

## 第 52 回 米国臨床腫瘍学会(ASCO 2016)報告

### － 肺癌領域 －

京都大学医学研究科 呼吸器内科/腫瘍薬物治療学講座 永井 宏樹

#### はじめに

第 52 回米国臨床腫瘍学会(ASCO)は 6 月 3 日～7 日で、例年通り、シカゴで開催された。ここ数年の傾向として、肺癌領域における演題は分子標的薬と免疫チェックポイント阻害剤が 2 大テーマであり、今年もこれらに関する発表が中心であった。

本稿では、今年の ASCO 2016 から「がん免疫療法」と「分子標的薬」の領域で、興味深かった演題を選択して報告する。

#### **がん免疫療法:免疫複合療法**

2013 年 Science 誌の break through of the year に Cancer immunotherapy が選ばれるなど、近年、がん免疫療法は急激に進歩しており、その代表的なものとして、Ipilimumab(抗 CTLA-4 抗体)および Nivolumab(抗 PD-1 抗体)など免疫チェックポイント阻害剤の臨床的有用性が示された事が挙げられる。しかし一方で、上記薬剤単剤に対して奏効する患者はごく一部に限られており、バイオマーカーの同定もまだ出来ておらず、課題が山積している。現在、免疫チェックポイント阻害剤における有効性の改善を目的として、様々な免疫複合療法が検討されており、その相手は免疫チェックポイント阻害剤、共刺激受容体アゴニスト、放射線療法、化学療法など多岐に渡る。今年の ASCO においても免疫複合療法の演題が多く発表されており、その中で下記 4 つの演題について報告する。

#### ・ **Nivolumab/Ipilimumab 併用療法**

Nivolumab/Ipilimumab 併用療法は免疫チェックポイント阻害剤同士の併用療法であるが、その作用機序が異なるため相乗効果が期待されており、昨年の ASCO で進行期悪性黒色腫を対象とした Nivolumab vs Nivolumab/Ipilimumab vs Ipilimumab を比較した第 3 相試験(CheckMate067 試験)で、Nivolumab/Ipilimumab 併用療法が有意に無増悪生存期間を延長させた事は記憶に新しい。小細胞肺癌、非小細胞肺癌において Nivolumab/Ipilimumab 併用療法の有効性と安全性を評価した CheckMate032 試験、CheckMate012 試験が今年の ASCO で報告された。

#### **CheckMate032 試験(#100)**

2 次治療以降の小細胞肺癌患者 213 人を対象に、Nivolumab 単剤群、Nivolumab/Ipilimumab 併用群(Nivolumab 1mg/kg, Ipilimumab 3mg/kg; Nivo1Ipi3 群と Nivolumab 3mg/kg, Ipilimumab 1mg/kg; Nivo3Ipi1 群)を比較して、安全性および有効性を評価した randomised phase 2 試験であ

る。Nivolumab/Ipilimumab 併用群における有害事象(Adverse Events; AE)としては Grade3-4 の AE(≥10%の AEに限る)が Nivo1/Ipi3 群で 30%、Nivo3/Ipi1 群で 19% と tolerable であったが、13~18%の症例で副作用による治療中断が認められた。しかし、これらの data は昨年のもとの悪性黒色腫を対象とした CheckMate067 試験に比べると軽度であると考えられる。

Primary Endpoint である奏効率(ORR)は Nivo 単剤 10%、Nivo1/Ipi3 群 23%、Nivo3/Ipi1 群 19% であり、さらに Sensitive relapse および refractory relapse に関係なく、Nivo1/Ipi3 群で良い傾向が確認された。また、Spider plot では durable response が確認され、Waterfall plot では PD-L1 陽性・陰性ともに腫瘍縮小効果が確認された。今回の結果を受けて、SCLC においては Nivolumab 1mg/kg+Ipilimumab 3mg/kg を 4 コース施行し、その後、Nivolumab 3mg/kg で維持療法を行う治療戦略を中心に今後、臨床試験が進みそうである。

### CheckMate012 試験(#3001)

化学療法未治療の進行期非小細胞肺癌患者を対象に、Nivolumab 単剤群(n=52)または Nivolumab/Ipilimumab 併用群(Ipilimumab 1mg/kg Q6W 群(n=39)、Ipilimumab 1mg/kg Q12W 群(n=38))において異なる用量と投与スケジュールを用いた Phase1b 試験であり、主要評価項目は安全性、副次的評価項目は奏効率(ORR)および 24 週時点の無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)および PD-L1 発現レベルごとの有効性であった。Grade3-4 の AE は、Q12W 群 37%、Q6W 群 33%であり、Nivolumab 単剤群 19%より高い傾向はあるが tolerable と考えられ、AE による治療中断は、Q12W 群 5%、Q6W 群 8%で、こちらは Nivolumab 単剤と同様であった。

