

## 肺癌に対する免疫 Check Point 阻害剤の有効性

清家 正博

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

## Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer

Masahiro Seike

Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 145-149)

**Key words:** Lung cancer, Immune check point inhibitor

## はじめに

2015年12月本邦において、非小細胞肺癌(NSCLC)に対して免疫チェックポイント阻害であるNivolumabが承認になり、実臨床で投与可能になったことは、肺癌治療戦略のパラダイムシフトとして注目されている。このことにより、われわれは肺癌治療戦略において、手術、放射線療法、殺細胞性抗癌剤、分子標的薬に加えて、免疫療法という大きな武器を獲得し、Precision Medicine実現に近づいた。

本シンポジウムでは、肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の有効性、安全性、および効果予測バイオマーカーの現状について概説する。

## 1. 免疫チェックポイント阻害剤の有効性

肺癌は元々免疫原性が低く、免疫療法は期待できないと考えられていたが、CTLA-4やPD-1およびそのリガンドであるPD-L1とPD-L2などの免疫回避を誘導する免疫チェックポイントに対する抗体の有効性が近年複数の臨床試験で報告された(図1)。肺癌においてもがん免疫は存在し、免疫回避機構の制御が有力な治療戦略の1つになりえることが示された。これま

で、肺癌において、抗PD-1抗体であるNivolumab, Pembrolizumab, 抗PD-L1抗体であるAtezolizumab, Durvalumabなどの有効性を示す複数の臨床試験の結果が報告されている。

抗PD-1抗体Nivolumabは、PD-1とPD-L1およびPD-L2との結合を阻害し、癌抗原特異的T細胞活性化と細胞障害活性増強などにより腫瘍増殖を抑制する(図1)。既治療進行NSCLCに対するNivolumabの有効性を、標準治療の1つであるドセタキセル(DTX)と比較検証する2つの国際共同第III相臨床試験の結果が2015年報告された。既治療進行肺扁平上皮癌に対するCheckMate-017においては、主要評価項目である全生存期間(OS)は9.2カ月と6.0カ月であり、1年生存率は42%と24%で、Nivolumabは死亡リスクを41%低下させた(ハザード比(HR)0.59, 95%信頼区間(95%CI)0.44~0.79,  $p=0.0002$ )<sup>1</sup>。既治療進行非扁平上皮癌に対するCheckMate-057試験の結果にても、OSは12.1カ月と9.4カ月、1年生存率51%と39%で、Nivolumabは死亡リスクを27%低下させた(HR 0.73, 95%CI: 0.59~0.89,  $p=0.0015$ )<sup>2</sup>。OSのサブグループ解析においては、2次治療例、75歳以下、喫煙者、KRAS変異陽性例、EGFR変異野生型においてOSが良好な傾向を示した。国内第II相試験ONO-4538-05試験(扁平上皮癌を対象)、ONO-4538-

Correspondence to Masahiro Seike, Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: mseike@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

