（肺癌．2021;61:88-94）
© 2021 The Japan Lung Cancer Society

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌診療アップデート：免疫チェックポイント阻害薬（1 次治療の考え方）

駄賀晴子[1]

First-line Immunotherapy for Advanced Non-small-cell Lung Cancer

Haruko Daga[1]

[1]*Department of Medical Oncology, Osaka City General Hospital, Japan.*

ABSTRACT —— Until the advent of immune checkpoint inhibitors, first-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) without an *EGFR/ALK* alteration was platinum-based chemotherapy. The introduction of immune checkpoint inhibitors has altered the treatment paradigm for patients with advanced NSCLC. A phase III trial comparing pembrolizumab with platinum-based chemotherapy was conducted in *EGFR/ALK*-negative advanced NSCLC patients with a tumor proportion score (TPS) for programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) of ≥50%. Pembrolizumab monotherapy significantly improved the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) with tolerability. In addition, several phase III studies showed a higher efficacy of combination treatment with an immune checkpoint inhibitor than platinum-based chemotherapy alone in advanced NSCLC. Immunotherapy is an important treatment modality for driver oncogene-negative NSCLC. It is important to know which regimen is the most useful for each patient, but such details are still unclear, and no biomarkers have yet been established. Therefore, it is necessary to choose a treatment regimen while considering the patient background, PD-L1 expression, characteristics and toxicity profile of each regimen in clinical practice. Establishing predictive markers of long-term clinical benefit with immune checkpoint inhibitor treatment is an important issue.

(*JJLC.* 2021;61:88-94)

KEY WORDS —— Non-small-cell lung cancer (NSCLC), Immune checkpoint inhibitor, Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1), Combination immunotherapy, Immune related adverse event (irAE)

Corresponding author: Haruko Daga.

要旨 —— EGFR/ALK 変異陰性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）の 1 次治療は従来プラチナ併用療法が中心であったが，免疫チェックポイント阻害薬の登場により大きな変革を認めている．PD-L1（TPS）≧50% の EGFR/ALK 変異陰性未治療進行 NSCLC を対象としたペムブロリズマブ単剤とプラチナ併用療法の比較試験において，ペムブロリズマブ単剤の有意な PFS と OS の延長が示され，その後，免疫チェックポイント阻害薬を含む併用療法の有効性を示す複数の試験結果が報告されている．免疫療法はドライバー遺伝子陰性進行 NSCLC において重要な治療選択肢となっているが，現時点では個々の症例にどのレジメンが最も有用であるかの明確な指標はなく，バイオマーカーも確立されていない．このため実臨床においては患者背景や PD-L1 の発現状況，各々のレジメンの特徴や有害事象などを考慮した治療選択が必要となっている．免疫チェックポイント阻害薬の長期的な有益性を予測するマーカーを確立することは重要な課題である．

索引用語 —— 非小細胞肺癌，免疫チェックポイント阻害薬，PD-L1，複合免疫療法，免疫関連有害事象

[1]大阪市立総合医療センター腫瘍内科．　論文責任者：駄賀晴子．

1. はじめに

肺癌治療における免疫チェックポイント阻害薬は，2015 年に再発非小細胞肺癌（NSCLC）に対するニボルマブの有効性が示されはじめて承認された．その後，免疫チェックポイント阻害薬の有効性を示した複数の試験結果が報告され，2021 年 1 月現在では PD-1 阻害薬のニボルマブとペムブロリズマブ，PD-L1 阻害薬のアテゾリズマブ，デュルバルマブ，抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブの計 5 剤が実臨床で使用可能となっている．ドライバー遺伝子変異陰性進行 NSCLC の 1 次治療においては，PD-L1（TPS）≧50% におけるペムブロリズマブ単剤とプラチナ併用療法の比較試験の結果から，はじめて 1 次治療での免疫チェックポイント阻害薬の使用が可能となった．その後，作用機序の異なる治療法を組み合わせて相乗的な効果をねらった複合免疫療法として，PD-1/PD-L1 阻害薬と細胞傷害性抗癌薬の併用療法，PD-1 阻害薬＋抗 CTLA-4 抗体併用療法などが検討され有効性が示されており，現在これらの併用療法を含む多くのレジメンが実臨床で使用可能となっている．

