

非小細胞肺がんの1次治療における ペムブロリズマブとニボルマブ

Pembrolizumab and nivolumab as first-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer

相川 智美 / 瀬戸 貴司

Tomomi Aikawa / Takashi Seto

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター呼吸器腫瘍科

はじめに

近年、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors ; ICI) として抗programmed death-1 (PD-1) 抗体や抗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抗体の開発が目覚ましく、切除不能進行・再発非小細胞肺がんに対しては、抗PD-1抗体であるニボルマブが2015年に、ペムブロリズマブが2016年に保険収載され、治療選択肢はますます広がりをみせている。本稿では、非小細胞肺がんに対する1次治療におけるペムブロリズマブとニボルマブについて、臨床試験結果を交え概説する。

KEYNOTE-024試験とCheckMate 026試験

ペムブロリズマブはヒト化抗PD-1免疫グロブリンG (IgG) 4モノクローナル抗体であり、Fc部位の組み換えにより抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity ; ADCC) 活性をもたない。ニボルマブはPD-1に対する完全ヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、ADCC活性や補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity ; CDC) 活性をもたない¹⁾。がん細胞上のPD-1とそのリガンドのPD-L1/2との結合を阻害しT細胞への抑制性シグナルを減少させ、抗腫瘍効果を増強する。

非小細胞肺がんに対するペムブロリズマブの1次治療としての有効性を検証した臨床試験としてKEYNOTE-024試験²⁾がある。これは、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異やALK転座がなく、免疫組織化学染色 (IHC) にて腫瘍細胞におけるPD-L1発現細胞の割合 (tumor proportion score ; TPS) が50%以上の未治療の進行・再発非小細胞肺がん患者に対し、ペムブロリズマブ200mg/bodyを3週おきに投与した群とプラチナ製剤併用化学療法群を比較した無作為化第Ⅲ相臨床試験であり、305例が1 : 1に割り付けられた。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS)、副次的評価項目は全生存期間 (OS) と客観的奏効割合 (ORR)、安全性であった。患者背景については、非喫煙者は化学療法群で多く (12.6% vs. 3.2%)、脳転移例はペムブロリズマブ群で多い傾向であっ

た (11.7% vs. 6.6%)。化学療法群の43.7%が病勢進行 (PD) 後にペムブロリズマブへのクロスオーバーを実施されていた。PFS中央値はペムブロリズマブ群10.3ヵ月 (95%信頼区間 (CI) : 6.7~未到達)、化学療法群6.0ヵ月 (95%CI : 4.2~6.2)、ハザード比 (HR) 0.50, 95%CI : 0.37~0.68, $p < 0.001$ であり、6ヵ月OS率はそれぞれ80.2%、72.4% (HR 0.60, 95%CI : 0.41~0.89, $p = 0.005$) と有意差をもってペムブロリズマブ群で延長を認めた。ORRも44.8% vs. 27.8%とペムブロリズマブ群のほうが高く、治療関連有害事象は全grade (73.4% vs. 90.0%)、grade 3~5 (26.6% vs. 53.3%) とともにペムブロリズマブ群で低頻度であった。PFSのサブグループ解析では、化学療法群に対し、非扁平上皮がん (HR 0.55, 95%CI : 0.39~0.76) と比べ扁平上皮がん (HR 0.35, 95%CI : 0.17~0.71) でペムブロリズマブの効果が特に顕著であった。また、非喫煙者では化学療法群に対しHR 0.90, 95%CI : 0.11~7.59と、喫煙者 (現在も喫煙している患者 : HR 0.68, 95%CI : 0.36~1.31, 喫煙歴がある患者 : HR 0.47, 95%CI : 0.33~0.67) よりもペムブロリズマブの効果が減弱することが示唆された。この結果を受け、TPSが50%以上の進行・再発非小細胞肺がん患者に対する1次治療としてペムブロリズマブが承認された。

一方、CheckMate 026試験³⁾はニボルマブの1次治療としての有効性を検証した臨床試験であるが、ニボルマブの化学療法に対する優越性を示すには至らなかった。同試験は、EGFR変異やALK転座がなく、PD-L1が1%以上発現している未治療の進行・再発非小細胞肺がん患者に対し、ニボルマブ3mg/kgを2週おきに投与した群とプラチナ製剤併用化学療法群を比較した無作為化第Ⅲ相臨床試験であり、541例が1 : 1に割り付けられた。主要評価項目はPD-L1発現が5%以上の患者におけるPFS、副次的評価項目は全患者におけるPFS、OS、PD-L1発現が5%以上の患者におけるOS、ORRであった。PFS中央値はニボルマブ群4.2ヵ月 (95%CI : 3.0~5.6)、化学療法群5.9ヵ月 (95%CI : 5.4~6.9)、HR 1.15, 95%CI : 0.91~1.45, $p = 0.25$ であり、OS中央値はそれぞれ14.4ヵ月 (95%CI : 11.7~17.4)、13.2ヵ月 (95%CI : 10.7~17.1)、HR 1.02, 95%CI : 0.80~1.30, $p = 0.25$ と有意差を示すことができなかった。これは、PD-L1発現が50%以上と高発現であっても同様の結果であった。また、ニボ