

表1: PD-1, PD-L1, PD-L2の発現細胞とその程度

	PD-1	PD-L1	PD-L2
CD4 T細胞	+++	+++	—
CD8 T細胞	+++	+++	—
CD4 Treg	+++	+++	—
B細胞	++	+	++
APC (DCs)	+-	+++	++
単球(マクロファージ)	+-	+++	++
マスト細胞 *a	?	+++	++
血管内皮細胞	—	+++	—

PD-1: programmed cell death-1

PD-L1、PD-L2: PD-1に結合するリガンドが2種類あり、PD-L1が主要なリガンド

CD4 T細胞: いわゆる「ヘルパーT細胞」

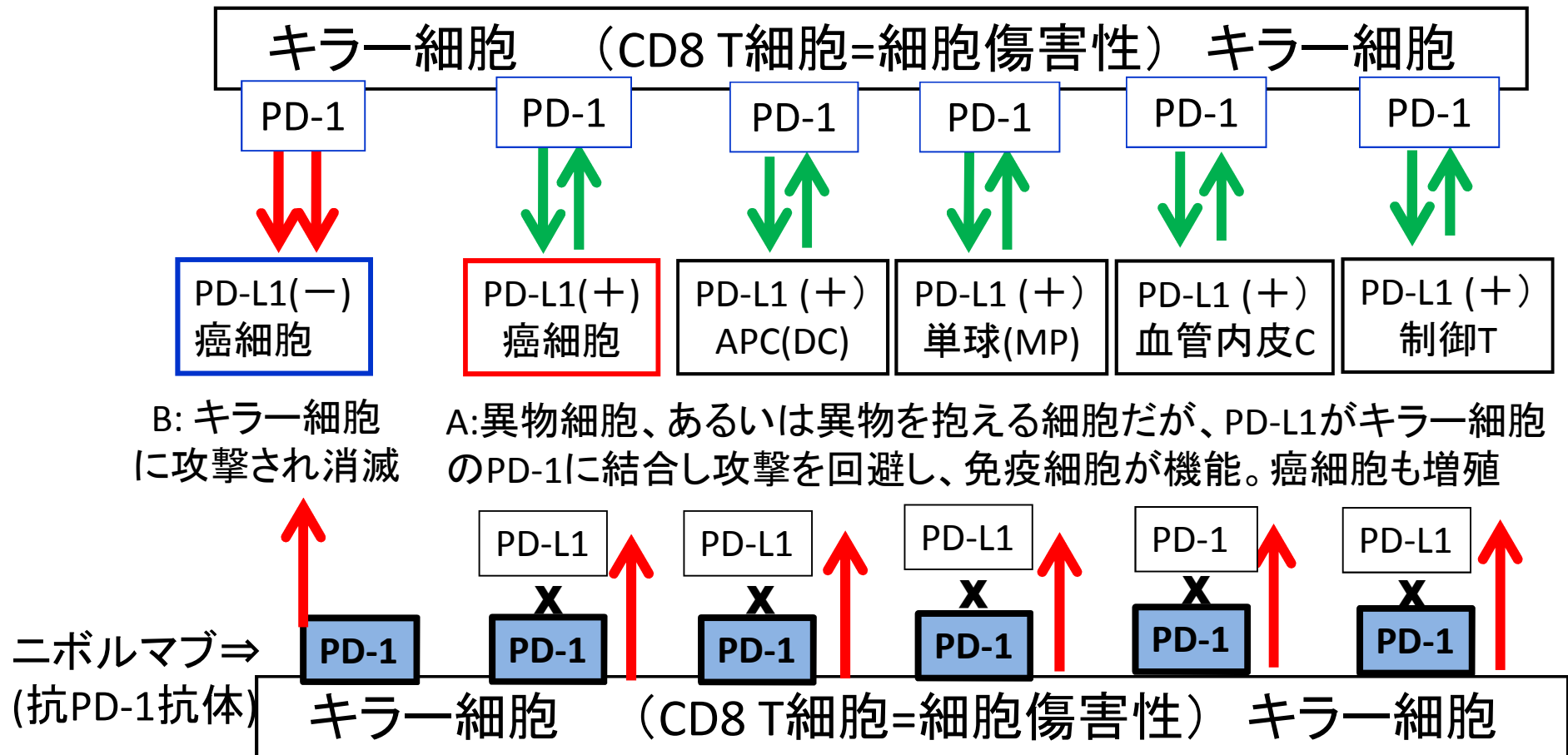
CD8 T細胞: 「細胞傷害性T細胞」、いわゆるキラーT細胞

CD4 Treg: 制御性T細胞

APC(DCs): 抗原提示細胞(樹状細胞)

Francisco et al [] Fig1より抜粋作成. *a: 本文より抜粋. 発現程度は他より類推.