免疫チェックポイント阻害薬の登場により肺癌治療は大きな変革を認めており，長期生存例を認めるなど生存期間延長への寄与も示されている．また，従来は単剤療法が主体であったが，免疫チェックポイント阻害薬同士の併用や他の治療法と組み合わせた複合免疫療法へと向かっている．本稿では進行 NSCLC の 1 次治療における免疫チェックポイント阻害薬について述べる．

2. NSCLC の 1 次治療

進行・再発 NSCLC の 1 次治療の治療指針はドライバー遺伝子の有無によって大別され，ドライバー遺伝子陽性例においては各種キナーゼ阻害薬，ドライバー遺伝子陰性もしくは不明例においては免疫チェックポイント阻害薬を含む治療が選択肢となる（Figure 1）．肺癌診療ガイドラインにおいてはドライバー遺伝子陰性もしくは不明の進行 NSCLC の 1 次治療は PD-L1 の発現レベル，performance status（PS），年齢などを考慮した治療選択が示されている．[1]

3. 1 次治療における免疫チェックポイント阻害薬の主な臨床試験

①単剤療法

▶KEYNOTE-024 試験：PS 0〜1 の EGFR/ALK 変異陰性，PD-L1（TPS）≧50% の進行 NSCLC を対象とし，ペムブロリズマブ単剤とプラチナ併用療法を比較する第 III 相試験が行われ，主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は HR 0.50（10.3 カ月 vs 6.0 カ月，95%CI：0.37〜0.68，$P<0.001$）とペムブロリズマブ群で有意に良好であり，全生存期間（OS）や奏効率（overall response rate：ORR）もペムブロリズマブ群で良好であった．[2] 5 年の観察期間の報告では，プラチナ併用療法群におけるペムブロリズマブを含む免疫チェックポイント阻害薬へのクロスオーバー率は 66% であったが，OS の HR 0.62（26.3 カ月 vs 13.4 カ月，95%CI：0.48〜0.81）とペムブロリズマ

