

# MEMO – IN ONCOLOGY

## 特別号

JSMO Young Oncologist Preceptorship

### 日本臨床腫瘍学会(JSMO)YOUNG ONCOLOGIST PRECEPTORSHIP (JSMO-YOP)レポート 肺がんを中心とした臨床研究におけるリーダーシップの育成

2017年12月8日～10日(於:シンガポール)

#### 著作権者・免責事項解説

メディア所有者および出版元: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Vienna, Austria, 電話番号+43(0)1/330 24 15-0, ファックス +43(0)1/330 24 26-260, インターネット [www.springernature.com](http://www.springernature.com), [www.SpringerMedizin.at](http://www.SpringerMedizin.at). 著作権: © 2018 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin は Springer Nature グループです。  
取締役: Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer. メディカルライター: Dr. Judith Moser. 企業出版担当者: Elise Haidenthaler. レイアウト: Katharina Bruckner.

制作・出版地: ウィーン印刷: digitale druckwerkstatt, 1160 Vienna;

「memo, magazine of european medical oncology」の編集者は本号に対して一切の責任を負わないものとする。

出版元は、本号に記載された情報の正確性、完全性および有用性や表現された意見に対して法的な責任および義務を負わないものとする。

出版社、その代理人および従業員は、この文書から得た情報の所持、出版もしくは使用または情報への依拠から直接的または間接的に生じた損失または損害に対して責任を負わない。本号は善意により提供され、明示暗示を問わず保証はない。

特定の商用やサービスに言及しているからといって支持あるいは推奨しているわけではない。記事はすべて査読済みで、商業的影響を排除している。

本号は、米国、英国、オーストラリア、およびカナダ以外の医療従事者だけを対象としたものである。

講師:



秋田 弘俊 (MD, PhD)  
北海道大学 腫瘍内科(日本)  
JSMO-YOP委員長



Tony Mok (MD)  
(ビデオパフォーマンス)  
Li Shu Fan Medical Foundation,  
The Chinese University of Hong Kong,  
Prince of Wales Hospital, Department of  
Clinical Oncology (中国)



Daniel SW Tan (BSc, MBBS, MRCP, PhD)  
National Cancer Center Singapore, Division of  
Medical Oncology (シンガポール)



Wei Yuan (MSc)  
Senior Biostatistician, Singapore Clinical  
Research Institute (シンガポール)



田村 研治 (MD, PhD)  
国立がん研究センター 乳腺・腫瘍内科(日本)  
JSMO-YOP委員長



Lu Qingshu (BSc, PhD)  
Senior Biostatistician, Singapore Clinical  
Research Institute (シンガポール)



James Chih-Hsin Yang, (MD, PhD)  
Graduate Institute of Oncology, NTU;  
Department of Oncology, National Taiwan  
University Hospital (台湾)



大江 裕一郎 (MD)  
国立がん研究センター 呼吸器内科(日本)

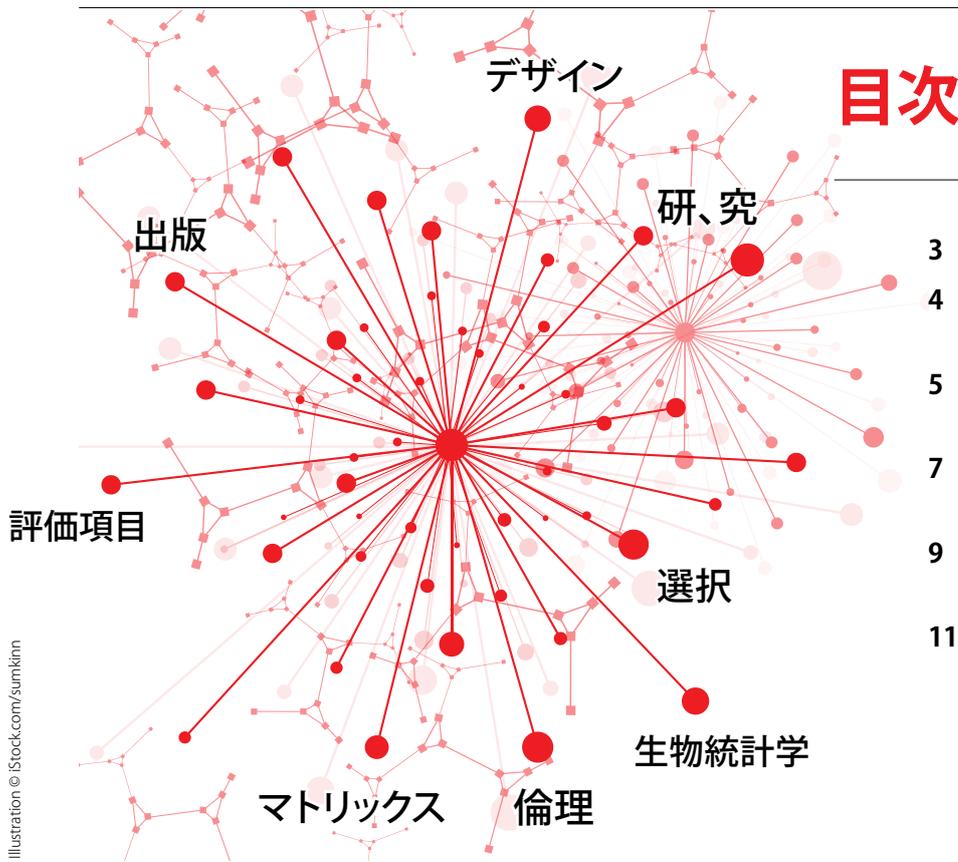


前門戸 任 (MD, PhD)  
岩手医科大学 呼吸器・アレルギー・膠原病内科(日本)



Chia-Chi (Josh) Lin (MD, PhD)  
National Taiwan University Hospital,  
National Taiwan University College of  
Medicine (台湾)





## 目次

- 3 巻頭言
- 4 臨床医としてのトランスレーショナル・リサーチへのアプローチ
- 5 ランダム化比較試験における統計学的諸問題
- 7 肺癌における分子標的薬の併用
- 9 本邦での肺癌領域におけるプレシジョン・メディシン
- 11 学術講演の舞台裏プレゼンテーションスキル

## 巻頭言

2017年12月8日から10日にかけてシンガポールにて日本臨床腫瘍学会 (JSMO)主催のJSMO Young Oncologist Preceptorship (JSMO-YOP)が開催され、日本、シンガポール、台湾、韓国およびベトナムから若手腫瘍内科医15名が参加した。この会議は、JSMOの積極的な支援により肺癌領域の第一線の研究者の下で開催され、その目標は若手腫瘍内科医の研究推進やプレゼンテーションのスキル向上などの多岐にわたるものであった。参加者は臨床試験のコンセプトシートの作成方法を学び、エビデンスに基づいて非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する標準治療の選択について議論を交わした。

これらの作業は3~4名ずつ4つのグループに分かれて行った。全体として、一般的な講義に加えて、プレゼンテーションスキル、抄読会、ディベートおよびコンセプトシートの発表など5つのセッション