図1: PD-L1は正常免疫機能にこそ必須



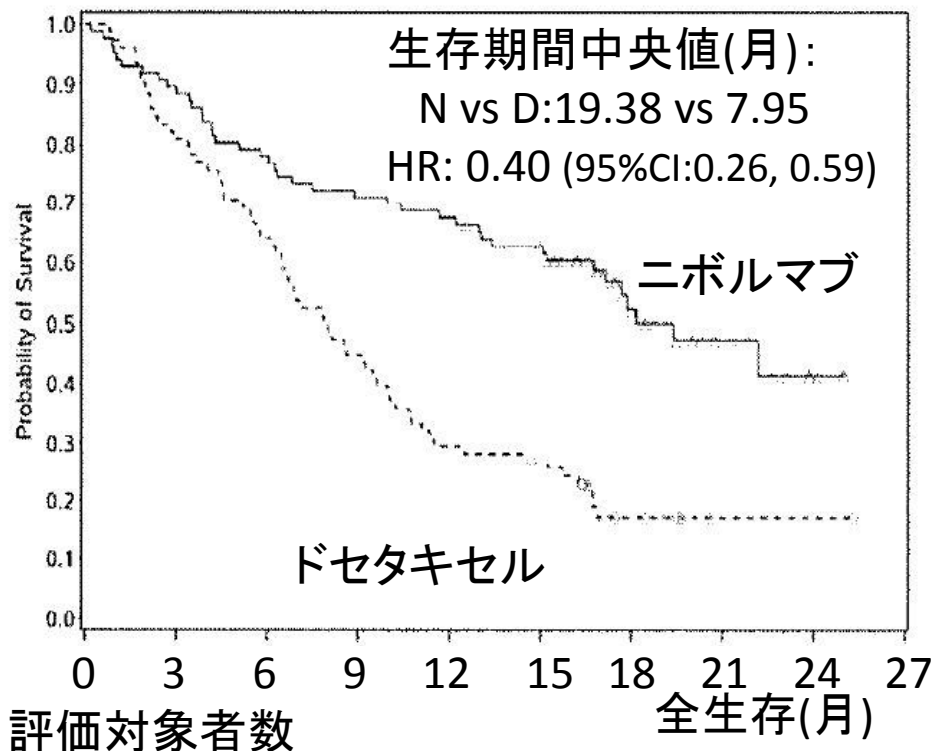
B: キラー細胞に攻撃され消滅

A: 異物細胞、あるいは異物を抱える細胞だが、PD-L1がキラー細胞のPD-1に結合し攻撃を回避し、免疫細胞が機能。癌細胞も増殖

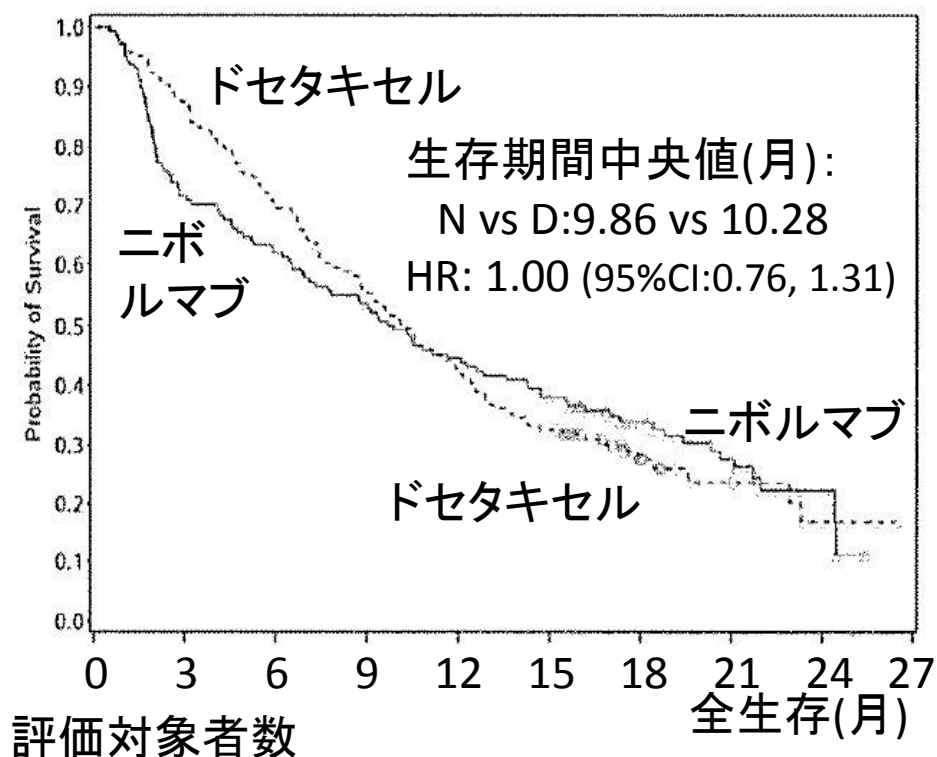
ニボルマブは、キラー細胞のPD-1をブロックし、各細胞のPD-L1がキラー細胞のPD-1に結合できなくする。そのため、癌細胞だけでなく、PD-L1が発現した免疫細胞も攻撃され機能が低下。その結果、逆に**癌が進行し、感染症が悪化する。制御T細胞の機能が低下すれば、炎症が終結せず、自己免疫疾患増加に。**