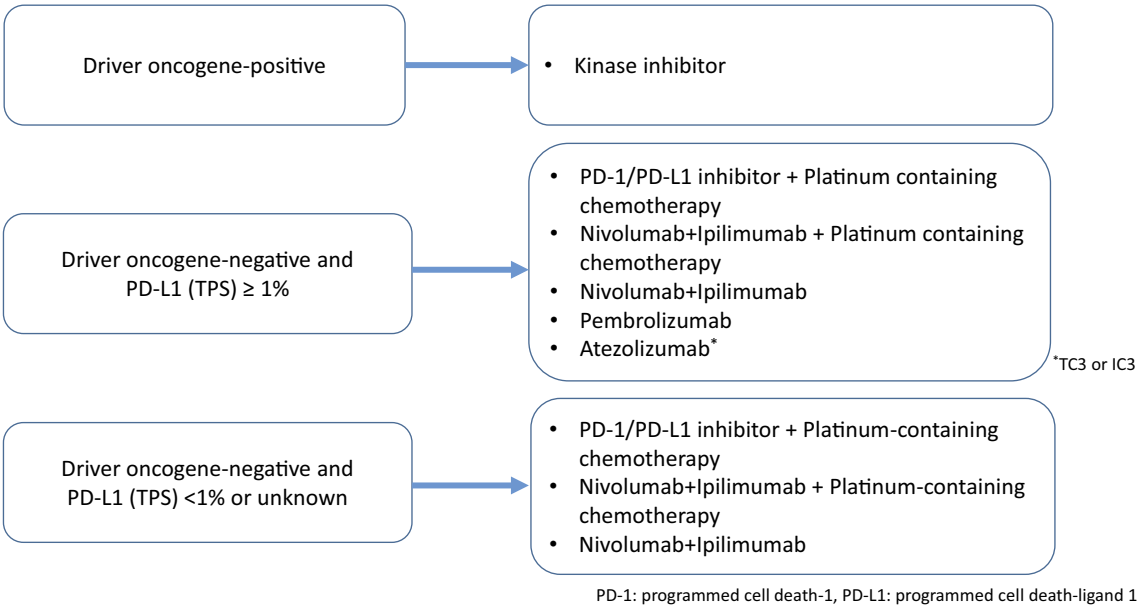

Figure 1. Treatment strategy of each subgroup of advanced NSCLC.

ブ群のOSの改善は維持されていた.[3] この試験においてGrade 3以上の有害事象はペムブロリズマブ群で有意に少なく(26.6% vs 53.3%), QOLにおいてもペムブロリズマブ群で有意に症状が悪化するまでの期間を遅らせることが報告されている.

▶KEYNOTE-042試験：PD-L1（TPS）≧1%, EGFR/ALK変異陰性の進行NSCLCを対象とし, ペムブロリズマブ単剤とプラチナ併用療法の比較第III相試験が行われ, 主要評価項目であるPD-L1（TPS）≧50%, ≧20%, ≧1%におけるOSは各々, HR 0.69(0.56～0.85), HR 0.77（0.64～0.92), HR 0.81（0.71～0.93）とペムブロリズマブ群での有意な延長が示され,[4] PD-L1（TPS）≧1%において1次治療でのペムブロリズマブ単剤の使用が可能となった. なお, 探索的評価項目であるPD-L1（TPS）1～49%のサブグループ解析におけるOSはHR 0.92（13.4カ月 vs 12.1カ月, 95%CI：0.77～1.11）であった.

▶IMpower110試験：PD-L1発現がTC1（腫瘍細胞≧1%）またはIC1（腫瘍浸潤免疫細胞≧1%）のEGFR/ALK変異陰性進行NSCLCを対象とし, アテゾリズマブ単剤とプラチナ併用療法を比較する第III相試験が行われ, TC3（腫瘍細胞≧50%）またはIC3（腫瘍細胞≧10%）においてアテゾリズマブ群の有意なOSの延長を認めた（HR 0.59：20.2カ月 vs 13.1カ月, 95%CI：0.40～0.89, P＝0.0106).[5] この結果からPD-L1陽性（TC3もしくはIC3）NSCLCの1次治療としてアテゾリズマブ単剤が適応拡大となった. なお, 本試験でのPD-L1の発現はSP142を用いた測定が行われており, 最適使用ガイドラインではアテゾリズマブのコンパニオン診断薬（SP142）を用いて測定することが記載されている.

②複合免疫療法

a. PD-1/PD-L1阻害薬＋細胞傷害性抗癌薬

▶KEYNOTE-189試験：EGFR/ALK変異陰性, PS 0～1の非扁平上皮NSCLCを対象とし, プラチナ（シスプラチン：CDDPもしくはカルボプラチン：CBDCA）＋ペメトレキセド（PEM）療法にペムブロリズマブの上乗せ効果を検証する第III相比較試験が行われ, 主要評価項目であるOSおよびPFSは, それぞれHR 0.49（未到達 vs 11.3カ月, 95%CI：0.38～0.64, P＜0.00001), HR 0.52(8.8カ月 vs 4.9カ月, 95%CI：0.43～0.64, P＜0.00001)とペムブロリズマブ併用群で有意な延長が示された. ORRもペムブロリズマブ併用群で良好であり, PD-L1の発現頻度にかかわらずペムブロリズマブの上乗せ効果が認められた.[6] この結果から, ドライバー遺伝子陰性進行非扁平上皮NSCLCの1次治療としてプラチナ＋PEM＋ペムブロリズマブ療法が標準治療の1つとなった.

