

★第100回！ MSGR

# Recent Development in Cancer Immunotherapy

～癌免疫療法の可能性～

1)山梨県立中央病院 皮膚科

2)山梨大学 皮膚科

木下 真直<sup>1)</sup>、吉川 美佐子<sup>1)</sup>、猪爪 隆史<sup>2)</sup>、  
長田 厚<sup>1)</sup>、塚本 克彦<sup>1)</sup>

# 免疫療法は理想的な癌治療である

- 全身すべての病巣を制御出来る**全身療法**
- 癌細胞のみをより**特異的**に障害する治療
- 効果が**持続**する

# 種々の免疫療法の試み

## ① T細胞を非特異的に活性化する薬剤

大量IL-2静注

免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1抗体など)

## ② 腫瘍特異的T細胞移入療法

腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)

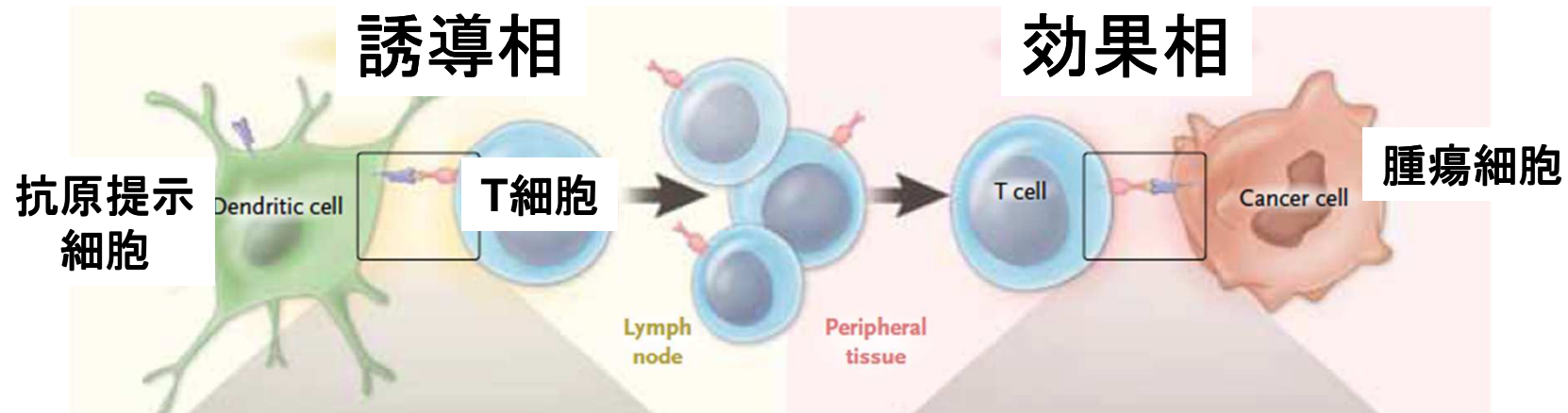
遺伝子改変T細胞

## ③ 癌ワクチン

抗原ペプチド(T細胞エピトープ)