図2: PD-L1発現別全生存期間OSの比較(非扁平肺癌)

A. PD-L1 高発現例 (≥10%)



B. PD-L1 低発現例(<10%)



(上段:ニボルマブ、下段:ドセタキセル)

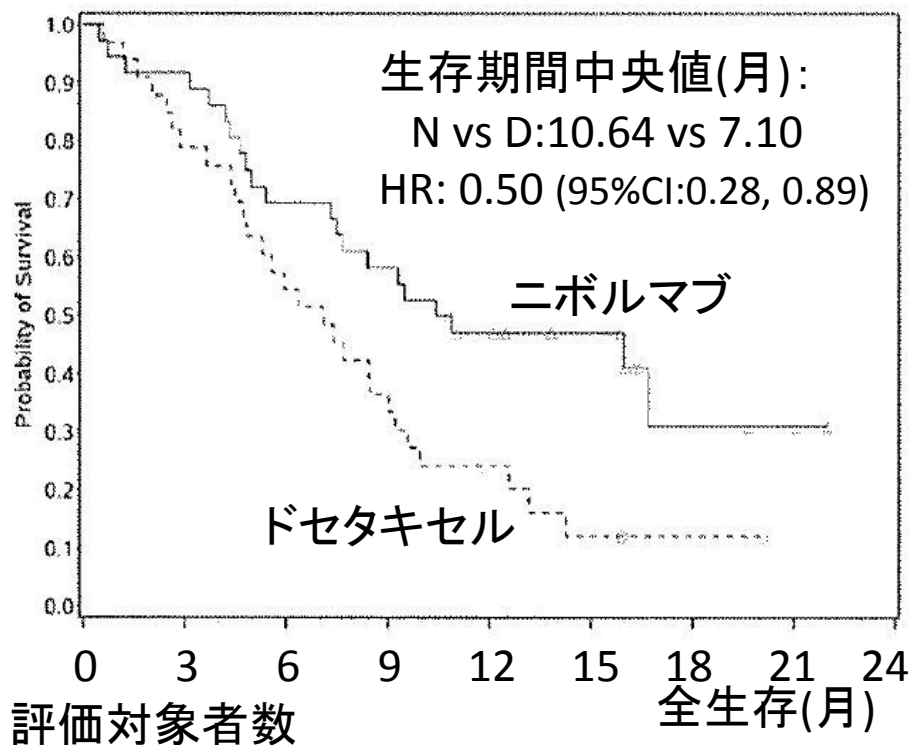
86	63	67	61	58	51	22	11	3	0
79	63	50	35	23	20	6	1	1	0

(上段:ニボルマブ、下段:ドセタキセル)