が設けられた。各参加者には最低1回以上の英語によるプレゼンテーションを求め、専門家パネルが勝者の判定を行った。この会議スケジュールには National Cancer Center Singaporeへのツアーも組み込まれ、病理部や次世代シーケンシング等の最新技術を見学した。この特別号「memo inOncology」では、生物統計学、併用療法の考え方、又は講演を行う際の基本など、研究者にとって重要な5つの側面をレポートする。

JSMO-YOPの重要な目標の1つに、アジアにおいて将来オピニオンリーダーとなりうる腫瘍内科医の育成と相互のコミュニケーションを構築することを掲げた。国際性は国際共同試験を成功させる鍵であり、国境を越えて交流するよう参加者に促した。専門家が述べているように、コミュニケーションの重要性はきわめて大切である。参加者たちは、将来アジアでの臨床試験で協力できるよう互いの連絡先を交換した。理想的には、若手腫瘍内科医が彼らを啓発する指導者の下で学び、ゆくゆくは自らが指導者になるという好循環が生

まれることを期待する。今回のJSMO-YOPを通して、アジアでの肺癌治療成績の向上と科学の進歩に少しでも貢献できたのではないかと考えている。



田村 研治 (MD, PhD)  
国立がん研究センター、乳腺・腫瘍内科 (東京)  
JSMO-YOP委員長



秋田 弘俊 (MD, PhD)  
北海道大学、腫瘍内科 (札幌)  
JSMO-YOP委員長

Daniel SW Tan

## 臨床医としてトランスレーショナル・リサーチへのアプローチ

臨床医として経験を積むと臨床研究で得た知見を患者の治療に役立てることができるため、そのキャリアは極めて充実したものになるであろう。また、それまでの臨床における経験と知識に基づいてトランスレーショナル・リサーチをすれば、その研究結果は最終的に臨床での革新的進歩につながるであろう。例えば、ある分子標的薬投与中に病勢進行をきたした患者を対象にトランスレーショナル・リサーチを行い、繰り返し採取した生検検体を分析すれば、新たな薬剤耐性変異を特定することができる。

医薬品開発の枠組みは絶えず進歩している。分子標的治療においては、治験薬の効果の評価には、標的分子に対する作用又は治療ニッチ、およびバイオマーカーの性能の検討が含まれる(図 1)。がん細胞には生物学的に大きな異質性が認められるため、研究課題は数多くある。できれば、他の研究者が取り組んでいない課題に取り組むべきである。

### 指導者およびチームの重要な役割

若手研究者にとって、研究助成金申請や論文発表の方法を指導し、学習と成長の機会を与えてくれる指導者がいると大いに助かる。指導者が安全な環境を作りだし、自律性だけでなく科学的な自立性も促してくれることが理想である。指導者は指導を受ける者と必ずしも同じ施設に勤務している必要はない。

また、チームでの共同作業は欠かせない。志を同じくする研究パートナーを見つけることが重要である。精度の高いバイオマーカーを特定するなどの難しい研究課題に取り組むためには、研究計画をいくつかに分け複数のチームで分担する必要がある。例えば、シンガポールをベースにしたTranslational and Clinical Research Flagship Programmeは3つのチームから構成され、それぞれのチームが、「がん幹細胞の生物特性の研究」、「ゲノム特性の研究」および「治療薬のトランスレーショナル研究」を担当している。EGFR変異

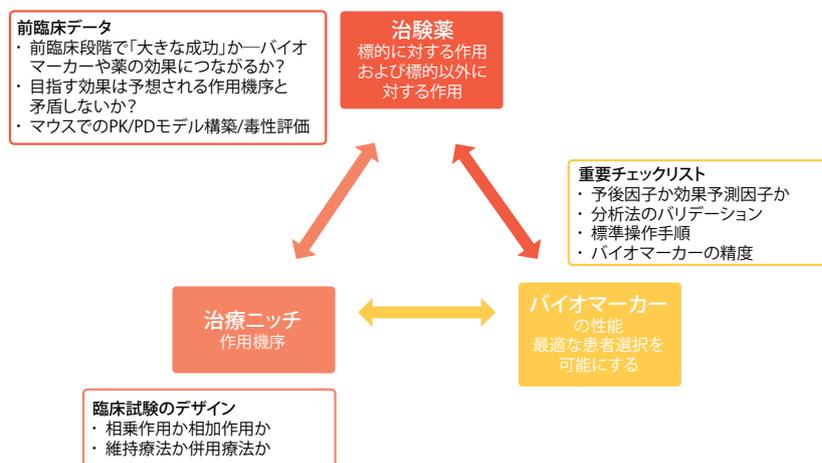


図1: 医薬品の治療効果の厳密な評価

NSCLCにおけるドライバー変異の数および分布は実に多様であり、1人の患者での推移をみても大きな変化が認められる [1]。特に喫煙者に蓄積するコドドライバーがあると治療転帰が不良となりやすい。これらの知見によると、ゲノムプロファイルから臨床での推移が予想できることになる。

### 例外的な奏効例からわかること

否定的な結果に終わった臨床試験であっても貴重な手がかりが得られることがある。ゲフィチニブと放射線化学療法の併用を検討した試験で、例外的な奏効例2例にサイレント変異が見つかった [2]。この変異はQ787QというSNPであったため、患者由来細胞株を用いてEGFR 経路への依存性(EGFR addiction)を引き起こすその他の作用機序を検討した。この解析で、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)に対する感受性はQ787Q遺伝子型によって著しく異なることがわかった [3]。これを証明したのは主に一塩基置換を用いた実験で、実際、この操作でTKIに対する感受性を誘導することができた。結局、EGFR addictionに関与する長鎖の非コードRNAのEGFR-AS1 遺伝子が、耐性誘導に十分であることが判明した。今後、このEGFRを介する新たな機序を探ることができるであろう。

### 研究キャリア戦略を立てること

研究生活を始めるには、好奇心、独創力および信念など、いくつかの基本的特性が必要である。どんな場合でも正式な教育を受けていると役に立つ。研究の道に入るとトランスレーショナル・リサーチで経験を積み、論文を発表したり、研究助成金を得たりする。若手研究者は論文発表に関して好みせず、さほど名の通った雑誌でなくとも発表の良い機会と捉えるべきである。専門家として研究を行うことは、個人的興味で研究を行うこととは明らかに異なる。専門家として研究を行うには、より多くの時間が必要であるだけでなく、持続的な訓練、深い知識、高い規範および終生にわたる学習が必要である。

診療のための科学的基礎を築くにあたり、人間関係の意義を過小評価してはならない。人間関係を上手に扱うことは極めて重要であり、このことは医療チーム内の関係だけでなく、患者、部署、指導者、治験コーディネーター、共同研究者、雑誌編集者、医学専門家および国・地域の行政担当者との関係にも当てはまる。国際的な人脈があると、JSMOや国際肺癌学会(IASLC)といったより広いコミュニティーの一員になることができる。研究を極めるとその「波及」効果として、実際の医療の質が向上し、指導者になる機会が得ら

