

<特集「肺癌治療の最前線」>

肺癌の免疫療法

森本 吉恵*, 高山 浩一

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学
京都府立医科大学附属病院化学療法部

Immunotherapy for Advanced Lung Cancer

Yoshie Morimoto and Koichi Takayama

*Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science**Department of Clinical Oncology, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

免疫チェックポイント阻害剤は進行期肺癌の標準治療を大きく変えた。

ドライバー遺伝子変異／転座陰性のIV期非小細胞肺癌でPS0-1の症例に対して、PD-1/PD-L1阻害剤の単剤投与は、一次治療では腫瘍のPD-L1発現例に、二次治療ではPD-L1の発現率によらず投与される。また、PD-L1の発現の多寡を問わず、PD-1阻害薬と抗CTLA-4抗体を併用する複合免疫療法、プラチナ併用療法にPD-1/PD-L1阻害剤やPD-1阻害薬と抗CTLA-4抗体を追加する複合免疫療法が初回治療レジメンの選択肢である。他にも、局所進行切除不能非小細胞肺癌の放射線化学療法後の地固め療法のPD-L1阻害薬も認可されている。さらに、進展期小細胞肺癌についても、プラチナ併用療法とPD-L1阻害剤の複合免疫療法が行われる。

免疫チェックポイント阻害剤は維持療法が行われ、長期生存が確認される症例もある。このような効果の得られる患者を見つけるバイオマーカーの確立、ならびに免疫治療による副作用マネジメントが重要である。

キーワード：進行期肺癌，免疫チェックポイント阻害剤，PD-L1，複合免疫療法。

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) have dramatically changed the strategy for advanced lung cancer treatment.

For patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without oncogenic driver mutations, the monotherapy of PD-1/PD-L1 blockade improved overall survival (OS) compared with chemotherapies. The longer OS was observed in patients with untreated advanced NSCLC who received chemoimmunotherapies of PD-1/PD-L1 blockade and platinum-based chemotherapies than in patients who received chemotherapies regardless of PD-L1 expression. The combination immunotherapy with PD-1 blockade and CTLA-4 blockade with or without platinum-based

令和3年8月25日受付 令和3年8月30日受理

*連絡先 森本吉恵 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

yoshie-m@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.10.643

chemotherapies as first-line treatment has been shown to improve OS in patients with advanced NSCLC versus chemotherapies. In addition, the consolidation therapy by PD-L1 blockade after definitive chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable NSCLC produced an improvement in OS. Furthermore, the addition of PD-L1 blockade to platinum-based chemotherapy improved OS in patients with extensive stage-small cell lung cancer.

It is important to establish biomarkers to predict clinical durable response to ICI and to manage immune related adverse events.

Key Words: Advanced lung cancer, Immune checkpoint inhibitor, Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1), Chemoimmunotherapy.

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, 以下 ICI) は、さまざまな癌種で癌治療戦略を大きく変えている。肺癌では、2021年8月時点で、PD-1 阻害薬のニボルマブ、ペムプロリズマブ、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が保険承認され、単剤や他剤との組み合わせで用いられている。

肺癌の薬物療法の歴史はまだ浅く、1983年にシスプラチンが登場し有意な生存期間の延長を認めて¹⁾ 約20年が経過し、第3世代の新規抗がん剤なども上市された²⁾³⁾。しかし、GoldieとColdmanの仮説⁴⁾で知られるように、遺伝子変異の付加により耐性クローンが選択的に増殖し、効果が出て数ヶ月すると薬剤耐性が出現するため、長期生存には至らなかった。分子標的治療薬によりその期間は驚くほど延長⁵⁾⁶⁾したが、薬剤耐性が問題である。

我々の免疫系は、がん細胞が異常なゲノムによって産生するタンパクの断片を、自己ではないと認識してT細胞を中心に攻撃する。しかし、次第に、がん免疫編集が起こって、免疫原性の低いクローンが残り、腫瘍微小環境も免疫応答を起さなくなり、腫瘍は増大する⁷⁾。ICIにより免疫応答が蘇ると、多様な遺伝子変異を有する癌に対して、薬剤耐性という問題を克服しうるかもしれない。予後不良の進行期肺癌においても長期生存が期待される。