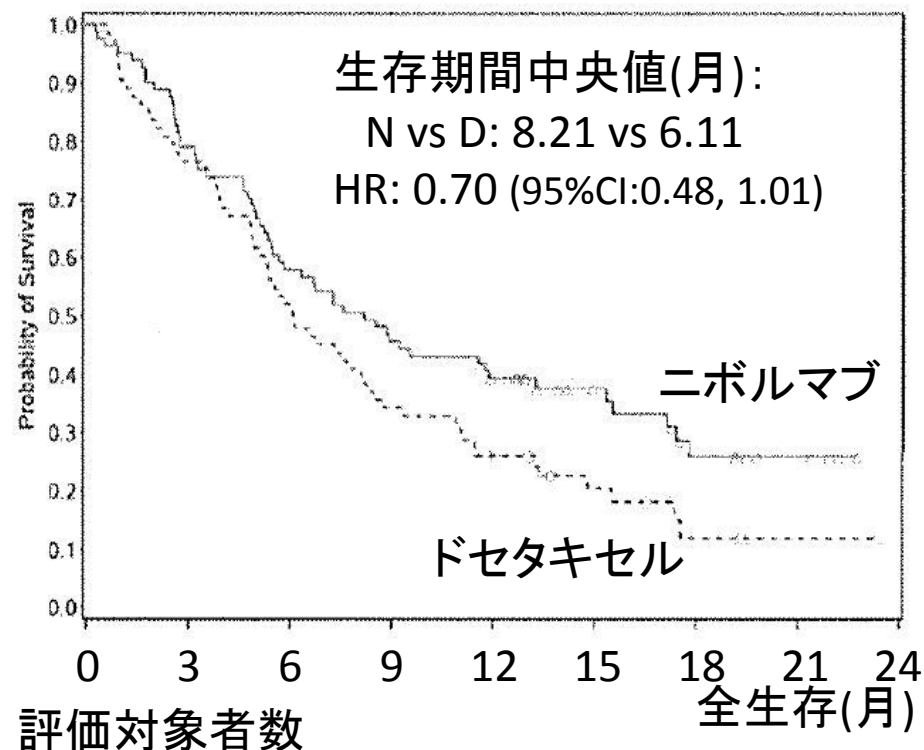
145	103	89	76	63	53	31	19	6	0
145	126	99	79	59	46	20	8	4	0

図3: PD-L1発現別全生存期間OSの比較(扁平肺癌)

A. PD-L1 高発現例 (≥10%)



B. PD-L1 低発現例 (<10%)



(上段:ニボルマブ、下段:ドセタキセル)

36	33	25	21	15	9	3	2	0
33	26	18	12	7	3	1	0	0

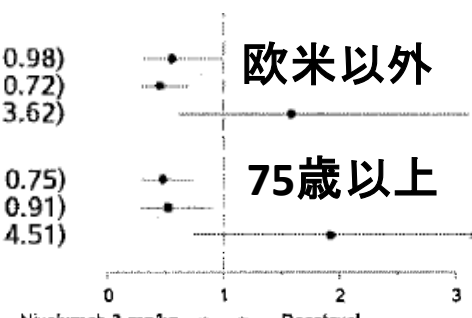
(上段:ニボルマブ、下段:ドセタキセル)

81	64	47	37	29	17	10	5	0
75	56	38	25	18	9	4	1	0

図4: 延命効果がないか、逆に寿命短縮の可能性のある属性

扁平上皮・非小細胞肺癌(SQ)

Region									
US/Canada	86	28(43)	9.23	(5.68, 15.54)	34(43)	5.31	(2.63, 7.39)	0.59	(0.36, 0.98)
Europe	155	47(77)	9.53	(7.33, 16.69)	69(78)	5.98	(4.96, 7.52)	0.50	(0.34, 0.72)
Rest of World	31	11(15)	6.34	(2.56, 8.48)	10(16)	9.23	(5.29, N.A.)	1.53	(0.65, 3.62)
Age Categorization III									
< 65	152	48(79)	9.53	(7.59, 17.15)	61(73)	6.08	(5.06, 7.69)	0.52	(0.35, 0.75)
>= 65 and < 75	91	28(45)	10.41	(5.13, 15.97)	39(46)	5.73	(4.50, 7.69)	0.56	(0.34, 0.91)
>= 75	29	10(11)	6.34	(2.60, 7.66)	13(18)	6.37	(3.65, 15.54)	1.85	(0.76, 4.51)



非扁平上皮・非小細胞肺癌(NSQ)

