

5. 進行期非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の可能性と課題

田中, 謙太郎
九州大学病院呼吸器科

岡本, 勇
九州大学病院呼吸器科

<https://hdl.handle.net/2324/7172616>

出版情報 : Nihon Naika Gakkai Zasshi. 106 (6), pp.1117-1124, 2017-06-10. Japanese Society of Internal Medicine

バージョン :

権利関係 : © 2017 The Japanese Society of Internal Medicine



進行期非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の可能性と課題

要 旨

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）であるnivolumabおよびpembrolizumabは、新たな一次治療および二次治療以降の選択肢として、進行期非小細胞肺癌の薬物療法を大きく変えた。非小細胞肺癌に対するICIの使用においては、腫瘍細胞におけるprogrammed cell death ligand-1（PD-L1）発現割合検査を適切に実施することが求められる。さらに投与後に認められる効果・副作用の特徴を十分に理解し、免疫関連有害事象が発症した場合には、関係する診療科と適切に連携し管理を行うことが重要である。

〔日内会誌 106：1117～1124, 2017〕

Key words PD-1, PD-L1, nivolumab, pembrolizumab, irAE

田中 謙太郎



岡本 勇



はじめに

免疫編集機構^{1,2)}を経て発生するヒトのがんを、免疫機能そのものを利用して治療する免疫療法は、癌薬物療法の新たな選択肢として各種癌の治療戦略に急速に組み込まれつつある。京都大学の本庶らのグループが1992年に報告したPD（programmed cell death）-1（PD-1）³⁾とJames Allisonらのグループが中心となって機能解析を行ったCTLA-4⁴⁾の抗体薬、いわゆる免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）はすでに実臨床で使用されているが、臨床試験中として公開されているICIは20

種類を超える。

2015年のCheckmate 017/Checkmate 057試験^{5,6)}、さらに2016年のKEYNOTE-010試験/KEYNOTE-024試験^{7,8)}の結果を受けて、日本においては現在、nivolumab（オプジーボ®）とpembrolizumab（キイトルーダ®）が非小細胞肺癌に対するICIとして使用されている。ICIは、日本で年間約8万人が罹患する、手術不能の進行期非小細胞肺癌の薬物療法戦略を大きく変えた。本稿においては、ICIが非小細胞肺癌診療にもたらした変化について、治療戦略、特徴的な臨床経過、治療効果を予測するバイオマーカー、副作用に分けて概説したい。

九州大学病院呼吸器科

Recent advances in the treatment for lung cancer. Topics：II. Current treatment for advanced and recurrent lung cancer；5. Current potential and clinical questions of immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer.

Kentaro Tanaka and Isamu Okamoto：Department of Respiratory Medicine, Kyushu University Hospital, Japan.

