

## 腫瘍免疫と免疫チェックポイント 阻害剤による肺癌の最新治療

岡山赤十字病院 呼吸器内科

細川 忍

(平成30年9月13日受稿)

### はじめに

厚生労働省の統計によると、平成28年の死亡数は130万7,765人、死因第1位は悪性新生物の37万2,801人で、第2位の心疾患(19万7,807人)、第3位の肺炎(11万9,206人)を大きく上回っている。悪性新生物の死亡者は全死亡者のうちの28.5%で、およそ3.5人に1人は悪性新生物で死亡するということになる。その内訳では、肺癌は男性で第1位、女性で第2位、男女合わせて第1位である<sup>1)</sup>。

この死亡に至った肺癌患者の大部分が薬物療法の対象となる。肺癌に対する薬物療法といえば従来は殺細胞性抗癌剤であった。EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異など、癌の発生・進展に直接的に重要な役割を果たす遺伝子変異をドライバー遺伝子変異といい、ドライバー遺伝子変異に対する分子標的薬の開発が進み、対象患者における治療成績の改善が見られた<sup>2)~9)</sup>。現在、分子標的薬はドライバー遺伝子変異を有する患者の一次治療における標準治療となった<sup>10)</sup>。一方で、従来の癌の薬物療法とは全く異なる機序の免疫チェックポイント阻害剤のひとつである抗 PD-1 抗体が2015年12月に進行・再発非小細胞肺癌に承認された。免疫チェックポイント阻害剤は、細胞障害性抗癌剤、分子標的薬に加え肺癌の薬物療法の3つ目の柱となり、進行・再発非小細胞肺癌の治療は大きく変わった。今回は腫瘍免疫と免疫チェックポイント阻害剤の概要、肺癌における抗 PD-1 /PD-L1 抗体による最新の治療についてまとめた。

### 腫瘍免疫と免疫チェックポイント分子の PD-1 /PD-L1

本来、生体内に異物が入りこんできた場合、自然免疫や獲得免疫が働き、それらを排除しようと

する免疫反応が起こる。自然免疫は異物に対して非特異的かつ迅速に起こる免疫反応であり、獲得免疫は異物の特定の抗原を認識し、抗原特異的に反応するT細胞が産生されておこる免疫反応である。獲得免疫においては、それら外界からの刺激に対して過剰な免疫反応が生じないように抑制する機能も有している。この抑制系の機構を免疫チェックポイントといい、獲得免疫のサイクルの中に複数の免疫チェックポイントを有する<sup>11)</sup>。

生体内に腫瘍細胞が発生した場合にもそれを排除しようとする反応が起こり(排除期)、その後平衡期、逃避期へと移っていく。平衡期では、免疫による排除機構と腫瘍細胞による耐性機構が拮抗し平衡状態が保たれるが、やがてこれが破綻し免疫機構では腫瘍増殖を抑制できない逃避期へと移行する<sup>12)</sup>。これら腫瘍免疫における免疫監視機構において大きな役割を担っているのが免疫チェックポイントである。PD-1 (Programmed cell death 1) はその代表的な因子の一つである。PD-L1 はT細胞の細胞死誘導時に発現が増強される遺伝子として1992年に京都大学の本庶らにて同定された<sup>13)</sup>。その後の研究で、腫瘍細胞が発現しているPD-L1 との結合にて免疫システムを抑制し、免疫監視から逃避していることが推測された<sup>14)</sup>。T細胞上のPD-1 と腫瘍細胞上のPD-L1 の結合を阻害することで腫瘍の転移抑制、T細胞による腫瘍細胞の抑制を制御できることが確認され<sup>15)</sup>、有望な治療の標的と考えられるようになった。従来から免疫療法は試みられていたが、これまでは自然免疫を高めるものが多く、また十分な効果が得られていない状態であったが、免疫チェックポイントの腫瘍免疫における関与の知見が悪性腫瘍の治療を大きく変えることとなった。

## 抗 PD-1 抗体と抗 PD-L1 抗体と 進行・再発非小細胞肺癌の治療

免疫チェックポイントを阻害する抗 PD-1 抗体と抗 PD-L1 抗体が開発され臨床に導入された。日本の肺癌治療においては、2015年12月に抗 PD-1 抗体のニボルマブが他の薬剤に先駆けて進行・再発非小細胞肺癌に対して製造販売承認を得た。CheckMate017試験では扁平上皮癌において、また CheckMate057試験では非扁平上皮癌において、従来の二次治療の標準治療であったドセタキセルと比較して統計学的に有意な全生存期間の延長を示した<sup>16)17)</sup>。この2つの試験によりニボルマブは二次治療の選択肢の一つとなった。

次に1年後の2016年12月に同じく抗 PD-1 抗体のペンブロリズマブが PD-L1 陽性進行・再発非小細胞肺癌に対して製造販売承認された。腫瘍細胞に発現する PD-L1 を免疫組織化学染色で調べ、PD-L1 の発現を認める非小細胞肺癌患者の二次治療において、ペンブロリズマブがドセタキセルと比較して有意な全生存期間の延長を示した (KEYNOTE-010試験)<sup>18)</sup>。さらに PD-L1 が50%以上の腫瘍細胞に発現が見られる高発現群の非小細胞肺癌患者での一次治療では、ペンブロリズマブが標準化学療法と比較して有意な無増悪生存期間と全生存期間の延長を示し (KEYNOTE-024試験)<sup>19)</sup>、PD-L1 高発現患者においてはペンブロリズマブが化学療法に代わって標準一次治療になった。

