

進行期非小細胞肺癌における、抗 PD1/ PDL1 抗体による耐性と β2 マイクロglobリンの相関に関する研究

和泉市立総合医療センター 呼吸器内科
上西 力

1.緒言

この研究の目的は、β2 マイクロglobリンがニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ、デュルバルマブに効果のある進行期非小細胞肺癌の獲得耐性の予測因子になりうるかどうかを調べることである。

正常の体内では、免疫監視機構が働いており、がん化した細胞を排除する。活性化した CD8 陽性、細胞障害性 T 細胞は、がん化された細胞の癌抗原を認識して、サイトカインなどを放出することで、がん細胞をアポトーシスに至らせる。がん細胞は、がん細胞表面上の PD-L1 と、細胞障害性 T 細胞表面上の PD-1 が結合し、T 細胞を不活性化することによって、免疫監視機構から逃避する。ニボルマブ・ペムブロリズマブ、抗 PD-1 抗体は、ヒト型モノクローナル抗体で、この免疫監視機構からの逃避を防ぐ薬剤である。ニボルマブ・ペムブロリズマブは、PD-1 に結合し、PD-L1 からの活性化抑制シグナルを阻害することで、T 細胞を再活性化する。再活性化された T 細胞の働きにより、がん細胞は、アポトーシスに至る。PD-L1 は、T 細胞の表面上に見られる PD-1、B7.1 の双方と結合し T 細胞の働きを阻害する。アテゾリズマブ・デュルバルマブ、抗 PD-L1 抗体はこの結合を阻害し T 細胞の抑制状態を解除することで、T 細胞による腫瘍細胞への攻撃を促進する。

ニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ・デュルバルマブは、様々ながん種で臨床試験（治験）が行われており、化学療法の初回治療および治療歴のある進行期がん患者において、高い奏効率および、無増悪生存期間、全生存期間の延長を示した。2018 年 4 月現在、様々ながん腫への適応が拡大されており、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌もその 1 つである。適応のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌では、ニボルマブは 15-20% にのみ、ペムブロリズマブは、PD-L1 が腫瘍に高発現をしている場合、40%程度、アテゾリズマブは 10-15%の効果がある²⁻⁵⁾。

ニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ・デュルバルマブも他の薬剤と同様、初めから耐性を示し効果のない場合や、一度効果があっても後に効果がなくなることが知られている。抗 PD1/PDL1 抗体の獲得耐性のメカニズムはあまりわかっておらず、最近、メラ

ノーマにおいて、キイトルーダに獲得耐性を示す原因遺伝子の1つにβ2 マイクログロブリンがあげられた⁶⁾。

今回、通常診療にて、ニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ、デュルバルマブ投与が予定された患者を対象にβ2 マイクログロブリン用検体（血清）を採取し、測定結果と耐性獲得の予測因子となりうるかどうかを評価することとした。

この研究の目的は、β2 マイクログロブリンがニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ・デュルバルマブに効果のある進行期非小細胞肺癌の獲得耐性の予測因子になりうるかどうかを調べることである。これにより、PD かどうかの判断が困難な場合、一つの目安となりうる可能性、もしくは、PD になりうるであろうことを前もって予測することができる可能性が考えられる。抗がん剤と同じく、抗 PD1/PDL1 抗体による耐性獲得は、画像評価と腫瘍マーカーなどにより決定され、抗 PD1/PDL1 抗体投与の中止判断がなされるが、臨床上、画像評価、腫瘍マーカーともに耐性獲得を評価しがたいことがある。そこで、今回、β2 マイクログロブリンが、ニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ・デュルバルマブによる耐性獲得の予測因子となりうるか検討した。

2.方法

研究対象者の選定方針

2.1. 対象者

研究実施施設に非小細胞肺癌で通院中の患者を対象とする。

2.2. 選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする

- 非小細胞肺癌であることが、組織診又は細胞診により確認された患者
- Stage IIIB/IV 期または再発の非小細胞肺癌、あるいは化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫と診断された患者
- ペムブロリズマブの場合、非小細胞肺癌の組織で、PD-L1 の発現が陽性と診断された患者
- ニボルマブ又はペムブロリズマブ又はアテゾリズマブ又はデュルバルマブ投与予定の患者
- 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（性別は問わない）
- 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

2.3. 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本研究に組み入れないこととする

- オプジーボ[®]、キイトルーダ[®]、テセントリク[®]、イミフィンジ[®]製剤の成分に対し、過敏症の既往歴を有する患者
- 他の免疫チェックポイント阻害剤を投与中の患者

[設定の根拠] 安全性への配慮のため

2.4. 対象候補者の選出

非小細胞肺癌でニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ・デュルバルマブ投与予定の患者

2.5. 目標症例数及び設定根拠

約180例

[設定の根拠]

研究実施施設全体での目標症例数を約 180 例と定め、その内訳を、ニボルマブ約 20 例、ペムブロリズマブ約 40 例、アテゾリズマブ約 40 例、デュルバルマブ約 20 例 とする。また、ペムブロリズマブ及びアテゾリズマブについては、併用投与群についても次のように症例数を定める。