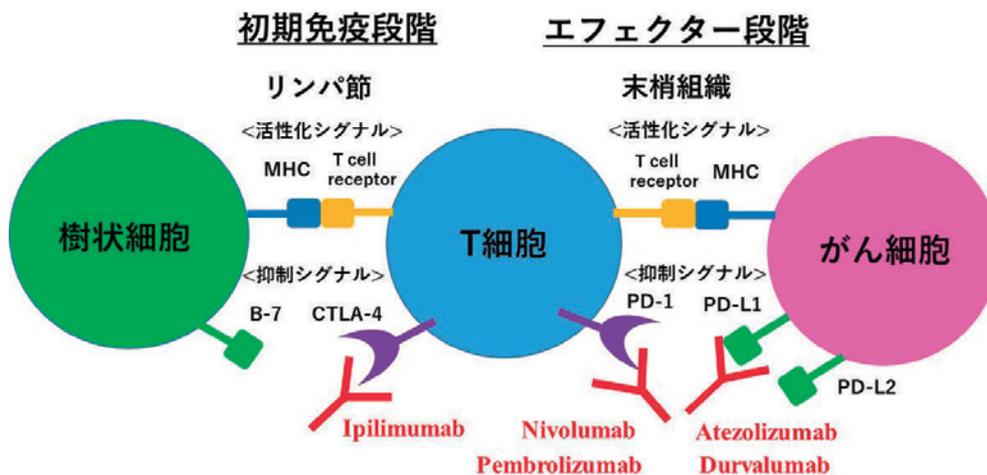


図1 免疫チェックポイント阻害剤の作用機序

06 試験（非扁平上皮癌を対象）においても、奏効率はそれぞれ 25.7%, 19.7%と海外の第 III 相試験結果が検証された<sup>3</sup>。またこれらの試験において、Nivolumab の投与終了後も長期に治療効果が続く症例（durable response）を認めることが特徴的であった。

2015 年米国 FDA が既治療進行 NSCLC 患者を対象に承認し、日本においても承認申請されている抗 PD-1 抗体 Pembrolizumab においては、PD-L1 発現陽性の既治療 NSCLC に対する KEYNOTE-010 試験（第 II/III 相試験）の結果が報告された<sup>4</sup>。OS が対象群である DTX 群 8.5 カ月に対し、Pembrolizumab 2 mg/kg 群 10.4 カ月（HR : 0.71, 95%CI 0.58~0.88,  $p=0.0008$ ）、Pembrolizumab 10 mg/kg 群 12.7 カ月（HR : 0.61, 95%CI 0.49~0.75,  $p<0.0001$ ）であり、Pembrolizumab 群が DTX 群に比べて有意に OS が良好であった。その他、抗 PD-L1 抗体 Atezolizumab, Durvalumab や抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab などの臨床試験も国内外で複数進行中である。

## 2. 免疫チェックポイント阻害剤の安全性

免疫チェックポイント阻害剤は、これまでの殺細胞性抗癌剤による血液毒性や悪心、嘔吐などの消化器症状などの副作用が少ないことが示されている。しかしながら、T リンパ球の活性化を誘導するため、皮膚（皮膚炎/そう痒症など）、消化管（下痢/大腸炎など）、肝臓（肝機能値異常/肝炎など）、内分泌腺（下垂体炎/副腎異常/甲状腺異常など）、神経系（末梢性ニューロパチーなど）、呼吸器系（肺臓炎など）などの全身臓

器に免疫関連有害事象（immune-related adverse event : irAE）を起こすことが報告されている。さらに頻度は少ないものの重症筋無力症、大腸炎、肺臓炎、1 型糖尿病などの重篤で致命的な有害事象も報告されている。また、通常の抗癌剤や分子標的治療の副作用と異なり、発現時期も一定でないことから、早期発見および対応がより重要であり、ほかの専門医師との連携が重要になってくる。特に肺障害（肺臓炎）については、早期発見および治療介入に加え、発症を予測し、重症化を予防する重要性が指摘されている。現時点では肺障害の知見は限られているが、全国レベルでリスク因子の解析を進め、まずは投与すべきではない患者群を選別することが第 1 と考える。

## 3. 日本医科大学付属病院免疫チェックポイント阻害剤副作用マネジメントチーム

日本医科大学付属病院では、これらの irAE に対し迅速かつ適切に対症し、治療継続および重篤な有害事象を回避するために、がん診療センター/化学療法センターを中心に、免疫チェックポイント阻害剤副作用マネジメントチーム（ICMT）を設立した。ICMT は、呼吸器内科、化学療法科、皮膚科、泌尿器科などの当該診療科に加え、アレルギー膠原病内科、消化器肝臓内科、循環器内科、血液内科、神経内科、腎臓内科、糖尿病内分泌内科、内分泌外科などの専門診療科医師および薬剤師、看護師などのメディカルスタッフをメンバーとするチームである。カンファレンスなどによる情報共有に加え、他科受診の手順、検査項目の統一およびモニタリングなどについて意思統一を図り、院内マニュアルを作成し、irAE に対する病院全体での

表1 非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の主な臨床試験結果

阻害剤 (臨床試験名)	標的	フェーズ	組織型	患者数	OS (%)	PFS (%)	RR (%)	文献
Nivolumab (CheckMate 017)	PD-1	III	SQ	272	9.2	3.5	20	1
Nivolumab (CheckMate 057)	PD-1	III	Non-SQ	582	12.2	2.3	19	2
Pembrolizumab (KEYNOTE-010)	PD-1	II/III	NSCLC	1,034	12.7/10.4	8.5	18/18	4
Atezolizumab (POPLAR)	PD-L1	II	NSCLC	287	12.6	2.7	15	5

