Theme●免疫チェックポイント阻害薬を用いた併用療法（効果と副作用）

各臓器がんにおける併用療法 頭頸部扁平上皮がん

The state of combination therapies with immune checkpoint inhibitor in head and neck squamous cell carcinoma

石川 将史 ／ 本間 義崇
Masashi Ishikawa　Yoshitaka Honma
国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院頭頸部内科

KEY WORDS
◆免疫チェックポイント阻害薬 immune checkpoint inhibitor
◆抗PD-1抗体 anti-PD-1 antibody
◆抗PD-L1抗体 anti-PD-L1 antibody
◆抗CTLA-4抗体 anti-CTLA-4 antibody

SUMMARY　CheckMate 141試験の結果から，プラチナ製剤抵抗性の再発・転移性頭頸部扁平上皮がん（R/M-HNSCC）に対するニボルマブの有効性が示され，現在，抗PD-1／PD-L1抗体を主軸とした手術・化学療法・放射線療法・その他の免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の治療開発が進められている。

本稿では，頭頸部扁平上皮がん（HNSCC）における免疫チェックポイント阻害薬の治療成績および免疫チェックポイント阻害薬と化学療法や手術，放射線療法との併用療法における治療開発の動向について解説する。

The CheckMate 141 study demonstrated the effectiveness of nivolumab for platinum-resistant head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), and there is ongoing development of a combination therapy with anti-PD-1 antibody, anti-PD-L1 antibody and surgery, chemotherapy, radiation therapy, and another immune checkpoint inhibitor.
In this article, we explain the treatment outcome of immune checkpoint inhibitor for HNSCC and the therapeutic trend of development of combination therapy of immune checkpoint inhibitor with chemotherapy, surgery, and radiation therapy.

はじめに

現在，再発・転移性頭頸部扁平上皮がん（recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma；R/M-HNSCC）に対する１次化学療法は，2008年に報告されたEXTREME試験の結果を受け，フルオロウラシル（5-FU）＋プラチナ製剤（シスプラチン／カルボプラチン）＋セツキシマブが標準治療となっているが，プラチナ製剤抵抗性のR/M-HNSCCに関しては標準治療が長く確立されていなかった。そうしたなか，CheckMate 141試験[1]の結果を受け，2017年３月に免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブがプラチナ製剤抵抗性のR/M-HNSCCに対して適応拡大となった。頭頸部扁平上皮がん（HNSCC）は突然変異頻度の高い腫瘍であり[2]，免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待されるがんの１つと考えられており，その他の薬剤を含め免疫チェックポイント阻害薬を中心とした治療開発が進められている。本稿ではHNSCCに対する免疫チェックポイント阻害薬の治療成績，ならびに併用療法における治療開発の動向について解説していく。

各免疫チェックポイント阻害薬単剤療法の治療成績

１．ニボルマブ

本剤はprogrammed death-1（PD-1）に対する完全ヒト化免疫グロブリンG（IgG）4モノクローナル抗体（抗PD-1抗体）であり，活性化したT細胞に発現し免疫を抑制するⅠ型膜蛋白質であるPD-1に結合することで，免疫を再活性化し抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。

プラチナ製剤抵抗性のR/M-HNSCC患者361例に対するニボルマブの有効性を評価したCheckMate 141試験[1]にて，ニボルマブ群と医師選択治療群（メトトレキサート：40～60mg/m^2/週，またはドセタキセル：30～40mg/m^2/週，またはセツキシマブ：初回400mg/m^2，維持250mg/m^2/週）との比較がなされた。主要評価項目である生存期間中央値（MST）において，ニボルマブ群7.5ヵ月，医師選択治療群5.1ヵ月（ハザード比（HR）0.70，97.73％信頼区間（CI）：0.51～0.96，p＝0.01）と，登録終了時点の中間解析でニボルマブの有効性が示され早期公表がなされた。無増悪生存期間（PFS）中央値では両群に有意差を認めなかったが，奏効割合はニボルマブ群13.3％，医師選択治療群5.8％とニボルマブ群で良好な傾向が認められた（**表１**）。またサブグループ解析では，腫瘍細胞におけるPD-1 ligand（PD-L）1の発現について，発現率＜１％群（HR 0.89，95％CI：0.54～1.45）と比較して発現率≧１％群（HR 0.55，95％CI：0.36～

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.