

# 進行再発非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬について

(文責: 京都桂病院 呼吸器内科 西村 尚志)

進行再発非小細胞肺癌に対する化学療法は21世紀に入って、分子標的薬が実用化され、その後も進歩を続けている。

2015 年 12 月にニボルマブが、2016 年 12 月にペンブロリズマブが承認され、日常診療における治療として免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれる薬剤を選択肢とすることができるようになった。2016.12.20 に発行された 2016 年版(第4版)肺癌診療ガイドライン内においても、免疫チェックポイント阻害薬についての記載が下記の如くに追加された。

## ●2016 年版(第4版)肺癌診療ガイドラインより

### 一次治療における免疫チェックポイント阻害薬

#### 1. 非扁平上皮癌

EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 遺伝子転座陰性、ROS1 遺伝子転座陰性、もしくは不明、PD-L1 陽性細胞 $\geq$ 50%、PS 0-1 の症例では、ペンブロリズマブ単剤を行うように勧められる(グレードA)。

#### 2. 扁平上皮癌

PD-L1 陽性細胞 $\geq$ 50%、PS 0-1 の症例では、ペンブロリズマブ単剤を行うように勧められる(グレードA)。

### 二次治療以降における免疫チェックポイント阻害薬

#### 1. 非扁平上皮癌

EGFR 遺伝子変異・ALK 遺伝子転座・ROS1 遺伝子転座陰性もしくは不明、一次治療としてペンブロリズマブ未使用、PS 0-1 の症例では、PD-1 阻害剤を行うように勧められる(グレードA)。

ペンブロリズマブについては PD-L1 陽性細胞 $\geq$ 1%の症例

#### 2. 扁平上皮癌

一次治療としてペンブロリズマブ未使用、PS 0-1 の症例では、PD-1 阻害剤を行うように勧められる(グレードA)。

ペンブロリズマブについては PD-L1 陽性細胞 $\geq$ 1%の症例

### ●日常診療において

現在の日本では、抗 PD-1 抗体のニボルマブとペンブロリズマブが使用可能である。

ペンブロリズマブについては、一次治療では PD-L1 陽性細胞 $\geq$ 50%、二次治療以降では PD-L1 陽性細胞 $\geq$ 1%との条件が設けられている。また3週間間隔のスケジュールで投与量は 200mg/body に固定されている。

一方、ニボルマブは一次治療での使用の適応は無いが、PD-L1 陽性細胞数による制限は設けられていない。投与スケジュールは2週間隔で、投与量は 3mg/kg と設定されている。

現時点で、二次治療以降で PD-L1 陽性細胞 $\geq$ 1%の症例であれば、この2剤をどう使い分けるかという基準は無く、担当医に委ねられているのが現状であろう。

尚、PD-L1 陽性細胞 $<$ 1%であってもニボルマブは使用可能であるが、非扁平上皮癌で使用した場合はレセプトにコメントが必要ということになっている。

### ●他の免疫チェックポイント阻害薬

抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブは既に発売されているが、現時点での適応症は悪性黒色腫のみである。別の抗 CTLA-4 抗体のトレメリムマブも治験が行われている。

抗 PD-L1 抗体のアテゾリズマブとアベルマブは第Ⅲ相比較試験が終了し、現在申請中の状況である。他の抗 PD-L1 抗体のデュルバルマブについても治験が進行中である。

何年かの内にこれらの薬剤の中で日常診療で使用可能となるもの出てくると思われる。そうなる  
と免疫チェックポイント阻害薬の選択肢が増え、更に使い訳が複雑になるとと思われる。

尚、これらの免疫チェックポイント阻害薬は非小細胞癌だけでなく、小細胞癌に対しても様々な臨床試験が進められてきている。小細胞癌は喫煙との関連が大きく、喫煙等の環境によって多段階発癌のメカニズムで発生した腫瘍には免疫チェックポイント阻害薬の有効性が高いという説もあるが、現実にはそう簡単にはいかない部分もありそうである。臨床試験の結果によっては、小細胞癌に対しても免疫チェックポイント阻害薬が治療の選択肢となる日が将来的にやってくるかもしれない。

