



## 進行期扁平上皮 NSCLC に対する、 ニボルマブとドセタキセルの比較第Ⅲ相臨床試験

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al :

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.

The New England Journal of Medicine 373 : 123-135, 2015

解説

田中 謙太郎<sup>1</sup> / 高田 昇平<sup>2</sup>

独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科<sup>1</sup> / 部長<sup>2</sup>

### はじめに

免疫チェックポイント阻害薬である抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 (cytotoxic T-lymphocyte antigen ; CTLA)-4 抗体のイピリムマブが、切除不能悪性黒色腫に対して、単独投与または従来の標準治療であったタカールバジンと併用することで有意に生存期間を延長したことは、T 細胞による獲得免疫機能の活性化が、生体が本来有する腫瘍免疫を活性化し抗腫瘍作用をもたらすという、固形がん領域において画期的な成果であった<sup>1)2)</sup>。非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer ; NSCLC) 内に蓄積した変異量と免疫チェックポイント阻害薬の効果が正の相関を示す可能性が明らかになり<sup>3)</sup>、悪性黒色腫と並んで最も変異量が多い腫瘍である肺癌<sup>4)</sup>は、免疫チェックポイント阻害薬による治療が最も期待される腫瘍として抗 programmed death-1 (PD-1) 抗体を中心に治療法の開発が進んでいる。

2 次治療としてドセタキセル単剤療法が開発されて以降、NSCLC の約 30% を占める扁平上皮がんに対しては、有効性・毒性両面でドセタキセルを凌駕する薬剤は出現していなかった。本論文では、既治療の進行扁平上皮 NSCLC 患者を、試験治療群であるニボルマブ群と標準治療群であるドセタキセル群に無作為に割り付けて比較した第Ⅲ相臨床試験 (Check-Mate 017 試験) の中間解析結果が報告され、ニボルマブが有意に生存期間を延長することが示された。この結果から本試験は早期に終了し、ニボルマブは米国で 2015 年 3 月、日本で 2015 年 12 月に、NSCLC に対する初の免疫チェックポイント阻害薬として承認を受けることになった。以下、本論文の内容を紹介する。

### 論文要旨

プラチナ製剤併用療法による既治療進行期扁平上皮 NSCLC 患者を対象に、免疫チェックポイント阻害薬である完全ヒト型免疫グロブリン G (IgG) 4 抗 PD-1 抗体のニボルマブをドセタキセルと比較し、その有効性と安全性を比較する国際第Ⅲ相臨床試験が行われた。2 週ごとにニボルマブ 3 mg/kg を投与する群と 3 週ごとにドセタキセル 75mg/

m<sup>2</sup> を投与する群に 272 例の患者を無作為に割り付け、主要評価項目を全生存期間 (OS) として比較した。

OS 中央値はニボルマブ群で 9.2 ヶ月 (95% 信頼区間 (CI) : 7.3~13.3)、ドセタキセル群で 6.0 ヶ月 (95% CI : 5.1~7.3) であった。死亡リスクはドセタキセルに比較してニボルマブで 41% (ハザード比 (HR) 0.59, 95% CI : 0.44~0.79, p<0.001) 減少した。1 年経過時点において、ニボルマブ群の OS 率は 42% (95% CI : 34~50)、ドセタキセル群は 24% (95% CI : 17~31) であった。客観的奏効率 (ORR) はニボルマブ群が 20% に対し、ドセタキセル群は 9% であった (p=0.008)。無増悪生存期間 (PFS) 中央値はニボルマブ群で 3.5 ヶ月、ドセタキセル群で 2.8 ヶ月 (HR 0.62, 95% CI : 0.47~0.81, p<0.001) であった。PD-1 ligand (PD-L) 1 の発現は予後予測因子でも効果予測因子でもなかった。Grade 3 以上の治療関連有害事象はニボルマブ群で 7%、ドセタキセル群で 55% に認められた。

以上の結果より、進行期の既治療扁平上皮 NSCLC 患者においては、OS、ORR、そして PFS いずれもニボルマブ群がドセタキセル群よりも有意に良好であり、腫瘍における PD-L1 の発現と治療効果の関連は認められなかった。

### 背景

活性化 T 細胞に発現する PD-1 は、腫瘍細胞や腫瘍に浸潤する免疫細胞に発現している PD-L1 や PD-L2 といったリガンドと作用する<sup>5)</sup>。PD-L1 は NSCLC で広く発現が認められ、PD-1 と PD-L1/2 の結合により T 細胞の活性化は抑制され、腫瘍は免疫機構の監視から逃れ増殖・進展が可能となる<sup>5)</sup>。ニボルマブは完全ヒト型 IgG4 の抗 PD-1 抗体であり、PD-1 を介するシグナルを阻害し生体のもつ抗腫瘍活性を回復させることで、NSCLC に対して抗腫瘍活性を發揮する<sup>6)</sup>。既治療の扁平上皮 NSCLC を対象とした第 I / II 相臨床試験において、ニボルマブはそれぞれ約 17 / 15% の ORR、9.2 / 8.2 ヶ月の OS 中央値を示し、OS 率は 1 年後 41%、3 年後 19% であった<sup>7)8)</sup>。これらの結果に基づき、プラチナ製剤併用療法後に再発した既治療の扁平上皮 NSCLC 患者を対象に、ニボルマブとドセタキセルによる