

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 63 号 氏名 丹保 裕一

学位請求論文

題 名 PD-L1 高発現の進行・再発非小細胞肺癌に対する一次治療ペムブロリズマブの実臨床における効果 (Real-world efficacy of first-line pembrolizumab in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer and high PD-L1 tumor expression.)

掲載雑誌名 Clinical Lung Cancer 令和 2 年掲載予定

これまでに報告された 2 つの臨床試験の結果から、programmed death-ligand 1 (PD-L1) 発現が 50%以上の進行期非小細胞肺癌に対する一次治療として、抗 programmed death 1 (PD-1) 抗体であるペムブロリズマブ (PEMBRO) が標準治療の一つとして位置づけられた。ただし、この 2 つの臨床試験で示された PEMBRO の有効率にはかなりの差がみられた。臨床試験で示された新規薬剤の有用性は、実臨床で経験する有用性とは異なることがしばしばある。そこで、PEMBRO 単剤の実臨床における有効性と安全性を明らかにするため多施設共同観察試験を行った。

2017 年 2 月から 2018 年 12 月までの期間に、組織学的に診断された進行または再発非小細胞肺癌症例で、PD-L1 tumor proportion score (TPS) スコアが 50%以上であり、初回治療として PEMBRO 単剤投与を受け、連続して登録された 95 症例を対象とした。RECIST version 1.1 で評価した奏効率、病勢コントロール率、無増悪生存期間、全生存期間と臨床背景の関連性、および免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAE) と予後との関連性を検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. 奏効率と、病勢コントロール率(完全奏効、部分奏効、安定を合わせたもの)はそれぞれ 40.0%、68.4%であった。無増悪生存期間の中央値は 6.1 カ月、全生存期間は中央値に達しなかった。40 例 (42.1%) で irAE が認められた。
2. 多変量解析により、非腺癌(HR 1.78, 95% CI 1.05 - 3.03; p=0.015)と転移臓器数 3 以上(HR 3.97, 95%CI 1.97 - 8.01; p < 0.001) が、無増悪生存期間不良と関連する独立した因子として抽出された。
3. 肺臓炎を除く irAE を生じた群 (27 例) は、irAE を生じなかった症例と肺臓炎を生じた症例を合わせた群 (68 例) に比べて無増悪生存期間が有意に長かった (14.0 vs 4.9 ヶ月; p=0.011)。

本研究の結果から、非腺癌で転移臓器数が多い症例においては、PEMBRO による一次治療の転帰が良くないことに加えて、肺臓炎以外の irAE を生じた症例は予後が良好であることが示された。

本研究は、PD-L1 強陽性非小細胞肺癌患者に対する PEMBRO 療法の日常臨床における有用性と予後因子を明らかにした臨床的に重要な研究であることから、学位に値すると判断された。