本稿では、ドライバー遺伝子変異／転座陰性の進行期肺癌の免疫治療について、本学での研

究結果も交えて概説する。

免疫チェックポイント阻害剤単剤治療

1. IV期非小細胞肺癌 (PD-L1 TPS 50%以上) の初回治療

Performance Status (PS) 0-1の未治療例について、ペムプロリズマブ単剤とプラチナ製剤併用療法を比較する非盲検ランダム化第III相試験 (KEYNOTE-024 試験)⁸⁾が行われた。主要評価項目の無増悪生存期間 (PFS) はHR 0.50 (10.3ヶ月 vs 6.0ヶ月, 95% CI: 0.37-0.68, $p < 0.001$) であり、ペムプロリズマブ単剤はPFSを有意に延長した。Grade3以上の有害事象は少なかった (26.6% vs 53.3%)。Cross-overを許容した5年のフォローアップ解析では、5年生存率は高く (31.9% vs 16.3%)、Grade3以上の有害事象は増えなかった (31.2% vs 53.3%)⁹⁾。

また、PS0-1の未治療例において、アテゾリズマブとプラチナ併用化学療法を比較する非盲検ランダム化第III相試験 (IMpower110 試験)¹⁰⁾が行われた。主要評価項目の全生存期間 (OS) はHR 0.59 (20.2ヶ月 vs 13.1ヶ月, $p = 0.01$) とアテゾリズマブ単剤療法は有意にOSを延長し、Grade3・4の有害事象は低頻度であった (30.1% vs 52.2%)。

後方視的検討において、PD-L1の発現率が高い症例ほどICI単剤治療¹¹⁾が候補となりやすい可能性がある。しかし、PFSのKaplan-Meier曲線が早期に低下すること (図)⁹⁾、進行 (progressive disease; PD) の割合が化学療法群より高い (表)⁹⁾ことから、腫瘍の増殖速度が速いなど、早期に治療効果を得る必要がある症例においては、後

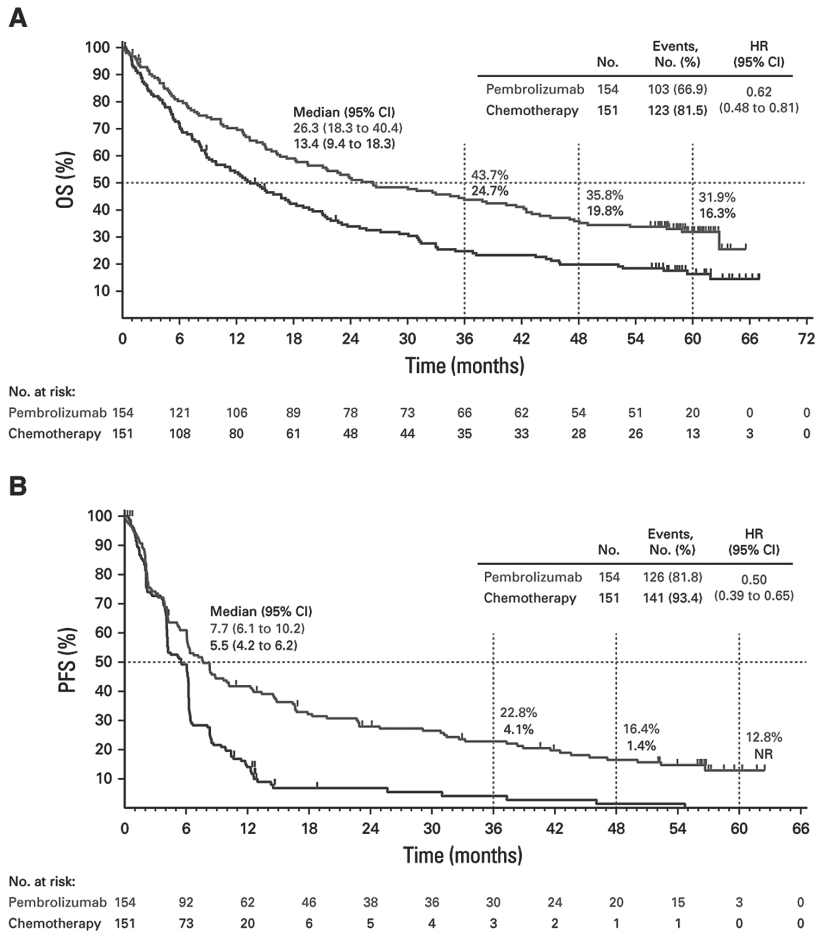


図 IV 期非小細胞肺癌 (PD-L1 TPS 50%以上) の症例に対する初回ペムプロリズマブ単剤療法の5年フォローアップ解析のOSとPFSのKaplan-Meier曲線。治療開始後数ヶ月まではKaplan-Meier曲線は化学療法と同様に急峻に低下する(early PD)。半年を過ぎた頃からKaplan-Meier曲線は緩やかな低下となり、その後さらに緩やかな低下となる(tail plateau)。文献9)より引用