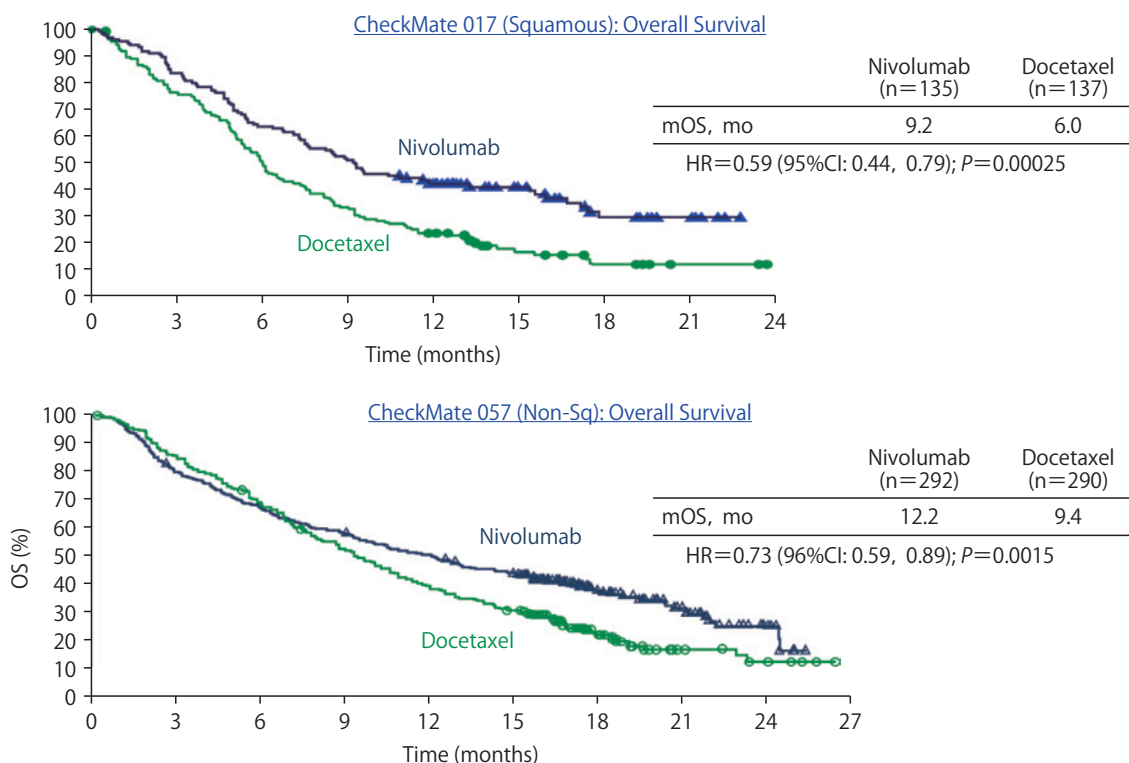


図1 Checkmate 017試験/057試験における全生存期間

1. 抗PD-1抗体：非小細胞肺癌における新たな治療法① nivolumab

完全ヒト型IgG4抗体であるnivolumab（商品名：オプジーボ®）は、日本で最初に非小細胞肺癌への適応が承認された薬剤である。プラチナ既治療の進行扁平上皮癌、および進行非扁平上皮癌患者を対象とした、docetaxel（75 mg/m²）の3週ごと投与とnivolumab（3 mg/kg）の2週ごと投与を比較する第III試験であるCheckMate 017（017試験）およびCheckMate 057（057試験）が2015年に報告された（図1）^{5,6)}。主要評価項目は全生存期間（overall survival：OS）であり、中間解析の結果、生存期間中央値（median survival time：MST）が017試験では9.2カ月対6.0カ月（HR=0.59, P<0.001）、057試験では12.2カ月対9.4カ月（HR=0.73, P=0.002）と

両試験でnivolumab群が有意に上回ったため、両試験は早期に終了となった。この結果をもって、米国では2015年3月、プラチナ製剤による化学療法での治療中、または治療後に進行が認められた進行肺扁平上皮癌に適応となり、同年10月には進行非扁平上皮癌へ適応が拡大された。日本においては、2015年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に承認された。

2. 抗PD-1抗体：非小細胞肺癌における新たな治療法② pembrolizumab

完全ヒト化IgG4抗体であるpembrolizumab（商品名：キイトルーダ®）は、コンパニオン診断薬である22C3抗体を用いて、腫瘍組織におけるprogrammed cell death ligand-1（PD-L1）発現割合（tumor proportion score：TPS）に基づ

