

What's  
New

## 進行性腎細胞がんに対する ニボルマブとエベロリムスの比較試験

### Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma

梶谷 竜裕<sup>1</sup> / 内野 慶太<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構九州医療センター腫瘍内科<sup>1</sup> / 科長<sup>2</sup>

#### はじめに

進行性腎細胞がんの治療戦略はスニチニブ、ソラフェニブをはじめとした分子標的薬の登場により大きく変化した。また近年、免疫チェックポイント阻害薬がさまざまな領域の悪性腫瘍診療に大きなインパクトをもたらしつつあり、その潮流は腎細胞がん診療にも及び、2015年11月に米国食品医薬品局(FDA)は、ニボルマブに対して悪性黒色腫、非小細胞肺がんに続き既治療の進行性または転移を有する腎細胞がんへの適応拡大を承認し、日本においても2016年8月に承認された。本稿では、その背景となった、既治療の腎細胞がんに対してニボルマブの有効性を示した試験(CheckMate 025試験)についてレビューする。

#### 抗PD-1抗体について

Programmed death-1 (PD-1)は、細胞傷害性Tリンパ球抗原(cytotoxic T-lymphocyte antigen; CTLA)-4同様にCD28ファミリーに分類され、活性化したT細胞やB細胞、natural killer (NK)細胞などに発現する受容体である。CTLA-4がナイーブT細胞活性化のより早い時期に機能するのに対し、PD-1は抗原親和性による選択や成熟が進んだより遅い時期に機能し、エフェクターT細胞の疲弊やアナジーに関与する。PD-1のリガンドであるPD-1 ligand 1 (PD-L1, B7-H1)やPD-L2 (B7-DC)と結合すると、PD-1シグナルはT細胞受容体(TCR)を介した抗原特異的なエフェクターT細胞の活性化を抑制する。腫瘍細胞はPD-L1を発現することによって、T細胞の活性化を抑制し、宿主の免疫機構から逃れることができる<sup>1)2)</sup>。

ニボルマブは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であり、PD-1とPD-L1, PD-L2の相互作用を阻害する。2012年に既存の治療に抵抗性となった固形がん患者296例を対象とした第I相臨床試験が行われ、腎細胞がん症例において累積奏効率は27%、24週間以上の病勢安定(SD)は27%と高い効果を示した<sup>3)</sup>。続いて第II相臨床試験が行われ、客観的奏効率(ORR)は20~22%、全生存期間(OS)中央値は18.2~25.5ヵ月と良好な数字であった<sup>4)</sup>。これらの結果を受けてCheckMate 025試験が実施された。

#### CheckMate 025 試験の概要

血管新生阻害薬による前治療を1もしくは2レジメン受けた転移・進行性の淡明細胞型腎細胞がんを対象とした、国際共同第III相臨床試験である。エベロリムスを対照として1:1に割り付けられ、主要評価項目はOS、副次的評価項目はORR、無増悪生存期間(PFS)、PD-L1発現とOSとの関連性、安全性であった。ハザード比(HR)は0.76、検出力90%、両側 $\alpha=0.05$ で設定された。2015年7月に予定された中間解析が実施され(名目有意水準0.0148で設定)、ニボルマブの有効性が示されたことより早期中止となった。2015年に欧州臨床腫瘍学会(ESMO)でその結果が発表され、同時に『The New England Journal of Medicine』誌に掲載された<sup>5)</sup>。

2012年10月~2014年3月に日本を含めた24ヵ国で821例が登録され、410例がニボルマブ群に、411例がエベロリムス群に割り付けられた(治療が行われた症例はニボルマブ群406例、エベロリムス群397例)。主な患者背景は、Memorial Sloan Kettering Cancer Center(MSKCC)リスク分類ではfavorable/intermediate/poorがニボルマブ群、エベロリムス群でそれぞれ35/49/16%、36/49/15%、血管新生阻害薬による前治療レジメン数が1レジメン/2レジメンは両群とも72/28%であった。Karnofsky performance status<70/70/80/90/100はそれぞれ<1/5/27/37/31%、<1/7/28/32/33%であった(表1)。

主要評価項目であるOS中央値はニボルマブ群が25.0ヵ月(95%信頼区間(CI):21.8~not estimable)、エベロリムス群が19.6ヵ月(95%CI:17.6~23.1)、HR 0.73(98.5%CI:0.57~0.93, p=0.002)であり、ニボルマブ群が統計学的有意差をもってOSの延長効果を示した(図1)。副次的評価項目についてはそれぞれ、ORRは25% vs. 5%(オッズ比5.98, 95%CI:3.68~9.72, p<0.001)、PFS中央値は4.6ヵ月 vs. 4.4ヵ月であった。また、PD-L1の発現にかかわらずニボルマブ群でOSの延長効果を示した。Grade 3以上の有害事象はニボルマブ群で76例(19%)、エベロリムス群で145例(37%)に認めた。ニボルマブ群で認めた有害事象は疲労(10例)、貧血(7例)、肺炎(6例)などであった。なお、免疫関連有害事象については述べられていない。

後治療についてはニボルマブ群では55%、エベロリムス群では63%で行われた。その内訳は、ニボルマブ群ではエベロリムス26%、アキシチニブ24%、パゾパニブ9%、エ