れ、他の研究者との関係を強化することができる。

### 研究医にとっての課題

臨床医の世界と科学者の世界は根本から異なっている。臨床医は物事を並行して考え、患者に効果が現れると直ちに満足を感じるが、常に不確実性の中で診療を行っている。一方、科学者は物事を1つずつ考え、満足感が得られるのは遅く、コントロールされた条件下で実験を行っている。もちろん両者が協同する場面や共通点はあるが、どちらの方をより魅力的に感じるのかを決めるのは本人である。若手医師は自

身の特性、興味および意欲の方向を認識する必要がある。展望を持つことが重要であり、視野が狭くなるのは避けねばならない。一般的に、臨床医は自身の研究に過度に没頭すべきではなく、休憩を取り、趣味やスポーツを楽しむ必要がある。

ある程度不確実なまま作業を進めることもあると思われるため、全体として、自分の強みを生かし、リスクを取るべきである。腫瘍内科医としてのキャリアに必要な要素は継続性と運の強さである。良い機会に恵まれるよう条件を整えることで、運が回ってきたときに最善の方法でそれを生かすことができる。

### 重要メッセージ

腫瘍内科医がトランスレーショナル・リサーチを行うと有効ながん治療薬を見つけやすくなるため、非常にやりがいのある仕事であるが、一方であまりにも多くのことが要求される。他の研究者と協同し、学会に所属することが極めて重要である。医学研究者として大事なことは、論文発表、研究助成金の獲得および他の専門家との関係構築である。指導者を務めると様々な道が開け、研究成果の「波及」効果が現れやすくなる。

Wei Yuan

## ランダム化比較試験における統計学的諸問題

### 基本的な統計学的コンセプト

臨床試験では標本から得たデータを用いて母集団全体について推測を行う。一般に、ランダム化比較試験(RCT)の結果が母集団のパラメータと完全に一致することは考えにくく、そのためバイアスがあるといわれている。さらに、RCTを100回反復して行った場合、その度ごとに異なる結果が出ると予想され、そのため不確実な要素があるといわれている。統計学はこれらの不確実な要素の取り扱い方法を指南する学問である。

試験を開始する前に、PICO (population [対象], intervention [介入], comparator [比較対照], outcome [アウトカム]) フレームワークに従ってリサーチクエスチョンを作成しておく必要がある。一旦これらのパラメータが明確に定まれば、仮説検定の問題に移ることができる。

### 仮説検定

試験仮説とは、試験母集団内の1つまたは複数の関心パラメータの値に関するステートメントのことである。試験仮説は母集団レベルでのパラメータに関するものであり、通常、母集団のデータのすべてが試験で得られる標本のデ

ータに含まれるわけではないため、標本のデータを用いて試験仮説が真であることを証明するのは難しい。そのため、「反証主義的」方法を用いる。すなわち、元の試験仮説を正反対にして帰無仮説( $H_0$ )とし、この仮説の棄却を試みる。元の試験仮説は対立仮説( $H_1$ )とよばれる。ある臨床アウトカムに関して新規治療と標準治療の間に差があるかどうかをリサーチクエスチョンとする試験では、そのアウトカムに関して2つの治療間に差がないというのが帰無仮説となる。この試験でこの帰無仮説を棄却するに十分なエビデンスが得られれば、試験を通して2つの治療間に有意差があることが示される。十分なエビデンスが得られなければ治療間に有意差はなく、つまり、2つの治療間に差があると結論するに十分なエビデンスはないということになる。有意差が得られない理由は数多くあり、その1つが標本サイズの不足である。

片側仮説検定では、ある治療がもう一方の治療よりも優れているかどうかを示される。この検定ではハザード比(HR)が1よりも小さいか大きいかを示される。下記の例ではアウトカムとして無増悪生存期間(PFS)を評価する。

$$+ H_0: PFS_1 < PFS_0, HR > 1.$$

$$+ H_1: PFS_1 > PFS_0, HR < 1.$$

両側検定では2つの治療間の差が明らかにされる。下記の例で帰無仮説は「PFSに治療間で差がない」、対立仮説は「PFSに治療間で差がある」である。

$$+ H_0: PFS_1 = PFS_0, HR = 1$$

$$+ H_1: PFS_1 \neq PFS_0, HR \neq 1$$

### 第1種の過誤、第2種の過誤、統計学的検出力およびp値

臨床試験では、帰無仮説を棄却できるかどうかを判断する必要がある。試験結果に基づいて行う判断と、帰無仮説

表1  
第1種の過誤と第2種の過誤

判断	帰無仮説が	
	真の場合	偽の場合
棄却	第1種の過誤 (偽陽性)	正しい推測 (真の陽性)
棄却しない	正しい推測 (真の陰性)	第2種の過誤 (偽陰性)

が真かどうかという事実は別物である。ここに第1種の過誤と第2種の過誤が関係してくる(表1)。第1種の過誤とは偽陽性の判断がなされることで、帰無仮説が実際には真であるときにこれが棄却されることである [4]。一方、第2種の過誤とは偽陰性の判断がなされることで、帰無仮説が実際には偽であるときにこれが棄却されないことである。これまで第1種の過誤は5%の水準に設定され、第2種の過誤は10%ないし20%に設定されてきた。試験の検出力は、その治療が真に有効であるときに有効と判定する、すなわち真の肯定的な結論を導く確率を表すものである。その定義に従い、第2種の過誤を1から差し引くことによって算出するため、検出力は80%ないし90%になる。もちろん、検出力は高いほど良い。

p値はその治療が無効であるときにその試験結果やより極端な結果が得られる確率を表す。例えば、ある標的薬が化学療法と比較して $p < 0.0001$ でPFSを改善するという結果が得られた場合、その標的薬がPFSを改善しないときにその試験結果やさらに極端な結果が得られる確率は0.0001である。新治療に活性がないときに偽陽性の判断が下されれば、p値が極端に小さくなることありうる。p値は治療が無効である確率を表すものではないことに注意したい。

**信頼区間**

信頼区間(CI)は、同一条件下での反復標本抽出で得られた結果の不確実性を処理するための統計学的手段であ

る。95%CIとは、100回のうち95回は試験した母集団パラメータの真の値がCIの中に含まれるだろうという意味である。HRのCIが1を含む場合、結果の有意性はないという意味になる。

**標本サイズの算出**

標本サイズは通常、主要アウトカムに基づき算出するため、主目的および主要評価項目を明確に定める必要がある。さらに、標本サイズの算出には、臨床的に意義のある最小差/最小割合または信頼区間の最小幅や、片側検定か両側検定かの選択が必要である。また、有意水準や目標検出力も考慮する必要がある。

**RCTの統計学的諸問題**

試験のコンセプトの作成を開始した時点から統計学的諸問題に取り組む必要がある。これは試験プロトコルの作成やランダム割付けだけでなく、中間解析および最終解析や報告にも関係する。試験の段階ごとに生物統計学者が果たすべき役割を表2に示す。