▶IMpower 150試験：PS 0～1の進行非扁平上皮NSCLCを対象とし, CBDCA＋パクリタキセル(PTX)＋ベバシズマブ（BEV）＋アテゾリズマブ療法（B群）とCBDCA＋PTX＋アテゾリズマブ療法（A群), CBDCA＋PTX＋BEV療法（C群：対照群）の3群を比較する第III相試験が行われ, B群とC群の比較において主要評価項目であるEGFR/ALK変異陰性集団におけるOSおよびPFSは, それぞれHR 0.78(19.2カ月 vs 14.7カ月, 95% CI：0.64～0.96, P＝0.02), HR 0.62(8.3カ月 vs 6.8カ月, 95%CI：0.52～0.74, P＜0.001)とB群のC群に対する優越性が示された.[7] なお, C群に対するA群の優越性は示されなかった. また, この試験におけるEGFR/ALK変異陽性例の部分集団解析において, B群とC群の比較におけるPFS, OSは各々HR 0.59(0.37～0.94), HR 0.54（0.28～1.03）とB群で良好な傾向にあった.

▶IMpower 130試験：PS 0～1の進行非扁平上皮NSCLCを対象とし, CBDCA＋ナブパクリタキセル（nab-PTX)＋アテゾリズマブ療法とCBDCA+nab-PTX療法を比較する第III相試験が行われ, 主要評価項目であるEGFR/ALK変異陰性集団におけるOSおよびPFSは, それぞれHR 0.79（0.64～0.98), HR 0.64（0.54～0.77）とアテゾリズマブ併用群で有意な延長を認め,[8] CBDCA＋nab-PTX＋アテゾリズマブ療法も標準治療の1つとなった.

▶KEYNOTE-407試験：PS 0～1の進行扁平上皮NSCLCを対象とし, CBDCA＋PTXもしくはnab-PTX療法にペムブロリズマブの上乗せ効果を検証する第III相比較試験が行われ, 主要評価項目であるOSおよびPFSは, それぞれHR 0.64（15.9カ月 vs 11.3カ月, 95% CI：0.49～0.85, P＝0.0008), HR 0.56(6.4カ月 vs 4.8カ月, 95%CI：0.45～0.70, P＜0.0001)とペムブロリズマブ併用群で有意な延長を認めた.[9] この結果から, 扁平上皮癌においてもプラチナ併用療法への免疫チェックポイント阻害薬の上乗せ効果が示された.

b. PD-1阻害薬＋抗CTLA-4抗体±細胞傷害性抗癌薬

▶CheckMate 227試験：EGFR/ALK変異陰性, PS 0～1の進行NSCLCを対象とし, ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法, ニボルマブ単剤療法もしくはニボルマブ＋プラチナ併用療法, プラチナ併用療法の3群を比較する第III相試験が行われた. この試験は3つのパートで構成されており, Part 1aではPD-L1(TPS)≧1%を対象にニボルマブ＋イピリムマブ併用療法とニボルマブ単剤療法とプラチナ併用療法の比較, Part 1bではPD-L1（TPS）＜1%を対象にニボルマブ＋イピリムマブ併用療法とニボルマブ＋プラチナ併用療法とプラチナ併用療法の比較, Part 2ではPD-L1の発現率にかかわらずニボルマブ＋プラチナ併用療法とプラチナ併用療法の比較検討であった. Part 1aでのニボルマブ＋イピリムマブ併用療法とプラチナ併用療法の比較において, 主要評価項目であ

Table 1-1. Phase III Clinical Trials That Include Immunotherapy for NSCLC in the First-line (Monotherapy)