さらにその1年後の2018年1月には PD-L1 に対する抗体であるアテゾリズマブが進行・再発非小細胞肺癌に対して製造販売承認を得た。OAK試験において同様に従来の二次治療の標準治療であったドセタキセルと比較して統計学的に有意な全生存期間の延長を示したことによる<sup>20)</sup>。

現時点で、分子標的薬の適応となるドライバー遺伝子変異をもたない進行・再発非小細胞肺癌患者においては、PD-L1  $\geq 50\%$  の高発現患者に対してはペンブロリズマブが一次治療、それ以外の患者は従来の抗癌剤治療が選択され、一次治療として抗癌剤治療を行った患者に対しては二次治療が抗 PD-1 /PD-L1 抗体のニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、もしくは抗癌剤となった<sup>10)</sup>。これにより抗 PD-1 /PD-L1 抗体は、進行・再発非小細胞肺癌患者の大部分において一次、二次治療で選択される治療となった。

また、非扁平非小細胞肺癌の一次治療の標準的治療の一つであるプラチナ製剤+ペメトレキセドにペンブロリズマブを併用した患者群が、化学療法単独群より1年生存割合、無増悪生存期間ともに有意に延長したという KEYNOTE-189試験の結果が報告され<sup>21)</sup>、今後さらに一次治療が変わると予測されている。

## 根治照射可能な切除不能局所進行非小細胞肺癌と抗 PD-L1 抗体

また抗 PD-1 /PD-L1 抗体はⅢ期の根治照射可能な局所進行肺癌においてもその有効性が検証されてきた。Pacific 試験では化学放射線療法の終了後に抗 PD-L1 抗体のデュルバルマブを投与する群とプラセボ群を比較し、デュルバルマブを投与する群が無増悪生存期間の有意な延長を認めた<sup>22)</sup>。これにより切除不能な局所進行非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法としてのデュルバルマブが製造販売承認を得られ、まさに実地診療で使用可能となったところである。

## 免疫チェックポイント阻害剤と 免疫関連有害事象

抗 PD-1 /PD-L1 抗体にて劇的な効果が得られる症例を経験する一方で、従来の細胞障害性抗癌剤と比較して有害事象の頻度は低いが<sup>16)~20)</sup>、我々が今まで経験したことがない免疫関連有害事象に直面することも経験してきた。免疫抑制系を阻害することで自己免疫が亢進し、全身の様々な臓器に障害をおこすものであり、障害の進行が急速かつ重篤であり、迅速な診断と治療を要する有害事象もある。より多くの診療科、多くの職種が関わるチーム医療の重要性が高まってきている。

## ま と め

今回は手術不能局所進行非小細胞肺癌、進行・再発非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の抗 PD-1 /PD-L1 抗体による治療についてまとめた。今後の展開としては、抗 PD-1 /PD-L1 抗体以外の免疫チェックポイント阻害剤 (特に抗 CTLA-4 抗体) との併用、小細胞肺癌での使用、切除可能な病期での手術との併用など、肺癌においてどこまで治療の適応が広がっていくか注目される。また、肺癌以外の悪性腫瘍への適応も広がってきており医療現場で汎用される治療

となっていく可能性が高いと思われ、医療現場で広く認知されることが必要である。

## 文 献

- 1) 厚生労働省：平成28年（2016）人口動態統計（確定数）の概況。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/index.html>, 2018.
- 2) Maemondo M, Inoue A, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* **362**(25) : 2380—2388, 2010.
- 3) Rosell R, Carcereny E, et al : Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13**(3) : 239—246, 2012.
- 4) Wu Y L, Zhou C, et al : Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **15**(2) : 213—222, 2014.
- 5) Solomon B J, Mok T, et al : First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **371**(23) : 2167—2177, 2014.
- 6) Peters S, Camidge D R, et al : Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**(9) : 829—838, 2017.
- 7) Soria J C, Tan D S W, et al : First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* **389**(10072) : 917—929, 2017.
- 8) Shaw A T, Ou S H, et al : Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **371**(21) : 1963—1971, 2014.
- 9) Planchard D, Besse B, et al : Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer : an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **17**(7) : 984—993, 2016.
- 10) 日本肺癌学会：EBM の手法による肺癌診療ガイドライン2017年版 ver1.1 [https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3), 2018.
- 11) 寺井瑞枝：がん細胞に対する免疫応答. 免疫チェックポイント阻害薬の治療・副作用管理（佐藤隆美編），13—23, 南山堂，東京，2016.
- 12) Dunn G P, Bruce A T, et al : Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* **3**(11) : 991—998, 2002.
- 13) Ishida Y, Agata Y, et al : Induced expression of PD-L1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* **11**(11) : 3887—3895, 1992.
- 14) Iwai Y, Ishida M, et al : Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**(19) : 12293—12297, 2002.
- 15) Hirano F, Kaneko K, et al : Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* **65**(3) : 1089—1096, 2005.
- 16) Brahmer J, Reckamp K L, et al : Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**(2) : 123—135, 2015.
- 17) Borghaei H, Paz-Ares L, et al : Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**(17) : 1627—1639, 2015.
- 18) Herbst R S, Baas P, et al : Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomised controlled trial. *Lancet* **387**(10027) : 1540—1550, 2016.
- 19) Reck M, Rodríguez-Abreu D, et al : Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**(19) : 1823—1833, 2016.
- 20) Rittmeyer A, Barlesi F, et al : Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK) : a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **389**(10066) : 255—265, 2017.
- 21) Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, et al :

Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **378** (22) : 2078—2092, 2018.

22) Antonia S J, Villegas A, et al : Durvalumab after

chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**(20) : 1919—1929, 2017.