**評価項目**

主要評価項目は1つだけ設けるのが望ましい。もちろん複数の主要評価項目を設けることも可能であるが、その場合、多重比較の方法を考慮すべきである。臨床試験における多重性の問題に関するEMAガイドラインでは、多重性を調整する複数の方法を推奨している。臨床的意義のある治療ベネフィットを表すのに複数の主要評価項目が必要である場合 [5]、臨床的ベネフィットがあると結論するには、これらすべての評価項目に関して有意な結果が得られなければならない。臨床的意義に従って複数の主要評価項目のランク付けを行う場合、最も意義の高い評価項目の検定を最初に行わねばならない。この結果が有意である場合にだけ2つ目の評価を行う。

複数の副次評価項目を設けた場合、3通りの状況がある。これらの項目すべてが補助的なエビデンスを得ることだけを目的とするものならば、確証的な結論を下すことはできない。2つ目のシナリオは副次評価項目が追加の

計画前協議	+ リサーチクエストの作成 + 試験のコンセプトの作成 + 試験評価項目の策定 + 標本サイズの算出 + 研究助成金の申請 + 前臨床試験の解析
試験実施計画書の作成	+ 試験評価項目、標本サイズの算出、統計学的手法の記述 + 試験実施計画書全体のレビュー
ランダム割付け	+ WEB上でランダム割付けする場合、治療割付けのランダム化リストの作成 + バックアップとしてランダム割付けを記した封筒の準備 + エマージェンシー・キー・コードを記した封筒の準備
CRF およびデータベースの作成	+ CRF とそのアノテーションのレビュー + データベースのデザインのレビュー
中間解析	+ 中間解析報告書の提出 + オープン部分およびクローズド部分の報告書の提出 + DMCメンバーとの連絡
最終解析	+ 統計解析計画書の作成 + データ解析の実施 + 出力制御とQA + データの解釈
報告	+ 解析報告書の執筆 + 論文原稿の統計手法と結果の部分の執筆 + 論文原稿全体のレビュー + HAの要請による解析の実施と報告
副次解析	+ 副次解析の計画、実施および報告

略語:  
CRF: 症例報告書; DMC: データ モニタリング委員会; QA: 品質保証; HA: 保健当局

結論を下す根拠となりうる場合で、その場合、階層的アプローチを考へてもよい。つまり、主要評価項目が有意でなければ副次評価項目の検定は実施できない。3つ目のシナリオは副次評価項目が臨床的ベネフィットを示唆するものの主要評価項目には指定されなかった場合で、その場合、追加の試験を実施する必要がある。

### ランダム割付け

ブロック層別ランダム化がますます一般的な手法になってきた。この方法は、一定の規模のサブグループ内で患者を治療に割り付けるものであり、各ブロック内でバランスよく割付けられるため、試験を早期に中止した場合に明らかに有利である。ブロックを用いない単純なランダム割付けを用いると、最初の50例はプラセボ群に割付けられ、それに続く50例は実薬群に割付けられる可能性があり、25例割付け時点など早期に試験が中止された場合、著しくバランスを欠いた割付けになってしまう。層別ランダム化という方法では各層別因子内での割付けのバランスが保証される。各ブロックの例数を2例にするのは、治療割付けを推測できるリスクが高くなるため、避けるべきである。

割付けの隠蔽とは、ランダム化の作業を行う者に割り付ける次の治療が何

なのかかわからないようにするというものである。これによって割付けが操作されるのを防ぐことができる。

### 解析

中間解析は事前に計画する必要がある。この場合に考慮すべきことは、症例数と解析時点である。安全性の解析も有効性の解析も可能である。重要なことは早期中止基準であり、事前に規定せねばならない。

最終解析には統計解析計画書を作成し、解析の種類、解析対象集団(ITT集団、per protocol集団、投与患者集団)、解析手法および最終的な図表の外観を定めた疑似図表一覧を記しておく必要がある。実施する解析の大半をデータ固定または開鍵までに規定するのが理想的である。主要評価項目の解析には標本サイズの算出に用いたのと同じ方法を用いるべきである。探索的な解析を実施してもよいが、これらが事前に計画された解析ではないことを最終報告書に明記すべきである。

がんを対象とした多くの試験でサブグループ解析を行うことが増えてきた。しかしながら、RCTは通常、サブグループ解析の実施を裏付ける十分な検出力を備えていないため、その結果が信頼できるかどうかは疑問である。Sunらは、デザインや状況などの点も含めて、サブグループ解析の信頼性評価基準

を公表した [6]。その基準の要点は、サブグループ効果の方向があらかじめ規定されたものかどうかや、他の結果と一致するかどうかに関するものである。サブグループ効果は独立した効果でなければ有意とはいえない。例えば、女性に比べて男性の方がある治療のベネフィットが高いという解析結果が出たとしても、男性の方が女性よりも一般に年齢が若いことが観察された場合には上記の結果は意味がなくなる。Lagakosらは、1つの試験で実施されたサブグループ解析の数と偽陽性の結果が出る確率との間に正の相関があることを示した [7]。

### 報告

RCTの報告に関してある基準が定められている。CONSORTステートメントには報告に盛り込むべき項目のリストが示されている [8]。

### 重要メッセージ

PICO フレームワークを用いてクリニカルクエスチョンを立てておく。ランダム化比較試験を計画・開始した時点から、評価項目の選択、ランダム割付けおよび中間解析やサブグループ解析を含む各種解析から生じる諸問題に取り組む必要がある。

James Chih-Hsin Yang

## 肺がんに対する分子標的薬の併用

肺がん治療に現在推奨されている標的薬の大半は単独で投与される。しかしながら、併用投与を裏付ける理論的根拠として、2つの薬剤が相加的または相乗的に作用して腫瘍細胞の異なる集団をコントロールできる可能性がある。これには腫瘍の異質性が大きく関わっており、特に最初の治療に耐性が生じた患者に当てはまる。

### 併用レジメン評価する際の原則

一般に、NSCLCに対する2つの標的阻害薬の併用を検討する研究は、まだ大きな成果を上げていない。2つの標的薬の併用を評価しようとするならば、時間、費用および労力の無駄を省くため、そのような併用の有用性を示唆する強力な科学的データを収集することが重

要である。複数の経路が細胞の生存に関与しているため、薬理作用上の相互作用を念頭に置かねばならない。さらに、薬物動態上の相互作用(用量調節の必要性など)にも注意すべきである。第 I 相試験では併用時の用量と併用の実施可能性を探索する。この試験では、標的経路の阻害に必要なと思われる血漿中濃度に間違いなく到達すること

