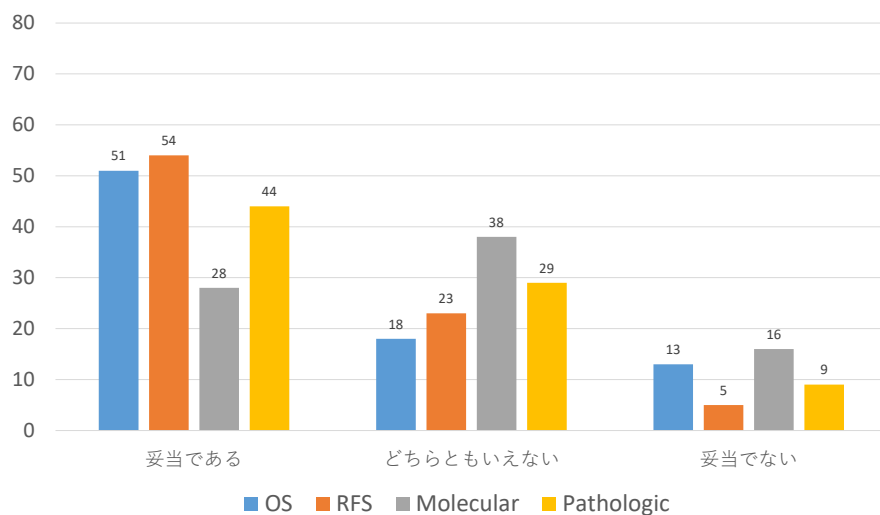
術前治療 Stage別 実施割合 n=55



- ・術前治療後、手術前に効果判定を行うか（n=89）：実施する 29、実施しない 60
- ・術前治療後、手術前に CT を実施するか（n=60）：実施する 58、実施しない 2
- ・術前治療後、手術前に PET を実施するか（n=60）：実施する 27、実施しない 33
- ・術前治療後、手術前に病理学的効果判定するか（n=60）：実施する 5、実施しない 55
- ・術後病理検体による効果判定を行うか（n=89）：実施する 58、実施しない 31
- ・術後病理検体による癌取り扱い規約による効果判定を行うか（n=58）：実施する 54、実施しない 4

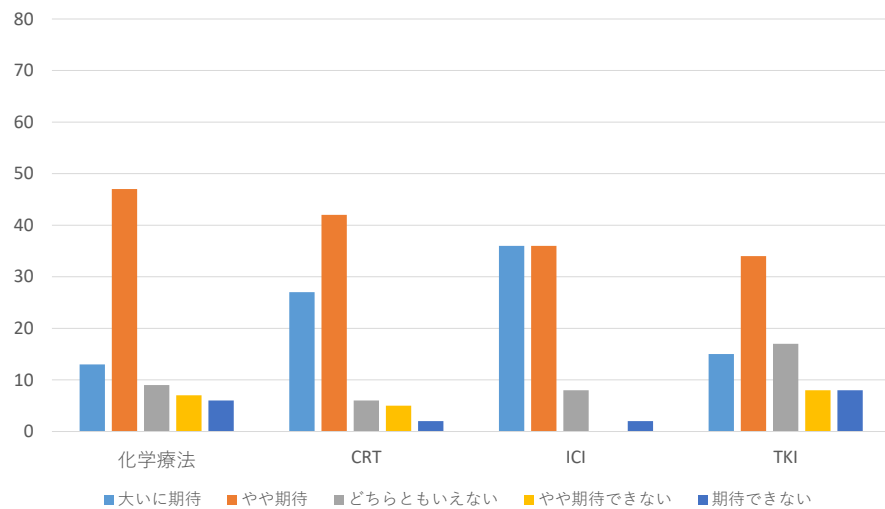
- ・術後病理検体による MPR による効果判定を行うか (n=58) : 実施する 18、実施しない 40
- ・ MPR による効果判定を行っていない理由
評価基準を知っているが実施していない (n=22)、複数回答
臨床からの要望がない : 7
病理医人員不足 : 7
検査技師人員不足 : 3
病理医がしてくれない : 1
- ・術前治療の結果で早期承認する取り組みについて (n=78) : 必要 61、どちらともいえない 17、不要 0
- ・術前治療のエンドポイント

