

ラジオNIKKEI

マルホ皮膚科セミナー

2020年8月17日放送

「第83回 日本皮膚科学会 東京・東部合同学術大会 ③

シンポジウム1 - 3 メラノーマの薬物療法

それぞれの特徴と適正使用についての考察」

千葉大学大学院 皮膚科

講師 猪爪 隆史

はじめに

新規薬物療法によりメラノーマの予後は著しく改善しました。新規薬剤は大きく2つに分けられます。1つは BRAF 遺伝子の変異による、異常な増殖シグナルを遮断する BRAF/MEK 阻害剤、もう1つは体内のメラノーマに反応する T 細胞にかけられたブレーキを解除し、メラノーマを拒絶させる免疫チェックポイント阻害剤です。これらは進行期メラノーマを対象とした海外の第3相臨床試験において、従来の治療を大きく上回る奏効率と全生存率改善効果を示しました。さらに再発リスクが高い症例に対する術後補助療法としての効果も証明されました。そして効果が高い全身療法が登場したことで、進行期メラノーマの治療方針が大きく変わりました。従来の基本であった手術に加え、あるいはそれに代えて用いられるケースも増え、BRAF/MEK 阻害剤や免疫チェックポイント阻害剤の果たす役割は年々大きくなっています。これら2種類の薬剤を比較すると BRAF/MEK 阻害剤は早くて確実な効果、免疫チェックポイント阻害剤は長い奏効期間が特徴と考えます。いずれも高い有効性が示された薬剤なのですが、個々の症例においてこれらの薬剤のいずれを、どのタイミングで使用するかの基準はまだありません。各診療ガイドラインにおいても、エビデンスに基づいた選択肢を提示しつつ、医師と患者さんでよく話し合うことが勧められています。その際重要なのは、予想される利益と不利益のバランスを患者さ

んに説明し、その上で患者さんの考え方や希望も勘案して方針を決定することだと思いません。

本日は、これらの薬剤をメラノーマ診療の現場で選択、適用する際の参考になりそうな臨床試験由来データを、BRAF/MEK 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、それぞれについてご紹介します。まずそれぞれについて最新の論文データに基づく効果と副作用をまとめます。そのあと、その治療により高い利益が得られた患者群の特徴をご紹介します。

BRAF/MEK 阻害剤の効果と副作用

まず、BRAF/MEK 阻害剤の効果と副作用についてまとめます。

COMBI 試験と呼ばれる Stage III, IV の切除不能メラノーマを対象とした臨床試験では、BRAF/MEK 阻害剤の併用群と BRAF 阻害剤単独群が比較されました(1)。その結果、現在の標準治療である BRAF/MEK 阻害剤併用群の奏効率が 68%、奏効期間中央値は 13.8 ヶ月、5 年全生存率は 34%でした。一方 Grade3,4 の重篤な有害事象が 59%に見られました。

別の BRAF/MEK 阻害剤を用いた COLUMBUS 試験でも、併用群の奏効率 75%、奏効期間中央値 16.6 ヶ月でした。一方 Grade3,4 の重篤な有害事象が 58%に見られました(2)。

BRAF/MEK 阻害剤の効果が高かった患者群の特徴

では、これらの試験内で BRAF/MEK 阻害剤の効果が高かった患者群の特徴についてお話しします(表 1)。まず LDH 正常群です。COMBI 試験における解析では、LDH の値が正常以下であった群の 5 年全生存率が 43%で、LDH 上昇群の 16%より明らかに優れていました。さらに LDH 正常および病巣数が 3 個未満の症例に限ると、5 年全生存率は 55%と、高い数字が示されました。これは、投与開始時の腫瘍量が少ない方が、投与後の予後が良いことを示すデータと考えます。

表 1 ダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法の効果が高い患者の特徴

グループ		2年	3年	4年	5年
LDH 正常以下	病巣3個未満	75%	67%	58%	55%
	全体	65%	55%	48%	43%
LDH上昇	全体	27%	22%	17%	16%