ORR については Q12W 群 47%、Q6W 群 39%であり、Nivolumab/Ipilimumab 併用療法全体(n=77)における ORR は 43%と良好な結果であった。更に PD-L1 ≥1%の患者で 57%、PD-L1 ≥50%の患者では 92%と非常に高い奏効が得られた一方で、PD-L1 <1%の患者では ORR 18%で Nivolumab 単剤の ORR 14%と大きな差は認められなかった。この点に関しては、PD-L1 <1%で Ipilimumab の上乗せ効果がより明らかであった CheckMate067 試験とは異なる結果であり、解釈が難しい。

本試験の結果からは、非小細胞肺癌における 1st line の治療選択肢として、今後、積極的に Nivolumab/Ipilimumab 併用療法の臨床試験が進められる事が予想され、特に PD-L1 陽性症例では有用性が強く期待できるものと思われる。現在、control arm を platinum doublet として、Nivolumab 単剤、Nivolumab/platinum doublet 併用療法、Nivolumab/Ipilimumab 併用療法の有効性を検証する CheckMate227 試験が進んでおり、その結果が待たれる。

#### ・ 抗 PD-1/PD-L1 抗体+Co-stimulator agent

抗原と結合した MHC class1 分子と T cell receptor 間のシグナルを修飾する因子として、数多くの免疫チェックポイント分子と共刺激因子が報告されており、それぞれに対する抗体薬の創薬が進んでいる(抗 CTLA-4 抗体である Ipilimumab や抗 PD-1 抗体である Nivolumab はその代表格である)。

共刺激因子としては、CD137(4-1 BB)、OX40、GITR、CD40、CD27 など多数確認されているが、今回、ASCO にて抗 OX40 抗体(アゴニスト)である MOXR09016 および抗 CD137 抗体(アゴニスト)

である Utomilumab について抗 PD-1/PD-L1 抗体薬との併用療法が報告された。

#### **Atezolizumab/MOXR0916 併用療法(#101)**

進行期の固形腫瘍患者を対象に、Atezolizumab 1200mg(q3w)を固定し、MOXR0916 の dose escalation を行う Phase1b 試験が施行され、Primary endpoint は安全性、Secondary endpoint は推奨投与量の設定、PK/PD、抗腫瘍活性であった。

計 58 人の患者で Atezolizumab/MOXR0916 併用療法が施行されたが、有害事象については grade3 以上が 2 件のみで非常に軽度であり、用量制限毒性(DLT)は認められず、最大耐用量(MTD)にも達しないとの結果になった。従来、免疫チェックポイント阻害剤と共刺激因子アゴニストの併用療法については、「免疫のブレーキを解除しつつアクセルを踏む」状況に近い事からその安全性が不安視されていたが、今回の Phase1b 試験においてその安全性が示された形となった。現在、悪性黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、トリプルネガティブ乳癌などで expansion cohort が行われ、有効性の評価が待たれている。

#### **Pembrolizumab/Utomilumab 併用療法(#3002)**

進行期の固形腫瘍患者を対象に、Pembrolizumab 2mg/kg(q3w)を固定し、Utomilumab の dose escalation を行う Phase1b 試験が施行され、Primary endpoint は推奨投与量および MTD の設定、Secondary endpoint は安全性であった。

計 23 人の患者で Pembrolizumab/Utomilumab 併用療法が施行されたが、Grade3 以上の有害事象は 1 件の疲労と 3 件の貧血のみであり、DLT は認められず、MTD は Pembrolizumab 2mg/kg(q3w)および Utomilumab 5mg/kg(q3w)となった。

こちらの試験も免疫チェックポイント阻害剤と共刺激因子アゴニストの併用療法であり、Phase1b 試験においてその安全性が示された形となった。抗腫瘍効果も認められており(CR 2 症例、PR 4 症例)、今後、更なる臨床試験が進められそうである。

#### **がん免疫療法:Abscopal 効果**

Abscopal 効果とは、複数ある転移病変から1つの病変に放射線を照射すると、照射野以外の離れた所にある転移病変も縮小する現象の事である。前臨床モデルでは免疫チェックポイント阻害剤に対する放射線治療の synergy 効果が報告されており、実臨床では悪性黒色腫の症例において Ipilimumab に緩和的 RT を併用する事で Abscopal 効果を認めた事が症例報告および retrospective study で報告されており、現在、多数の前向き臨床試験が進行中である。