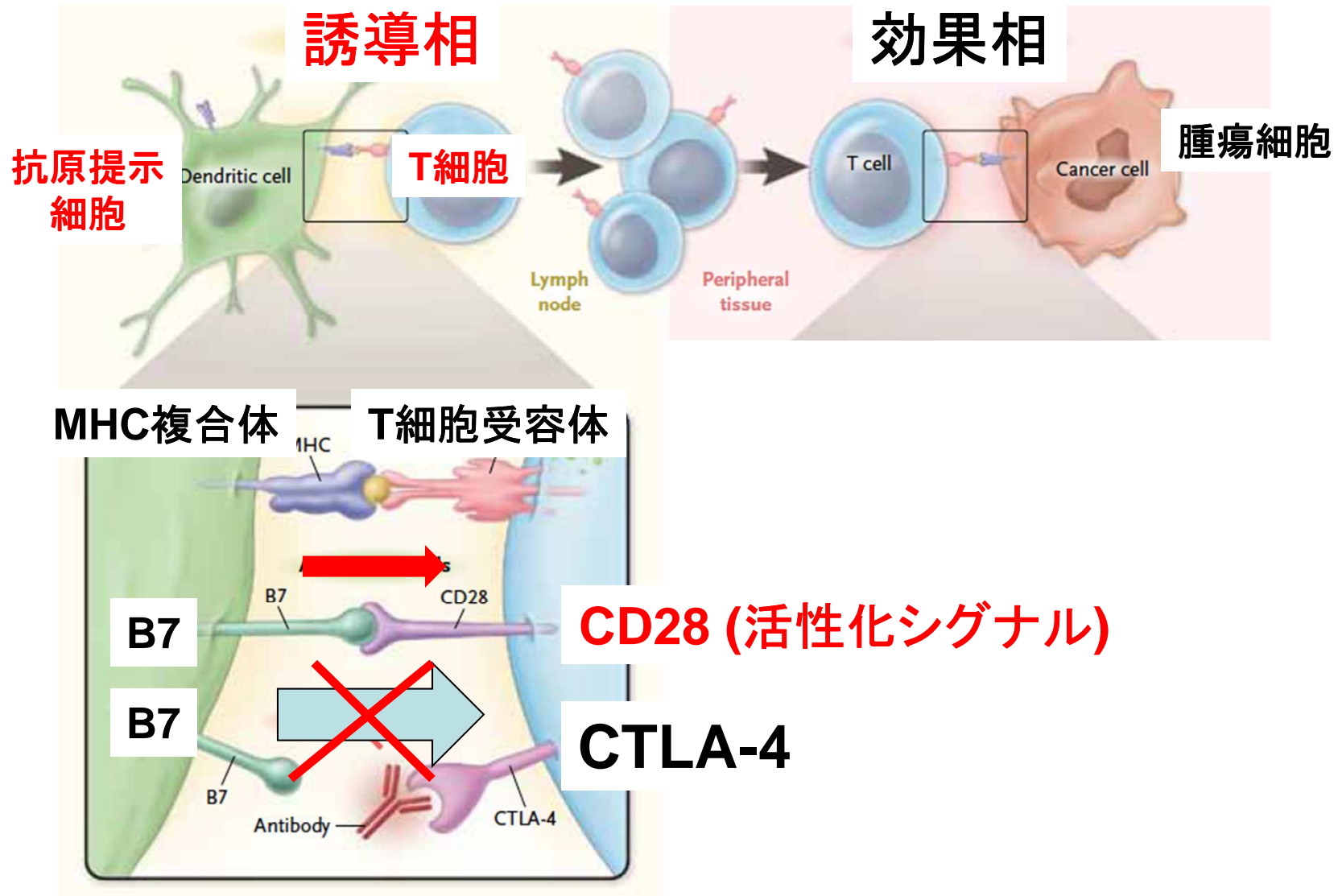
樹状細胞

# 癌に対する一連のT細胞反応



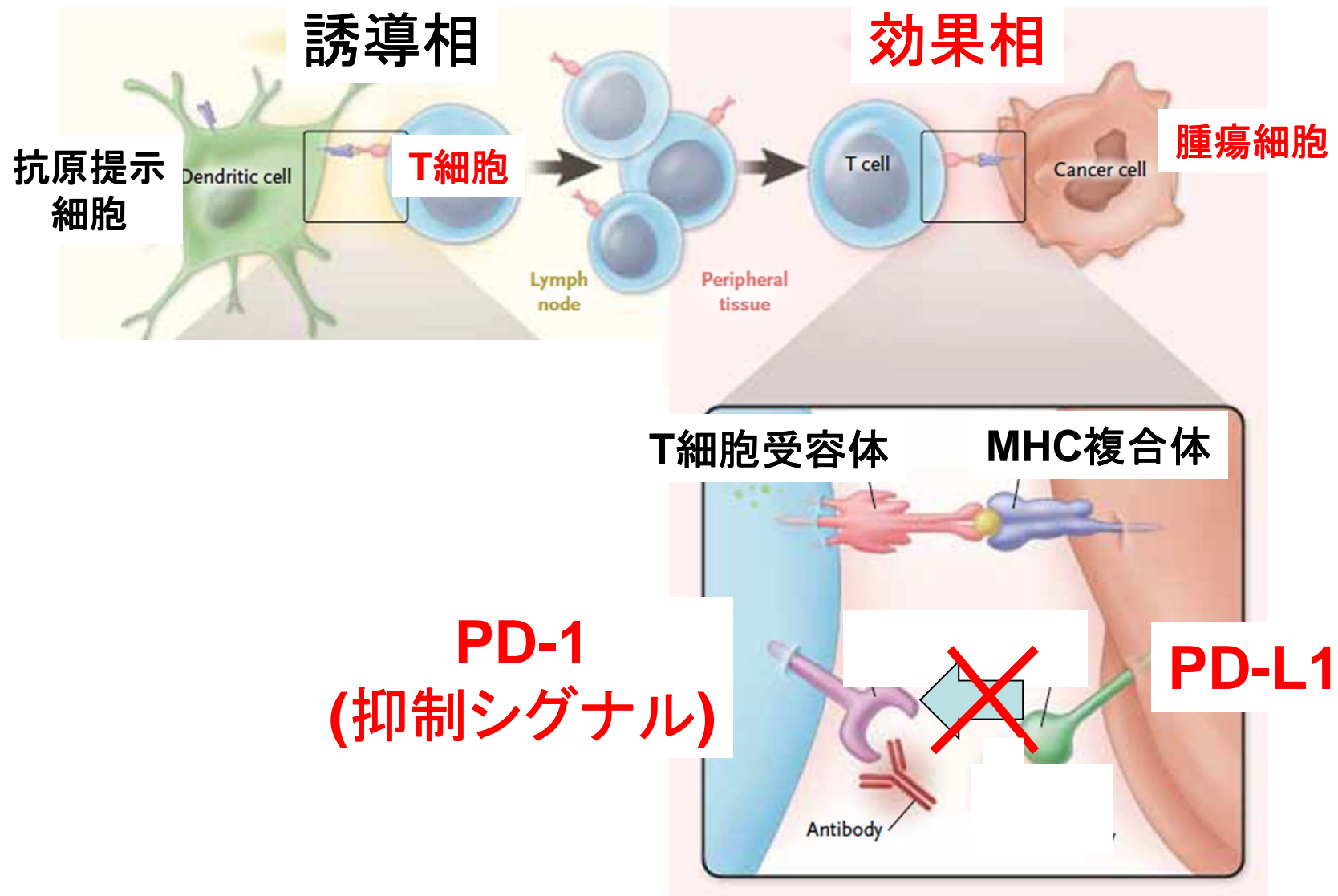
スムーズに流れれば癌は拒絶される

# 抗CTLA-4抗体 の作用点



Ribas, NEJM 2012

# PD-1 シグナルは**効果相**で流れを止める



Ribas, NEJM 2012

京都大学 本庶佑教授らが1992年に  
PD-1を発見。

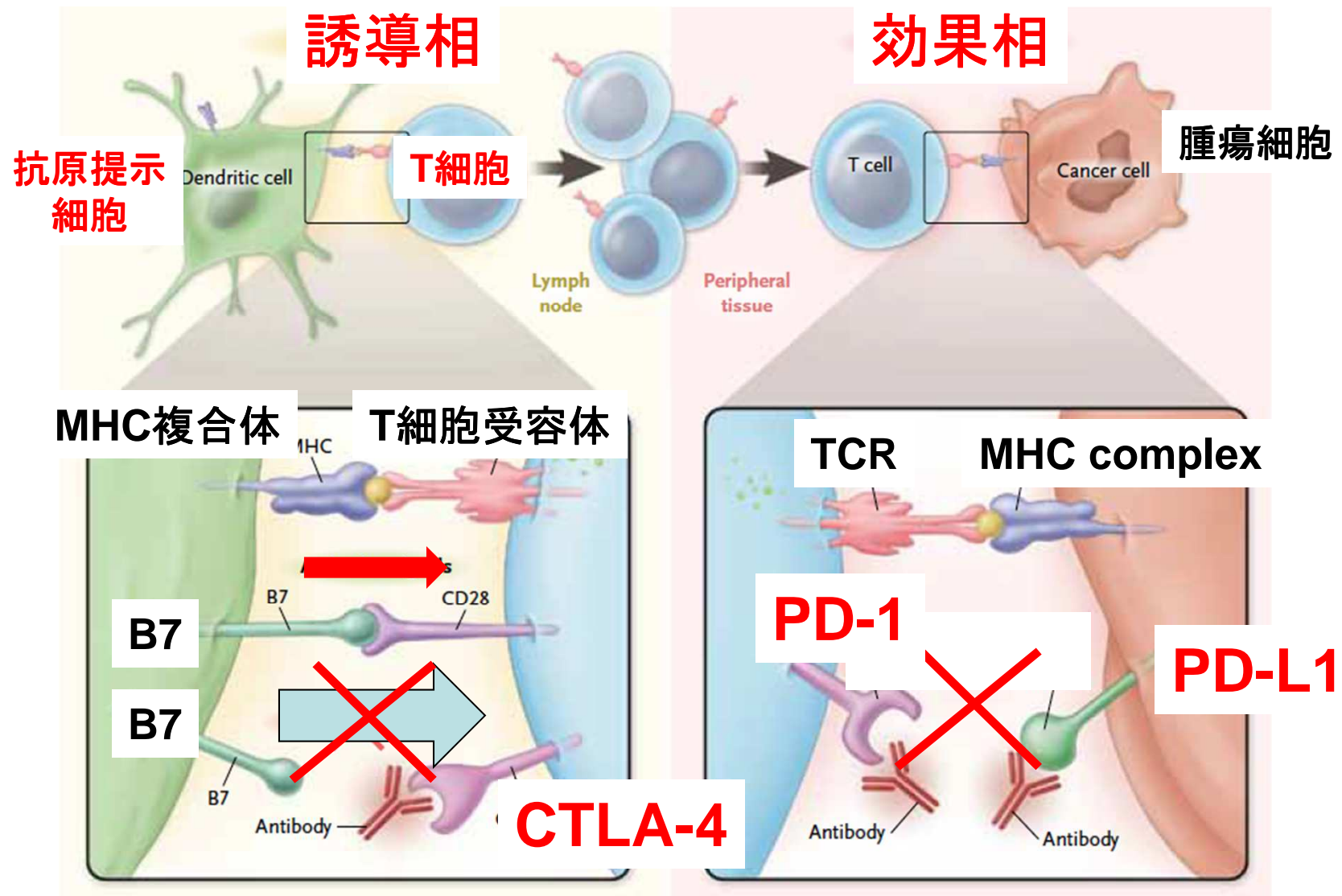
その後、小野製薬と共同研究を進め、  
実用化した。