Clinical trial	Regimen	Patients (n)	Histology	PD-L1 status	ORR (%)	Median PFS (m) HR (95%CI)	Median OS (m) HR (95%CI)	1-year OS rate (%)
KEYNOTE-024	Pembrolizumab vs. Platinum doublet	305	NSCLC	≥50%	44.7 vs. 27.8	10.3 vs. 6.0 0.60 (0.41-0.89)	26.3 vs. 13.4 0.62 (0.48-0.81)	69.9 vs. 54.2
KEYNOTE-042	Pembrolizumab vs. Platinum doublet	1274	NSCLC	≥1%	27.3 vs. 26.5	5.4 vs. 6.4 1.07 (0.94-1.21)	16.7 vs. 12.1 0.81 (0.71-0.93)	39.3 vs. 28.0 (2 year OS rate)
IMpower 110	Atezolizumab vs. Platinum doublet	572 (205*)	NSCLC	TC1 or IC1 ≥1% (TC3 or IC3*)	29.2 vs. 31.8 (38.3 vs. 28.6*)	5.5 vs. 5.7 0.77 (0.63-0.94) (8.1 vs. 5.0*) 0.63 (0.45-0.88)	17.5 vs. 14.1 0.83 (0.65-1.07) (20.2 vs. 13.1*) 0.59 (0.40-0.89)	57.6 vs. 54.3 (64.9 vs. 50.6*)

*TC3 or IC3.
CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, nab-PTX: nab-paclitaxel, PTX: paclitaxel.

Table 1-2. Phase III Clinical Trials That Include Immunotherapy for NSCLC in the First-line (Combination Immunotherapy)

Clinical trial	Regimen	Patients (n)	Histology	PD-L1 status	ORR (%)	Median PFS (m) HR (95%CI)	Median OS (m) HR (95%CI)	1-year OS rate (%)
KEYNOTE-189	CDDP/CBDCA + PEM + Pembro vs. CDDP/CBDCA + PEM	616	Non-Sq	Any	47.6 vs. 18.9	8.8 vs. 4.9 0.52 (0.43-0.64)	22.0 vs. 10.7 0.56 (0.45-0.70)	69.2 vs. 49.4
IMpower 150	CBDCA + PTX + BEV + Atezo vs. CBDCA + PTX + BEV	800	Non-Sq	Any	63.5 vs. 48.0	8.3 vs. 6.8 0.59 (0.52-0.74)	19.2 vs. 14.7 0.78 (0.64-0.96)	66.9 vs. 56.1
IMpower 130	CBDCA + nab-PTX + Atezo vs. CBDCA + nab-PTX	723	Non-Sq	Any	49.2 vs. 31.9	7.0 vs. 5.5 0.64 (0.54-0.77)	18.6 vs. 13.9 0.79 (0.64-0.98)	63.1 vs. 55.5
KEYNOTE-407	CBDCA + nab-PTX/PTX + Pembro vs. CBDCA + nab-PTX/PTX	559	Sq	Any	57.9 vs. 38.4	6.4 vs. 4.8 0.56 (0.45-0.70)	15.9 vs. 11.3 0.64 (0.49-0.85)	65.2 vs. 48.3
CheckMate 227 Part 1a	NIVO + IPI vs. Platinum doublet	793	NSCLC	≥1%	35.9 vs. 30.0	5.1 vs. 5.6 0.82 (0.60-0.97)	17.1 vs. 14.9 0.79 (0.65-0.96)	63.0 vs. 56.0
Part 1b		373		<1%	27.3 vs. 23.1	5.1 vs. 4.7 0.75 (0.59-0.96)	17.2 vs. 12.2 0.62 (0.48-0.78)	60.0 vs. 51.0
CheckMate 9LA	NIVO + IPI + Platinum doublet vs. Platinum doublet	719	NSCLC	Any	38.0 vs. 25.0	6.7 vs. 5.0 0.68 (0.57-0.82)	15.6 vs. 10.9 0.66 (0.55-0.80)	63.0 vs. 47.0

CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, Pembro: pembrolizumab, PTX: paclitaxel, BEV: bevacizumab, Atezo: atezolizumab, nab-PTX: nab-paclitaxel, NIVO: nivolumab, IPI: ipilimumab.

