

# **免疫チェックポイント阻害薬のすべて Part 1**

**広島市民病院 呼吸器内科  
金原 正志**

**健康な人**にがん細胞は1日に？個できるでしょうか？

**A. 0個**

**B. 約50個**

**C. 約5000個**

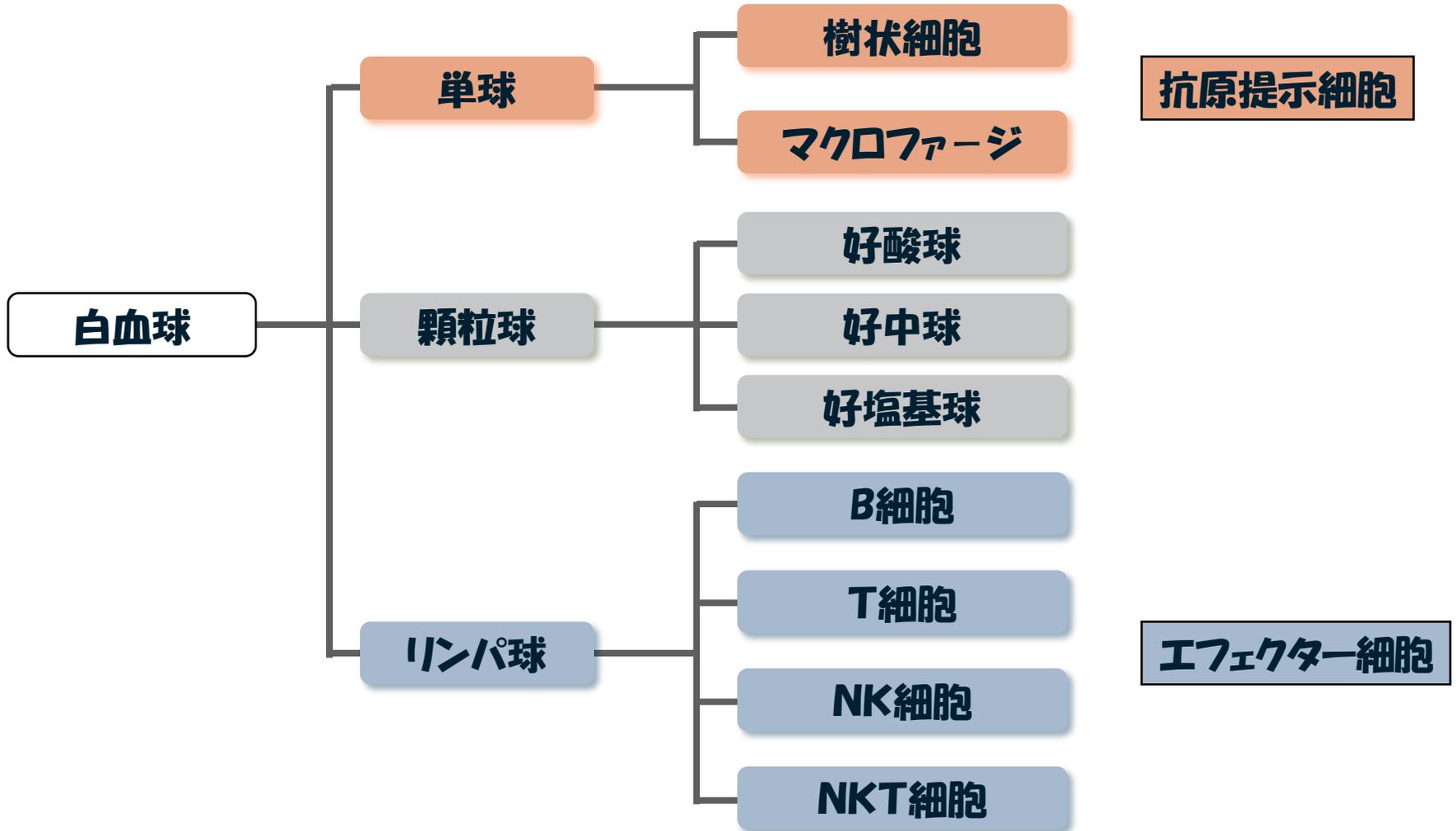
最近では、がん細胞は、健康な人のカラダでも多数(学説によっては1日に5000個も!)できることがわかっています。

がん細胞ができると、そのつと退治しているのが**免疫細胞(リンパ球)**です。私たちのカラダの中では、毎日毎日、たとえば「**5000勝0敗**」の闘いが繰り返されているのです。

しかし、免疫による監視も、人間のすることですから、やはりミスが起こります。生き残ったがん細胞が、やがて、塊としての「がん」になっていきます。



# 免疫細胞の種類

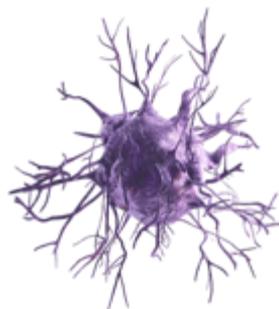


# がんに対する免疫応答における要素



## 腫瘍関連抗原

- がん細胞にある異常な物質またはタンパク質のこと(腫瘍抗原)。免疫監視機構が認識して反応します。



## 抗原提示細胞

- 感染/がん細胞の抗原を取り込み、短いペプチド断片に分解・処理します。
- T細胞にペプチド断片を抗原として提示し、免疫応答を引き起こします。



## T細胞

- T細胞受容体があり、腫瘍関連抗原を認識します。
- 活性化することで、感染/がん細胞の死滅に大きな役割を果たします。
- 免疫応答の持続を助けます。

# がんに対する免疫応答における要素



B 細胞

- 血液やリンパ液中に浮遊している抗原と結合するB細胞受容体を発現します。
- 活性化すると、特定の抗原に対する**抗体を大量に分泌**する「**プラズマ細胞**」に分化します。