併用投与群

- (1) ペムブロリズマブ+シスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセド：約 20 例
- (2) ペムブロリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセルまたは nab パクリタキセル：約 20 例
- (3) アテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセルベバシズマブ：約 20 例

2.6. 研究デザイン

前向き観察研究

2.7. 試験のアウトライン

患者の同意取得後、通常診療として、ニボルマブ (240 mg) 又は、ペムブロリズマブ (200 mg) 又は、アテゾリズマブ (1,200 mg) または、デュルバルマブ (10 mg/kg) を開始する。初回、ニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ・デュルバルマブ投与前、投与後に採血を行う。

2.8. 研究対象者の試験参加予定期間

全期間はニボルマブ・ペムブロリズマブ・アテゾリズマブ投与後、2年間とする。

2.9. 試験薬情報

・ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（商品名：オプジーボ点滴静注 [小野薬品工業株式会社]

剤形：注射剤（バイアル）

含量：20 mg/2 mL、100 mg/10 mL

貯法：遮光、2～8 °C保存

・ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（商品名：キイトルーダ点滴静注 [MSD株式会社]

剤形：注射剤（バイアル）

含量：20 mg/0.8 mL、100 mg/4 mL

貯法：遮光、2～8 °C保存

詳しくは添付文書参照

・アテゾリズマブ（遺伝子組み換え）製剤（商品名：テセントリク点滴静注 [中外製薬株式会社]

剤形：注射剤（バイアル）

含量：1200 mg/20 mL

貯法：遮光、2～8 °C保存

詳しくは添付文書参照

・デュルバルマブ（遺伝子組み換え）製剤（商品名：イミフィンジ点滴静注 [アストラゼネカ株式会社]

剤形：注射剤（バイアル）

含量：120 mg/2.4 mL、500 mg/10 mL

貯法：遮光、2～8 °C保存詳しくは添付文書参照

2.10. 試験方法

1) ニボルマブ治療

ニボルマブの投与及び副作用の管理については、通常診療として実施する。すなわち、ニボルマブ（遺伝子組み換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、用量変更の経過措置期間である2018年10月31日までは、研究実施施設ごとの経過措置方法により、旧用量（1回3 mg/kg）での投与を認めることとする。ニボルマブの投与は、原疾患の進行（Progressive disease: PD）もしくは、治療中止基準に抵触するまで継続する。

2) ペムブロリズマブ治療

ペムブロリズマブの投与及び副作用の管理については、通常診療として実施する。すなわち、

ペムブロリズマブ（遺伝子組み換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ペムブロリズマブの投与は、原疾患の進行（Progressive disease: PD）もしくは、治療中止基準に抵触するまで継続する。

3) アテゾリズマブ治療

アテゾリズマブの投与及び副作用の管理については、通常診療として実施する。すなわち、アテゾリズマブ（遺伝子組み換え）として、1回 1,200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。アテゾリズマブの投与は、原疾患の進行（Progressive disease: PD）もしくは、治療中止基準に抵触するまで継続する。

4) デュルバルマブ 治療

デュルバルマブの投与及び副作用の管理については、通常診療として実施する。すなわち、デュルバルマブ（遺伝子組み換え）として、1回 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する。デュルバルマブの投与は、原疾患の進行（Progressive disease : PD）もしくは、治療中止基準に抵触するまで継続する。

5) ペムブロリズマブ+シスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセド 治療（一次治療から）

ペムブロリズマブ+シスプラチンまたはカルボプラチン+ペメトレキセドの投与及び副作用の管理については、通常診療として実施する。すなわち、ペムブロリズマブ（遺伝子組み換え） 1回 200 mg、ペメトレキセド 1回 500 mg/m²、シスプラチン 1回 75 mg/m² またはカルボプラチン 1回 AUC=5 の順に 3 週間 毎（各コースの 1 日目）で点滴静注する。4 コース投与後、ペムブロリズマブ 1回 200 mg、ペメトレキセド 500 mg/m² の投与は、原疾患の進行（Progressive disease : PD）もしくは、治療中止基準に抵触するまで継続する。ペムブロリズマブの投与は、最大 35 サイクル継続する。

6) ペムブロリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセルまたは nab-パクリタキセル 治療（一次治療から）

ペムブロリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセルまたは nab-パクリタキセル の投与及び副作用の管理については、通常診療として実施する。すなわち、ペムブロリズマブ（遺伝子組み換え） 1回 200 mg、パクリタキセル 1回 200 mg/m² または、nab-パクリタキセル 1回 100 mg/m²、カルボプラチン 1回 AUC=6 (mg/ml/min) の順に 3 週間毎ペムブロリズマブ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの 1 日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの 1、8、15 日目に投与で点滴静注する。4 コース投与後、ペムブロリズマブ 1回