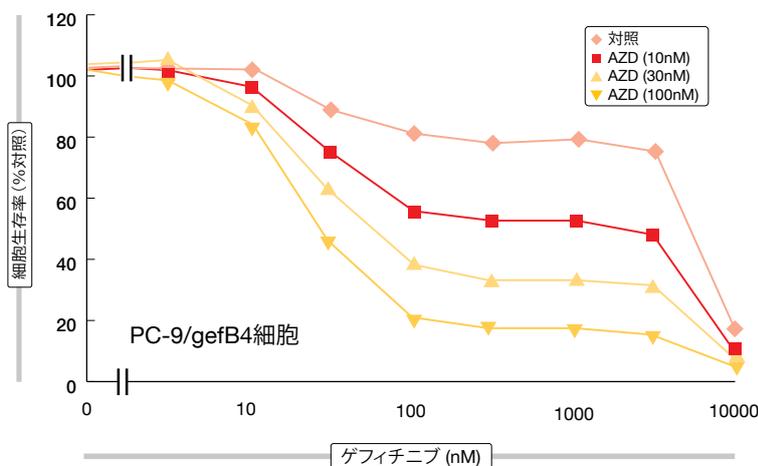


図2: PC-9細胞におけるMEK阻害薬AZD6244によるゲフィチニブ耐性の解除。Huang MHら [9]から一部改変。

を、検査で確かめるべきである。また、両薬剤とも有効血漿中濃度に到達していることを証明せねばならない。第II相試験ではその併用療法の有効性の証明を目指す。

第III相試験において2つの標的阻害薬の併用を評価する方法はいくつもある。研究者のグループならば、AとBの併用をA単剤またはB単剤と比較する方がAとBの逐次投与を評価するよりも有益かどうか検討する必要がある。製薬企業の関心はもっぱら単剤投与と比較した併用投与の効果を検討することであろう。しかしながら、投薬によって腫瘍細胞のクローン性や腫瘍微小環境に変化が起り、その後の投薬の効果に影響を及ぼしうるため、理論的には逐次投与の有用性も十分に裏付けられている。

### EGFR変異 NSCLC における耐性機序

Huangらは、ゲフィチニブに対する耐性を獲得した腫瘍に対してゲフィチニブとMEK阻害薬の2剤を併用できるという前臨床でのエビデンスを報告した [9]。MEK阻害薬であるAZD6244 (図2)とCI1040は、EGFR変異を有する細胞の耐性を解除することが示された。これらの細胞はPC-9野生株と対照的にEGFRのエクソン19を欠失しており、そのためEGFR阻害薬に対して耐性となっている。

また、NRAS Q61K 変異がゲフィチニブ耐性細胞で確認されたが、PC-9野生株では認められなかった。現在のと

ころNRAS標的薬は市販されていないが、MEKはRAS/RAF/MEK経路の下流に存在するため、MEK阻害薬は利用可能である。EGFRのT790M変異を有するEGFR-TKI耐性患者を対象として、ゲフィチニブとMEK1/2阻害薬であるセルメチニブの併用を検討する第I/II相試験が進行中である。

### cMET阻害薬とEGFR阻害薬の併用

EGFR阻害薬とMEK阻害薬の併用は垂直阻害の一例である。一方、同じシグナル伝達経路を別々に刺激する2つの経路を阻害する水平阻害という戦略もある。水平阻害の一例がEGFR-TKIへの耐性が生じた例に対するMET阻害薬とEGFR阻害薬の併用である。MET遺伝子増幅は、エルロチニブまたはゲフィチニブ投与歴のあるNSCLC患者の約20%、エルロチニブ・ゲフィチニブ投与歴のない患者の約5%にみられる

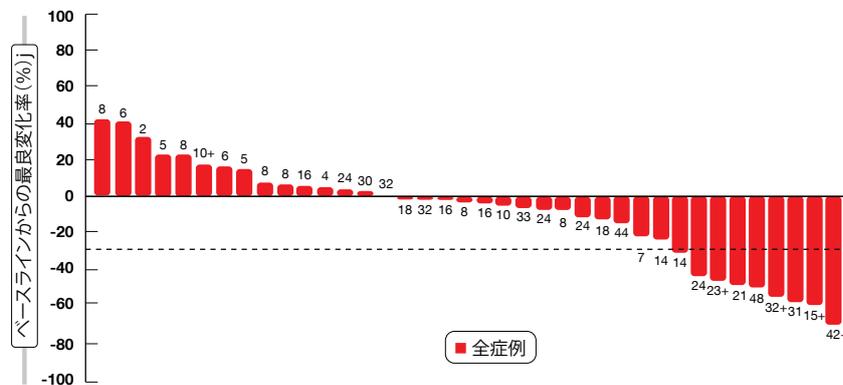


図3: EGFR変異ゲフィチニブ耐性MET陽性 NSCLC 患者における INC280 とゲフィチニブ併用時の抗腫瘍効果。Wu Y-Lら [14]から一部改変。

[10]。ゲフィチニブ耐性HCC827細胞のアポトーシスを誘導するには、EGFR阻害とMET阻害の両方が必要である。

別の試験でEGFR-TKIへの耐性は単独で起こるわけではないことが確認されている。EGFRのT790M 変異を有する患者にはときおりMET遺伝子増幅がみられ、その逆も認められることから、その様相は複雑である [11]。MET阻害薬にゲフィチニブを追加した場合、T790M変異を有する患者には奏効しないと思われる。METのリガンドである肝細胞増殖因子の過剰発現もEGFR-TKIへの耐性に寄与している。このような患者にはEGFR-TKIとともにMET阻害薬を投与すると有用かもしれない。

TATTON試験の第I b相用量拡大コホートから得られた予備データによると、EGFR変異陽性・MET陽性NSCLC患者に対してEGFR-TKIのオシメルチニブとMET阻害薬のサボリチニブの併用は奏効率33~61%と期待できる効果を示した [12]。しかしながら、有害事象発現の可能性も考慮せねばならない。TATTON試験のもう1つの群でオシメルチニブとチェックポイント阻害薬であるデュルバルマブの併用を評価したが、この併用では間質性肺線維症が非常に高い頻度で発現した [13]。この肺の変化は試験終了後かなり時間が経過してから発現したため、すでに開始されていた第III相試験を早期に中止せざるを得なかった。

### INC280 で得られた結果

治験中の経口MET阻害薬INC280は、EGFR-TKI投与中に病勢進行を来したEGFR変異・MET遺伝子増幅NSCLC

患者を対象にゲフィチニブとの併用が検討された [14]。この多施設共同非盲検第 I b/II 相試験では、試験前の分子スクリーニングによってゲフィチニブまたはエルロチニブに耐性となった MET 制御異常のある患者を特定した。第 II 相部分には 38 例を組み入れ、INC280 とゲフィチニブの併用が優れた効果を示すことを確認した (図 3)。

これらの患者について EGFR の T790M 変異の有無は検査していなかったが、T790M 変異陽性であれば上記の併用は奏効しなかったと思われるため、T790M 変異陽性ではないと推測される。著明な MET 遺伝子増幅または MET タンパク質高発現は T790M 変異と背反するのかもしれないが、この点についてはさらに検討が必要である。