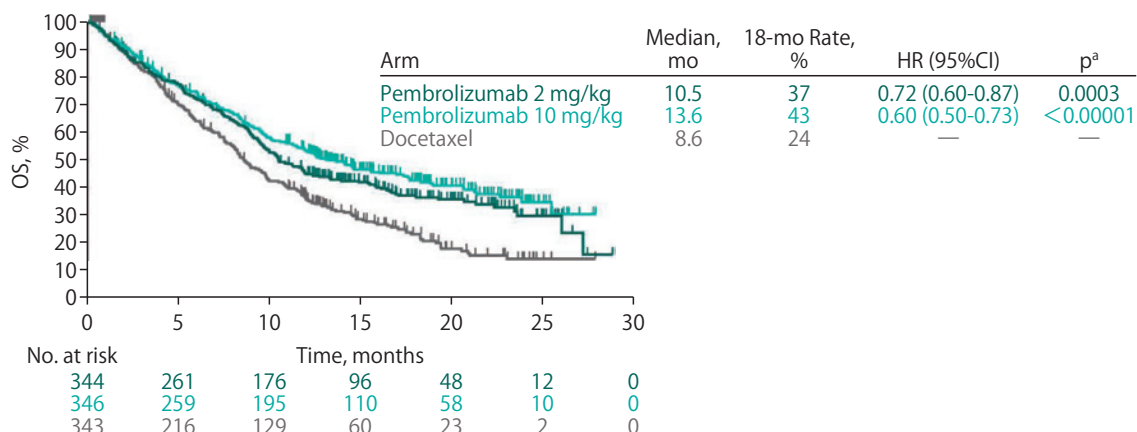


図2A KEYNOTE-010試験の主要評価項目である全生存期間

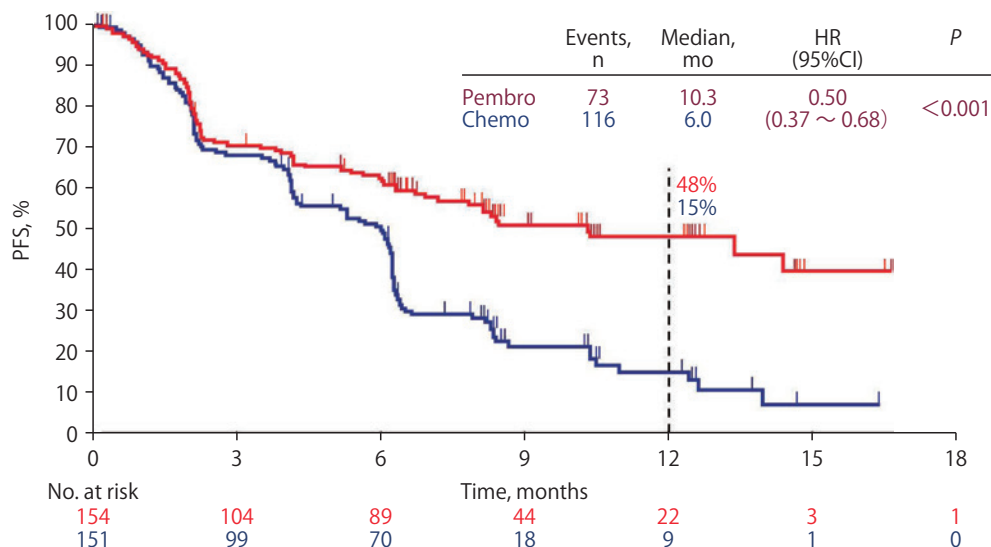


図2B KEYNOTE-024試験の主要評価項目である無増悪生存期間

いて対象患者を選別する特徴を有する。

2016年に、pembrolizumabによる非小細胞肺癌を対象とした2つの大規模試験結果が報告された。プラチナ既治療例で、TPS 1%以上を対象としたKEYNOTE-010試験（010試験）では、標準療法であるdocetaxel 3週ごと投与（75 mg/m²）に対して、pembrolizumab 2 mg/kgもしくは10 mg/kgの3週ごと投与が比較された（図2A）⁷⁾。主要評価項目の1つはOSであり、pem-

broilizumab群のMSTは、2 mg/kg、10 mg/kgいずれの投与量によっても10.4カ月（HR=0.71, P=0.0008）、12.7カ月（HR=0.61, P<0.0001）と有意にdocetaxel群の8.5カ月を上回り、既治療例のTPS 1%以上におけるpembrolizumabの有効性が証明された⁷⁾。続いて、一次治療としてのpembrolizumabの有効性を検証した、KEYNOTE-024試験（024試験）の結果も発表された⁸⁾。本試験では、EGFR遺伝子変異/ALK融合遺