述する複合免疫療法が検討される。

2. IV期非小細胞肺癌 (PD-L1 TPS 1-49%) の初回治療

PSO-1の未治療例について、ペムプロリズマブ単剤と任意のプラチナ製剤併用療法を比較する非盲検ランダム化第III相試験 (KEYNOTE-042試験)¹²⁾ が行われた。主要評価項目のOSは、PD-L1 TPS 20%以上の群でHR 0.77 (p=0.0020)、PD-L1 TPS 1%以上の群でHR 0.81 (p=0.0018)であり、ペムプロリズマブ単剤はOSを有意に

延長し、Grade3以上の有害事象は少なかった(18% vs 41%)。

3. IV期非小細胞肺癌の二次治療

肺癌で最初に保険承認されたICIは2次治療でのニボルマブであった。PSO-1のプラチナ併用療法後の進行期または再発の扁平上皮癌の症例 (CheckMate 017試験)¹³⁾ と非扁平上皮癌の症例 (CheckMate 057試験)¹⁴⁾ に対してニボルマブをドセタキセルと比較するランダム化非盲検第III相試験が行われた。PD-L1発現率を問わ

表 IV期非小細胞肺癌 (PD-L1 TPS 50%以上) の症例に対する初回ペムブロリズマブ単剤療法の5年フォローアップ解析のITT集団の奏効率、奏効期間 (DOR) は長い (29.1ヶ月 vs 6.3ヶ月) 一方、進行 (PD) の割合は多い (22.7% vs 16.6%)。文献9) より引用

Response	Pembrolizumab, n = 154	Chemotherapy, n = 151
Objective response, No. (%)	71 (46.1)	47 (31.1)
95% CI	38.1 to 54.3	23.8 to 39.2
Best objective response, No. (%)		
CR	7 (4.5)	0
PR	64 (41.6)	47 (31.1)
SD	37 (24.0)	60 (39.7)
PD	35 (22.7)	25 (16.6)
Not evaluable	0	1 (0.7)
No assessment	11 (7.1)	18 (11.9)
Time to response, median (range), months	2.1 (1.4-14.6)	2.1 (1.1-12.2)
DOR, median (range), months	29.1 (2.2-60.8+)	6.3 (3.1-52.4)

NOTE. + indicates response duration is censored.

Abbreviations: CR, complete response; DOR, duration of response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

^aPer RECIST v1.1 by investigator review. Data cutoff: June 1, 2020.

ず、主要評価項目のOSは各HR 0.59 (9.2ヶ月 vs 6.0ヶ月, 95% CI: 0.44-0.79, $p < 0.001$), HR 0.73 (12.2ヶ月 vs 9.4ヶ月, 95% CI: 0.59-0.89, $p = 0.002$) とニボルマブ群で有意に延長し, Grade3・4の毒性は少なかった (各7% vs 55%, 10%, vs 54%)。なお, 2試験統合のフォローアップの解析¹⁵⁾にて, 5年生存率はニボルマブ群13.4%, ドセタキセル群2.6%であった。

PSO-1の既治療のPD-L1の発現率が1%以上の症例で, ペムブロリズマブ2 mg/kgと10 mg/kgとドセタキセルの3群を比較するランダム化非盲検第II/III相試験が行われた (KEYNOTE-010試験)¹⁶⁾。主要評価項目のOSはペムブロリズマブ2 mg/kgと10 mg/kgで順にドセタキセル群と比較し, HR 0.71 (10.4ヶ月 vs 8.5ヶ月, 95% CI: 0.58-0.88, $p = 0.0008$), HR 0.61 (12.7ヶ月 vs 8.5ヶ月, 95% CI: 0.49-0.75, $p < 0.0001$) と有意に延長し, Grade3以上の有害事象は少なかった (順に13%, 16%, 35%)。PD-L1陽性例に対し, 日本ではペムブロリズマブ200 mg/body