Line of Therapy									
Second Line	515	164(256)	12.75	(9.99, 16.20)	204(259)	9.30	(8.02, 10.68)	0.69	(0.56, 0.85)
Third Line	66	25(35)	8.21	(2.79, 15.54)	19(31)	10.09	(5.88, N.A.)	1.34	(0.73, 2.43)
Other	1	1(1)	14.72	(N.A., N.A.)	0(0)	N.A.			
Region									
US/Canada	215	64(105)	16.76	(10.81, 20.63)	89(110)	8.02	(6.70, 10.09)	0.52	(0.37, 0.72)
Europe	269	88(135)	10.32	(6.51, 15.54)	107(134)	9.30	(7.46, 10.81)	0.81	(0.61, 1.07)
Rest of World	98	38(52)	11.14	(6.21, 14.26)	27(46)	14.46	(10.28, N.A.)	1.49	(0.91, 2.45)
Age Categorization									
< 65	339	119(184)	11.66	(9.17, 15.67)	114(155)	9.30	(7.00, 11.79)	0.81	(0.62, 1.04)
>= 65 and < 75	200	56(88)	13.04	(8.71, 17.68)	93(112)	9.68	(8.05, 10.61)	0.63	(0.45, 0.89)
>= 75	43	15(20)	8.57	(3.88, 21.09)	16(23)	9.23	(4.67, 17.45)	0.90	(0.43, 1.87)
Smoking Status									
Current/Former Smoker	458	151(231)	12.09	(9.33, 15.21)	185(227)	9.33	(7.95, 10.74)	0.70	(0.56, 0.86)
Never Smoked	118	37(58)	12.85	(7.59, 20.37)	36(60)	9.95	(6.77, N.A.)	1.02	(0.64, 1.61)
Unknown	6	2(3)	11.99	(7.23, N.A.)	2(3)	3.29	(2.83, N.A.)		
EGFR Mutation Status									
Positive	82	31(44)	9.20	(5.19, 13.11)	25(38)	11.53	(5.75, 17.81)	1.18	(0.69, 2.00)
Not Detected	340	104(168)	13.57	(10.41, 18.43)	133(172)	9.26	(7.72, 10.74)	0.66	(0.51, 0.86)
Not Reported	160	55(80)	11.29	(7.72, 15.74)	65(80)	9.33	(7.20, 11.96)	0.74	(0.51, 1.06)
K-RAS Mutation Status									
Positive	62	18(28)	14.62	(6.41, 21.09)	29(34)	8.33	(3.19, 11.89)	0.52	(0.29, 0.95)
Not Detected	123	44(60)	9.41	(4.47, 15.21)	50(63)	9.41	(6.70, 11.53)	0.98	(0.66, 1.48)
Not Reported	397	128(204)	12.81	(9.86, 15.74)	144(193)	9.63	(8.02, 11.10)	0.74	(0.58, 0.94)
CNS Metastases									
Yes	68	30(34)	7.61	(4.47, 11.14)	27(34)	7.33	(4.40, 10.55)	1.04	(0.62, 1.76)
No	514	160(258)	13.11	(10.32, 17.15)	196(256)	9.95	(8.54, 11.10)	0.71	(0.58, 0.88)