**Made in Japanの創薬！**

 小野薬品工業株式会社



# 腫瘍免疫におけるCTLA-4 シグナル



Ribas, NEJM 2012



# 免疫チェックポイント阻害療法の課題

どれ？

抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の  
使い分けのコンセンサス  
(メラノーマ)

単独使用では**抗腫瘍効果**、**副作用**いずれも  
**抗PD-1抗体**が優れている

	抗PD-1抗体		抗CTLA-4抗体
奏効率 (CR+PR)	<b>43.7%</b>	>	<b>19%</b>
治療関連 副作用 (Grade 3,4)	<b>16.3%</b>	<	<b>27.3%</b>

Larkin J. et al., NEJM 2015

# 免疫チェックポイント阻害薬使用案

(**NCCN**ガイドラインと本邦の現状をもとにした案)

第1選択 **ニボルマブ (PD-1抗体)**



無効の場合

**イピリムマブ (CTLA-4抗体)** または  
(ニボルマブ + イピリムマブ併用)

# 抗PD-1抗体を取り巻く状況

2014年7月

**抗PD-1抗体がメラノーマに承認**

皮膚科医が初めて使用開始

一部の劇的な効果と特異な副作用を経験

効果の長さを実感

2015年12月

**抗PD-1抗体が肺癌に承認**

呼吸器内科、外科の先生方から問題提起

(いつ、どこで、だれに、どのように使うのが適正か)