200 mgの投与は、原疾患の進行（Progressive disease: PD）もしくは、治療中止基準に抵触するまで最大 35 サイクル継続する。

7) アテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ 治療（一次治療から）アテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+アバスチンの投与及び副作用の管理については、通常診療として実施する。すなわち、アテゾリズマブ（遺伝子組み換え）1回 1,200 mg、カルボプラチン 1回 AUC = 6 (mg/ml/min)、パクリタキセル 1回 175 mg/m²、ベバシズマブ 1回 15 mg/kg を 3 週間毎各コースの 1 日目で点滴静注する。4 6 コース投与後（サイクル数は、研究実施責任者の判断とする）、アテゾリズマブ 1回 1,200 mg、ベバシズマブ 1回 15 mg/kg（両者またはどちらか片方）の投与は、原疾患の進行（Progressive disease: PD）もしくは、治療中止基準に抵触するまで継続する。

2.11. 血清の採取

初回ニボルマブまたは、ペムブロリズマブまたは、アテゾリズマブまたは、デュルバルマブの投与前（投与 1 日前から投与直前の間）、投与後 4 週間毎（通常診療の来院時（月に 1 回予定））に、血液 3 mL をベノジェクト II（真空採血管）に採取する。転倒混和した容器を常温で 5~10 分間静置し、3,500 rpm 5 分間の遠心分離を行う。1.5 mL の上清（血清）を 400 μ L ずつ 3 本のエッペンドルフチューブ（1.5 mL 程度のもの）に分注し、冷凍保存（-20~-80°C）する。

2.12. β 2 マイクロglobulin測定

株式会社エスアールエルに委託する。

3.結果

2020 年 5 月現在、ニボルマブ 18 例、ペムブロリズマブ 21 例、アテゾリズマブ 20 例、デュルバルマブ 8 例、ペムブロリズマブと化学療法の併用 20 例、アテゾリズマブと化学療法の併用 5 例の症例登録を行った。今後も、症例登録を引き続き行い、 β 2 マイクロglobulin の値と、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく画像判定を比較する。

4.考察

今まで測定終了した症例からの結果を提示し考察を行う。

（1）ほとんどの症例が β 2 マイクロglobulin 基準値（1.0-1.9 mg/L）よりも高値を示した。投与前の検体に限って言えば、ニボルマブ 13/13 例、ペムブロリズマブ 12/13 例、アテゾリズマブ 10/11 例、デュルバルマブ 4/6 例、ペムブロリズマブと化学療法の併用 10/17 例、ア

テゾリズマブと化学療法の併用 5/5 例であった。

(2) 検体を採取し終えた症例は、まだほとんどない。

ニボルマブ投与群のうち、検体を採取し終えた症例から、代表的な 2 例を示す (Figure 1)。

Case 1 はニボルマブ投与後、奏効を示さず、PD であった症例である。PD と判断されたのは、矢印のところであったが、その後、 $\beta 2$ マイクログロブリンの値は上昇を示した。Case

2 はニボルマブ投与後、矢印のところ PR と診断され、その後、SD であった症例である。

1 年の間、 $\beta 2$ マイクログロブリンの値は横ばいであった。

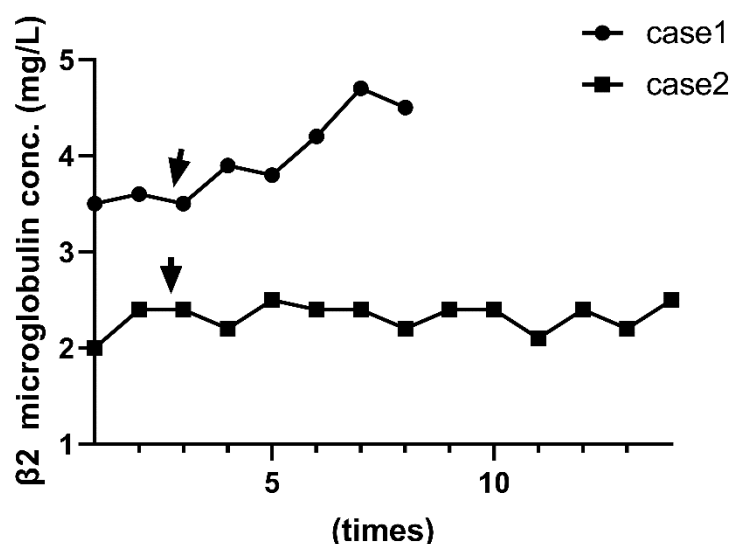


Figure 1 ニボルマブ投与と血清 $\beta 2$ マイクログロブリンの推移

Zaretsky らの論文から、免疫チェックポイント阻害剤に耐性である一因として、 $\beta 2$ マイクログロブリンの遺伝子変異が指摘され、 $\beta 2$ マイクログロブリンの機能が損なわれていることを示唆している⁶⁾。一例には過ぎないが、耐性であるにもかかわらず、 $\beta 2$ マイクログロブリン自体の血清の濃度は上昇を示した (case1)。今後、より多くの症例を集め、 $\beta 2$ マイクログロブリンの機能と濃度の関係を明らかにしていく必要があると考えられる。

5.文献

- 1) Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2015;33(17):1974-82.
- 2) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373:123-35.

- 3) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-39.
- 4) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz 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.
- 5) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, 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.* 2017;389:255-265.
- 6) Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375:819-29.