(3週毎)と400 mg/body (6週毎)が認可されている。

また, PSO-1の既治療例でPD-L1の発現率を問わず, アテゾリズマブをドセタキセルと比較するランダム化非盲検第III相試験が行われた (OAK試験)¹⁷⁾。主要評価項目のOSはアテゾリズマブ群がHR 0.73 (13.8ヶ月 vs 9.6ヶ月, 95% CI: 0.62-0.87, $p = 0.0003$) と有意に延長し, Grade3・4の有害事象は低かった (15% vs 43%)。

なお, 現在, 細胞障害性抗がん剤の標準治療の一つのドセタキセルとラムシルマブの併用療法とPD-1/PD-L1阻害剤を直接比較した試験はない。PS2の症例について, 大規模臨床試験のデータは乏しいが, 単アームの第II相試験の検討において, 一次ないし二次治療にペムブロリズマブを投与し, 28%で治療延期・中止となるも, Grade5の有害事象は認めなかった¹⁸⁾ という報告もある。また, 第II相試験で既治療の進行期扁平上皮癌でPS2の症例に対してニボルマブの毒性を検討した試験 (CheckMate

171 試験)¹⁹⁾では、全体集団と比較し、Grade3・4の治療関連有害事象は各6.8%、13.9%と増えないが、Response Rateは2.6%、11.0%と低い報告もある。PS2の症例へのICI単剤治療は、個々の症例においてPS低下の原因を含めて²⁰⁾リスクベネフィットを検討する必要がある。なお、PS3-4の症例に対しては有効性のデータはない。また、進行期非小細胞肺癌のICI治療後に病勢進行した症例で、本学にて6施設共同で後ろ向きに検討したところ、2回目のICIの奏効率はわずか2.9%²¹⁾であり、本学ではICI再投与はあまり行っていない。

ICIの適応を決める上で、腫瘍細胞のPD-L1免疫染色の染色率がバイオマーカーとして用いられている。しかし、PD-L1の発現は不均一²²⁾で奏効率と一致しないこともあるため、他のバイオマーカーの探索がなされている。その一つとして腸内細菌²³⁾が知られている。本学単施設で後方視的検討において、進行期非小細胞肺癌でPD-1阻害剤単剤治療を行なった症例で、腸内細菌叢を反映する指標として便通異常のある群とない群と比較すると、便通異常があると病勢コントロール率(DCR)は有意に低く(20% vs 77.8%, $p=0.0016$)、治療成功期間(TTF)は短かった(OR 3.09, 95% CI: 1.41-6.78, $p=0.003$)²⁴⁾ことは興味深い。

複合免疫療法

1. IV期非小細胞肺癌のニボルマブとイピリムマブの初回併用療法(PS0-1)

PD-L1の発現が1%以上の症例に対して、ニボルマブとイピリムマブの併用療法、ニボルマブ単剤、化学療法の3群を比較するランダム化非盲検第III相試験(CheckMate227試験Part1a)と、PD-L1の発現が1%未満の症例に対して、ニボルマブとイピリムマブの併用療法、化学療法とニボルマブの併用療法、化学療法の3群を比較する第III相試験(CheckMate227試験Part1b)が行われた²⁵⁾。主要評価項目のOSは、Part1aのニボルマブとイピリムマブの併用療法では化学療法群と比較し、HR 0.79 (17.1ヶ月 vs 14.9ヶ月, 97.72% CI: 0.65-0.96, $p=0.007$)、Part1bの

ニボルマブとイピリムマブの併用療法では化学療法群と比較し、HR 0.62 (17.2ヶ月 vs 12.2ヶ月, 95% CI: 0.48-0.78)といずれも有意に延長した。Grade3・4の毒性は、併用療法群32.8%、化学療法群36.0%であった。

2. IV期非小細胞肺癌のプラチナ製剤とPD-1/PD-L1阻害薬の初回併用療法(PS0-1)

1) 非扁平上皮癌

プラチナ製剤とペメトレキセドの併用療法にペムプロリズマブを追加する群とプラセボ群を比較するランダム化二重盲検第III相試験が行われた(KEYNOTE-189試験)²⁶⁾。主要評価項目のOSはHR 0.49 (未到達 vs 11.3ヶ月, 95% CI: 0.38-0.64, $p<0.001$)、PFSはHR 0.52 (8.8ヶ月 vs 4.9ヶ月, 95% CI: 0.43-0.64, $p<0.001$)と、いずれもペムプロリズマブ追加群で有意に延長した。Grade3以上の有害事象はほぼ同等であった(67.2% vs 65.8%)。サブグループ解析ではPD-L1の発現率に関わらずOSもPFSも有意に延長していた。