マスコミもコストを話題にはじめる

免疫チェックポイント阻害剤は、医療費が高額である

メラノーマ： 700万円/年

肺癌： 3000万円/年



医療崩壊を防ぐために、  
この治療法は、万人に保険適応が認められない時代が来る。



薬剤の効果予測のバイオマーカーがあれば、  
効率的な治療が出来る。

# 免疫チェックポイント阻害療法の課題

だれに？

適正使用のためのバイオマーカー

-効く患者を選択するバイオマーカー

-副作用予測のためのバイオマーカー

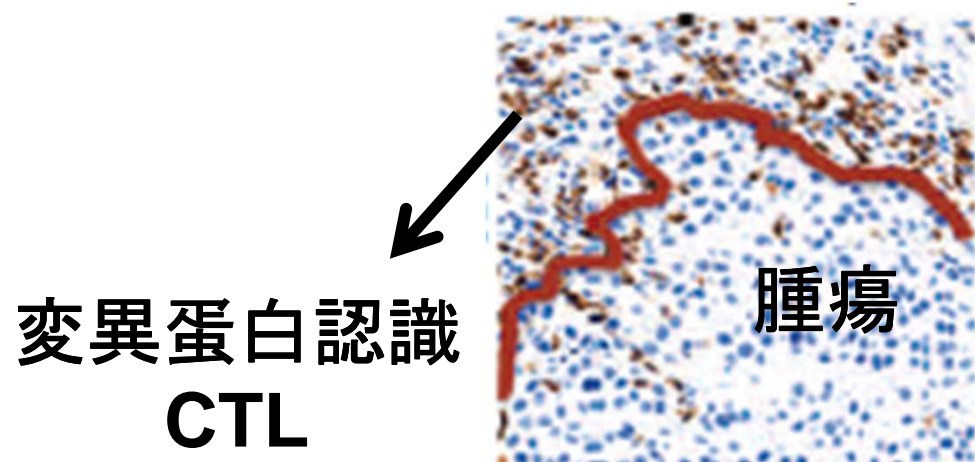
実用性に優れたバイオマーカーはまだ無い

# 免疫チェックポイント阻害薬が奏効する条件

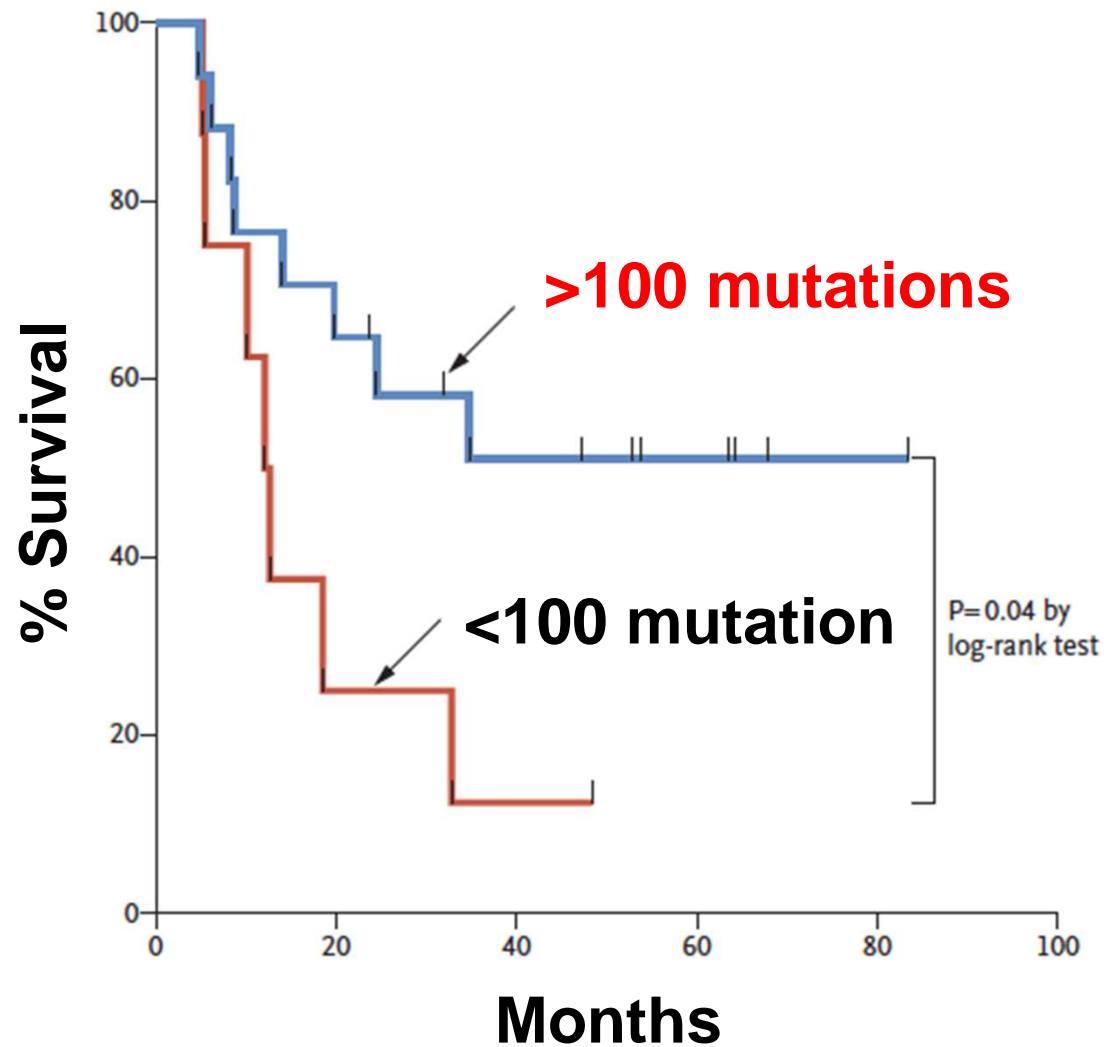
究極の癌抗原(遺伝子変異で生じる異常蛋白)が存在

それに対するT細胞反応が腫瘍周囲に浸潤している

浸潤T細胞の免疫反応が免疫チェックポイント(PD-1など)に依存して抑制されている



# Anti PD-1 Ab is effective for tumors with **high-frequency mutations** (melanoma)



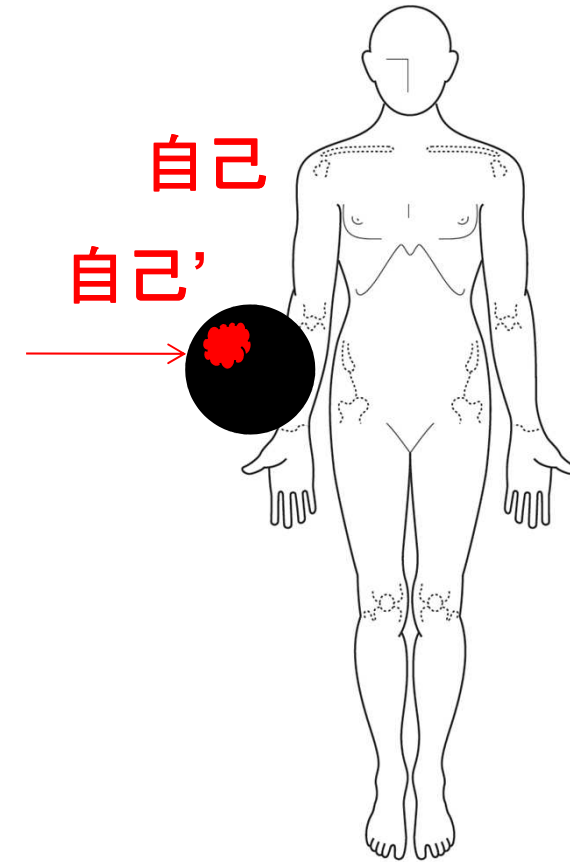
Snyder A et al., NEJM 2014



# 遺伝子変異が多いと 免疫チェックポイント阻害薬が奏効しやすい理由

## 遺伝子変異による

本来自然界に存在し得ない蛋白  