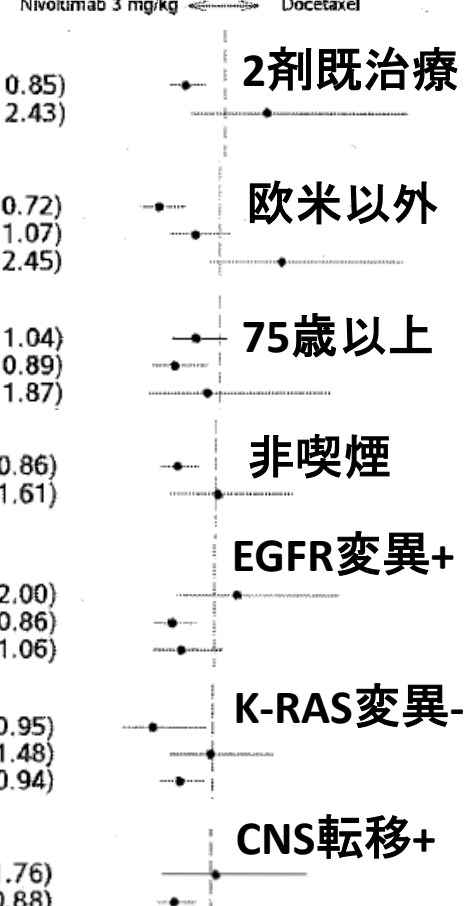


図5: PFS延長効果がないか、逆に短縮の可能性のある属性

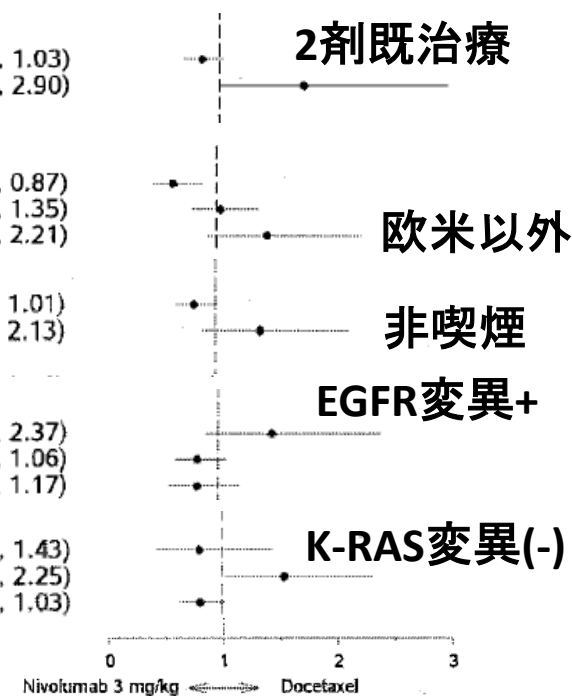
扁平上皮・非小細胞肺癌(SQ)

Age Categorization III									
< 65	152	61(79)	3.68	(2.20, 5.45)	64(73)	2.92	(2.07, 3.55)	0.62	(0.44, 0.89)
>= 65 and < 75	91	34(45)	4.60	(2.10, 7.59)	43(46)	2.40	(1.94, 3.71)	0.51	(0.32, 0.82)
>= 75	29	10(11)	1.97	(0.85, 4.76)	15(18)	3.52	(2.07, 4.63)	1.76	(0.77, 4.05)



非扁平上皮・非小細胞肺癌(NSQ)

Line of Therapy									
Second Line	515	202(256)	2.56	(2.20, 3.58)	220(259)	4.17	(3.42, 4.86)	0.85	(0.70, 1.03)
Third Line	66	31(35)	1.97	(1.28, 2.60)	25(31)	4.83	(2.14, 6.87)	1.70	(1.00, 2.90)
Other	1	1(1)	13.70	(N.A., N.A.)	0(0)	N.A.			
Region									
US/Canada	215	82(105)	3.75	(2.17, 4.90)	93(110)	3.25	(2.14, 3.58)	0.64	(0.47, 0.87)
Europe	269	107(135)	2.30	(2.10, 3.45)	113(134)	4.53	(3.42, 4.96)	1.03	(0.79, 1.35)
Rest of World	98	45(52)	2.17	(2.10, 3.09)	39(46)	6.44	(4.67, 7.66)	1.42	(0.92, 2.21)
Smoking Status									
Current/Former Smoker	458	187(231)	2.33	(2.17, 3.48)	202(227)	4.07	(3.15, 4.86)	0.83	(0.67, 1.01)
Never Smoked	118	44(58)	2.33	(2.10, 4.17)	41(60)	4.83	(3.25, 6.87)	1.39	(0.90, 2.13)
Unknown	6	3(3)	4.24	(1.91, 10.02)	2(3)	5.70	(2.17, 9.23)		
EGFR Mutation Status									
Positive	82	39(44)	2.10	(1.64, 3.25)	29(38)	4.83	(2.10, 6.87)	1.46	(0.90, 2.37)
Not Detected	340	131(168)	3.06	(2.17, 4.21)	144(172)	3.91	(3.45, 4.86)	0.83	(0.65, 1.06)
Not Reported	160	64(80)	2.33	(2.14, 4.99)	72(80)	4.67	(2.17, 5.45)	0.83	(0.59, 1.17)
K-RAS Mutation Status									
Positive	62	21(28)	2.14	(1.87, 5.09)	30(34)	2.10	(1.97, 4.17)	0.82	(0.47, 1.43)
Not Detected	123	52(60)	1.95	(1.71, 2.23)	51(63)	4.83	(2.79, 4.96)	1.52	(1.03, 2.25)
Not Reported	397	161(204)	3.15	(2.30, 4.17)	164(193)	4.67	(3.52, 4.96)	0.82	(0.66, 1.03)