進行非小細胞肺癌の治療戦略：2017年

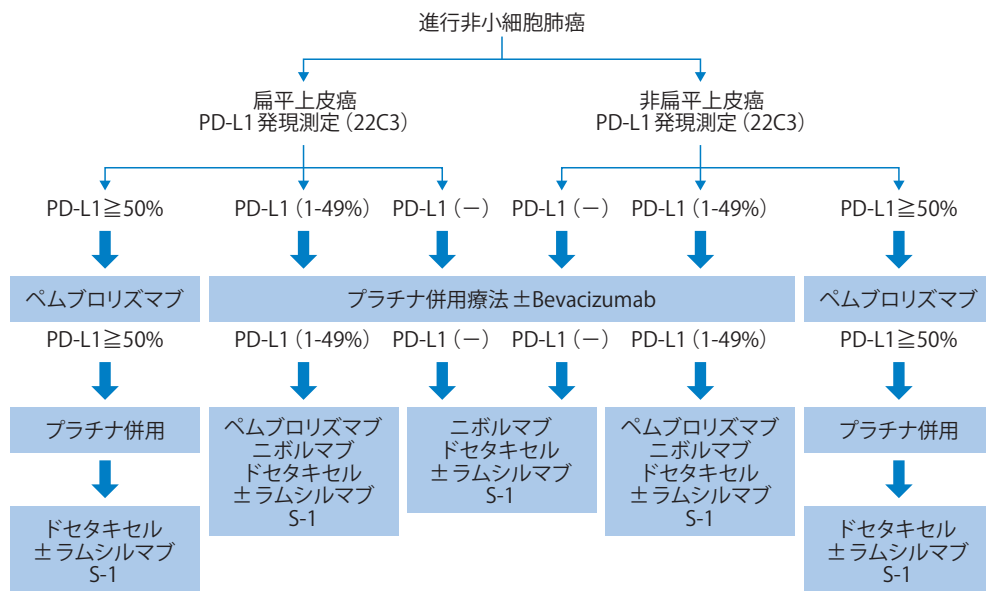


図3 2017年の進行非小細胞肺癌の治療戦略（EGFR/ALK遺伝子変異陰性の場合）

伝子陰性の非小細胞肺癌において、TPS 50%以上と診断された症例を対象とし、pembrolizumab 200 mg/回3週ごと投与とプラチナ併用化学療法が比較された。主要評価項目である無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）（10.3カ月 対 6.0カ月，HR=0.50，P<0.001）（図2B）のみならず，副次的評価項目であるOSまでもpembrolizumabの有効性が化学療法を上回り，本試験は中間解析で中止が勧告された。これら2つの試験結果をもって，日本においてpembrolizumabは2016年12月に，「PD-L1陽性」の「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対して200 mg/回3週ごとの投与方法での使用が承認された。

3. 2017年度版 非小細胞肺癌治療戦略

Pembrolizumab承認後の非小細胞肺癌における治療戦略を図3に示す。Pembrolizumabの登場により，コンパニオン診断薬である22C3抗体

を用いて測定された腫瘍組織におけるPD-L1発現割合，すなわちTPSが扁平上皮癌，非扁平上皮癌という組織型，EGFR/ALKといったドライバー遺伝子検査と並んで，治療戦略を規定する新たな因子となる。024試験によると，ドライバー遺伝子陰性の非小細胞肺癌患者のうち，約30%はTPS 50%以上と診断される。これら患者に対しては，一次治療にはpembrolizumabが選択され，二次治療としてプラチナ併用化学療法が考慮されることとなる。残りの70%の患者はTPSが49%以下であるため，従来通り，プラチナ併用化学療法が初回治療として選択され，二次治療としてICIが検討される。1%以上49%以下の場合，nivolumabもしくはpembrolizumabによる治療が標準的二次治療薬である。1%未満の場合は017試験/057試験結果に基づき，扁平上皮癌ではnivolumabが標準と考えられる一方，非扁平上皮癌においてはdocetaxelとともに選択肢の1つという位置付けである。

