

免疫チェックポイント阻害剤

⑬【頭頸部癌】

榎田智弘

Tomohiro ENOKIDA

国立がん研究センター東病院頭頸部内科

はじめに

頭頸部癌は、手術療法、化学療法、分子標的薬および放射線療法といったさまざまな治療法によって加療されるが、予後の向上については依然として余地がある。本領域でも免疫チェックポイント阻害剤の有効性が示され、一部の転移/再発症例においては実地臨床で用いられている。

口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭原発の転移/再発症例における免疫チェックポイント阻害剤

プラチナ製剤に抵抗性を有する集団において、第Ⅲ相試験で最初に生存期間の延長を示した薬剤が抗PD-1抗体のニボルマブである。プラチナ製剤を含む化学放射線治療後6カ月以内の病勢増悪、または再発・転移病変に対するプラチナ製剤を含む薬物療法後6カ月以内の病勢増悪を認めた症例を対象として、ニボルマブと治験担当者選択治療(セツキシマブ、ドセタキセル、またはメトトレキサート)が比較された(CheckMate-141)。PD-L1の発現状況を問わず症例登録が行われ、主要評価項目である全生存期間がニボルマブ群で有意に良好(中央値:7.7カ月 vs. 5.1カ月, HR 0.68, 95%CI:0.54-0.86)で、QOLの維持や症状改善効果も良好であることが示された^{1,2)}。これらは、日本人を含むアジア人サブグループでも示され(表1)³⁾、わが国でも2017年3月に再発または遠隔転移を有する頭頸部癌に対する承認を取得した。その他、ニボルマブと同様に抗PD-1抗体であるペムブロリズマブは、プラチナ製剤を含む化学療法の実施中または実施後に病勢が

進行した再発または遠隔転移を有する頭頸部癌症例を対象に、単剤での有効性や安全性を評価する目的で非無作為化、非盲検試験が行われた(KEYNOTE-012)。Initial cohortでは腫瘍細胞もしくは間質細胞や免疫細胞の1%以上の割合でPD-L1発現が認められた症例に限定されたが、その後のexpansion cohortではPD-L1発現状況に関わらず症例が登録された。両コホートともに奏効割合18%で、良好な認容性も認められ^{4,5)}、これらの所見は日本人を含むアジア人サブグループでも確認された⁶⁾。また、ペムブロリズマブはCheckMate-141試験とほぼ同様のデザインでも評価され(KEYNOTE-040)、事前に規定した有意水準を上回る生存期間が観察されたことから、治験担当者選択治療(セツキシマブ、ドセタキセル、またはメトトレキサート)群への優越性が示されている(HR 0.80, 95%CI:0.65-0.98, p=0.0161)⁷⁾。現時点で、わが国での頭頸部癌におけるペムブロリズマブの承認には至っていないが、米国では食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)による承認を受けている。

上咽頭原発の転移/再発症例における免疫チェックポイント阻害剤

化学療法歴を有する症例に対する免疫療法として、既述のニボルマブの第Ⅱ相試験やペムブロリズマブの第Ⅰb相試験(KEYNOTE-028)が実施されている。前者では、奏効割合20.5%、無増悪生存期間中央値2.76カ月、生存期間中央値17.08カ月、後者では、奏効割合26.3%、無増悪生存期間中央値3.7カ月、生存期間中