る OS は HR 0.79（17.1 カ月 vs 14.9 カ月，95%CI：0.67～0.94，*P*=0.007）とニボルマブ＋イピリムマブ併用群で有意な延長を認めた.[10] また，PD-L1（TPS）＜1% においてもニボルマブ＋イピリムマブ併用療法の OS の有意な延長が報告されている．この結果から本邦においては PD-L1 の発現を問わず進行 NSCLC に対してニボルマブ＋イピリムマブ療法が承認となった.

▶CheckMate 9LA 試験：EGFR/ALK 変異陰性，PS 0～1 の進行 NSCLC を対象とし，ニボルマブ＋イピリムマブに 2 サイクルのプラチナ併用療法を追加した併用療法とプラチナ併用療法を比較する第 III 相試験が行われ，ニボルマブ＋イピリムマブ＋プラチナ併用療法群で主要評価項目である OS は HR 0.69（14.1 カ月 vs 10.7 カ月，95%CI：0.55～0.87，*P*=0.0006）と有意に良好であり，PFS も HR 0.68（6.7 カ月 vs 5.0 カ月，95%CI：0.57～0.82）と有意な延長が認められた.[11] 本試験においても PD-L1 の発現レベルにかかわらずニボルマブ＋イピリムマブ＋プラチナ併用療法群で良好な結果であった.

Table 2. First-line Regimens Including Immunotherapy for Driver Oncogene-negative Advanced NSCLC

	PD-L1 ≥1%	PD-L1 <1%
Non-squamous NSCLC	・CDDP/CBDCA + PEM + Pembrolizumab ・CDDP/CBDCA + PEM + Atezolizumab ・CBDCA + nab-PTX + Atezolizumab ・CBDCA + PTX + BEV + Atezolizumab ・CDDP/CBDCA + PEM + Nivolumab + Ipilimumab ・Nivolumab + Ipilimumab ・Pembrolizumab ・Atezolizumab* *TC3 or IC3	・CDDP/CBDCA + PEM + Pembrolizumab ・CDDP/CBDCA + PEM + Atezolizumab ・CBDCA + nab-PTX + Atezolizumab ・CDDP/CBDCA + PEM + Nivolumab ・CBDCA + PTX + BEV + Atezolizumab ・CDDP/CBDCA + PEM + Nivolumab + Ipilimumab ・Nivolumab + Ipilimumab
Squamous NSCLC	・CBDCA + nab-PTX + Pembrolizumab ・CBDCA + PTX + Pembrolizumab ・CBDCA + PTX + Nivolumab + Ipilimumab ・Nivolumab + Ipilimumab ・Pembrolizumab ・Atezolizumab* *TC3 or IC3	・CBDCA + nab-PTX + Pembrolizumab ・CBDCA + PTX + Pembrolizumab ・CDDP/CBDCA + GEM + Nivolumab ・CBDCA + PTX + Nivolumab + Ipilimumab ・Nivolumab + Ipilimumab

CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, PTX: paclitaxel, BEV: bevacizumab, nab-PTX: nab-paclitaxel, GEM: gemcitabine.

以上，1次治療において複数の試験で免疫チェックポイント阻害薬の単剤ならびに複合免疫療法の有用性が示されている（Table 1）．免疫チェックポイント阻害薬においては長期生存が得られるのも特徴の1つであり，これらの試験の今後のフォローアップデータも重要である．

上述の試験結果から，現在，ドライバー遺伝子変異陰性進行 NSCLC の1次治療として組織型ならびに PD-L1 発現別で多くのレジメンが使用可能となっている（Table 2）．

4. 1次治療における治療選択の実際

上述のように，ドライバー遺伝子陰性進行 NSCLC の初回治療として免疫チェックポイント阻害薬を含む複数のレジメンが選択可能となっており，大別すると，①PD-1/PD-L1 阻害薬単剤，②PD-1 阻害薬＋抗 CTLA-4 抗体併用療法（ニボルマブ＋イピリムマブ），③PD-1/PD-L1 阻害薬＋プラチナ併用療法，④PD-1 阻害薬＋抗 CTLA-4 抗体（ニボルマブ＋イピリムマブ）＋プラチナ併用療法がある．現時点ではこれらを直接比較した試験はなく，どのレジメンが最も優れているかのデータはない．また，個々の症例にどの治療選択が最も適切なのかに関しての明確な指標もないため，患者背景や臨床経過，PD-L1 の発現状況，各々のレジメンの特徴やサブグループ解析，有害事象などを考慮した治療選択が必要となる．