ドライバー遺伝子が陽性であった患者に対し

ては、チロシンキナーゼ阻害薬による治療終了後、いずれかの段階でICIによる治療が検討されることになる。しかしながら、057試験や日本での第II相試験を通して^{3,9)}、EGFR遺伝子変異陽性患者はnivolumabによるOSがdocetaxelに比較し、劣る傾向が認められた。同様に、pembrolizumabも010試験において、組織型別のデータは示されていないものの、やはりEGFR遺伝子変異陽性例では陰性例と比較するとOSの延長効果が明確でない。EGFRや、ALK、ROS1といったドライバー遺伝子変異陽性の患者に対して、ICIをどのタイミングで使用するべきか、PD-L1以外の効果予測因子はあるのかは、今後解決されるべきクリニカルクエストである。

4. 免疫チェックポイント阻害薬治療の 特徴的な経過：偽性増悪と奏効の長期持続

ICIによる治療では、これまでの抗癌薬や分子標的薬剤とは明らかに異なる臨床経過が認められる。1つは、治療開始後腫瘍が増大したようにみえた後に一転して縮小を示す、pseudoprogression（偽性増悪）と呼ばれる現象である。悪性黒色腫では10%に認められ^{10,11)}、非小細胞肺癌でも5~8%の頻度で出現するとされる^{5,6,12)}。詳細な機序は现阶段では不明だが、偽性増悪と考えられた病変から浸潤したTリンパ球が認められたという報告があることから^{13,14)}、腫瘍増大の正体は、免疫チェックポイント阻害薬により活性化し、腫瘍組織周囲に集積したTリンパ球とそれに起因した炎症・壊死組織であると推定される。偽性増悪はその後の抗腫瘍効果を期待できる前兆であり得る一方、呼吸困難や発熱といった全身状態の悪化を伴うこともある。今後、機序や偽性増悪組織に関する知見を蓄積していくとともに、画像などにより、偽性増悪と後述する免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）を鑑別し得る非侵襲的診断方法の開発が望まれる。

いったんICIによる治療が奏効すると、長期間腫瘍の縮小が維持されることもICIの特徴の1つである。Nivolumabの第I相試験において、奏効が得られた非小細胞肺癌患者の奏効期間の中央値は17カ月と報告された¹⁵⁾。76名の日本人非扁平上皮癌患者を対象に行われたnivolumabの国内第II相試験においても、奏効した17名のうち11名では1年以上効果が持続している⁹⁾。これら結果は非小細胞肺癌患者に抗PD-1抗体が投与されると、抗腫瘍免疫の再活性化というICIによる本質的な免疫機構の再教育を通して、持続的な治療効果が得られる患者が一定の割合で存在することを強く示唆する。これら奏効する患者をICI投与前にいかに見出すか、また、効果が持続している患者に対しICIをいつまで投与するべきなのかは今後の新たな検討課題である。

5. PD-L1測定の問題点と 新たなバイオマーカーの開発

非小細胞肺癌においては、TPSを指標に治療対象患者を選択する010試験/024試験によって、PD-L1発現は治療効果予測因子≒バイオマーカーとなった^{7,8)}。017試験/057試験でも、PD-L1に対する別の染色抗体である28-8抗体を用いた解析がなされ、やはり腫瘍組織におけるPD-L1の高発現と生存期間が正に相関する傾向が示されている^{5,6)}。

しかしながら、PD-L1発現が陰性の患者でもICIによる治療で奏効が得られることはすでに報告されている。免疫染色によるPD-L1発現のみではICIによる治療効果予測が完全ではないことが示唆され、これには複数の原因が考えられる。

第一に、腫瘍組織内におけるPD-L1発現の不均一性である。気管支鏡検査由来の肺生検組織は小さいため、これを用いて行われるPD-L1発現検査結果は、腫瘍組織全体のPD-L1発現を反映していない可能性がある。次に、PD-L1発現