SQ：扁平上皮癌, Non-SQ：非扁平上皮癌, NSCLC：非小細胞肺癌, OS：全生存期間, PFS：無増悪生存期間, RR：奏効率

表2 抗 PD-1/PD-L1 抗体の PD-L1 発現レベルにおける全生存期間のハザード比

阻害剤 (臨床試験名)	組織型	患者数	PD-L1 発現	HR (95% CI)	統計学的有意差
Nivolumab (CheckMate 017)	SQ	63	≥1%	0.69 (0.45 ~ 1.05)	
		54	<1%	0.58 (0.37 ~ 0.92)	+
		42	≥5%	0.53 (0.31 ~ 0.89)	+
		75	<5%	0.70 (0.47 ~ 1.02)	
		36	≥10%	0.50 (0.28 ~ 0.89)	+
		81	<10%	0.70 (0.48 ~ 1.01)	
Nivolumab (CheckMate 057)	Non-SQ	123	≥1%	0.59 (0.43 ~ 0.82)	+
		108	<1%	0.90 (0.66 ~ 1.24)	
		95	≥5%	0.43 (0.30 ~ 0.63)	+
		136	<5%	1.01 (0.77 ~ 1.34)	
		86	≥10%	0.40 (0.26 ~ 0.59)	+
		145	<10%	1.00 (0.76 ~ 1.31)	
Pembrolizumab (KEYNOTE-010)	NSCLC	455	≥50%	0.53 (0.40 ~ 0.70)	+
		591	1 ~ 49%	0.76 (0.60 ~ 0.96)	+
Atezolizumab (POPLAR)	NSCLC	112	≥中央値	0.46 (0.27 ~ 0.78)	+
		112	<中央値	1.10 (0.63 ~ 1.93)	

SQ：扁平上皮癌, Non-SQ：非扁平上皮癌, NSCLC：非小細胞肺癌, HR：ハザード比, 95% CI：95% 信頼区間

チーム医療に取り組んでいる。

#### 4. 予測因子バイオマーカー

免疫チェックポイント阻害剤は、従来治療選択が限られていた扁平上皮癌や喫煙者などに対しても有効性が高く、また有効例においては治療終了後も長期間効果が持続する症例を認める。しかしながら、奏効率は20%程度であることやirAEおよび高額な薬価などの問題もあり、効果および副作用予測マーカーを同定し、適切な患者選択を行っていくことが求められている。これまでの研究において、PD-L1発現やMutation burdenなどの効果予測マーカー候補が報告されている。

#### 1) PD-L1

PD-1とPD-L1/PD-L2との結合を阻害する抗PD-1/PD-L1抗体薬は、その薬効メカニズムから腫瘍組織(TC)の免疫染色(IHC)によるPDL-1発現が効果予測因子として広く用いられている(表1, 2)。CheckMate-017試験<sup>1</sup>およびCheckMate-057試験<sup>2</sup>においては、PD-L1発現(≥1%, ≥5%, ≥10%)有無に関わらずNivolumabの有効性が示されたが、非扁平上皮癌では、10%以上のPD-L1発現群のOSは、DTX群8.0カ月、Nivolumab群19.4カ月(HR:0.50, 95%CI 0.28~0.89, p=0.0002)と顕著な有意差を認めた。Pembrolizumabを用いたKEYNOTE-010試験におけるPD-L1≥50%の患者では、OSがDTX群8.2カ月に対し、Pembrolizumab 2mg/kg群14.9カ月(HR:0.54, 95%CI 0.38~0.77, p=0.0002)。

Pembrolizumab 17.3 カ月 (HR : 0.50, 95%CI 0.36~0.70,  $p < 0.0001$ ) と有意に優れていた<sup>4</sup>. 抗 PD-L1 抗体 atezolizumab を用いた POPLAR 試験では, 腫瘍浸潤免疫細胞 (IC) に発現している PD-L1 発現状態についても評価がなされ, TC および IC いずれも PD-L1 高発現群は, atezolizumab の効果が DTX に比べ優れていることが報告された<sup>5</sup>. これらの結果から, PD-L1 発現は効果予測因子であることが示唆されるが, 各薬剤の PD-L1 IHC で用いられるコンパニオン診断薬および評価方法は一定でない(表 1, 2). さらに PD-L1 陰性例においても有効性が認められていることや, 腫瘍内における PD-L1 発現の不均一性などが報告されている<sup>6</sup>.