また、化学療法にベバシズマブやアテゾリズマブを追加する効果を検討するランダム化非盲検第III相試験が行われた(IMpower 150試験)²⁷⁾。カルボプラチンとパクリタキセルとベバシズマブにアテゾリズマブを追加する群としない群を比較すると、主要評価項目のPFSはHR 0.62 (8.3ヶ月 vs 6.8ヶ月, 95% CI: 0.52-0.74, $p<0.001$)とアテゾリズマブの追加でPFSは有意に延長した。PD-L1高発現の群も50%未満の群も、PFSは有意な延長を認めた。Grade3以上の有害事象はアテゾリズマブ追加群で高い傾向(58.5% vs 50.0%)にあった。

他に、カルボプラチンとナブパクリタキセルにアテゾリズマブを追加する効果を検討するランダム化非盲検第III相試験が行われた(IMpower 130試験)²⁸⁾。主要評価項目のOSはHR 0.79 (18.6ヶ月 vs 13.9ヶ月, 95% CI: 0.64-0.98, $p=0.033$)と有意に延長した。Grade3・4の有害事象は高い傾向(81% vs 71%)であった。

2) 扁平上皮癌

カルボプラチンとパクリタキセルまたはナブパクリタキセルにペムプロリズマブを追加する

群とプラセボ群を比較するランダム化二重盲検第III相試験が行われた (KEYNOTE-407 試験)²⁹⁾。主要評価項目のOSはHR 0.64 (15.9ヶ月 vs 11.3ヶ月, 95% CI: 0.49-0.85, $p < 0.001$) でPD-L1の発現レベルによらず有意に延長した。もう一つの主要評価項目であるPFSはHR 0.56 (6.4ヶ月 vs 4.8ヶ月, 95% CI: 0.45-0.70, $p < 0.001$) と延長した。Grade3以上の有害事象はほぼ同等 (69.8% vs 68.2%) であった。

複合免疫療法はPD-L1の発現率に関わらず奏効しており、化学療法は抗腫瘍免疫応答を誘導³⁰⁾し、免疫療法の効果を高める可能性がある。PD-L1以外にも非小細胞肺癌の複合免疫療法の効果を予測するバイオマーカーの探索が望まれる。本学で6施設共同の後ろ向き研究で検討したところ、免疫関連有害事象 (irAE) を発症した症例ではPFSが長かった (HR 0.53, 327 days vs 192.5 days, 95% CI: 0.30-0.93, $p = 0.026$)³¹⁾。また、ICIの単剤療法において、抗核抗体 (ANA) が40倍以上の症例は40倍未満と比較しPFSが短いという報告³²⁾もあるが、本学での6施設共同の後ろ向き研究の検討では、複合免疫療法においてANA160倍以上の症例では160倍未満と比較しOSが短かった (HR 3.11, 209 days vs 未到達, 95% CI: 1.14-8.49, $p = 0.027$)³³⁾。また、ICI単剤を受ける患者で悪液質があるとPFSが短い³⁴⁾が、本学にて12施設共同の後方視的研究³⁵⁾を行ったところ、進行期非小細胞肺癌の25.5%で悪液質を有し、PD-L1発現が50%以上の割合が高かった (48%)。悪液質があれば複合免疫療法のPFSは短い ($p = 0.04$)。PD-L1が高発現の悪液質の症例では、悪液質のない患者と比較し、複合免疫療法のPFSやOSは劣らなかった点は注目に値する。

3. IV期非小細胞肺癌のプラチナ製剤とPD-1阻害薬と抗CTLA-4抗体の初回併用療法 (PSO-1)

プラチナ併用化学療法 (2サイクル) にニボルマブとイピリムマブの両剤を併用する群と、プラチナ併用療法 (4サイクル) を行う群を比較するランダム化非盲検第III相試験が行われた (CheckMate9LA 試験)³⁶⁾。プラチナ併用療

法は、扁平上皮癌ではカルボプラチンとパクリタキセル、非扁平上皮癌ではカルボプラチンないしシスプラチンとペメトレキセドと定められた。主要評価項目のOSは、長期の追跡調査においてもHR 0.66 (15.6ヶ月 vs 10.9ヶ月, 95% CI: 0.55-0.80) と有意に延長し、サブグループ解析ではPD-L1の発現率によらずいずれも有意な延長であった。Grade3・4の有害事象はニボルマブとイピリムマブを併用した群で高い傾向 (47% vs 38%) にあった。年齢別のサブグループ解析では、75歳以上の群でOSがHR 1.21 (8.5ヶ月 vs 11.5ヶ月, 95% CI: 0.69-2.12) と延長を認めなかった点は注意が必要である。