Robert C et al. N Engl J Med. 2019;381:626-36

免疫チェックポイント阻害剤の効果と副作用

次に、免疫チェックポイント阻害剤です。まずは現在の 1st line である抗 PD-1 抗体単剤、および抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の 2 剤併用の効果と副作用についてまとめます。

Checkmate067 試験と呼ばれる、Stage III, IV の切除不能メラノーマを対象とした臨床試験では、抗 PD-1 抗体単剤群、抗 CTLA-4 抗体単剤群、および 2 剤併用群が比較されました(3)。その結果、抗 PD-1 抗体単剤群の奏効率は 45%、2 剤併用群で 58%でした。5 年全生存率は抗 PD-1 抗体単剤群で 44%、2 剤併用群で 52%でした。そして奏効期間の中央値は解析の時点で抗 PD-1 抗体単剤群も 2 剤併用群も未到達であり、効果の大半は長期持続していることが示されました。一方、Grade 3,4 の有害事象はそれぞれ抗 PD-1 抗体単剤群で 23%、2 剤併用群で 59%と、2 剤併用により著明に上昇しました。

免疫チェックポイント阻害剤の効果が高かった患者群の特徴

では、利益が高かった患者群の特徴をお話します。

まず、抗 PD-1 抗体単剤の効果を予測するバイオマーカーとして有望視されている 3 つの指標を紹介します(表 2)。1 つめはがん細胞の遺伝子変異の総数、Tumor Mutation Burden(4)、2 つめは治療前組織の腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞数(5)、3 つめは治療前組織の PD-L1 発現量です(3)。この 3 つは互いに深く関連し、免疫反応の準備状況を反映しています。つま

り、遺伝子変異により T 細胞に認識されやすいネオ抗原が産生され、それを認識する CD8 陽性 T 細胞が集まってきて攻撃を開始する、しかしメラノーマ細胞から PD-L1 による抑制を受け、攻撃は停止している、という状況です。ただ残念ながらいずれも測定するためには腫瘍組織が必要であり、解析結果がサンプリングの時期、場所、保存状態に大きく影響されることがわかってきており、現状では参考程度の指標と考えられています。

では次に抗 PD-1 抗体単剤と比較し、抗 CTLA-4 抗体との 2 剤併用療法の効果が高かった患者の特徴をお話します(表 3)。前述の通り併用により重篤な有害事

表2 抗PD-1抗体の効果を予測する因子

指標の候補	代表的な報告
がん細胞の遺伝子変異数 (TMB:Tumor mutation burden)	ICI治療を受けた進行がん1662例(悪性黒色腫321例)の組織解析にて、TMB数上位20%群の全生存率が、下位80%群よりも有意に優れていた。 Samstein RM et al. Nat Genet. 2019;51:202-6
	マイクロサテライト不安定性を持つ12種類の進行がん患者86人に対する抗PD-1抗体の奏効率が高かった。(奏効率53%,完全寛解21%)。 Le DT et al. Science 2017;357:409-13
腫瘍組織のPD-L1発現率	Checkmate 067試験におけるニボルマブ群とニボルマブ+イピリムマブ併用群において、PD-L1発現率が高い群の奏効率、全生存率が優れていた。 Larkin J, et al. N Engl J Med. 2019; 381:1535-46
浸潤CD8陽性T細胞の密度	悪性黒色腫の治療前組織の浸潤CD8陽性T細胞の密度に基づく予測法を設定した。Validation コホートにおいて9例中9例の奏効と5例中4例の進行が的中した。 Tumeh PC et al. Nature 2014;515:568-71