表 現在使用されているPD-L1抗体（日本で承認されていないものも含む）
（文献17を改変）

PD-L1 測定キット名	抗体の免疫動物/ 染色部位	Cutoff for PD-L1 positivity	薬剤名
22C3 PharmDx	マウス/ 細胞外	1% > TPS 1% ≤ TPS ≤ 49% 50% ≤ TPS	Pembrolizumab
22-8 PharmDx	ラビット/ 細胞外	1%, 5% or 10% of tumor cells	Nivolumab
SP142	ラビット/ 細胞内	-1%, 1-5%, 5-50% or 50%- of tumor cells -1%, 1-5%, 5-10% or 10%- of immune cells	Atezolizumab
SP263	ラビット/ 細胞内	25% of tumor cells	Durvalumab (MEDI4736)

の易変動性が挙げられる。腫瘍微小環境において、PD-L1は、周囲の免疫細胞やIFN (interferon)- γ に代表されるサイトカインの刺激などにより、その発現が容易に変動することが広く知られている¹⁶⁾。一時点のみの腫瘍組織におけるPD-L1発現の意義には、限界があるといわざるを得ない。

最後に、PD-L1測定方法が標準化されていないという問題がある。現在、日本においては、pembrolizumabの010試験/024試験における22C3抗体のみがPD-L1発現のコンパニオン診断薬として承認されており、017試験/057試験において用いられた28-8抗体も補助診断薬として承認されている。今後、新たな導入が予想されるatezolizumabにおけるSP142抗体も含め、PD-L1発現を測定するこれら抗体には4種類が知られており、それぞれが異なる判定基準、異なる染色方法を用いている（表）。これらの相違が、各臨床試験におけるPD-L1発現結果の解釈を本質的に困難にしている。これら異なる抗体によるPD-L1染色結果の相同性を検証したBlue Print Projectが報告され、SP142以外の抗体についてはほぼ同様の染色結果が得られるとされたが¹⁷⁾、一度は前向きな同一の臨床試験内で抗体の互換性を検討することが望ましいであろう。

こういったPD-L1測定の限界を克服するため、新たなバイオマーカーの開発が望まれている。

腫瘍浸潤リンパ球（tumor-infiltrating lymphocytes：TIL）を用いた免疫細胞評価や、腫瘍内における遺伝子変異量（tumor mutation burden：TMB）の測定が、ICI投与後の効果と関連する可能性が報告されている^{16, 18)}。これらのバイオマーカー候補はPD-L1発現と組み合わせることでより精度の高い治療効果予測につながる可能性があり、今後の発展が期待される。

ICIの高価な薬剤費が社会的に認知されたことに伴い、医療経済的観点からのICI適正使用のニーズが急速に高まっている。今後の臨床試験によるバイオマーカー開発においては、科学的に妥当な治療効果予測因子であることはもちろんだが、コスト面からも患者、医療者、そして社会にとって有益となることを示せるよう、研究者が工夫を施す必要がある。

6. 特異的な副作用をどう管理するか

ICIは、従来の化学療法と比較して血液毒性をはじめとした有害事象の頻度が低い。Nivolumabのデータによると、臓器機能の低下する高齢者においてもこの頻度は増加しないようである¹⁹⁾。60%が70歳以上で発症する高齢者の癌である非小細胞肺癌において、ICIは安全性に優れた治療法である可能性が高い。

一方で、ICIは、irAEといわれる特徴的な有害事象を引き起こす²⁰⁾。臨床試験や実臨床での全例調査結果から、肺臓炎に加え、甲状腺機能障害、副腎皮質機能障害、1型糖尿病や重症の腸炎といった、従来の抗癌薬では認められなかったirAEが低頻度ながら生じることが明らかとなった。この機序は、通常では問題とならない自己反応性のT細胞が、チェックポイント阻害薬の投与により活性化されることによると考えられている。