術前治療開発のエンドポイントとして妥当か n=82



- ・術前治療開発で用いる Agent で期待しているものは

術前治療開発のAgentで期待できるものは n=82



パネルディスカッション：肺癌術前治療に関するコンセンサス、今後の課題

パネリスト：弦間昭彦、吉野一郎、中山優子、谷田部恭、山中竹春、清原宏眞、高須賀剛

・対象となる患者集団

I-III 期が対象となるが、I 期については、**Solid** の比率等によりリスクベネフィットバランスを調整して対象集団に組み入れる必要がある。特に免疫チェックポイント阻害剤が加わる場合は、より安全性に考慮し予後良好集団を術前治療の対象に組み入れる際には留意が必要である。

まとめると、I 期の予後不良が予測される集団、II 期、III 期が対象となる。III 期のうち、**N2** については **Single station** については術前治療の対象となるが、**Multiple** をどうするかは議論の余地がある。

・Agent は何か

TKI は病理学的奏効割合が低く、根治的な治療たりえないという意見が多く、現時点では周術期治療における位置づけは確立していないとのコンセンサス。もし、TKI を使うのであれば腫瘍縮小を期待して術前で使用したい。一方、**Pneumonectomy** 相当のものが、**Lobectomy** 相当になった場合に、本当に **Lobectomy** でよいかは議論の余地がある。

IO については、現在実施されている試験結果がポイントとなる。IO を術前治療に組み入れる場合、安全性についての観点が IV 期よりも重要になる。特に、治療関連死等だけでなく、免疫関連の有害事象による手術時期の遅延等も問題になりうる。術前治療で免疫チェックポイント阻害剤を使用し、検体を用いた有効性、安全性に関する研究が推進されることは期待したい。

N2 リンパ節陽性の場合、放射線治療を併用することが望ましい。**N2** の標準治療として、手術とは化学放射線療法の比較試験で手術が勝ったという知見も、化学放射線療法が手術に勝ったという結果も存在しない。また、免疫チェックポイント阻害剤と、放射線治療により、相乗作用も期待できる。

サロゲートマーカー

今回テーマとした病理学的奏効、特に **MPR** に関する、肺癌領域での知見は不足している。一方で、現在行われている術前治療の治験では、主要評価項目もしくは副次評価項目において、病理学的奏効が採用されている。乳癌においても **pCR** が一般的に評価されている状況にあり、肺癌においても病理診断医との連携に基づき、評価できる体制を整えていく必要がある。それらの準備をしつつ、日本においても病理学的奏効、特に **MPR** や **pCR** について評価できる体制を整えていく。

術前治療の位置づけ

PMDA が乳癌において検討した経過を参考にすると、肺癌学会のガイドラインにおいて、術前治療に関する記載が控えめなことが懸念される。規制当局側は、日本国内の臨床的な有用性を考える際に、ガイドラインの記載を考慮しており、肺癌学会の役割は大きい。ガイドラインの考え方としては、術前は **Phase III** で完結できたものが乏しく、**Positive** となった **Phase III** が複数存在するために術後に重きを置いている。肺癌診療ガイドラインにおいても、メタ解析の結果などもふまえ、術前治療と術後治療、双方について同等の評価を行い、アカデミアとしての情報発信を行っていく必要がある。

