

ニボルマブ+イピリムマブ併用療法に人種差はあるか？

Are there any racial differences in nivolumab plus ipilimumab combination therapy?

春谷 勇平¹ / 有安 亮² / 柳谷 典子³

Yuhei Harutani Ryo Ariyasu Noriko Yanagitani

がん研究会有明病院呼吸器内科医員¹ / 副医長² / 副部長³

はじめに

2020年11月、抗programmed death (PD)-1抗体であるニボルマブと抗cytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA)-4抗体であるイピリムマブとの併用療法が切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して承認され、一次治療の1つとして推奨されている¹⁾。また、ニボルマブ+イピリムマブと化学療法の併用療法も同時期に国内で承認となった。これらの治療法は、それぞれ国際共同第Ⅲ相臨床試験であるCheckmate 227試験²⁾とCheckmate 9LA試験³⁾の結果に基づき承認を取得している。しかしながら、上記試験を含めた免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) に関する臨床試験の参加患者は欧米人が中心であり、日本人を含むアジア人は比較的少数であるため⁴⁾、日本人においても同様の結果が期待されるのかに関しては慎重な検討が必要である。本稿ではCheckmate 227試験とCheckmate 9LA試験、またそれぞれの日本人を含むアジア人サブグループ解析の結果に関して概説し、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法における人種差の有無に関して考察する。

ICIの効果に人種差をもたらす可能性のある因子

ICIの薬物動態はアジア人と欧米人との間で変わらないとされているが⁵⁾、ICIの効果予測因子のなかには人種差の報告があるものが存在する。たとえば環境因子である喫煙歴がその1つである。非喫煙者はICIの効果が乏しいといわれているが⁶⁾、東アジアの非小細胞肺癌患者は欧米人よりも非喫煙者が多いと報告されている⁷⁾。またドライバー遺伝子変異も例として挙げられる。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌においてはICIの効果が乏しいとされるが⁸⁾、東アジア人はEGFR遺伝子変異陽性患者の割合が高いことが知られている⁹⁾。一方で、KRAS遺伝子変異陽性肺腺がんにはSTK11遺伝子変異が伴うとICI耐性の原因となることが知られているが¹⁰⁾¹¹⁾、STK11遺伝子変異は欧米人に多い¹²⁾。その他、TP53遺伝子変異、PD-ligand (PD-L)1の発現、tumor mutation burden、腸内細菌叢などがICIの効果予測因子と考えられているが¹³⁾¹⁶⁾、これらについても人種差があることが知られている。以上からICIの効果が人種間で異なる可能性が考えられ、臨床試

験データの解釈には注意を要する。

臨床試験のデータから読み取る人種差

1. 抗PD-1/PD-L1単剤療法

抗PD-1/PD-L1単剤療法に関して、人種間での効果の違いが評価されてきた。日本人の既治療非扁平上皮非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果と安全性を検証した第Ⅱ相臨床試験¹⁷⁾において、全生存期間 (OS) 中央値は17.1ヵ月、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は2.8ヵ月であり、既治療非扁平上皮非小細胞肺癌に対するニボルマブとドセタキセルの効果と比較した国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CheckMate057試験¹⁸⁾) の結果 (ニボルマブ群でOS中央値12.2ヵ月、PSF中央値2.3ヵ月) と比べて遜色ない結果であった。また中国で行われた、既治療非小細胞肺癌を対象としたニボルマブとドセタキセルを比較する第Ⅲ相臨床試験 (CheckMate078試験¹⁹⁾) においてもニボルマブ群でOS中央値12.0ヵ月、PFS中央値2.8ヵ月とCheckMate057試験と同等の結果を示している。一方で、既治療非小細胞肺癌に対して抗PD-L1抗体のアテゾリズマブとドセタキセルとの効果を比較した国際共同試験 (OAK試験、POPLAR試験) において、アジア人と欧米人での人種間での違いを検討した報告⁴⁾があるが、OS中央値はアジア人で18.7ヵ月、欧米人で11.1ヵ月 ($p=0.005$) とアジア人で有意に長い結果であり、両群で臨床背景・遺伝子背景が異なる可能性が考察されている。その他、ICIの効果に関して東アジア人とそれ以外の地域での違いを評価したメタアナリシスも施行されているが、その検討においては人種間で有意差は認めなかったとされている²⁰⁾。

2. Checkmate 227試験

1) Checkmate 227試験の概要

Checkmate 227試験は非小細胞肺癌患者を対象に、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法をプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法と比較した国際共同第Ⅲ相臨床試験である²⁾。複数のpartから構成され、part 1aではPD-L1発現が1%以上の非小細胞肺癌症例1,189例を対象としていた。主要評価項目であるPD-L1発現が1%以上の患者において、OSのハザード比 (HR) は0.79 [17.1ヵ月 vs 14.9ヵ月, 97.72