抗体

- 活性化したB細胞(プラズマ細胞)から分泌されます。
- 免疫監視機構による**攻撃のための標識**となります。また、重要なメカニズムの阻害による**標的の無効化**を行います。



NK 細胞

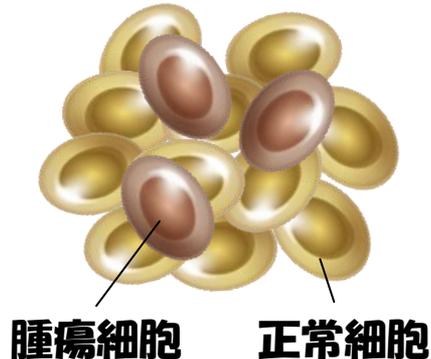
- 抗原提示細胞や抗体と関連せず**感染/がん細胞**を認識できるため、**迅速に反応**できます。
- 細胞表面で抗体を認識して、**感染/がん細胞を攻撃**することもできます。

# 化学療法・分子標的療法と免疫療法の違い

- 分子標的薬は、従来の化学療法とは異なり、腫瘍の発生にかかわる分子異常や腫瘍特異的に発現している表面抗原を標的とする治療法である。
- 免疫療法は、分子標的薬とは異なり、免疫細胞を活性化し、腫瘍細胞を攻撃させる治療法である。

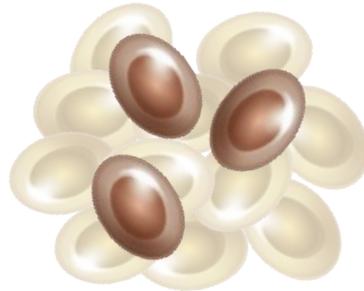
## 化学療法

腫瘍細胞も正常細胞も攻撃



## 分子標的薬

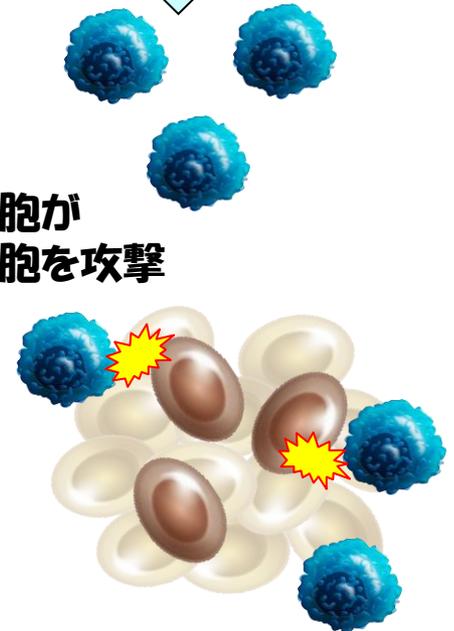
腫瘍細胞を個別に攻撃



## 免疫療法

免疫系に作用

免疫細胞が腫瘍細胞を攻撃



# がん免疫に関わる免疫チェックポイント分子

## がん新治療法年内にも

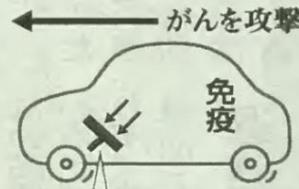
## 免疫のブレーキ抑える

新しいがんの治療法が、早ければ年内にも国内で始まる。免疫の攻撃力を利用する「免疫療法」の一種で、効果が限定的だった従来の方法とは異なる仕組みだ。小野薬品工業が昨年末に厚生労働省に医薬品としての承認を申請し、今秋にも認められる見通し。がんの有力な治療法になると期待されている。

▼科学の扉面に関する記事申請されたのは点滴薬のニボルマブ（一般名）。既存の治療法で効果がなくな

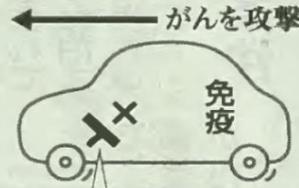
### 新しい免疫療法の仕組み

これまで…



ブレーキがかかってしまう

### 新しいのは…



ブレーキがかからないようにする

った皮膚がんの患者が対象だ。必要性が高い医薬品として、優先的に審査されている。

これまでの免疫療法は、免疫の攻撃能力を高めて、がん細胞を殺そうとしていた。しかし、攻撃が過剰に

なると自分を傷つけてしまうために免疫自体がブレーキをかけてしまい、効果は不十分だった。新しい免疫療法は、免疫のブレーキがかからないようにし、攻撃のアクセルを踏み続けるようにする。

# PD-1研究の経緯

PD-1の単離 (1992年): 京都大学 本庶研究室

アポトーシスに伴って誘導される遺伝子 (mRNA) を同定  
**Programmed cell death-1 (PD-1)**

PD-1欠損マウスの解析 (1999年~)

加齢に伴い自己免疫疾患を発症

B6背景 : SLE (腎炎、関節炎)

2C-TCR-Tg : GVHD様

BALB/c背景 : 拡張型心筋症

NOD背景 : I型糖尿病の発症促進

**PD-1:末梢における自己免疫反応調節に関与**

# 免疫チェックポイント阻害剤の登場(国内)

## 免疫チェックポイント阻害剤

抗PD-1抗体

ペムブロリスマブ(2016年)

ニボルマブ(2015年)

## 分子標的薬

ALK阻害剤

クリトチニフ (2012年) アレクチニフ (2014年)