ただし、課題も山積しており、放射線照射における適切なプロトコール(照射線量、照射回数、逐次併用か同時併用か)や照射する対象疾患や臓器などは明確になっていない。

今年の ASCO では、Ipilimumab と放射線治療を併用した retrospective study および Phase1 の preliminary な data、Nivolumab と放射線治療を併用した Phase1 の data が報告されたので、下記にその内容を記載する。

### Ipilimumab+RT(#3022、#3023)

#3023 の演題発表では、101 人の転移性悪性黒色腫の患者を対象に Ipilimumab+RT 併用群 (n=70)と Ipilimumab 単独群 (n=31)を比較しており、Primary outcome である CR rate において併用群は 25.7%(18/70)、単独群は 6.45%(2/29)と有意に良好な結果が確認された ( $p=0.04$ 、Odd ratio 5.02(95%CI 1.09 – 23.2))。また、Secondary outcome である ORR は併用群で 37.1%、単独群で 19.4%と良好な傾向が確認され ( $p=0.106$ )、OS も併用群 21 カ月、単独群 10 カ月で有意に併用群で良好な結果であった ( $p=0.025$ )。

また、#3022 の Phase1 試験では、固形腫瘍患者 100 人を対象に Ipilimumab と SBRT (50Gy/4Fr) を併用されており、照射時期 (concurrent と sequential)、照射臓器 (肝転移と肺転移)をそれぞれ 4 グループに分けて安全性および有効性が検討されていた。preliminary な報告ではあるが、治療成績は PFS 3.2 カ月、OS 10.2 カ月であり、評価可能な 31 人の患者において、3 人が PR、10 人が SD であった。さらに 7 人で 6 カ月以上の奏効が確認された。興味深い結果としては、肝転移に SBRT を施行した場合は肺転移への照射と比較して systemic immune activation が強く起こっていた。

### Nivolumab+RT(#3024)

#3024 の演題発表では、PD-1 抗体 (REGN2810)と放射線治療の併用について Phase1 の data が報告された。この試験では 60 人の固形腫瘍患者を対象とした PD-1 抗体の dose escalation study であり、同時に PD-1 抗体+RT 併用群 (n=36)と PD-1 抗体単独群 (n=24)が比較された。本試験では ORR は併用群 16.7%(6/36)および単独群 20.8%(5/24)、病勢制御率 (DCR) は併用群 52.8%(19/36)および単独群 50.0%(12/24)であり、RT 併用による改善効果は認められなかったが、少数例での検討であり、今後、更なる研究が必要である。

今回の 3 つの報告ではいずれも安全性は確認されており、一部では有効性も確認されていることから、今後、放射線治療の照射方法を含めた更なる検討が必要と考えられる。

### 分子標的薬

分子標的薬といえば、近年は EGFR 関連では第 3 世代 EGFR-TKI の演題が数多く認められたが、本年の ASCO では第 3 世代 EGFR-TKI の演題はあまり目立たず、Liquid Biopsy に関するものが全体的に目立った。また、アメリカでは今年 6 月 1 日をもって非小細胞肺癌における EGFR 検査では Liquid Biopsy が承認される事となり、今後、Liquid Biopsy を用いた研究がさらに増える事が予想される。

以下には、EGFR mutation 以外の Driver mutation である ALK rearrangement、RET rearrangement、ROS1 rearrangement、BRAF mutation、MET alteration に関する興味深い演題をご紹介します。

#### **ALK rearrangement: J-ALEX 試験(#9008)**

1 次もしくは 2 次治療の ALK rearrangement 陽性 NSCLC の患者 207 名を対象として Alectinib と Crizotinib を比較した Phase3 試験である。Primary Endpoint である PFS において HR 0.34 (0.17-0.71)、 $p < 0.0001$  (Alectinib; not reached、Crizotinib; 10.2 カ月)と有意に Alectinib で良好な結果が確認され、中間解析において早期有効中止となった。奏効率は Alectinib 91.6%、Crizotinib 78.9%であり、副作用による治療中断は Alectinib で有意に少なく、Forest plot の解析結果では brain meta を有する患者群において HR 0.08 (0.01-0.61)と Alectinib で極めて良好な治療成績が得られる事が報告された。

本試験が本邦の日常臨床に与える影響は大きいと考えられ、現時点では Alectinib の 1st line における使用は添付文書上で記載されていないが、今後、改訂へ向かう事が予想される事から、ALK rearrangement 陽性 NSCLC における 1st line で Alectinib が選択される症例が増えてくるものと思われる。

#### **RET rearrangement: LURET 試験(#9012)**

2 次治療以降の RET rearrangement 陽性 NSCLC の患者 19 名を対象として Vandetanib の有効性を評価した Phase2 試験である。患者背景として RET rearrangement partner は KIF5B が 10 人、CGDC6 が 6 人、Unknown が 3 人であった。Primary Endpoint である ORR は全体では 53%、PFS は 4.7 カ月、1 年生存率は 47%であった。