= 非自己。抗原性が高く、  
正常組織障害の危険性がない  
= 究極の抗原



遺伝子変異由来蛋白(自然界に存在しない蛋白)こそが  
理想の癌抗原である！

# 免疫チェックポイント阻害薬が奏効する条件

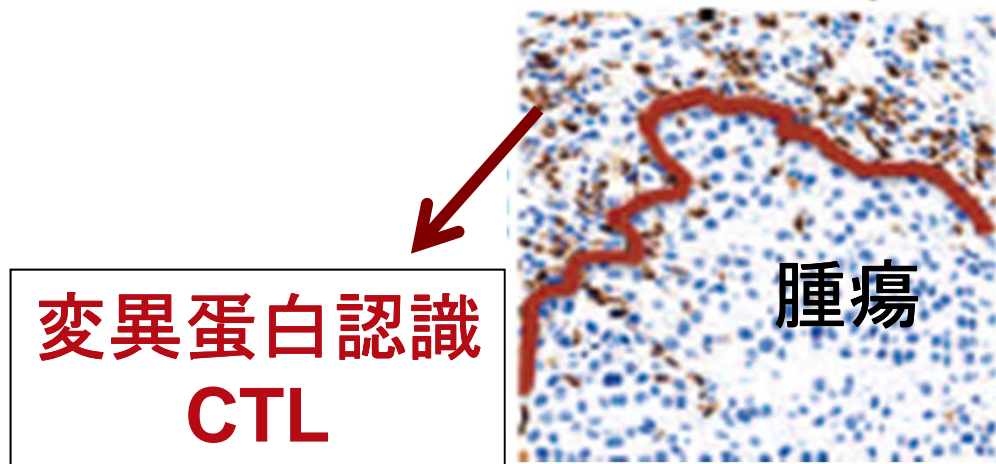
究極の癌抗原(遺伝子変異で生じる異常蛋白)が存在



それに対するT細胞反応が腫瘍周囲に浸潤している



浸潤T細胞の免疫反応が免疫チェックポイント(PD-1など)に依存して抑制されている

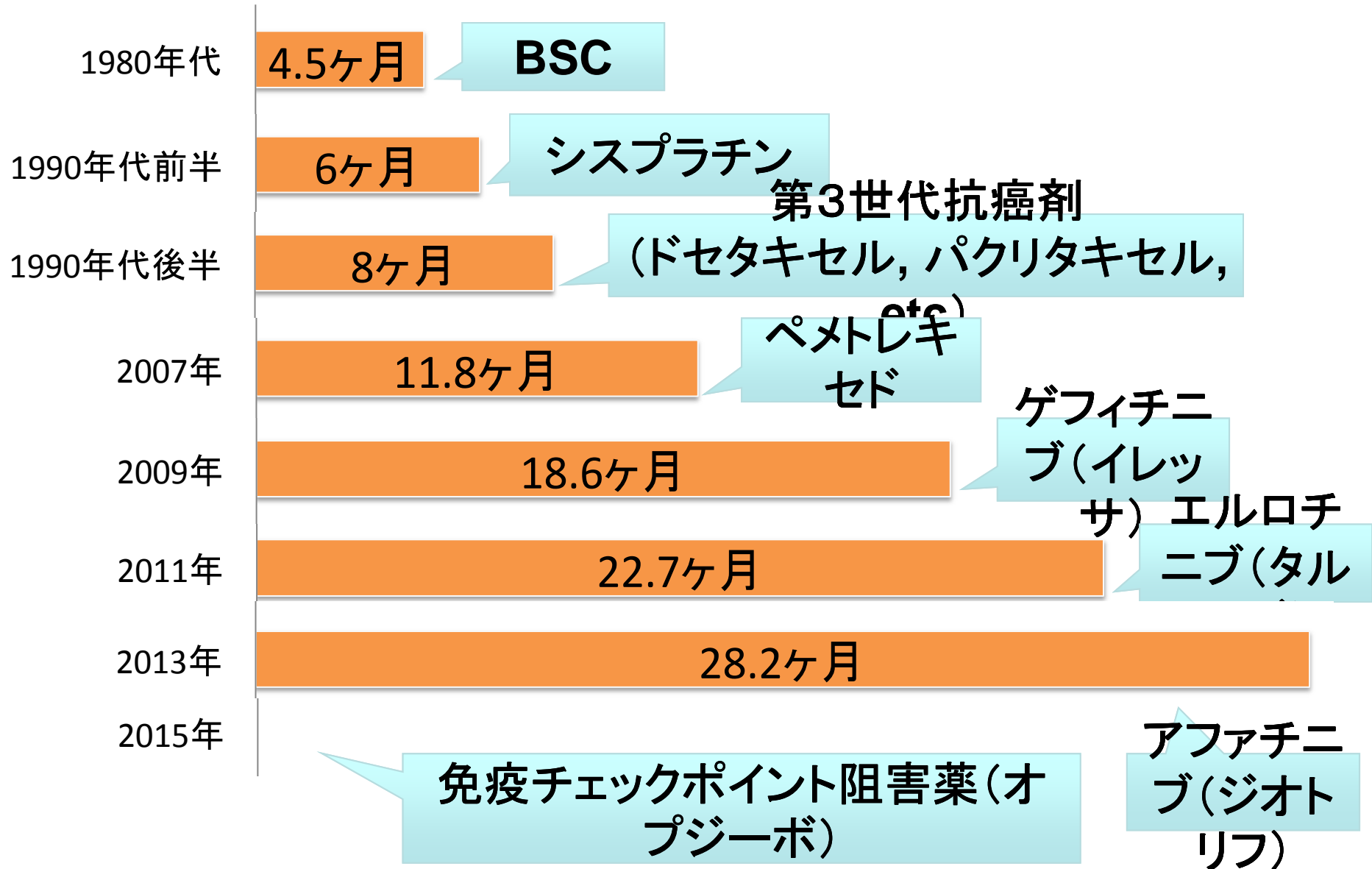


# 当院における肺癌領域の Nivolumab使用状況

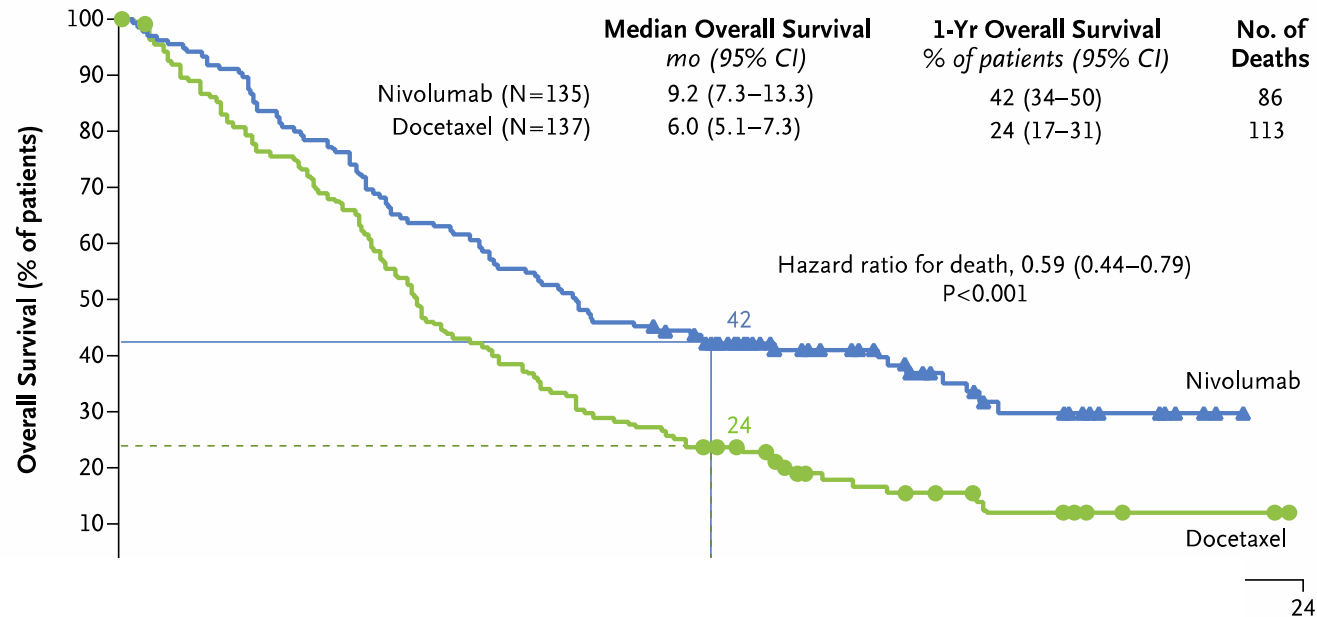
呼吸器内科

飯島 裕基

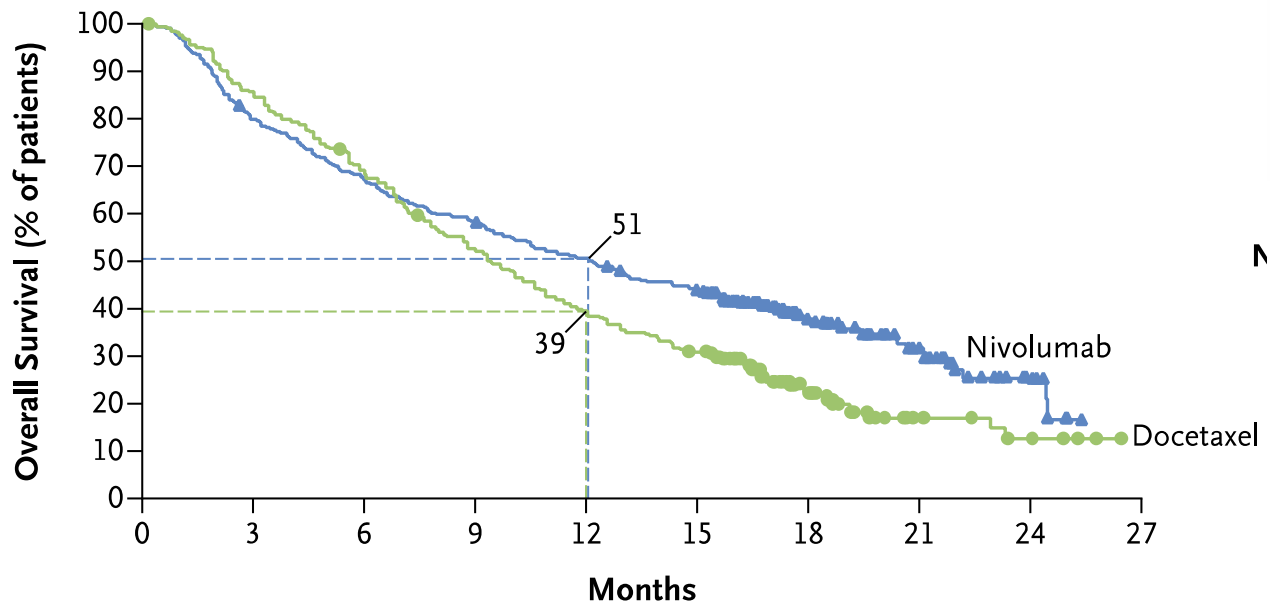
# IV期肺癌の生存期間（腺癌）



# 生存期間におけるドセタキセルとの比較



扁平上皮癌



非扁平上皮癌

**Table 2. Tumor Response with Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer.\***

Variable	Nivolumab (N = 292)	Docetaxel (N = 290)
Objective response†		