VEGF阻害剤

ベバシスマブ (2009年)

EGFR阻害剤

ゲフィチニフ (2002年) エルロチニフ (2007年) アファチニフ (2013年)

## 細胞障害性抗癌剤

代謝拮抗剤

ゲムシタビン TS-1 ペメトレキセド

トポイソメラーゼ阻害剤

イリノテカン

微小管阻害剤

ドセタキセル ビルルビン  
パクリタキセル

フラキチ  
製剤

シスプラチン カルボプラチン

ナイトロジェン  
マスタード  
緩和療法

1970年

1980年

1990年

2000年

2010年

年号:承認年

1992年:  
PD-1の発見

2000 - 2001年:  
リガンド (PD-L1, PD-L2)の同定

2004年:  
EGFR 遺伝子変異の  
発見

2007年:  
間野教授らによる  
EML4-ALK 融合遺伝子の発見

# 免疫チェックポイント阻害剤一覧

標的	抗体名	IgGサブクラス
CTLA-4	イピリムマブ (Yervoy <sup>®</sup> , MDX-010)	Human IgG1 κ
	トレメリムマブ (Tremelimumab, CP-675, 206)	Human IgG2 κ
PD-1	AMP-224	PD-L2 IgG2a fusion protein
	AMP-514 (MEDI0680)	Human IgG1 κ
	ニボルマブ (Opdivo <sup>®</sup> , BMS-936558, MDX1106)	Human IgG4 κ
	ピデイスチマブ* (CT-011)	Humanized IgG1 κ
	ペムブロリズマブ (Keytruda <sup>®</sup> MK-3475)	Humanized IgG4 κ
PD-L1	BMS-936559 (MDX1105)	Human IgG4
	MEDI4736	Humanized IgG1 κ
	MPDL3280A	Human IgG1 κ
	アベルマブ (MSB0010718C)	Human IgG1

# 本邦 認可状況

標的	抗体名	適応
CTLA-4	イピリムマブ(Yervoy <sup>®</sup> )	悪性黒色腫
PD-1	ニボルマブ(Opdivo <sup>®</sup> )	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、 ホジキンリンパ腫、腎細胞癌、胃癌
PD-1	ペムブロリスマブ (Keytruda <sup>®</sup> )	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、 ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌

# 抗PD-1抗体の薬価



## ニボルマブ

100mg 10mL1瓶  
364,925円

20mg 10mL1瓶  
75,100円

非小細胞肺癌の適応用量: 3mg/kg(2週毎)  
体重50kgで計算

1日換算 39,476円

1年で 39,476円/日×365日=14,409,027円/年



## ペンブロリスマブ

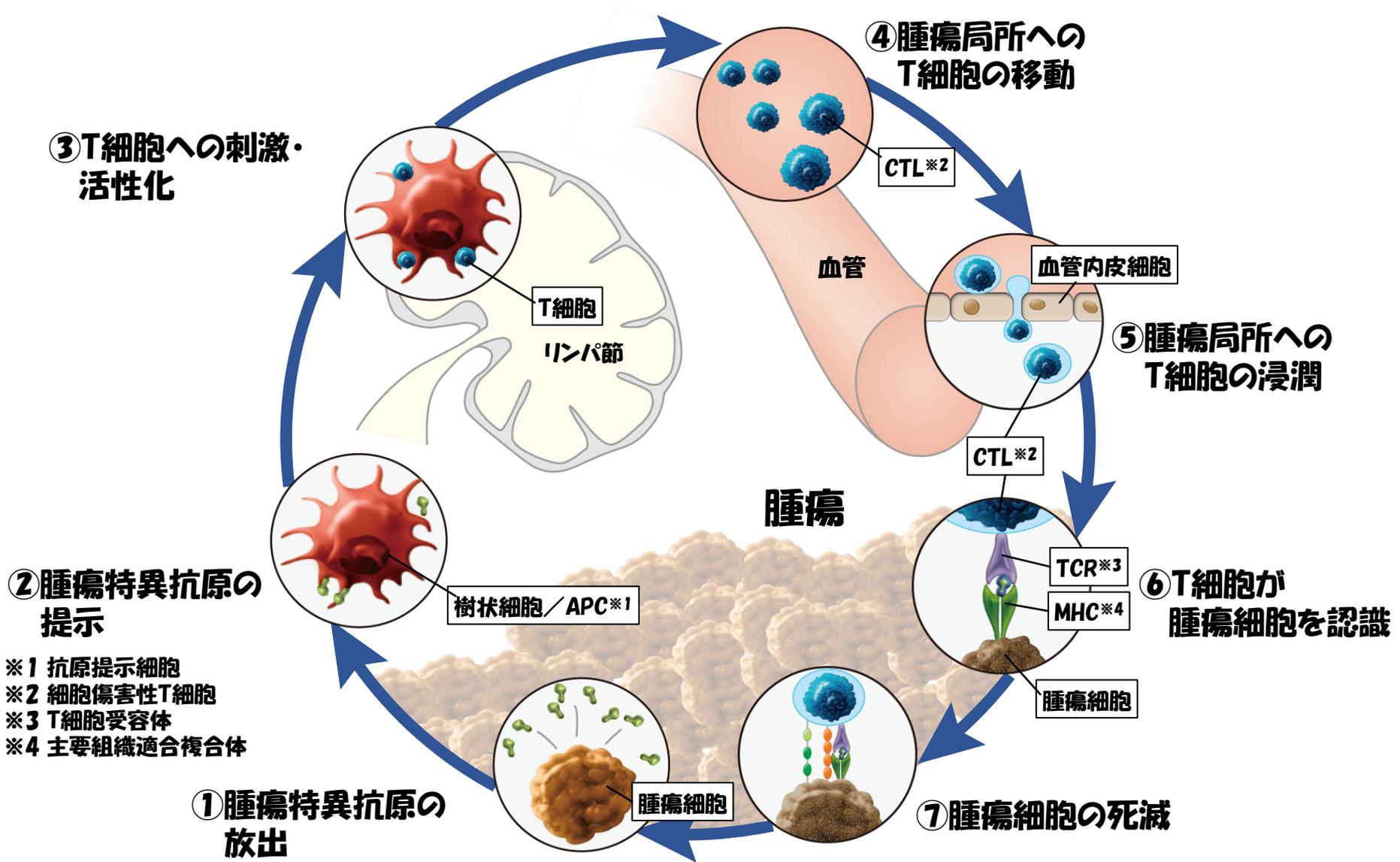
非小細胞肺癌の適応用量: 200mg/body(3週毎)  
3週毎の投与なので1カ月 1,320,075円/月