### BRAF 変異

BRAF 阻害薬は悪性黒色腫患者ではよく奏効するが、多施設共同非盲検第 II 相試験でダブラフェニブ単剤投与を受けた BRAF<sup>V600E</sup> 変異陽性の転移性 NSCLC 患者における奏効率 (RR) は、33% と驚くほど低い値であった [15]。真のドライバー変異を阻害した場合に得られる RR は、50% ~ 70% と予想される。

垂直阻害を引き起こす BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用は、悪性黒色腫患者と同様、NSCLC 患者でも治療成績を改善することが示された。ダブラフェニブとトラメチニブの併用を検討した第 II 相試験では、RR が 63%、疾患コントロール率が 79% と報告された [16]。ま

た、併用療法の方がダブラフェニブ単剤よりも PFS が長かった (9.7 か月 vs 5.5 か月)。MEK 阻害薬を併用する根拠は、BRAF 阻害薬を投与したときに下流に位置する MEK に代償性の過剰活性化が起こるとする知見に基づく [17-21]。BRAF 阻害薬の投与で早期に耐性が出現したり二次性皮膚がんが発生したりすることがあるが、この悪影響は MEK 阻害薬を併用することで防ぐことができる。

### 原因不明の現象

しかしながら、どの標的薬でも併用可能なわけではなく、併用を解析した結果が必ずしも予想通りとは限らない。例えば、EGFR 阻害薬に対する獲得耐性を克服する目的でエルロチニブとセツキシマブの併用を検討した試験では、奏効例が認められなかった [22]。一方、マウスモデルで、アファチニブとセツキシマブの併用は EGFR の T790M 変異の有無によらず抗腫瘍活性を示した [23]。このモデルで様々な抗がん薬を評価したが、エルロチニブ耐性腫瘍の著明退縮を引き起こしたのはこの併用だけであった。報告者は、アファチニブとセツキシマブが協同してリン酸化 EGFR と総 EGFR の双方を効率的に枯渇させると述べている。

現在の分子経路の知識に鑑みて、上記の知見は全く説明がつかない。TKI と抗体製剤の相乗作用は垂直阻害でも水平阻害でもない。この現象に関連して、EGFR の細胞外ドメインが一旦抗体と結合するとチロシンキナーゼの立体配座が変化するという仮説が

提示されている。しかし、現在のところ立体配座の変化を評価する方法はない。あるいは、チロシンキナーゼのホモ二量体が左右対称ではなくむしろ非対称であることと関係するのかもしれない。TKI は EGFR の特定の部位に結合することによってのみ効果を発揮するため、奏効するためにはチロシンキナーゼの正しい側に結合せねばならない [24]。TKI が EGFR の非活性側に結合した場合には効果を示さないものと思われる。

それでも、オシメルチニブへの耐性という問題が起こり、同薬に耐性となった患者には使用できる標的薬がないため、改めて併用療法への関心が高まってきている。上記の試験結果は、標的薬の併用に関する実際の知識がまだかなり乏しいことを物語っている。

### 重要メッセージ

NSCLC の治療において標的薬の併用を検討するのは、併用することで相加的または相乗的に作用する可能性があるため、特に耐性出現後には併用によって腫瘍細胞の異なる集団をコントロールできる可能性があるためである。併用は垂直阻害または水平阻害によって効果を発揮する。これまでの試験で幾分相反する結果が得られているが、一部の結果は期待もてる。EGFR 阻害薬は MET 阻害薬や MEK 阻害薬と併用すると有効と思われ、BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用も検討されている。忍容不能な有害事象が発現するおそれがあることを念頭に置かねばならない。

Yuichiro Ohe (大江 裕一郎)

## 本邦での肺がん領域におけるプレジジョン・メディシン (精密医療)

2013年に日本の研究者らが、ゲノム変化を示す肺がん患者を対象とした全国規模の前向き観察研究を開始した。この試験は LC-SCRUM-Japan (Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan) と名付けられ、参加施設数は日増しに増加し、現在では全国のほぼすべての

地域を網羅する 241 施設が参加している。

LC-SCRUM では登録された局所進行または転移性 NSCLC 患者から腫瘍検体を採取し、中央機関にてゲノム変化を検査する。検査には新鮮凍結検体とホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織または胸水を用いる。非扁平上皮

NSCLC に対する検査法として、2015 年まではリアルタイム PCR (RT-PCR) 法と蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法が第一選択であったが、現在ではこれらに代わり次世代シーケンシング (NGS) によるマルチプレックスゲノム解析が用いられている。検査で治療標的となりうる変異が見つかった場

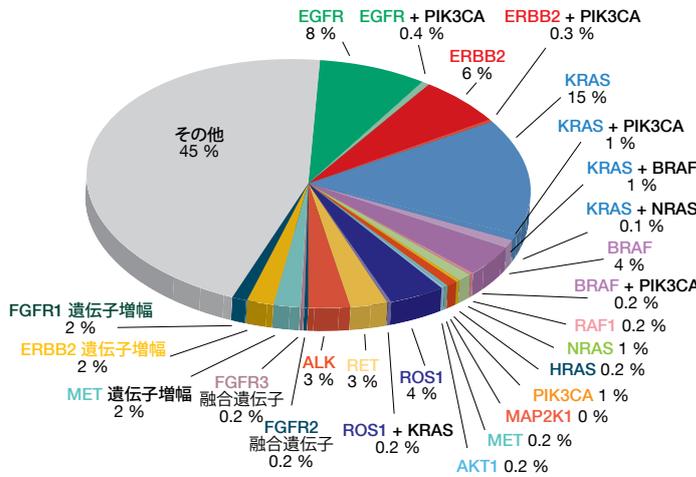


図4: LC-SCRUM-Japan で収集した 1,688 個の非扁平上皮NSCLC検体におけるスクリーニング結果

合、患者を臨床試験に組み入れる。これらの試験は医師主導試験か製薬企業主導試験のいずれかである。この観察研究は対象の範囲を大きく広げてきた。当初はEGFR変異陰性の非扁平上皮NSCLC患者だけを対象としていたが、現在では、扁平上皮NSCLC患者や小細胞肺癌患者を対象としたプロジェクトや免疫療法薬のバイオマーカーを評価するプロジェクト(LC-SCRUM-Japan IBIS)なども誕生した。また、EGFR 変異状態が不明の患者もこの研究の対象として登録されるようになった。

スクリーニングの結果

2017年9月30日の時点で、LC-SCRUM-Japanにおいて検査を受けた患者は4,820例に達した。検体の大部分は新鮮凍結検体+FFPEであった。検体のうち90%超はRT-PCR法とNGSの両方の解析に十分であった。2017年8月末までにRT-PCR法またはNGSで検査した3,394検体のうち、それぞれ4%、3%および2%がROS1融合遺伝子、RET融合遺伝子およびALK融合遺伝子が認められた。残りの検体のうち91%にはこれらの融合遺伝子もEGFR変異も認められなかった。

非扁平上皮NSCLCについてOncoPrint™ Cancer Research Panel (OCP) (図4) または OncoPrint™ Comprehensive Assay (OCA) を用いて検査を行い、EGFR 変異、HER2 変異、BRAF変異、ALK融合遺伝子およびFGFR1 遺伝子増幅など、各種の既知の異常が確認された。対象患者の3%に