No. of patients	56	36
% of patients (95% CI)	19 (15–24)	12 (9–17)
Estimated overall survival‡		
P value		
Best overall response§		
Complete response	0	0
Partial response	9	9
Stable disease	34	34
Progressive disease	35	35
Unknown	22	22
Time to response — months¶		
Median	2.1	2.6
Range	1.2–8.6	1.4–6.3
Duration of response — months¶¶		
Median	17.2	5.6
Range	1.8 to 22.6+	1.2+ to 15.2+

**Table 2. Clinical Activity of Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer.\***

Variable	Nivolumab (N=135)	Docetaxel (N=137)
Objective response†		
No. of patients	27	12
% of patients (95% CI)	20 (14–28)	9 (5–15)
Estimated overall survival‡		
P value		
Best overall response§		
Complete response	0	0
Partial response	9	9
Stable disease	34	34
Progressive disease	35	35
Unknown	22	22
Time to response — months¶		
Median	2.2	2.1
Range	1.6–11.8	1.8–9.5
Duration of response — months¶¶		
Median	NR	8.4
Range	2.9 to 20.5+	1.4+ to 15.2+

**Nivolumabは、肺癌患者の2～3割に対して、極めて長期間の持続効果が期待できる薬剤である。**

# 当院における使用状況(2016.2月～)

単位;人

性別	男性	10	喫煙歴	あり	10
	女性	7		なし	7
平均年齢(歳)		66.0 [44-80]	効果判定	PD	6
PS	0	11		SD	1
	1	2		PR	2
	2～	4		CR	0
組織型	腺癌	11		未	8
	扁平上皮癌	4	有害事象	皮疹	3
	その他	2		神経症状	2
病期	IV期	15		塞栓症	2
	術後再発	1			
	不明	1			
					計17人

# 今後の課題

- 効果予測因子
  1. 背景
  2. バイオマーカーなど
- 効果判定基準(どの位治療を継続するべきか)
  - 副作用のマネージメント
    - ✓ 頻度は低いが多岐にわたる免疫異常