1日換算 39,099円

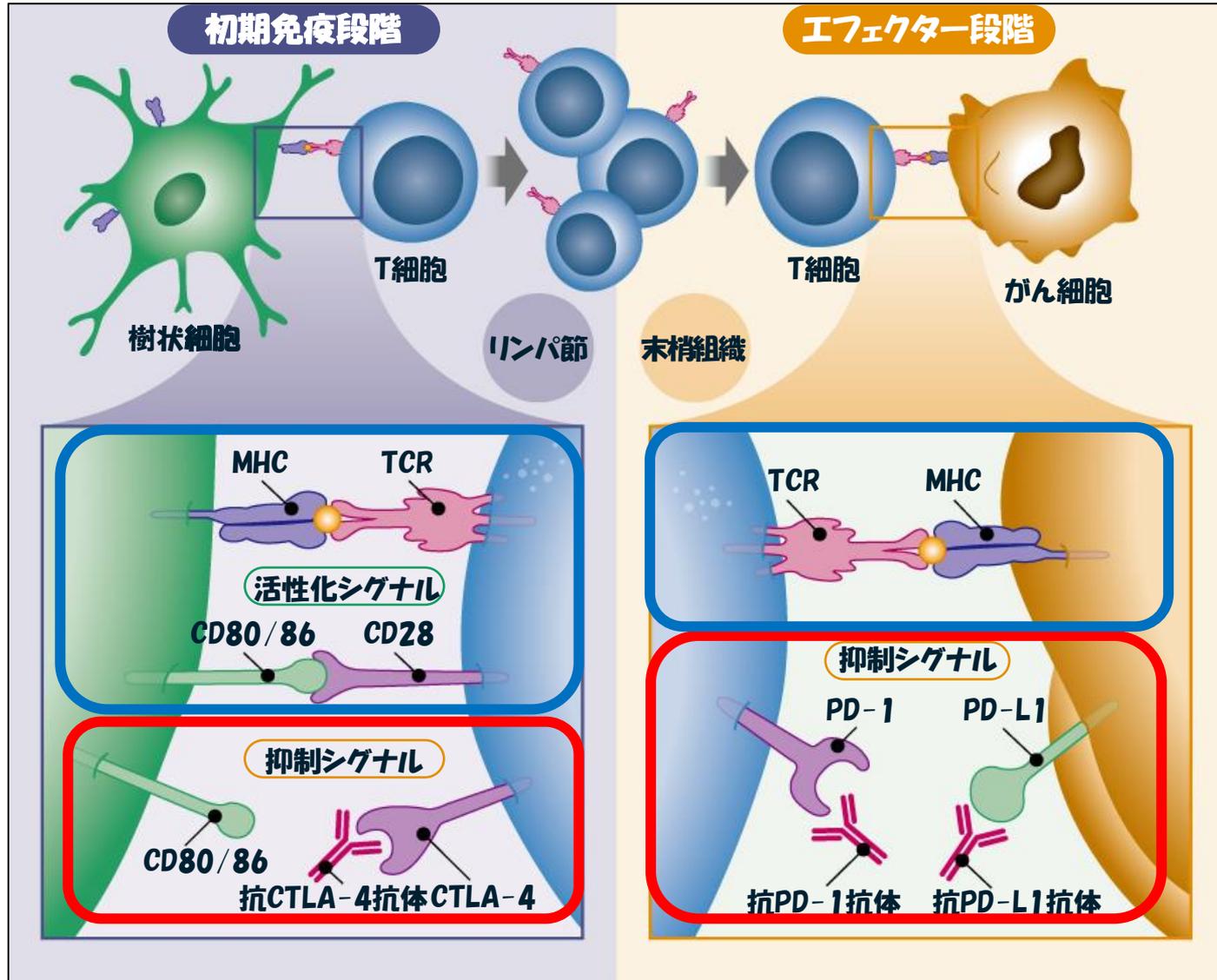
1年で 39,099円/日×365日=14,271,187円/年

体重が50kg以上であればキイトルーダの方が安くなる。