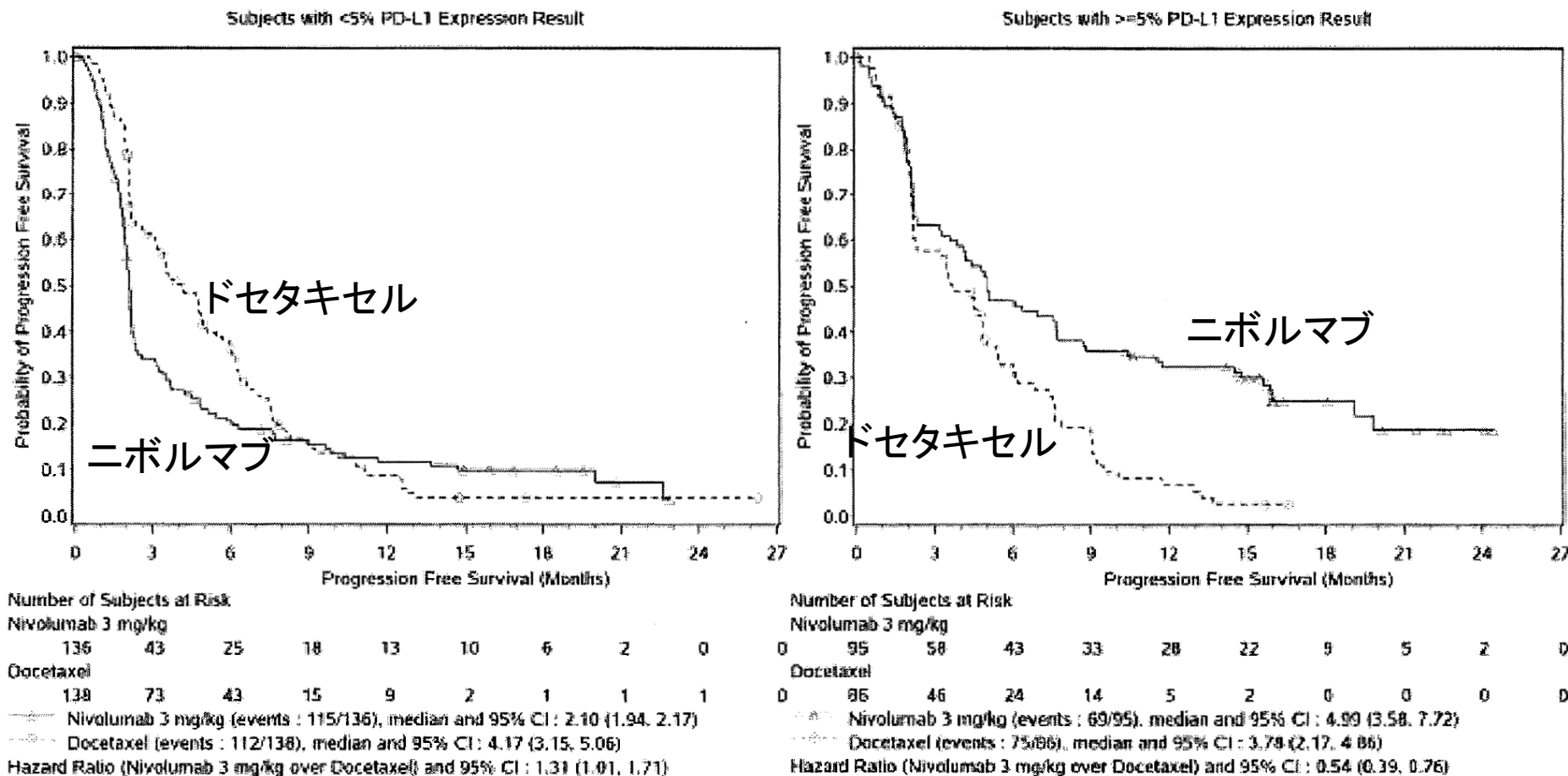
附録 図6: PD-L1発現別無増悪生存期間PFSの比較(非扁平肺癌)

B. PD-L1 低発現例(<5%)

A. PD-L1 高発現例 (≥5%)

A.高発現/B.低発現の位置が逆なので注意

図 2.7.6.6-6 5%カットオフでのPD-L1発現状況別のPFSのKaplan-Meier曲線 (All Randomized Subjects) (CA209057試験)



