

Theme●各臓器がんに対する免疫チェックポイント阻害薬

各臓器がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の現状について 頭頸部がん

The state of immune checkpoint inhibitors in head and neck cancer

鈴木 千晶¹ / 清田 尚臣^{1,2}

Chiaki Suzuki Naomi Kiyota

神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科¹ / 腫瘍センター特命准教授²

KEY WORDS

◆免疫チェックポイント阻害薬
immune checkpoint inhibitor

◆プラチナ製剤抵抗性頭頸部扁平上皮がん
platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma

◆ニボルマブ
nivolumab

SUMMARY

頭頸部がんは免疫監視機構が抑制されている悪性腫瘍であるとされており、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる腫瘍である。プラチナ製剤を含む化学療法終了後から6ヵ月以内に病勢進行または再発が認められた頭頸部扁平上皮がん(プラチナ製剤抵抗性頭頸部扁平上皮がん)患者を対象に、抗PD-1抗体であるニボルマブの有効性が第Ⅲ相臨床試験で示された。この結果を受けて、日本でも「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」に対しニボルマブが使用可能となっ

た。免疫療法が標準治療に組み込まれたことにより、さらなる治療成績改善のため、ほかの薬剤や放射線療法と併用する臨床試験が複数行われている。また、免疫チェックポイント阻害薬は頭頸部がんにおいても長期生存につながるような持続的な効果を生み出すことが示されたが、そのような効果を示す患者は一部のみである。そのため適切に治療対象を絞り込む必要があり、治療効果を予測する有効なバイオマーカーの研究が望まれる。

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is considered a good target for immune checkpoint inhibitors (IPIs) because of the presence of immunosuppression within the tumor microenvironment. Nivolumab improves overall survival (OS) in the treatment of platinum-refractory recurrent or metastatic HNSCC (RM-HNSCC) as seen in the CheckMate 141 phase III clinical trial. Based on the results of this study, nivolumab was approved for RM-HNSCC in Japan. To further improve treatment outcomes for HNSCC, several clinical trials investigating novel combinations of IPIs are ongoing. IPIs exhibit durable responses; however, sustained effected that lead to long-term survival are still only limited to RM-HNSCC patients. Therefore, clinical studies to find predictive biomarkers to narrow down the target treatment population for IPIs are warranted.

はじめに

プラチナ製剤を含む化学療法終了後から6ヵ月以内に病勢進行または再発が認められた頭頸部がん患者の生存期間中央値(MST)は約5~6ヵ月と非常に予後不良である。そのようなプラチナ製剤抵抗性頭頸部扁平上皮がん患者を対象とした臨床試験が行われてきたが、現在まで生存期間延長に寄与した治療法は存在しなかった¹⁾²⁾。しかし、2016年にプラチナ製剤抵抗性頭頸部扁平上皮がんにおいて抗programmed death-1 (PD-1)抗体であるニボルマブが生存期間を有意に延長させることが報告された。この結果を受けて、2017年3月から

日本でも「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」に対してニボルマブが使用可能となっている。

頭頸部がんにおける免疫療法の意義

頭頸部がんは高度の免疫抑制環境を構築していると考えられており、PD-1/PD-1 ligand (PD-L) 1経路およびT細胞活性化阻害が重要な役割を果たしていることが報告されている³⁾。また、悪性黒色腫や肺がんなどの腫瘍細胞の体細胞変異数 (mutation burden) が多い腫瘍では、T細胞による腫瘍免疫反応が生じやすい遺伝子変異由来の抗原 (neoantigen) が産生されるため、免疫チェックポイント阻害薬の

効果が得られやすいことが示されている⁴⁾⁵⁾。頭頸部がんにおいても腫瘍細胞のmutation burdenは多く⁶⁾、同様の理由で免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待される。

頭頸部がんにおける免疫チェックポイント阻害薬の臨床効果

プラチナ製剤抵抗性頭頸部扁平上皮がん患者361例を対象として、ニボルマブ群と医師選択治療群(メトトレキサート、ドセタキセルまたはセツキシマブ単剤)を比較するランダム化第Ⅲ相臨床試験(CheckMate 141試験)が行われた⁷⁾。全生存期間(OS)中央値がニボルマブ群で医師選択治療群よりも有意に上回っていること(7.5ヵ