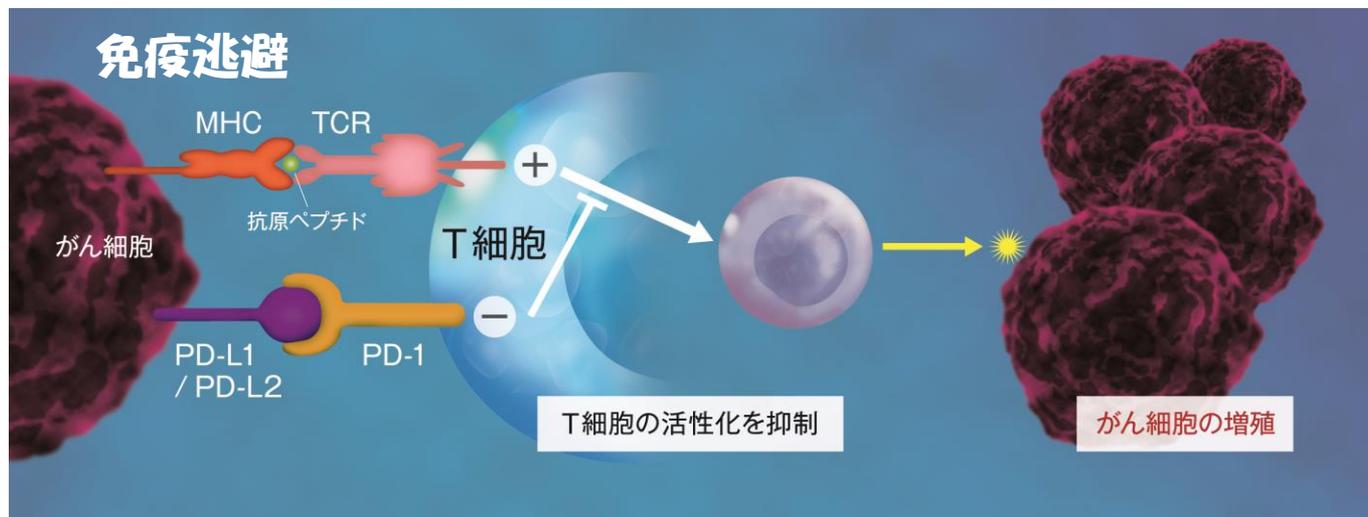
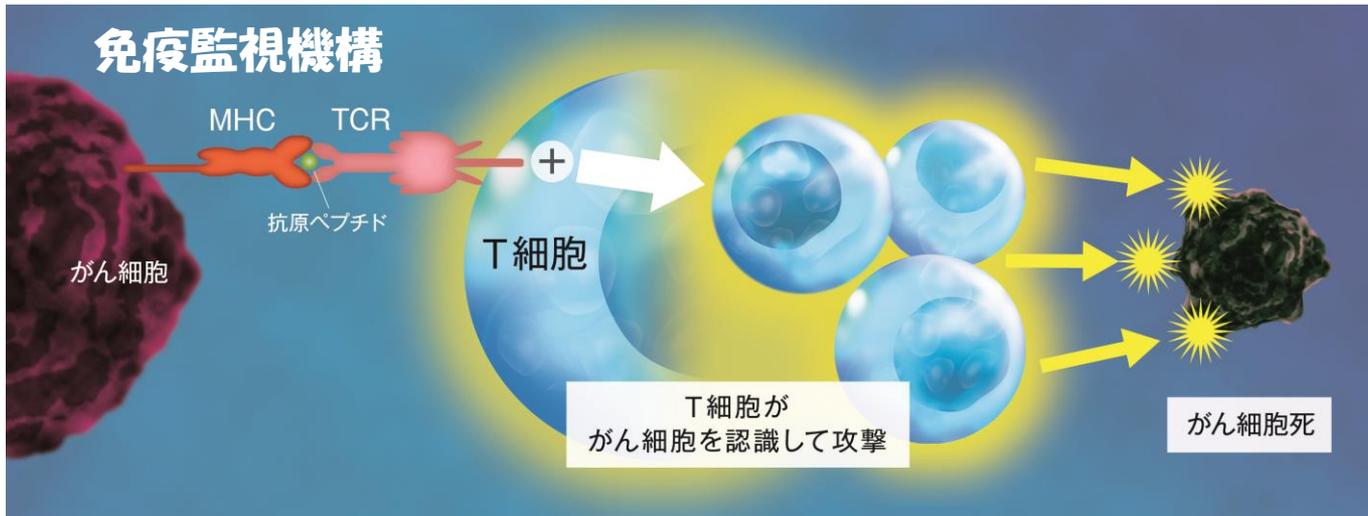
# がん免疫サイクル



