

免疫チェックポイント阻害薬の使用経験

市立甲府病院 呼吸器内科 樋田和弘 増田和記 渡邊博 菱山千祐 大木善之助
小澤克良
病理科 宮田和幸

要旨：当院における進行非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬について検討を行った。当院での2017年3月～2017年10月までのPD-L1 IHC陽性非小細胞肺癌8例とPD-L1未検で3次治療としてニボルマブを投与した1例の計9例を臨床的に検討した。ニボルマブを2例に、ペムプロリズマブを7例に投与した。年齢中央値は71歳であった。ニボルマブは2例(100%)に奏効を得られた。ペムプロリズマブは2例(28.6%)に奏効を得られた。9例中4例(44.4%)に間質性肺炎を認め、そのうち3例はgrade3以上であった。

キーワード：PD-L1 蛋白、免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象、間質性肺炎

はじめに

ニボルマブは進行非小細胞肺癌の二次治療以降において有用とされる。またペムプロリズマブはPD-L1高発現の進行非小細胞肺癌に対する一次治療およびPD-L1低発現症例に対する二次治療以降に有用とされる。免疫チェックポイント阻害薬は細胞障害性抗癌剤と比較し、長期の奏効維持が期待できることや、有害事象が軽度であることが利点とされている。当院において免疫チェックポイント阻害薬を導入した9例を臨床的に検討する。

方法と対象

2017年3月～2017年10月に非小細胞肺癌の新患47例および化学療法でPDとなった9例の計56例の組織検体でPD-L1 IHCを提出した。41例(73.2%)でPD-L1 IHC陽性であり、そのうち8例に免疫チェックポイント阻害薬を導入した。肺扁平上皮癌の三次治療としてPD-L1 IHC未検でニボルマブを導入した1例を加え、計9例を臨床的に検討した。

結果

患者背景をTable1に示す。年齢中央値は71(55-81)歳であった。男性は4例(44.4%)、女性は5例(55.6%)であった。組織型は腺癌が5例(55.6%)、扁平上皮癌が2例(22.2%)、組織型の特定できない非小細胞肺癌が2例(22.2%)であった。ニボルマブ投与群では2例中2例(100%)でPRを得られた。ペムプロリズマブ投与群では7例中2例(28.6%)でPRを得られ、2例(28.6%)はSD、3例(42.8%)はPDであった。

ニボルマブ投与群における有害事象をTable2Aに示す。Grade3以上の間質性肺炎が2例(100%)に認められた。ペムプロリズマブ投与群における有害事象をTable2Bに示す。Grade3以上の有害事象は2例(28.6%)に見られ、1例は間質性肺炎、1例は大腸炎であった。間質性肺炎を発現した4例中3例がgrade3であった。また4例中2例は免疫チェックポイント阻害薬投与後2週間以内の発症であった(Table3)。

考察

遺伝子変異陰性例の一次治療では、PD-L1>50%の非小細胞肺癌に対するペムブロリズマブの生存延長が第Ⅲ相試験にて示されている (KEYNOTE-024 試験)¹⁾。遺伝子変異陰性例の二次治療では、免疫チェックポイント阻害剤による生存期間の延長が3つの第Ⅲ相試験において示されている。いずれも DTX 単剤を対照としており、ペムブロリズマブは PD-L1>1%の非小細胞肺癌を対象とし (KEYNOTE-010 試験)²⁾、ニボルマブは PD-L1 発現を問わずに非扁平上皮癌 (CheckMate017 試験)³⁾、扁平上皮癌 (CheckMate057 試験)⁴⁾ をそれぞれ対象として試験を行っている。当院においては、ニボルマブでは2例(100%)に、ペムブロリズマブでは2例(28.6%)に奏効が得られており、長期無増悪例もみられている。

CheckMate017 試験では肺臓炎の発現は4.6%と、KEYNOTE-024 試験では肺臓炎および間質性肺疾患の発現は5.8%と報告されている。当院においては9例中4例(44.4%)と、既報よりも多くの間質性肺炎を経験した。間質性肺炎のリスクファクターおよび、間質性肺炎の grade を Table3 に示す。間質性肺炎を発症した4例のうち3例は grade3 以上であった。また、4例中2例は免疫チェックポイント阻害薬投与開始から2週間以内の早期発症であった。ニボルマブおよびペムブロリズマブの第Ⅲ相試験は PS 0-1 を対象に行われており、PS 2 以上の症例に対する免疫チェックポイント阻害薬の安全性に関する報告はない。当院においては PS の低い症例や、間質性肺炎のリスクファクターとされる高齢、肺手術歴、肺の基礎疾患などを有する症例が多かつ

たことが、間質性肺炎の発症に関与した可能性があった。

結語

免疫チェックポイント阻害薬は細胞障害性抗癌剤と比較し安全性の高い薬剤とされているが、PS 低下症例や間質性肺炎リスクファクターを有する症例における安全性は報告されておらず、適応を慎重に判断する必要がある。また免疫チェックポイント阻害薬投与の際には早期より間質性肺炎の合併に注意する必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19) : 1823-1833
- 2) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for prebviously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027) : 1540-1550
- 3) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17) : 1627-1639
- 4) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2) : 123-135

Table 1 : 患者背景と治療効果

症例	年齢	性別	組織型	PD-L1 TPS	PS	治療薬	投与 ライン	効果	投与 コース
1	70	M	adeno	85%	1	Nivolumab	2nd	PR	12
2	64	F	squamous	未検	1	Nivolumab	3rd	PR	3
3	66	F	squamous	90%	3	Pembrolizumab	1st	PD	1
4	81	M	adeno	55%	1	Pembrolizumab	1st	SD	1
5	78	M	NSCLC	15%	3	Pembrolizumab	2nd	PD	1
6	55	M	adeno	15%	2	Pembrolizumab	3rd	PR	3
7	71	F	adeno	5%	1	Pembrolizumab	3rd	SD	4
8	71	F	NSCLC	10%	1	Pembrolizumab	2nd	PD	2
9	76	F	adeno	95%	1	Pembrolizumab	3rd	PR	7

Table 2A : Nivolumab の有害事象

有害事象	全 Grade	Grade3 以上
間質性肺炎	2(100%)	2(100%)
大腸炎/下痢	1(50%)	0
内分泌障害	0	0
1型糖尿病	0	0
重症筋無力症	0	0
神経障害	0	0
皮疹	0	0
肝機能障害	0	0
腎機能障害	0	0

Table 2B : Pembrolizumab の有害事象

有害事象	全 Grade	Grade3 以上
間質性肺炎	2(28.6%)	1(14.3%)
大腸炎/下痢	3(42.9%)	1(14.3%)
内分泌障害	0	0
1型糖尿病	0	0
重症筋無力症	0	0
神経障害	0	0
皮疹	1(14.3%)	0
肝機能障害	0	0
腎機能障害	0	0

Table 3 : 間質性肺炎のリスクファクターと間質性肺炎の発現状況

症例	PS	間質性肺炎リスクファクター						間質性肺炎の発現		
		60歳以上	O2投与	腎機能障害	肺手術歴	RT歴	肺異常陰影	有無	Grade	発現時期
1	1	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	気腫	(+)	3	28週
2	1	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)		3	8週
3	3	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	気腫		3	1週
4	1	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	気腫		1	2週
5	3	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	気腫	(-)		
6	2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	気腫			
7	1	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)			
8	1	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
9	1	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	気腫			