

切除可能非小細胞肺癌に対する術前補助療法としての 免疫チェックポイント阻害薬の有効性 —CheckMate816試験・NEOSTAR試験の結果から—

Efficacy of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer from the results of CheckMate816 and NEOSTAR trials

濱田 顕

Akira Hamada

近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科部門助教

はじめに

切除可能肺癌に対する術前補助化学療法は、術後補助化学療法のエビデンスが早く確立したことから¹⁾、複数の第Ⅲ相臨床試験が早期中止され、エビデンスの質・量ともに術後補助化学療法と比較して十分ではない。しかし、臨床病期Ⅰ～ⅢA期切除可能肺癌を対象とする術前補助化学療法に関するメタアナリシスにより、プラチナ併用化学療法による術前補助療法後手術は手術単独と比較して有意に予後を改善することが報告されている²⁾。

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)が登場し、ニボルマブによる術前補助療法のパイロット試験で安全性と実行可能性が2018年に報告されて以来³⁾、ICIを用いた周術期治療の臨床試験が多数実施されている。ICIを用いた術前補助療法のメリットは、術後より高い治療コンプライアンス・リンパ流路の保持などから強い腫瘍免疫効果が期待できることではあるが、デメリットとして病勢進行や術前補助療法の副作用により手術移行ができない場合があるため、臨床試験の解釈には注意が必要である⁴⁾。現在、ICI・化学療法併用後手術と化学療法単独後手術を比較検証する第Ⅲ相臨床試験として、ICIを術前のみ投与する試験と、ICIを術前・術後の両方で投与する試験が行われ、前者として、CheckMate816試験(ニボルマブ)、後者として、KEYNOTE671試験(ペムプロリズマブ)、IMpower030試験(アテゾリズマブ)、AEGEAN試験(デュルバルマブ)、CheckMate77T試験(ニボルマブ)が実施されている。さらに高い治療効果を目指したICI 2剤を併用する第Ⅱ相臨床試験(ニボルマブと抗CTLA-4抗体であるイピリムマブを用いるNEOSTAR試験、ニボルマブと抗LAG-3抗体であるrelatlimabを用いるNEOpredict-Lung試験、アテゾリズマブと抗TIGIT抗体であるtiragolumabを用いるGO42501試験など)や、局所制御のさらなる向上を目的としてICIと化学放射線療法を併用する第Ⅱ相臨床試験(WJOG12119L試験など)も複数実施されている⁴⁾⁵⁾。

本稿では、切除可能肺癌における術前補助療法としてのICI治療の最新の臨床試験の結果として、2021年のAmerican Association for Cancer Research (AACR) Annual Meetingで、Initial reportが報告されたCheckMate816試験⁶⁾と、2021年の『Nature Medicine』誌に掲載されたNEOSTAR試験⁷⁾について概説する。

CheckMate816試験

1. 試験内容と結果

CheckMate816試験は切除可能臨床病期ⅠB～ⅢA期の非小細胞肺癌患者を対象として、ニボルマブ・化学療法併用後手術を化学療法単独後手術と比較検証した国際共同第Ⅲ相臨床試験である(図1)⁶⁾。主要評価項目は無イベント生存期間(EFS)と肺・リンパ節の病理学的完全寛解率(pCR)であった。副次評価項目は病理学的残存腫瘍細胞割合が10%以下の割合(MPR)、全生存期間(OS)、死亡または遠隔転移までの期間(TTDM)であった。層別化因子は臨床病期(ⅠB～Ⅱ vs. ⅢA)、programmed death-1 ligand (PD-L) 1発現($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$)、性別とされた。統計学的考察は、pCR解析の α は1%、検出力は90%に設定された。

ニボルマブ併用群と化学療法単独群は、各179例ずつであった。患者背景は年齢中央値65歳、男性72%、ⅢA期が64%、扁平上皮がん51%、PD-L1陽性($\geq 1\%$)が50%であった。欧米が44%、日本を含めたアジアが50%含まれていた。根治手術は、ニボルマブ併用群の83%、化学療法単独群の75%に実施された。

Intention to treat (ITT)解析では、pCR率はニボルマブ併用群(24.0%)は、化学療法単独群(2.2%)より有意に高く[オッズ比(OR)13.94, 99%信頼区間(CI): 3.49~55.75, $p < 0.0001$]、サブグループ解析では、非喫煙者を除くいずれの因子でもニボルマブ併用群の有効性が示された(図2)。また、MPR率もニボルマブ併用群(36.9%)は化学療法