# 免疫チェックポイント分子阻害薬の作用点



# 免疫監視機構と免疫逃避



MHC: 主要組織適合遺伝子複合体

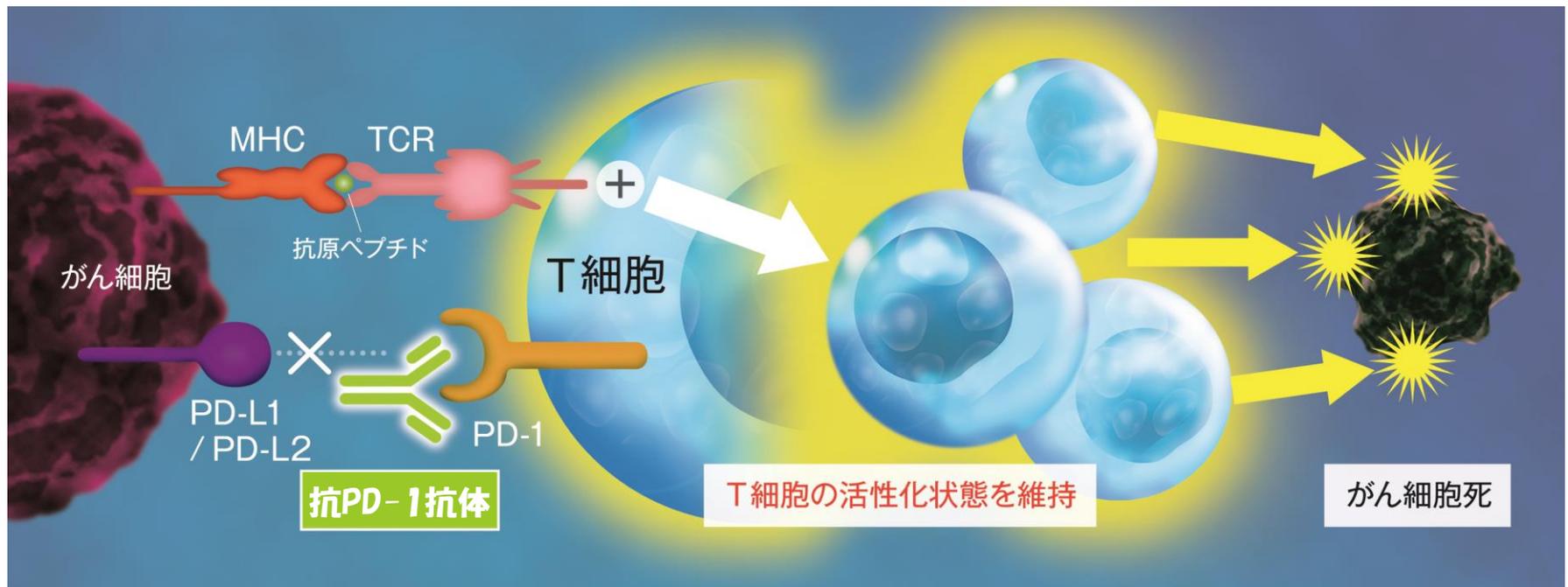
TCR: T細胞受容体

PD-1: Programmed cell death-1

PD-L1: Programmed death-ligand 1

PD-L2: Programmed death-ligand 2

# 抗PD-1抗体による免疫逃避の解除



MHC: 主要組織適合遺伝子複合体

TCR: T細胞受容体

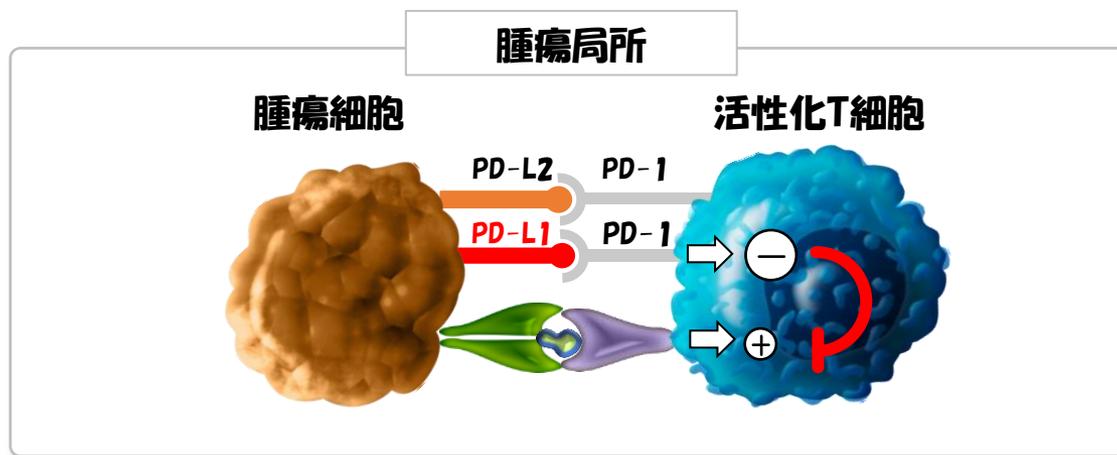
PD-1: Programmed cell death-1

PD-L1: Programmed death-ligand 1

PD-L2: Programmed death-ligand 2

# PD-1を介したT細胞活性の抑制

- PD-1は、持続的な抗原刺激を受けた**T細胞の表面**に発現する。
- **腫瘍細胞表面のPD-L1**と**T細胞表面のPD-1**が結合すると、T細胞に共抑制シグナルが伝達され、T細胞の活性が抑制される。



PD-L1とPD-1の結合が多いほどT細胞活性抑制が強い(ブレーキ力が強い)

↓

PD-L1とPD-1の結合を抗体で阻害することで  
T細胞活性抑制を阻害(ブレーキ解除)

↓

T細胞活性化

# PD-1を介したT細胞活性の抑制

- PD-1は、持続的な抗原刺激を受けた**T細胞の表面**に発現する。
- **腫瘍細胞表面のPD-L1**と**T細胞表面のPD-1**が結合すると、T細胞に共抑制シグナルが伝達され、T細胞の活性が抑制される。

**腫瘍細胞のPD-L1の発現度で  
抗PD-1抗体の効果に差腫瘍の  
PD-L1発現が多いほど  
抗PD-1抗体の効果期待できる**

↓  
**PD-L1とPD-1の結合**を抗体で阻害することで  
T細胞活性抑制を阻害(ブレーキ解除)

↓  
**T細胞活性化**

# PD-L1検査の概要

- **検体**  
気管支鏡下生検、経皮穿刺生検、外科治療による切除検体より**組織**を採取する。
- **PD-L1発現の検査**  
ペムブロリスマブの使用にあたっては、PD-L1 IHC **22C3 pharmDx**を用いた免疫組織化学(IHC)検査によって、ホルマリン固定パラフィン包埋非小細胞肺癌**組織**の**PD-L1発現**を確認する。