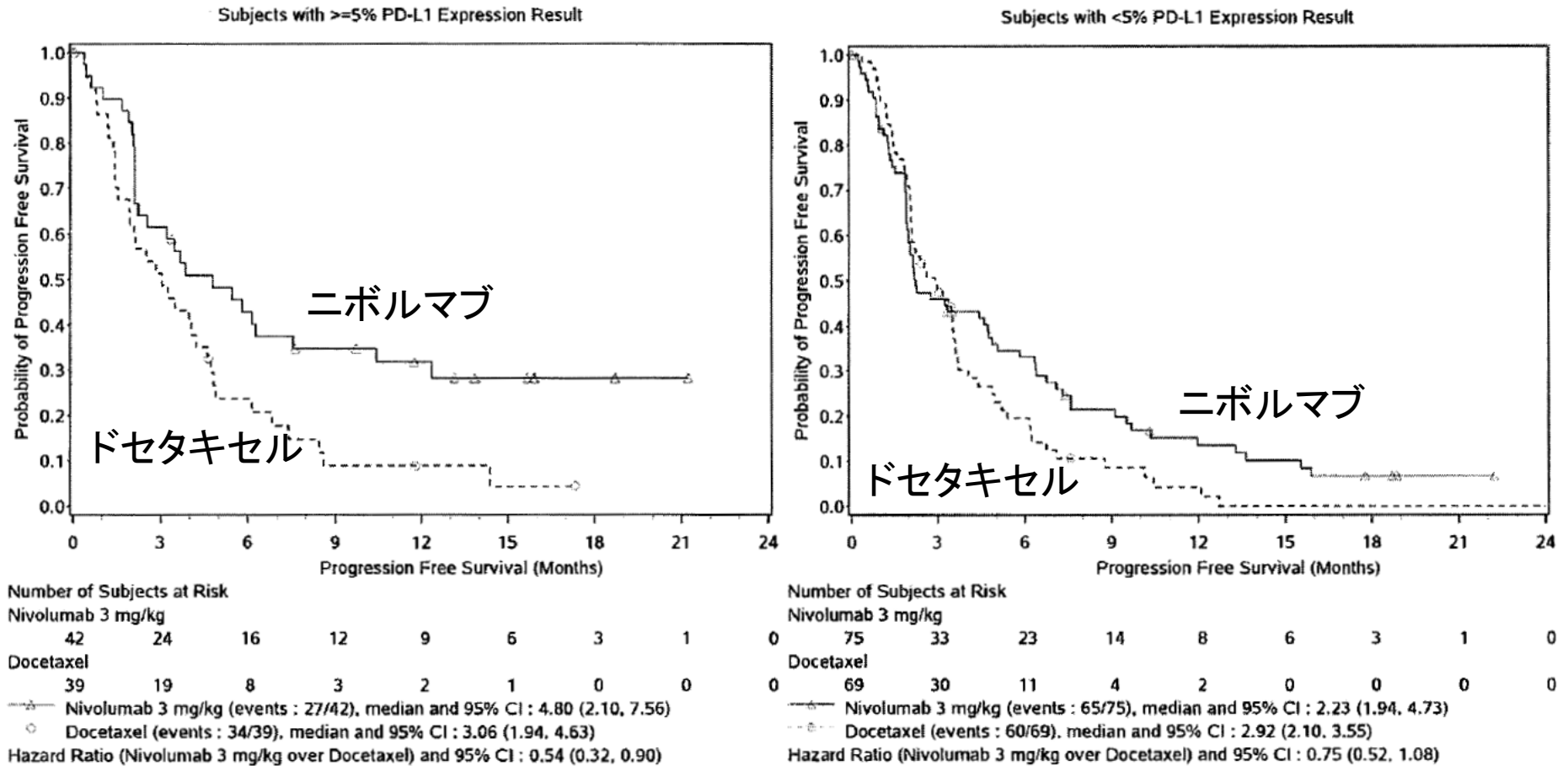
PD-L1のカットオフ値10%で分けて比較すると、より著しく違う可能性があるが、カットオフ値10%で分けたPFSのカプラン・マイヤー曲線は申請資料概要には示されていない。

附録 図7: PD-L1 発現別無増悪生存期間PFSの比較(扁平肺癌)

A. PD-L1 高発現例 (≥5%)

B. PD-L1 低発現例(<5%)

図 2.7.6.5-6 5%カットオフでのPD-L1発現状況別のPFSのKaplan-Meier曲線 (All Randomized Subjects) (CA209017試験)



PD-L1のカットオフ値10%で分けて比較すると、より著しく違う可能性があるが、カットオフ値10%で分けたPFSのカプラン・マイヤー曲線は申請資料概要には示されていない。