発症時には薬剤投与の中止に加え、プレドニゾロンや積極的な免疫抑制薬の併用を行うことがnivolumabの適正使用ガイドでは推奨されている。問題なのは、頻度が稀なうえに、irAEの発症部位が消化管/内分泌/糖尿病/神経内科領域と多臓器にわたることである。その結果、初期対応を誤ったり、重症度によっては適切な治療が困難となったりする可能性があることを医師は肝に銘じなければならない。加えて、前述した偽性増悪による症状とirAEの正確な鑑別も臨床上困難であることが多い。医師は偽性増悪と信じてICI治療を継続すべきか、irAEとして症状の悪化を防ぐべくICIの投与を中断すべきか難しい判断を迫られる。そのため、ICIを使用す

る診療科は、あらかじめ関係各科、もしくは関係職種（看護師、薬剤師）と連携を深め、科学的に妥当な診断・治療法の選択を可能な限り実施し、患者および家族への説明を行える体制を構築しておく必要がある。

おわりに

従来の殺細胞性抗癌薬による治療改善が限界の今、ドライバー遺伝子を標的とした薬剤とICIが、今後の肺癌薬物療法の両輪であることは間違いない。進行非小細胞肺癌において、ICIは、一次治療もしくは二次治療以降での投与が必ず検討される新たなキードラッグとしての位置づけを確立した。前述したように、ICIが高額な薬剤であることから、費用対効果を治療可否の判断に反映させるべきという議論もみられるが、安易なコスト意識がICI治療のもつ可能性を奪うことになっては将来に禍根を残す。患者を目の前にする現場の医師は、あくまで科学的根拠に基づいて、ICIのより適切・有効・安全な使用方法開発に積極的に携わり、社会にその使用是非について絶えず問うていくことが求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：岡本 勇；講演料（小野薬品工業）、寄附金（小野薬品工業）

文献

- 1) Dunn GP, et al : Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3 : 991–998, 2002.
- 2) Schreiber RD, et al : Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331 : 1565–1570, 2011.
- 3) Ishida Y, et al : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 11 : 3887–3895, 1992.
- 4) Leach DR, et al : Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 271 : 1734–1736, 1996.
- 5) Brahmer J, et al : Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373 : 123–135, 2015.
- 6) Borghaei H, et al : Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373 : 1627–1639, 2015.
- 7) Herbst RS, et al : Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomised controlled trial. *Lancet* 387 : 1540–1550, 2016.
- 8) Reck M, et al : Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375 : 1823–1833, 2016.
- 9) Nishio M, et al : Multicentre phase II study of nivolumab in Japanese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *ESMO Open* 1 : e000108, 2016.
- 10) Chiou VL, Burotto M : Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 33 : 3541–3543, 2015.
- 11) Hodi FS, et al : Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 34 : 1510–1517, 2016.
- 12) Kazandjian DG, et al : Characterization of patients treated with a programmed cell death protein 1 inhibitor (anti-PD-1) past RECIST progression from a metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) trial. Abstract 3000, ASCO Annual Meeting, 2016.
- 13) Hodi FS, et al : Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 : 3005–3010, 2008.
- 14) Di Giacomo AM, et al : Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments : clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother* 58 : 1297–1306, 2009.
- 15) Gettinger SN, et al : Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 33 : 2004–2012, 2015.
- 16) Gibney GT, et al : Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 17 : e542–e551, 2016.
- 17) Hirsch FR, et al : PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer : results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *J Thorac Oncol* 12 : 208–222, 2017.
- 18) Chae YK, et al : Biomarkers for PD-1/PD-L1 blockade therapy in non-small-cell lung cancer : is PD-L1 expression a good marker for patient selection? *Clin Lung Cancer* 17 : 350–361, 2016.
- 19) Singh H, et al : FDA subset analysis of the safety of nivolumab in elderly patients with advanced cancers. Abstract 10010, ASCO Annual Meeting, 2016.
- 20) Champiat S, et al : Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper. *Ann Oncol* 27 : 559–574, 2016.