PD-L1発現検査  
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

PD-L1陰性  
腫瘍細胞の部分的あるいは完全な膜染色  
TPS < 1%

PD-L1低発現  
腫瘍細胞の部分的あるいは完全な膜染色  
TPS 1-49%

PD-L1高発現  
腫瘍細胞の部分的あるいは完全な膜染色  
TPS ≥ 50%

ペムブロリスマブ

ニボルマブ

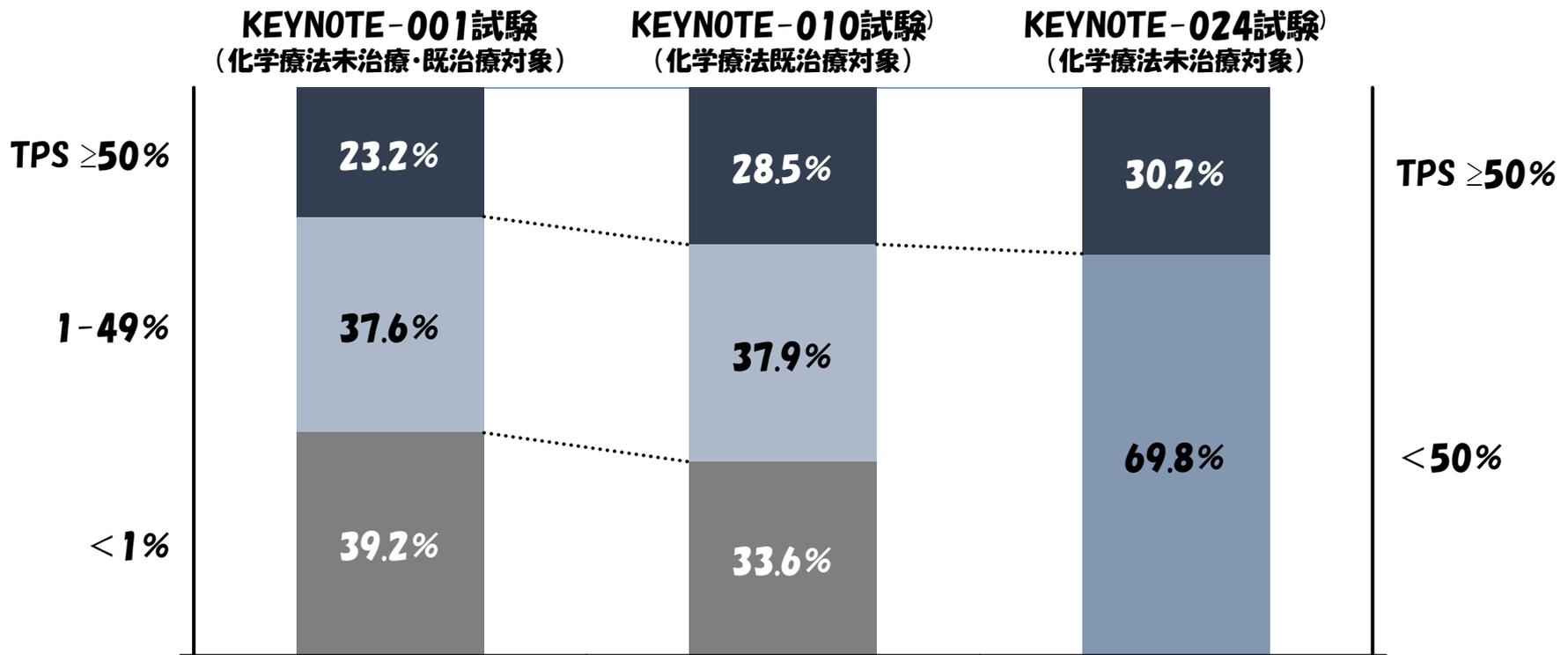
2次治療以降適応

1次治療適応

2次治療以降適応

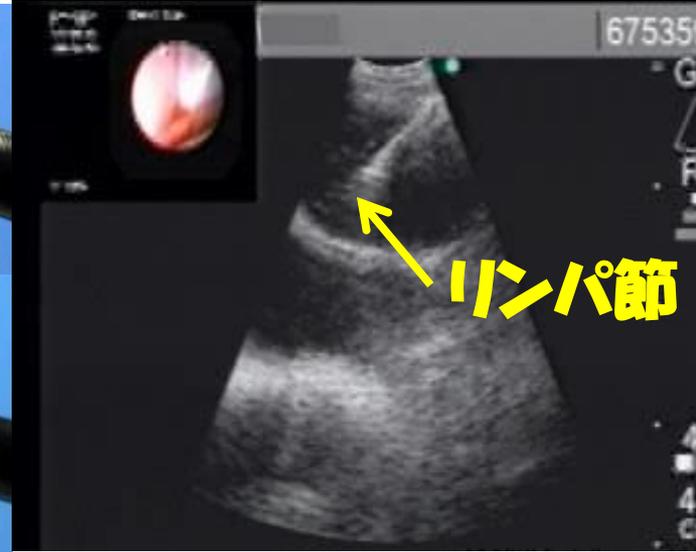
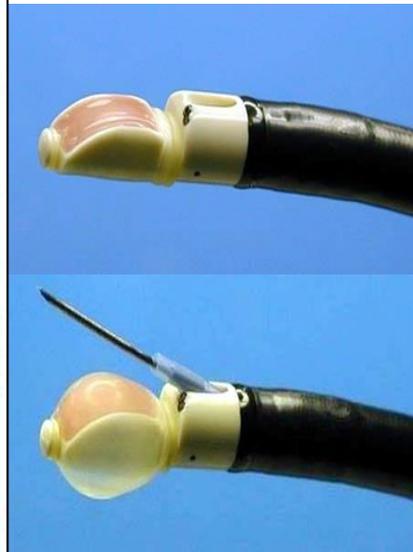