METエクソン14スキップ変異が認められた。

扁平上皮NSCLCについてはOCPを用いて行った検査で、FGFR異常およびPIK3CA異常並びにKRAS変異が比較的高い頻度で認められた。小細胞肺癌については同定可能な異常の割合が極めて低かった。確認された遺伝子の変化はPIK3CA変異、PTEN変異、MYC、MYCL1およびMYCN遺伝子増幅、EGFR変異、FGFR1増加、KRAS変異およびTSC2変異などであった。対象患者の8%にPI3K/AKT/mTOR経路の変異が認められた。

LURET試験およびその他の試験

RT-PCR法とFISH法の両方でRET遺伝子再構成陽性と判定された患者を対

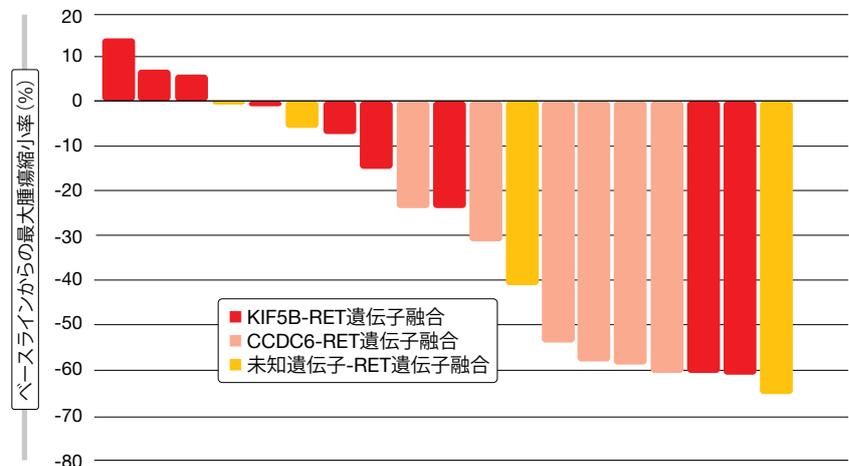


図5: LURET 臨床試験: RET 遺伝子再構成陽性NSCLC患者におけるバンデタニブの抗腫瘍効果。Yoh Kら [25] から一部改変。

象に第2相LURET試験が実施され、1つ以上の化学療法歴のある患者において経口RET阻害薬バンデタニブ(300 mg/日)の有効性が評価された。適格性を評価した1,433例のうち34例がRET遺伝子再構成陽性と判定され、19例が試験に組み入れられたが、このうち2例は不適格例であった[25]。客観的奏効率(ORR)を主要評価項目とした。ORRは53%(90%CI 31~74%)であり、バンデタニブは有効と判断された(図5)。

これまでに、治療標的となりうる遺伝子変化を有するNSCLC患者計653例について、臨床試験の対象として適格かどうかを検討した。このうち174例にHER2遺伝子増幅/変異、135例にROS1融合遺伝子、96例にRET融合遺伝子が認められた。ALK融合遺伝子が78例に、MET遺伝子増幅/エクソン14スキップ変異が76例に、PIK3CA変異が52例に、NTRK3融合遺伝子が1例に認められた。総計128例が臨床試験に組み入れられた。試験薬は市販薬(クリゾチニブ、アレクチニブなど)であることも試験薬であることもあった。遺伝子変化によっては治療薬が複数ある。例えば、RET融合遺伝子を有する患者はバンデタニブ、レンバチニブおよびアレクチニブを評価する試験に組み入れられた。LC-SCRUM-Japanで確認されたゲノム変化を標的として25の臨床試験が現在進行中か、これまでに実施されている。

## SCRUM-Japan

LC-SCRUM-Japan開始後、次のステップとして、肺癌以外のがんをカバーする全国規模のがんゲノムスクリーニングプロジェクトSCRUM-Japanが開始された。このプロジェクトは産官学連携によるもので、16の製薬企業から資金提供を受け、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) および国立がん研究センターから助成金を受けている。研究には公的データベースを利用することができる。

SCRUM-Japanの最終目的は、各がん患者に対して適切な治療薬を提供することである。そのために、全国規模のがんゲノムスクリーニングによって遺伝子異常レベルで稀少ながんを見つけ、がんゲノム変化に基づきそれら稀少ながんに対する治療薬を臨床開発し、NGSマルチプレックスゲノム診断薬などのコンパニオン診断薬の臨床開発を強く支援するなどの活動を行っている。

## 重要メッセージ

全国規模の前向き観察研究であるLC-SCRUM-Japanに基づき、稀少なドライバーがん遺伝子を有する肺癌患者を対象に標的薬を評価する多くの臨床試験が実施されている。このプロジェクトは2013年に開始されて以来、その対象疾患の範囲を大きく広げてきた。その一方で、SCRUM-Japanというプロジェクトも開始されている。これは産学連携で実施されている初めての全国規模のゲノムスクリーニングネットワークで、日本でのプレジジョン・メディシン (精密医療) の開発を目指している。

Tony Mok

## 学術講演のプレゼンテーションスキル

ウィキペディアの定義によると、プレゼンテーションとは誰かに何かを正式なやり方で与える行為のことである。プレゼンテーションは単に情報やデータを語ることでなく、ストーリーを含んでいるのが理想で、つまり、構想、登場人物および語り手の視点を含む必要がある。現在プレゼンテーションの種類として確立しているのは、口頭発表および教育シンポジウム等であるが、これらはいずれも上記の条件を満たすように作ることができる。

### アブストラクト口頭発表

口頭発表には決められたパターンがある。必ず、「背景」「方法」「結果」および「結論」の項目を設ける。それでも、試験の背景にある考え方、それを検討した方法、その結果、およびそれらが実際の診療に及ぼすと思われる影響を明確に述べることによって、ストーリーを編み出すことができる。これらの各項目についてキーポイントを1つ決めて、それを強調するとよい。それ以外の話はさほど重要ではない。

### 抽象的議論

アブストラクト発表に比べると抽象的議論には、発表者が創造性を発揮する余

地が多く残されている。これはデータを提示するものではなく、むしろデータを用いてストーリーを示すものである。目を引くタイトルや思わせぶりな態度は、聴衆の注意を引きつけやすいと思われる。聴衆が興味を持てるようにするには、構想をできるだけ議論を巻き起こすものでありながらバランスが取れたものにするといふ。データは様々に解釈できるのが常であるから、特定の試験内で議論が起こりそうな箇所を確認しておく必要がある。話を対立する考え方から共通の考え方に導くようにし、どのようにして様々に異なる意見を1つの意見に集約できるかを示すとよい。発表者の意見を表す最後の言葉は必須である。

3つの原則、すなわち1枚のパワーポイントスライドに収める項目を3個までにすれば、話の中身が聴衆の記憶に留まりやすくなる。アブストラクト口頭発表に愉快な一言を挿むのは難しいが、抽象的議論を面白いものにするのは悪くない。