PD-L1 の発現別では，PD-L1（TPS）≧50% においては単剤療法を含め多くの選択肢があがる．この population を対象とした試験は KEYNOTE-024 試験のみであり，その他の試験はサブグループ解析の報告となるが，PD-L1（TPS）≧50% においては 50% 未満と比較してより有効性が高い傾向が示されている．サブグループ解析を含めた現時点の OS のデータからはどのレジメンが最も優れているかは不明であるが，免疫チェックポイント阻害薬単剤やニボルマブ＋イピリムマブ併用療法においては，PFS のカプランマイヤー曲線からも読み取れるように早期に増悪する症例がある一定の割合で存在し，KEYNOTE-024 試験においてもペムブロリズマブ単剤の PD（progression disease）率は 22% とプラチナ併用療法群よりも高くなっている．一方で，細胞傷害性抗癌薬との併用療法においてはその割合が軽減されており，併用することで初期増悪をおさえられる可能性がある．有害事象に関しては，PD-1/PD-L1 阻害薬単剤では併用療法と比較するとより低頻度であり，併用療法では Grade 3 以上の有害事象や治療中断となった有害事象の頻度が高くなることも報告されている．腫瘍の増殖が速い症例や早期に腫瘍の縮小を得たい症例においては細胞傷害性抗癌薬との併用療法を検討するが，単剤療法において PD-L1（TPS）≧50% の中でもより高発現の症例で有効性が高い可能性も示唆されており，[12] 有害事象に対する忍容性や臨床経過などもふまえた治療選択が検討される．PD-L1（TPS）1～49% においては，PD-1/PD-L1 阻害薬単剤療法やニボルマブ＋イピリムマブ併用療法における比較試験のサブグループ解析の結果からはプラチナ併用療法より有効性が高いとは言えず，一方で細胞傷害性抗癌薬との併用療法では免疫チェックポイント阻害薬の上乗せ効果が示されており，併用可能な症例においては細胞傷害性抗癌薬との併用療法を検討する．PD-L1 <1% においても細胞傷害性抗癌薬との併用療法で免疫チェックポイント阻害薬の上乗せ効果が示されており併用療法を

検討するが，ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法も選択肢となる．

高齢者に関しては，上述の試験では年齢制限がなく，サブグループ解析の結果がいくつか報告されている．併用療法に関しては，プラチナ併用療法＋ペムブロリズマブとプラチナ併用療法を比較した3つの試験（KEYNOTE-407，189，021G）を統合した報告において，75歳以上のOSはHR 1.19，PFSは0.97であり，CheckMate 7LA試験での75歳以上のサブグループ解析におけるOSはHR 1.17であった．その一方で，IMpower150試験やIMpower131試験における75歳以上のサブグループ解析では，PFSのHRは各々0.78，0.51と有効である傾向が示されている．これらは限られた人数でのサブグループ解析であり，有害事象のデータは示されておらず，併用療法に関しては有害事象を考慮した慎重な検討が必要である．一方，免疫チェックポイント阻害薬単剤療法に関しては，若年者と同等の安全性と有効性が示されている．[13]

PS 2に関しては，上述の試験の対象がPS 0～1となっておりデータが乏しい．肺癌診療ガイドライン2020年度版では，“PD-L1（TPS）≧50%のPS 2に対する1次治療としてのペムブロリズマブ単剤療法の有効性や安全性は不明であるが，重篤な毒性の頻度や有効性を考慮し，投与の是非を慎重に検討したうえで投与を行うことを提案する（推奨の強さ2，エビデンスの強さD）”となっている．ニボルマブ＋イピリムマブ療法に関しては，CheckMate 817試験におけるコホートA1（PS 2と併存疾患を有する症例）で検討されており，一定の有効性と安全性の報告はなされているが，限られた人数での結果であり，特に有害事象には十分な注意が必要と考えられる．[14]

