



第51回米国臨床腫瘍学会(ASCO 2015)報告

2015 ASCO Annual Meeting report

会期：2015年5月29日～6月2日

会場：McCormick Place(シカゴ)

赤松 弘朗

和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座助教

はじめに

第51回米国臨床腫瘍学会(ASCO)は5月29日～6月2日までシカゴで開催された。先立って4月に開催された米国癌研究会議(AACR)でpembrolizumabの衝撃的な登場があったことから、ASCOにおいても同種薬剤の躍進がある程度予想されていたものの、終始免疫チェックポイント阻害薬に席捲・圧倒された5日間であった。

本稿では、免疫チェックポイント阻害薬の開発が進んでいるがん腫の1つとして筆者の専門領域でもある肺がんでの新規知見を概説し、一部プレナリーセッションの話題もふまえて今後の方向性についても述べさせていただく。

肺がんにおける免疫チェックポイント阻害薬

1. 非小細胞肺がん

進行期非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer; NSCLC)については2次治療における第Ⅲ相臨床試験が2つ報告された¹⁾²⁾。いずれもドセタキセルを対照としてニボルマブ(NIVO)と比較したもので、扁平上皮がんでは全生存期間(OS)のハザード比(HR)0.59という圧倒的な差をもって、また非扁平上皮がんにおいてもNIVOの優越性が示された。2次治療においてNIVOが新規標準治療として名乗りを上げたわけだが、興味深いサブセット解析結果も報告された。扁平上皮がんにおいてはprogrammed death-1 ligand(PD-L)1発現の有無によらずNIVOの有効性が確認されたのに対し、非扁平上皮がんではPD-L1発現陰性例や上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性例においてNIVOの有効性がやや落ちる可能性がある、というものである(それでもドセタキセルと比較すると同等ではあるのだが)。これらの集団は扁平上皮がんに比して抗原性が低いいためNIVOの効果が落ちるのではないかと、もっともらしく解釈される一方で、(他がん腫にはなるが)悪性黒色腫ではNIVOの効果がBRAF変異の有無によらないことが報告されており³⁾、今回のサブセット解析の解釈については今後さらなる報告を待つべきと考える。

なお、化学療法未治療の進行NSCLCにおいても、NIVO

単剤, pembrolizumab 単剤それぞれの治療成績が報告され⁴⁾⁵⁾、比較試験ではないものの非常に良好な結果が得られている(前者におけるOS中央値(mOS)は22.6ヵ月であった)。第Ⅲ相臨床試験としてプラチナ製剤併用療法との比較試験が進行しており、結果が非常に楽しみである。

2. 小細胞肺がん

再発小細胞肺がん(small-cell lung cancer; SCLC)についてはpembrolizumabの安全性・有効性を評価したKEYNOTE-028試験、NIVO±イピリムマブ(IPI)を検討したCheckMate 032試験が報告された。前者はPD-L1陽性例を対象とし、全奏効割合(ORR)35%、後者はPD-L1による選別を行わずに行われ、NIVO単剤、NIVO+IPIともORR 17~18%であった。ともに試験規模は小さいながらも、これまで大きな進展のなかったSCLCでは注目すべき話題として好意的に迎えられた。

今後の方向性と問題点

プレナリーセッションでは悪性黒色腫に対するNIVO単剤、IPI単剤、NIVO+IPIの3群比較第Ⅲ相臨床試験が報告され⁶⁾、対照群であるIPI単剤はあっさり敗れ去った。NIVO単剤とNIVO+IPIいずれが優れるのかについては今回結論が出なかったものの、今後免疫チェックポイント阻害薬の開発が併用療法の検討に向かうことは間違いなさそうである。NSCLCにおいても免疫チェックポイント阻害薬同士の併用のみならず、化学療法・EGFRチロシキナーゼ阻害薬(TKI)などとの併用が多数報告されていた。

一方で、これまでの開発手法が大きく揺らぎつつあることも見逃せない。近年、分子標的薬において第Ⅰ相臨床試験後に症例設定のはっきりしない拡大コホートを行う試験が散見されたが、免疫チェックポイント阻害薬でもこうした傾向が顕著である。Pembrolizumab単剤投与を行ったKEYNOTE-001試験では第Ⅰ相臨床試験と銘打っているにもかかわらず、495名という非常に大規模な検討が行われた。また第Ⅰ相臨床試験から第Ⅲ相臨床試験までの開発期間が非常に近接していることも近年の特徴で、たとえば