### 教育シンポジウム

教育シンポジウムでの講演を準備する際には、全体の内容と合致し、他の講演と重複しないようにするため、会議の議題一覧を確認する必要がある。ストーリーのスタイルとして選択できるのは以下の3種類である。

- 時系列順に述べてゆく方法 (例えば、NSCLCの治療におけるある薬剤の開発)
- 議論形式で述べてゆく方法 (例えば、ある薬剤のある患者群に対する一次治療薬としての使用)
- 説明的に述べてゆく方法 (例えば、ある検査の遺伝子異常の検出における役割一検査の方法、検査の正確さ、他の検査法よりも優れている理由)

文章で伝える場合と同様に、発表者は特定のフォーマットを作成する必要がある。提案から始まって、ストーリーラインを裏付けるエビデンスを提示し、最後に結論に導くようにする。基本的に同じデータセットに対して正反対の解釈が可能であり、発表者は自分の視点を表明すると思われる。重要なのは、得られているデータのうちすべてではなく関連するものだけを要約するよう心がけるべきである。そうすればより簡潔でインパクトのあるストーリーになり、時間をオーバーせず済む。聴衆が2~3個の重要なメッセージを持ち帰れるよう構想を練るべきである。

### 会場設備と聴衆

ステージと会場設備 (パネルコントロール、マイクおよび音響システムだけ

でなく、投影スクリーンの明るさや明瞭さなど)について、知っておく必要がある。演壇は適切な高さでなければならず、フロアから発表者の方を見たときにその視線を遮る物があるはずはない。発表者がステージ上の立つ位置によっては、聴衆の一部が発表者の視界から外れる可能性がある。さらに、発表者は誰が座長なのかを把握し、どんな質問が出てくるのかある程度予想しておくべきである。講演会場に早めに到着してその環境に自分を慣らしておくことが望ましい。

聴衆に関してはいくつかの点に留意したい。どんな人たちなのか、何人になるのか、どのような背景を持つのか、どの国の出身なのか、どの程度の英語力を持つのか、この講演に何を期待しているのか、である。これらの疑問にすべて答えられれば、プレゼンテーションの準備が進むであろう。ある聴衆の前ですでに講演したことがあるのならば、それ以後の講演では新しい情報を盛り込むべきである。

大勢の聴衆を前に話しているときであっても聴衆の反応を確かめながら話を進めることが重要である。規模の大

きな会議では発表者は主にカメラに向かうことになるが、これはコンピュータの画面を見下ろすのではなくカメラに向かって話すべきという意味である。カメラが会場の隅に設置されていることもあるため、必要ならば、カメラの位置を技術スタッフに確認しておくべきである。

### 発表者

話すときには一本調子ではなく、声の高低や大小を変えることで抑揚をつけることが重要である。一般には、話のスピードを遅くすべきであり、台本を書きおくと役に立つであろう。

ボディ・ランゲージは非常に重要である。発表者は姿勢を正して真っ直ぐに立ち、体を左右に揺らしたりしない。体を揺らすと自信がない証拠と受け取られてしまう。同様に、自分の顔を触る仕草は、心の状態が不安定であることを表す。手はコミュニケーションのツールとして最も強力なもの1つであるから、手をよく使うとよい。手の使い方がよくわからないのであれば、手を動かさすぎるのではなく逆に手を見

えなくするとよい。聴取とのアイコンタクトが重要である。

パワーポイントスライドは役に立つものだが、頼りきってしまうのはよくない。決してスライドを読み上げるのではなく、重要なポイントを拾い上げ、強調するのである。そのためにはポインターを用いるよりもアニメーションを用いる方がよい。コミュニケーション能力に優れた研究者になれるよう自分自身を鍛え上げることが成功の鍵であるが、これには数々の訓練が必要であろう。

### 重要メッセージ

口頭発表、教育シンポジウムなどは、聴衆の記憶に残るような重要メッセージを盛り込んだストーリーラインに沿って準備すべきである。講演前にステージや会場設備の状況を知り、自身を慣らしておくべきである。聴衆の反応を確かめながら話を進め、話の間に適切なボディ・ランゲージを交えるのが重要である。パワーポイントスライドに頼りすぎないように注意すべきである。

### 参考文献

- Nahar et al., in press, Nature Communications
- Tan EH et al., Gefitinib, cisplatin, and concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: EGFR FISH, protein expression, and mutational status are not predictive biomarkers. *Ann Oncol* 2012; 23(4): 1010-1016
- Tan DSW et al., Long noncoding RNA EGFR-AS1 mediates epidermal growth factor receptor addiction and modulates treatment response in squamous cell carcinoma. *Nat Med* 2017; 23(10): 1167-1175
- [https://en.wikipedia.org/wiki/Type\\_I\\_and\\_type\\_II\\_errors](https://en.wikipedia.org/wiki/Type_I_and_type_II_errors)
- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003640.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003640.pdf)
- Sun X et al., Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* 2010; 340: c117
- Lagakos SW, The challenge of subgroup analyses – reporting without distorting. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1667-1669
- <http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/CONSORT%202010%20Statement/CONSORT%202010%20Statement%20-%20The%20Lancet.pdf>
- Huang MH et al., MEK inhibitors reverse resistance in epidermal growth factor receptor mutation lung cancer cells with acquired resistance to gefitinib. *Mol Onco* 2013; 7(1): 112-120
- Engelman JA et al., MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; v316(5827): v1039-v1043
- Bean J et al., MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(52): 20932-20937
- Ahn MJ et al., TATTON phase Ib expansion cohort: osimertinib plus savolitinib for patients with EGFR-mutant MET-amplified NSCLC after progression on prior EGFR-TKI. *WCLC* 2017, OA 09.03
- Ahn MJ et al., Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol* 2016; 11(4 Suppl): S115
- Wu Y-L et al., Phase (Ph) II safety and efficacy results of a single-arm ph Ib/II study of capmatinib (INC280) + gefitinib in patients (pts) with EGFR-mutated (mut), cMET-positive (cMET+) non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: abstract 9020
- Planchard D et al., Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 642-650
- Planchard D et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicenter phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(10): 1307-1316
- Davies H et al., Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949-954
- Platz A et al., Human cutaneous melanoma: a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 2008; 1(4): 395-405
- Karasarides M et al., B-RAF is a therapeutic target in melanoma. *Oncogene* 2004; 23(37): 6292-6298
- Long GV et al., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1877-1888
- Gilmartin AG et al., GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained in vivo pathway inhibition. *Clin Cancer Res* 2011; 17(5): 989-1000
- Janjigian YY et al., Phase III trial of cetuximab and erlotinib in patients with lung adenocarcinoma and acquired resistance to erlotinib. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8): 2521-2527
- Regales L et al., Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer. *J Clin Invest* 2009; 119(10): 3000-3010
- Jura N et al., Mechanism for activation of the EGFR receptor catalytic domain by the juxtamembrane segment. *Cell* 2009; 137(7): 1293-1307
- Yoh K et al., Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicenter phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(1): 42-50