PD-L1 発現とともに, 腫瘍組織浸潤リンパ球 (Tumor-infiltrating lymphocytes : TIL) 発現と治療効果との関連が報告されている<sup>7</sup>. 悪性黒色腫の腫瘍局所における PD-L1 と TIL の発現パターンの研究において, PD-L1 と TIL がともに陽性例が最も抗 PD1/PDL1 抗体の効果が期待されるタイプであることが示されている.

PD-L1 発現は, 抗 PD-1/PD-L1 抗体による有効性が得られる患者を同定するバイオマーカー候補ではあるが, 確立したバイオマーカーではなく, コンパニオン診断薬の確立など今後の研究の発展が期待される.

## 2) 遺伝子変異

免疫原性を規定する因子として体細胞変異の頻度や数が免疫チェックポイント阻害薬の効果に重要であるという Mutation burden の仮説が提唱されている<sup>8</sup>. 腫瘍によって遺伝子異常の数が異なり, その中でも悪性黒色腫, 肺扁平上皮癌, 肺腺癌は体細胞変異の数が多き腫瘍であること<sup>9</sup>および Pembrolizumab の効果は, 体細胞変異の頻度や数が多い癌腫に高いことが示された<sup>8</sup>. さらに, 喫煙による transversion 変異 (molecular smoking signature), DNA 修復関連遺伝子変異が多い腫瘍において効果が高いことが報告されている<sup>8</sup>. Checkmate057 試験<sup>2</sup>の OS サブグループ解析においても, 喫煙歴のある症例の OS が良好であったことから, 喫煙歴は効果を予測する因子の 1 つとして臨床の現場では用いられている.

ドライバー遺伝子変異と免疫チェックポイント阻害薬の効果との関連については, 喫煙と関連がある KRAS 変異例においても OS が良好であることが報告されている<sup>2</sup>. 喫煙関連肺癌は, 遺伝子変異蓄積による多段階発癌の概念が考えられており, Mutation burden の概念からも抗 PD-1/PD-L1 抗体の効果が期

待される集団であると考えられる. 一方 EGFR 遺伝子変異に関しては, Checkmate057 試験<sup>2</sup>および KEYNOTE010 試験<sup>4</sup>のサブグループ解析にて, EGFR 野生型の OS がともに良好であり, EGFR 変異例の OS は悪い傾向にあった. Mutation burden の概念からもドライバー遺伝子変異に増殖や生存が起因する肺癌においては, 現時点では免疫チェックポイント阻害薬の効果が乏しいと考えられている.

## おわりに

免疫チェックポイント阻害剤は, これまでの肺癌治療を大きく変える可能性のある治療である. 特に従来治療選択が限られていた扁平上皮癌や喫煙者などに対して有効性が高く, また有効例においては長期間効果が持続する症例もあり, 臨床的な意義は大きい. しかしながら, 現状での奏効率は 20% 程度であり, irAE や高額な薬価などの問題もあり, 効果および副作用予測バイオマーカーを同定し, 適切な患者選択を行っていくことが求められている. 現在さらに, 免疫チェックポイント阻害剤併用, 殺細胞性抗癌剤や分子標的薬との併用などの新規の治療戦略も試みられており, 今後のがん免疫療法の更なる発展が期待される.

## 文 献

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639.
3. Nishio M, Hida T, Nakagawa K: Phase II studies of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced squamous (sq) or nonsquamous (non-sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr 8027).
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-1550.
5. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al: Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1837-1846.
6. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al: Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2: 46-54.
7. Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ:

- Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015; 75: 2139–2145.
8. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al: Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124–128.
  9. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al:

Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500: 415–421.

(受付：2016年8月3日)

(受理：2017年5月29日)

---