5. 免疫チェックポイント阻害薬を含む治療における有害事象

免疫チェックポイント阻害薬の使用においては免疫関連有害事象（immune related Adverse events：irAE）に注意が必要であるが，複合免疫療法においては有害事象の増加や併用する薬剤による有害事象との鑑別などを念頭においたマネジメントが重要である．細胞傷害性抗癌薬との併用において，各々の薬剤における有害事象の頻度が明らかに増加するという報告はないが，それがirAEなのか細胞傷害性抗癌薬による有害事象なのかの鑑別が難しい場合も多く（肝機能障害，肺臓炎，腎機能障害，皮膚障害など），有害事象の発現状況や臨床経過を考慮した慎重な対応が必要となる．NSCLCにおけるニボルマブ＋イピリムマブ併用療法時のイピリムマブの投与量は，悪性黒色腫での投与量より低用量であり，悪性黒色腫の臨床試験における有害事象よりもirAEの頻度は低くなっているが，PD-1/PD-L1阻害薬単剤と比較すると，消化管障害や下垂体機能障害などの内分泌障害，皮膚障害，肝障害などのirAE頻度が高くなることが報告されている．また，CheckMate 227試験における日本人のサブグループ解析では全体と比較し有害事象の頻度が高いことが報告されており（Grade 3≦：54% vs 34%）注意が必要である．[15] 一部のirAEにおいては長期的なフォローを要する場合もあり，これらの有害事象に適切に対応するには，早期診断と診療科横断的な対応が重要である．

6. おわりに

ドライバー遺伝子陰性NSCLCの1次治療として，免疫チェックポイント阻害薬を含む治療法が検討されその有効性が示されており，実臨床においては複数の免疫チェックポイント阻害薬を含む治療選択が可能となっている．また，さらなる治療成績の向上を目指した複合免疫療法も数多く検討されている．個々の症例にどのレジメンが最も有用であるかの明確な指標はなく，患者背景や臨床経過，有害事象，各レジメンの特徴などを考慮した治療選択となる．免疫チェックポイント阻害薬を含む治療に関しては，長期的な有効性の指標も含め，併用する薬物療法の種類や至適コース数，免疫チェックポイント阻害薬の最適な投与期間，併用薬剤の投与量や投与順序，有害事象の発現予測などまだ明らかではない点も多く，これらの指標となるバイオマーカーを含めたさらなる開発研究が期待される．

本論文内容に関連する著者の利益相反：駄賀晴子［日当・講演料］中外製薬［研究費・助成金などの総額］アストラゼネカ，中外製薬，イーライリリー

REFERENCES

1. 日本肺癌学会，編集．肺癌診療ガイドライン2020年版．2020.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-1833.
3. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥50%. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl 4):S1142-S1215.
4. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally ad-

vanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819-1830.
5. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383:1328-1339.
6. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-2092.
7. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-2301.
8. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:924-937.
9. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-2051.
10. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, Zurawski B, Kim SW, Costa EC, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2020-2031.
11. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:198-211.
12. Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol.* 2019;30:1653-1659.
13. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G Jr, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer.* 2019;135:188-195.
14. Barlesi F, Audigier-Valette C, Felip E, Ciuleanu TE, Jao K, Rijavec E, et al. CheckMate 817: First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With ECOG PS 2 and Other Special Populations With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019;14(Suppl):OA04.02.
15. Nishio M, O'Byrne KJ, Lee KH, Kim SW, Park K, Sakai H, et al. First-line nivolumab + ipilimumab in advanced NSCLC: CheckMate 227 Asian and Japanese subanalyses. 肺癌. 2020:PS0-3.