

## KEYNOTE-010試験とCheckMate 017／057試験

KEYNOTE-010 study and CheckMate 017／057 study

吉岡 弘鎮

Hiroshige Yoshioka

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科部長

### はじめに

免疫チェックポイント阻害薬は、従来の薬物療法とは異なる作用機序をもち、T細胞に対する抑制性シグナルを阻害することでT細胞の活性を維持し抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。代表的な免疫チェックポイント阻害薬として、抗programmed death-1 (PD-1)抗体、抗PD-1 ligand (PD-L) 1抗体、抗細胞傷害性Tリンパ球抗原(cytotoxic T-lymphocyte antigen; CTLA)-4抗体などが挙げられ、これらの薬剤はさまざまな悪性腫瘍に対して現在開発が急ピッチで進められている。本稿で取り上げるニボルマブ(Nivo)およびpembrolizumab (Pembro)は抗PD-1抗体であり、T細胞上のPD-1受容体と抗PD-1抗体が結合することでPD-1受容体と腫瘍細胞上のPD-L1/2の結合を阻害し、その結果、抑制性シグナルが減弱しT細胞は活性を維持し抗腫瘍効果を発揮する。

2015年に既治療進行非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer; NSCLC)を対象とした第Ⅲ相臨床試験CheckMate 017試験(扁平上皮NSCLCが対象)およびCheckMate 057試験(非扁平上皮NSCLCが対象)の結果が発表され、従来の標準治療であったドセタキセル(DTX)に対するNivoの生存期間延長効果が証明された<sup>1)2)</sup>。一方、2016年には免疫組織化学染色でPD-L1が発現している既治療進行NSCLCを対象にPembroとDTXを比較する第Ⅲ相臨床試験KEYNOTE-010試験が行われ、Pembroの生存期間延長効果が検証された<sup>3)</sup>。本稿では、これらの試験結果を振り返り、今後の課題について考察したい。

### CheckMate 017試験<sup>1)</sup>および CheckMate 057試験<sup>2)</sup>

CheckMate 017試験は、プラチナ製剤併用療法による既治療進行扁平上皮NSCLC患者272例をNivo群とDTX群に1:1に無作為化割り付けし、治療効果を比較した第Ⅲ相臨床試験である。Nivo群では2週ごとに3 mg/kgが投与され、DTX群では3週ごとに75mg/m<sup>2</sup>が投与された。主要評価項目は全生存期間(OS)であった。OS中央値はNivo群で9.2ヵ月(95%信頼区間(CI): 7.3~13.3)、DTX群で6.0ヵ月(95%CI: 5.1~7.3)であり、ハザード比(HR)は0.59(95%CI: 0.44~0.79, p<0.001)であった。1年OS率はNivo群で42%

(95%CI: 34~50)、DTX群で24%(95%CI: 17~31)であった。客観的奏効率(ORR)はNivo群の20%に対してDTX群は9%であった(p=0.008)。無増悪生存期間(PFS)中央値はNivo群で3.5ヵ月、DTX群で2.8ヵ月(HR 0.62, 95%CI: 0.47~0.81, p<0.001)であった。観察期間11ヵ月時点で奏効が持続した症例がDTX群では33%であったのに対し、Nivo群では63%であった。腫瘍細胞におけるPD-L1の発現を1%、5%、10%の陽性率でそれぞれ分けて検討が行われたが、PD-L1の発現状況にかかわらずNivo群のOSおよびPFSがDTX群よりよい傾向を示したため、PD-L1発現はNivoの効果予測因子にも予後予測因子にもならなかった(図1)。Grade 3以上の治療関連有害事象はNivo群で7%、DTX群で55%に認められた。まとめると、既治療進行扁平上皮NSCLC患者においては、OS、ORR、PFSのいずれもNivo群がDTX群より良好であり、有害事象も少なかった。

CheckMate 057試験は、プラチナ製剤併用療法による既治療進行非扁平上皮NSCLC患者582例をNivo群とDTX群に1:1に無作為化割り付けし、治療効果を比較した第Ⅲ相臨床試験である。Nivo群(292例)では2週ごとに3 mg/kgが投与され、DTX群(290例)では3週ごとに75mg/m<sup>2</sup>が投与された。主要評価項目はOSであった。OS中央値はNivo群で12.2ヵ月(95%CI: 9.7~15.0)、DTX群で9.4ヵ月(95%CI: 8.1~10.7)であり、HRは0.73(96%CI: 0.59~0.89, p=0.002)であった。1年OS率はNivo群で51%(95%CI: 45~56)、DTX群で39%(95%CI: 33~45)であった。ORRはNivo群の19%に対してDTX群が12%であった(p=0.02)。PFS中央値はNivo群で2.3ヵ月、DTX群で4.2ヵ月(HR 0.92, 95%CI: 0.77~1.11, p=0.39)と差を認めなかったが、1年PFS率では、Nivo群が19%(95%CI: 14~23)、DTX群が8%(95%CI: 5~12)とNivo群でよい傾向がみられた。また観察期間18ヵ月時点で奏効が持続した症例はDTX群14%に対し、Nivo群では52%であった。サブグループ解析においてはDTX群に対するNivo群のOSにおけるHRは喫煙者で0.70(95%CI: 0.56~0.86)、非喫煙者で1.02(95%CI: 0.64~1.61)と報告されており、Nivoは喫煙者に有効であることが示唆された。また、腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを1%、5%、10%のカットオフでそれぞれ分けて検討が行われた。PD-L1発現陽性群ではカットオフ値によらずOSもPFSもNivo群がDTX群より優れていた一方、PD-L1発