術前治療による薬剤承認の在り方

5 年から 10 年のスパンで、周術期治療の標準治療が世界的に変わってくることが予測される。それに対応するために、日本での取り組み（臨床試験、アカデミアと PMDA の対話等）が必要となる。条件付き早期承認の制度は、海外と日本で状況が異なっている。いったん承認されたあとに、検証的な試験でよい結果が得られなかった場合、その薬剤の承認を取り消す、承認整理が日本で本当にできるのか、懸念がある。そのため、承認段階で厳密に評価してしっかりと世に送り出したいという動因が働く。そのため、術前治療においても **Phase III** とは言わないまでも、十分な臨床的な有用性を構築することが重要である。近年運用されている最適使用推進ガイドラインで対象から外すということ等も今後は検討の余地があるかもしれない。

日本肺癌学会としての取り組み

病理学的奏効について日本からもエビデンスを創出するために、術前治療を受けた患者について、レトロスペクティブに病理学的奏効と治療経過についてのデータを集めることがひとつの方法となりうる。病理側としては、特定の切り出し方法を踏襲している施設であれば、レトロの研究でも一定の質の病理学的奏効のデータを示すことができる可能性があると考えている。IASLC においても **Global** な病理学的奏効の評価に関するガイダンスを出す方向であり、そちらに基づいて国内症例で検討することは意義がある。そういった解析に基づき、まずは肺癌学会で患者レベルのサロガシーを確認することが望ましい。肺癌学会の病理委員会等でも検討する必要がある。

表1 「第1回肺癌術前治療に関する肺癌学会・PMDA ワークショップ」アジェンダ

Opening		
10:00-10:05	開会の挨拶	光富徹哉
10:05-10:10	PMDA 理事長挨拶	藤原康弘
10:10-10:15	日本肺癌学会理事長挨拶	弦間昭彦
10:15-10:20	事務連絡	堀之内秀仁
10:20-11:35	Session I: 術前治療のエビデンスと我が国の課題 司会：吉野一郎	
10:20-10:40	Lecture 1: 化学療法と化学放射線療法による導入療法のエビデンスと我が国の課題	原田英幸
10:40-10:45	Q&A	
10:45-11:05	Lecture 2: 免疫チェックポイント阻害剤と分子標的薬による導入療法のエビデンスと我が国の課題	濱田顕
11:05-11:10	Q&A	
11:10-11:30	Lecture 3: 肺癌術前治療における病理学的効果判定の動向と我が国の課題	堀之内秀仁
11:30-11:35	Q&A	
11:35-12:05	Luncheon Seminar 司会：元井紀子	
	Lecture 4: 乳癌術前治療のエビデンスと効果判定に関する現状と課題	野口瑛美
12:05-12:15	Break	
12:15-13:30	Session II: 術前治療の効果判定 司会：谷田部恭	
12:15-12:35	Lecture 5: 画像効果判定のエビデンスと我が国の課題	渡辺裕一
12:35-12:40	Q&A	
12:40-13:00	Lecture 6: 病理学的効果判定の実際と我が国の課題	元井紀子
13:00-13:05	Q&A	
13:05-13:25	Lecture 7: Molecular assay による効果判定の可能性と我が国の課題	西尾和人
13:25-13:30	Q&A	
13:30-13:40	Break	
13:40-15:00	Session III: 術前治療の試験デザイン 司会：中山優子	
13:40-14:00	Lecture 8: 術前治療のサロゲートエンドポイントにおける課題	山中竹春
14:00-14:05	Q&A	
14:05-14:25	Lecture 9: 術前治療の効果判定の現状と課題：PMDA 側からの観点	手塚瞬
14:25-14:30	Q&A	
14:30-14:50	Lecture 10: 術前治療の効果判定の現状と課題：製薬企業側からの観点	高須賀剛
14:50-14:55	Q&A	
14:55-15:00	Break	
15:00-16:10	Consensus, Conclusions and Open Items 司会：光富徹哉	
15:00-15:10	肺癌学会会員アンケート結果	堀之内秀仁
15:10-16:10	パネルディスカッション パネリスト：弦間昭彦、吉野一郎、中山優子、谷田部恭、山中竹春、清原宏真、高須賀剛	
Closing		
16:10-16:15	閉会の挨拶	吉野一郎