Driver mutation に対する治療効果としては物足りない成績であり、昨年の ASCO で報告された RET rearrangement 陽性 NSCLC に対する Cabozantinib の治療成績とさほど変わらない結果であったが、本試験で興味深かったのは RET rearrangement partner によって Vandetanib の治療効果に差が認められた事であった。KIF5B-RET 症例では ORR 20%(2/10)であったのに対し、CGDC6-RET 症例では ORR 83%(5/6)と顕著な差を認め、KIF5B-RET における Vandetanib の有効性は限定的である可能性がある。一方で、今年の ASCO のポスター発表(#9073)では MD アンダーソンから固形腫瘍に対する Vandetanib/ Everolimus (mTOR inhibitor) 併用療法の有効性が報告されており、その中で KIF5B-RET を有する固形腫瘍 4 症例中の 3 症例で PR を達成している事から、上記のような併用療法が新たな突破口となる可能性も考えられた。

#### **ROS1 rearrangement: Crizotinib の有用性(#9022)**

東アジアにおける ROS1 rearrangement 陽性 NSCLC の患者 127 名を対象として Crizotinib の有効性を評価した Phase2 試験であり、日本から 26 人、中国から 74 人、その他から 27 人がエントリーされていた。Primary endpoint である ORR は 69.3%であり、PFS 13.4 カ月と良好な治療成績が確認された。また、Waterfall plot では非常に良好な腫瘍縮小効果が認められ、奏効例 69.3%のうち、CR が 11.0%を占めていた。Crizotinib に関する副作用はこれまでの既報に対して新たなものはなく、忍容性も良好であった。

本試験における有用性および安全性の結果は、2014 年に Shaw A などが報告した ROS1

rearrangement 陽性 NSCLC における Crizotinib の Phase1 試験の結果と同様であり、ROS1 rearrangement 陽性 NSCLC における Crizotinib の有用性は確固たるものとなった。今後、本邦でも速やかに保険承認される事を強く願うばかりである。

#### **BRAF mutation:BRF113928 試験(#107)**

既治療 BRAF V600E 陽性 NSCLC の患者 57 名を対象として Dabrafenib/Trametinib 併用療法の有効性を評価した Phase2 試験である。患者背景では BRAF mutation 陽性 adenocarcinoma は smoker に多いとの報告に矛盾せず、Never smoker は 28%と少なく、Former smoker が 61%、current smoker が 11%となっていた。

Primary endpoint である ORR は 63%、Secondary endpoint である PFS(investigator)は 9.7 か月と良好な治療成績が確認された。また、Grade3 以上の副作用も少なく、忍容性も良好であった。なお、本試験の中で行われた既治療 BRAF V600E 陽性 NSCLC の患者 78 名を対象として Dabrafenib 単剤療法の有効性を評価した結果では ORR 33%、PFS 5.5 カ月と不十分な結果であった事から、BRAF V600E mutation を有する NSCLC では MAPK pathway における BRAF および MEK の dual inhibition が必要と考えられる。

#### **MET exon14 alteration:PROFILE1001 試験(#108)**

MET exon14 alteration は非扁平上皮・非小細胞肺癌の 3~4%、肺癌肉腫の 20~30%が有すると報告されており、今回、MET exon14 alteration 陽性 NSCLC の患者 21 名を対象として Crizotinib の安全性および抗腫瘍効果を評価した PROFILE1001 試験(Phase1 試験)が報告された。

副作用についてはこれまでの Crizotinib に関する既報と変わらず、忍容性は良好であった。

ORR は 44%であり、治療継続期間中央値は 5.3 カ月であった。

まだ、ongoing な phase1 試験の data であり、本試験では登録数 50 人まで登録を継続予定となっているが、これまでも MET を target とした創薬や数々の臨床試験が成功しておらず、本試験が将来的に MET に対する治療開発に繋がっていく事を期待したい。

#### **まとめ**

肺癌領域では Driver mutation に準じた個別化医療が更に促進され、その耐性に応じた治療戦略も進みつつある。そこに免疫チェックポイント阻害剤を中心とした「がん免疫療法」も加わり、肺癌における全身化学療法はまさに日進月歩の勢いで変化している。

患者さんにより良い治療を届けるには常に up to date が望まれる一方で、非常に遣り甲斐のある領域である。

今回も含めて、ここ 3 年連続で ASCO 年次総会に出席させて頂いているが、毎年、アカデミックかつ活況な場の空気に強い刺激を頂いている。腫瘍内科医をこれから目指す若い先生方には是非 ASCO に参加して、現場の雰囲気に触れてもらいたいと願う。