さて、上記の試験で複合免疫療法の導入の化学療法は2サイクルであったが、複合免疫療法の化学療法は何サイクルが必要なのかについては未だ分かっていない。本学にて12施設共同後ろ向き研究で検討したところ、進行期非小細胞肺癌に対する複合免疫療法において、併用する導入化学療法が有害事象のため4サイクル未満で維持療法へ移行した群は、導入化学療法を4サイクル以上投与した群に比べて、PFSは有意に短い (HR 2.15, 1.40-3.84, $p = 0.001$) もの、導入療法2コースで奏効が得られていれば、4サイクル以上投与した時と劣らないPFS ($p = 0.53$) であった³⁷⁾。

放射線化学療法後の地固め療法

局所進行切除不能非小細胞肺癌に対して放射線化学療法後42日以内に開始する地固め療法として、デュルバルマブ群とプラセボ群を比較するランダム化二重盲検第III相試験が行われた (PACIFIC 試験)³⁸⁾。主要評価項目のPFSはHR 0.52 (16.8ヶ月 vs 5.6ヶ月, 95% CI: 0.42-0.65, $p < 0.001$) と有意に延長した。Grade3・4の有害事象はやや多く (29.9% vs 26.1%)、Grade3・4で最も多い有害事象は肺炎 (4.4% vs 3.8%) であった。本試験の4年のフォローアップ解析³⁹⁾でも、OSはHR 0.71 (47.5ヶ月 vs 29.1ヶ月, 95% CI: 0.57-0.88) と有意に延長した。

進展期小細胞肺癌の初回治療

これまでシスプラチンとイリノテカンの併用療法⁴⁰⁾などの標準治療は約20年変わらなかったが、2019年より下記の臨床研究の結果に基づき、プラチナ製剤併用療法とPD-L1阻害薬の複合免疫療法が標準治療に加わった。

カルボプラチンとエトポシドにアテゾリズマブを追加する群とプラセボ群を比較するランダム化二重盲検第III相試験が行われた (IMpower133試験)⁴¹⁾。主要評価項目のOSはHR0.70 (12.3ヶ月 vs 10.3ヶ月, 95% CI: 0.54-0.91, p=0.007) とアテゾリズマブ群で有意に延長した。Grade3以上の有害事象はほぼ同等であった (58.1% vs 57.6%)。

また、プラチナ製剤 (カルボプラチンまたはシスプラチン) とエトポシドの併用療法 (4サイクル) にデュルバルマブを追加する群としな

い群 (併用療法は6サイクルまで、予防的全脳照射も可) を比較するランダム化非盲検第III相試験が行われた (CASPIAN試験)⁴²⁾。主要評価項目のOSは、HR0.73 (13.0ヶ月 vs 10.3ヶ月, 95% CI: 0.59-0.91, p=0.0047) で有意に延長した。また、Grade3・4の有害事象はほぼ同等であった (62% vs 62%)。

おわりに

ICIは、進行期肺癌の中でも適応を拡大し、長期生存をもたらすこともある。

腫瘍のPD-L1の発現率以外にも、長期生存や有害事象を予測するバイオマーカーの探索、長期生存率の改善、治療の副作用や後遺症のマネージメントが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 311: 899-909, 1995.
- 2) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*, 18: 317-323, 2007.
- 3) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26: 3543-3551, 2008.
- 4) Goldie JH, Coldman AJ. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *Cancer Res*, 44: 3643-3653, 1984.
- 5) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378: 113-125, 2018.
- 6) Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters S. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*, 31: 1056-1064, 2020.
- 7) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331: 1565-1570, 2011.
- 8) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA,

- Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 375: 1823-1833, 2016.
- 9) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, Jensen E, Zhao B, Pietanza MC, Brahmer JR. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol*, 39: 2339-2349, 2021.
- 10) Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, Özgüroğlu M, Zou W, Sandler A, Enquist I, Komatsubara K, Deng Y, Kuriki H, Wen X, McClelland M, Mocchi S, Jassem J, Spigel DR. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*, 383: 1328-1339, 2020.
- 11) Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S, Nishino M, Sholl LM, Adeni A, Subegdjo S, Khosrowjerdi S, Peterson RM, Digumarthy S, Liu C, Sauter J, Rizvi H, Arbour KC, Carter BW, Heymach JV, Altan M, Hellmann MD, Awad MM. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol*, 30: 1653-1659, 2019.
- 12) Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 393: 1819-1830, 2019.
- 13) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 373: 123-135, 2015.
- 14) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 373: 1627-1639, 2015.
- 15) Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, Pluzanski A, Arrieta O, Frontera OA, Chiari R, Butts C, Wójcik-Tomaszewska J, Coudert B, Garassino MC, Ready N, Felip E, García MA, Waterhouse D, Domine M, Barlesi F, Antonia S, Wohlleber M, Gerber DE, Czyzewicz G, Spigel DR, Crino L, Eberhardt WEE, Li A, Marimuthu S, Brahmer J. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 39: 723-733, 2021.
- 16) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 387: 1540-1550, 2016.
- 17) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinnavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. 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: 255-265, 2017.
- 18) Middleton G, Brock K, Savage J, Mant R, Summers Y, Connibear J, Shah R, Ottensmeier C, Shaw P, Lee SM, Popat S, Barrie C, Barone G, Billingham L. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 8: 895-904, 2020.
- 19) Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, Califano R, Carcereny E, Griffiths R, Paz-Ares L, Duchnowska R, Garcia MA, Isla D, Jassem J, Appel W, Milanowski J, Van Meer-

- beeck JP, Wolf J, Li A, Acevedo A, Popat S. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *Eur J Cancer*, 127: 160-172, 2020.
- 20) Facchinetti F, Mazzaschi G, Barbieri F, Passiglia F, Mazzoni F, Berardi R, Proto C, Cecere FL, Pilotto S, Scotti V, Rossi S, Del Conte A, Vita E, Bennati C, Ardizzoni A, Cerea G, Migliorino MR, Sala E, Camerini A, Bearz A, De Carlo E, Zanelli F, Guaitoli G, Garassino MC, Ciccone LP, Sartori G, Toschi L, Dall'Olio FG, Landi L, Pizzutilo EG, Bartoli G, Baldessari C, Novello S, Bria E, Cortinovis DL, Rossi G, Rossi A, Banna GL, Camisa R, Di Maio M, Tiseo M. First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *Eur J Cancer*, 130: 155-167, 2020.
- 21) Katayama Y, Shimamoto T, Yamada T, Takeda T, Yamada T, Shiotsu S, Chihara Y, Hiranuma O, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. Retrospective Efficacy Analysis of Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Med*, 9: 102, 2019.
- 22) McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J, Velcheti V, Herbst R, LoRusso P, Rimm DL. Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*, 2: 46-54, 2016.
- 23) Sears CL, Pardoll DM. The intestinal microbiome influences checkpoint blockade. *Nat Med*, 24: 254-255, 2018.
- 24) Katayama Y, Yamada T, Tanimura K, Yoshimura A, Takeda T, Chihara Y, Tamiya N, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. Impact of bowel movement condition on immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*, 10: 526-532, 2019.
- 25) Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, Park K, Alexandru A, Lupinacci L, de la Mora Jimenez E, Sakai H, Albert I, Vergnenegre A, Peters S, Syrigos K, Barlesi F, Reck M, Borghaei H, Brahmer JR, O'Byrne KJ, Geese WJ, Bhagavatheeswaran P, Rabindran SK, Kasinathan RS, Nathan FE, Ramalingam SS. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 381: 2020-2031, 2019.
- 26) Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378: 2078-2092, 2018.
- 27) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*, 378: 2288-2301, 2018.
- 28) West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, Kopp HG, Daniel D, McCune S, Mekhail T, Zer A, Reinmuth N, Sadiq A, Sandler A, Lin W, Ochi Lohmann T, Archer V, Wang L, Kowanetz M, Cappuzzo F. 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*, 20: 924-937, 2019.
- 29) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csösz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 379: 2040-2051, 2018.
- 30) Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*, 21: 15-25, 2014.
- 31) Morimoto K, Yamada T, Takumi C, Ogura Y, Takeda T, Onoi K, Chihara Y, Taniguchi R, Yamada T, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. Immune-Related Adverse Events Are Associated With Clinical Benefit in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated

- With Immunotherapy Plus Chemotherapy: A Retrospective Study. *Front Oncol*, 11: 630136, 2021.
- 32) Yoneshima Y, Tanaka K, Shiraiishi Y, Hata K, Watanabe H, Harada T, Otsubo K, Iwama E, Inoue H, Masuda S, Nakanishi Y, Okamoto I. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies. *Lung Cancer*, 130: 5-9, 2019.
- 33) Morimoto K, Yamada T, Nakamura R, Katayama Y, Tanaka S, Takumi C, Hiraoka N, Ogura Y, Takeda T, Onoi K, Chihara Y, Taniguchi R, Yamada T, Matsui Y, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. Impact of preexisting antinuclear antibodies on combined immunotherapy and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Med Oncol*, 37: 111, 2020.
- 34) Turcott JG, Martinez-Samano JE, Cardona AF, Bassarmal SS, Ramírez-Tirado LA, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, Corrales L, Martín C, Barragán-Castillo PA, Ruiz-Patiño A, Flores-Estrada D, Arrieta O. The Role of a Cachexia Grading System in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: Implications for Survival. *Nutr Cancer*, 73: 794-801, 2021.
- 35) Morimoto K, Uchino J, Yokoi T, Kijima T, Goto Y, Nakao A, Hibino M, Takeda T, Yamaguchi H, Takumi C, Takeshita M, Chihara Y, Yamada T, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Impact of cancer cachexia on the therapeutic outcome of combined chemoimmunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Oncoimmunology*, 10: 1950411, 2021.
- 36) Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennaoui J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. 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*, 22: 198-211, 2021.
- 37) Morimoto K, Uchino J, Yokoi T, Kijima T, Goto Y, Nakao A, Hibino M, Takeda T, Yamaguchi H, Takumi C, Takeshita M, Chihara Y, Yamada T, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Early discontinuation of induction therapy in chemoimmunotherapy as an effective alternative to the standard regimen in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*, in press.
- 38) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*, 79: 2342-2350, 2018.
- 39) Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Garassino MC, Reck M, Senan S, Naidoo J, Rimmer A, Wu YL, Gray JE, Özgüroğlu M, Lee KH, Cho BC, Kato T, de Wit M, Newton M, Wang L, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*, 16: 860-867, 2021.
- 40) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N; Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346: 85-91, 2002.
- 41) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinar F, Lin W, Sandler A, Liu SV; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 379: 2220-2229, 2018.
- 42) Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a ran-

domised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 394: 1929-1939, 2019.

著者プロフィール



森本 吉恵 Yoshie Morimoto

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学／附属病院化学療法部・助教

略歴：2008年3月 京都府立医科大学医学部卒業
 2008年4月 松下記念病院（初期研修）
 2010年4月 住友病院呼吸器内科
 2014年4月 京都府立医科大学附属病院後期専攻医
 2015年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学
 2019年3月 同修了・医学博士取得
 2019年4月 京都府立医科大学附属病院後期専攻医
 2020年1月 同病院助教
 2020年4月～現職

専門分野：呼吸器病学

- 主な業績：1. Morimoto Y, Kishida T, Kotani SI, Takayama K, Mazda O. Interferon- β signal may up-regulate PD-L1 expression through IRF9-dependent and independent pathways in lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **507**: 330-336, 2018.
2. Seto Y, Kaneko Y, Mouri T, Fujii H, Tanaka S, Shiotsu S, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Takayama K. Prognostic factors in older patients with wild-type epidermal growth factor receptor advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study. *Transl Lung Cancer Res*, **10**: 193-201, 2021.
3. Morimoto K, Yamada T, Takumi C, Ogura Y, Takeda T, Onoi K, Chihara Y, Taniguchi R, Yamada T, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. Immune-Related Adverse Events Are Associated With Clinical Benefit in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Immunotherapy Plus Chemotherapy: A Retrospective Study. *Front Oncol*, **11**: 630136, 2021.
4. Tanimura K, Yamada T, Omura A, Shiotsu S, Kataoka N, Takeda T, Taniguchi R, Yamada T, Takeuchi M, Chihara Y, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. The Impact of VEGF Inhibition on Clinical Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Immunotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Front Oncol*, **11**: 663612, 2021.
5. Morimoto K, Uchino J, Yokoi T, Kijima T, Goto Y, Nakao A, Hibino M, Takeda T, Yamaguchi H, Takumi C, Takeshita M, Chihara Y, Yamada T, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Impact of cancer cachexia on the therapeutic outcome of combined chemioimmunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Oncoimmunology*, **10**: 1950411, 2021.