表3 ニボルマブとイピリムマブを併用する利益が高かった患者の特徴

グループ	治療	ニボルマブ群	ニボルマブ+イピリムマブ群
	BRAF変異	陽性	5年全生存率46%
陰性		5年全生存率43%	5年全生存率48%
PD-L1発現頻度	1%以上	5年全生存率52%	5年全生存率54%
	1%未満	5年全生存率36%	5年全生存率50%
脳転移	ニボルマブ群	ニボルマブ+イピリムマブ群	
	頭蓋内奏効率20%	頭蓋内奏効率46%	
粘膜型	ニボルマブ群	ニボルマブ+イピリムマブ群	
	奏効率23.3%	奏効率37.1%	

Larkin J et al. N Engl J Med. 2019;381:1535-46
Long GV et al. Lancet Oncol. 2018, 19, 672-81
D'Angelo S et al. J Clin Oncol. 2017;35:226-35

象の頻度が増えるのは明らかですので、そのリスクと比較すべきベネフィットが大きかった患者の特徴です。

1 つめは BRAF 変異陽性群です。Checkmate067 試験では陽性群の 5 年全生存率は 60% と、陰性群の 48% と比較して非常に高くなる傾向が示されました(3)。

2 つめは PD-L1 1%未満群です。このグループはもともと抗 PD-1 抗体単剤の効果が低い傾向が示されています。実際、Checkmate067 試験ではこの群の抗 PD-1 抗体単剤での 5 年全生存率が 36% でしたが、併用により 50% と大きく上昇する傾向が示されました(3)。

3 つめは脳転移の症例です。1 個以上の神経症状のない、4cm までの脳転移病巣を対象とした別の臨床試験では、抗 PD-1 抗体単剤群の頭蓋内奏効率 20% に対して併用群では 46% と大きく上昇しました(6)。

ここで 1 つ、併用療法に関する興味深いデータをご紹介します。単剤か併用かの判断を困難にしているのは、併用で上昇する有害事象のリスクです。特に有害事象による治療中断が生命予後を悪化させるのでは、という危惧が大きいのと思います。しかし、Checkmate 067 試験における最低 18 ヶ月以上の follow up データでは、免疫関連有害事象で中断した群と中断せず継続できた群の全生存率や無増悪生存率に差がなく、生存期間の中央値は解析時点でいずれも未到達でした(7)。これは、仮に併用療法において免疫関連有害事象による治療中断が起き、有害事象に対する治療のみを行う、という状況になったとしても、抗腫瘍効果は十分に期待できることを示唆するかもしれません。

新規薬剤を用いた進行期メラノーマ治療の問題点と課題

最後に、新規薬剤を用いた進行期メラノーマ治療の問題点と課題についてお話しします。

1 つめは、本邦に多い病型の問題です。本邦では手掌、足底、粘膜など非露光部からの発症が約半分を占めます。そして BRAF/MEK 阻害剤が適応となる BRAF^{V600} 変異は非露光部メラノーマでは数割にすぎません。さらに前述の Tumor Mutation Burden も非露光部メラノーマでは低く、おそらくその影響もあって抗 PD-1 抗体単剤や併用療法の効果は露光部メラノーマよりも低い傾向が示されています。本邦で比率が多い非露光部メラノーマの治療成績を改善する戦略が必要です。

2 つめは、より正確な臨床判断の指標を確立することです。特に、BRAF/MEK 阻害剤か、抗 PD-1 抗体単剤か、抗 PD-1 抗体/抗 CTLA-4 抗体 2 剤併用か、など、1st line の選択について、また継続、中止、切り替えのタイミングについての指標が必要です。今後の検証的臨床試験の結果やバイオマーカーの発見に期待したいところではありますが、本日紹介した新規薬物療法の効果は患者ごとの遺伝子変異状況によって大きく左右されることが示されており、それゆえ、最終的には個別、状況別の判断に基づく医療を目指すべきなのかもしれないと考えております。

1. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36.
2. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-15.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46.
4. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019;51(2):202-6.
5. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568-71.
6. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):672-81.
7. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3807-14.