### ●免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗癌剤との併用

免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗癌剤との併用について、様々な臨床試験が行われてきている。その中で、PD-L1 発現の多寡によらず、進行非小細胞・非扁平上皮癌に対する初回治療としてカルボプラチン+ペトレキセド+ペンブロリズマブ併用療法→ペンブロリズマブ維持療法とカルボプラチン+ペトレキセド併用療法→ペトレキセド維持療法とのオープンラベル第Ⅱ相試験(KETNOTE-021 試験)については、奏効率:ペンブロ 55% (95%CI: 42-68%) vs ケモ 29% (95%CI: 18-41%),  $p=0.0016$ 、PFS:ペンブロ 13.0M (95%CI: 8.3M-NR) vs ケモ 8.9M (95%CI: 4.4-10.3M)、HR 0.53 (95%CI: 0.31-0.91,  $p=0.0102$ )、Grade3 以上有害事象:ペンブロ 39% vs ケモ

26%、とカルボプラチン+ペメトレキセド+ペンブロリズマブ併用療法→ペンブロリズマブ維持療法がより良好な結果であり、第Ⅲ相試験(KEYNOTE-189 試験)は現在進行中という状況でありながら、2017/5/10 に米国 FDA に承認がなされた。

第Ⅲ相試験の結果により、おそらく日本でもこの併用治療が使用可能になるのではないかと期待される。

#### ●抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体との併用

抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体との併用についても様々な臨床試験が進められてきている。

抗 PD-1 抗体のニボルマブと抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブとの併用療法の臨床試験(CheckMate012 試験)が行われ、WCLC2016 で発表された結果では、単剤群の奏効率は 23%、PFS 中央値は 3.6M、OS 中央値は 21.8M、1 年全生存率は 73%、2 年全生存率は 44%であり、併用群の奏効率は 43%、PFS 中央値は 8.0M、1 年全生存率は 76%であり、併用群で良好な結果が報告された。現在第Ⅲ相試験(CheckMate227 試験)が進行中である。

抗 PD-L1 抗体のデュルバルマブと抗 CTLA-4 抗体のトレメリムマブとの併用療法の第Ⅲ相試験(MYSTIC 試験、NEPTUNE 試験、PEARL 試験)も進行中である。

これについても、第Ⅲ相試験の結果により日本でもこの併用治療が使用可能になるのではないかと期待される。

#### ●免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子

現時点では PD-L1 の発現が特に非扁平上皮癌ではある程度の効果予測因子になるのではと考えられている。扁平上皮癌では効果と PD-L1 の発現は宗関が乏しいと言われており、非扁平上皮癌でも効果が示されている。

他には、Tumor Mutation Burden、tumor infiltrating lymphocyte(TIL)などが、効果予測因子となるのではと言われているが、現時点ではまだ未解明な部分が多い。今後の更なる検証が待たれる。

#### ●免疫チェックポイント阻害薬の副作用

免疫チェックポイント阻害薬の有害事象は、従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬とも異なる、いわゆる免疫関連有害事象(irAE)といったものがある。

2016.12.20 に発行されたがん免疫療法ガイドラインでは、皮膚障害、肺障害、肝・胆・膵障害、胃腸障害(下痢・大腸炎)、腎障害、神経障害・筋障害、糖尿病、下垂体機能障害、副腎機能障害・副腎不全、甲状腺機能障害、眼障害、サイトカイン放出症候群、Infusion reaction、が挙げられている。

これら多岐にわたる有害事象は、特に投与初期に発生するわけではなく、いつの時点で起こる

のかわからない。発見が遅れると非常に重症化するものも含まれているこの対応については、担当医だけでの対応は困難であり、様々な職種や診療科が協力してチーム医療としての有害事象対策が必要と思われる。実際、チーム医療と対応している施設が増えてきていると思われる。

進行再発非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用については、まだ未解明の部分があるが、現在の状況では、使用可能な症例では治療の選択肢の一つとしてどこかの時点で使用しなければならないものと考えられる。