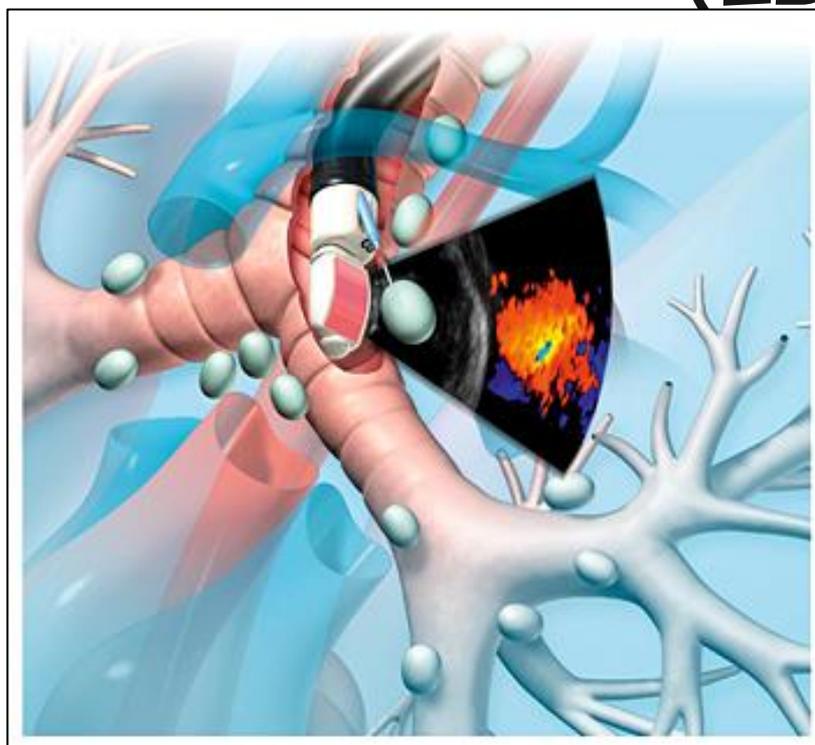
# PD-L1陽性細胞比率別 患者の割合

## ● ペムブロリズマブの臨床試験におけるPD-L1のTPS別の分布



各KEYNOTE試験において、TPS別の患者分布は概ね一貫しており、TPS  $\geq 50\%$ が2-3割、TPS  $\geq 1\%$ が6-7割

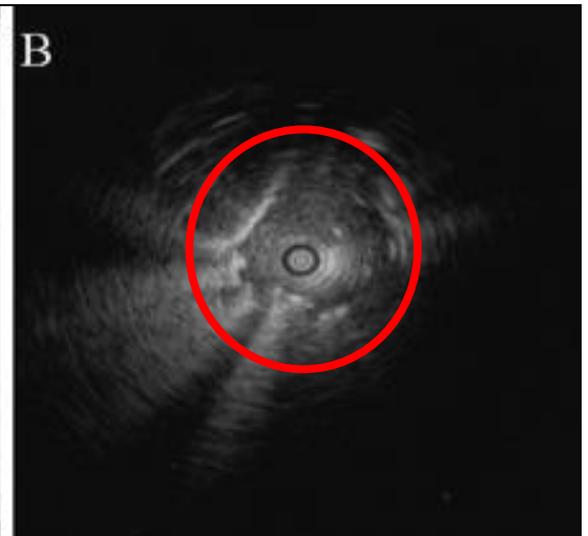
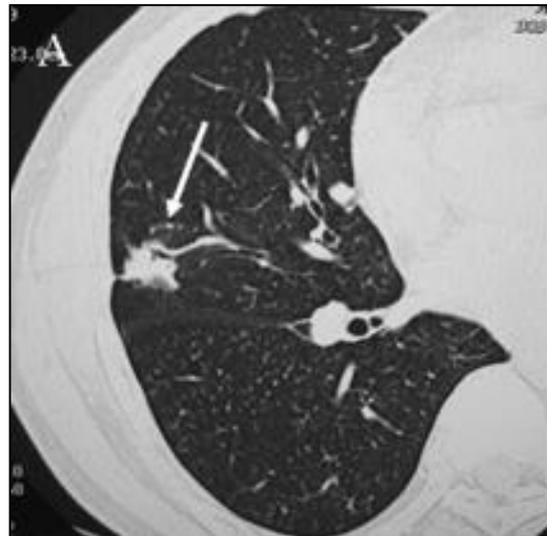
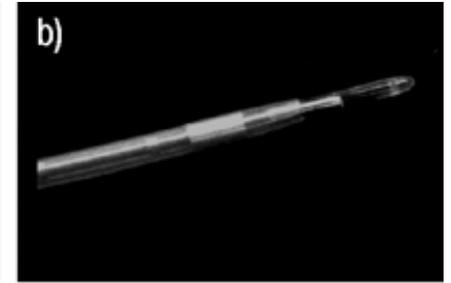
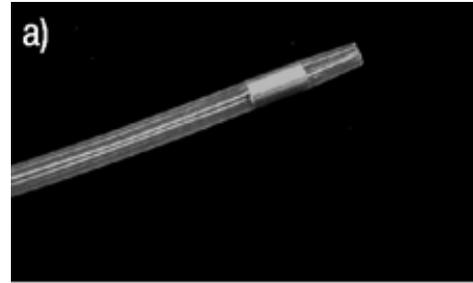
# 気管・気管支周囲リンパ節の描出・穿刺 (EBUS-TBNA)

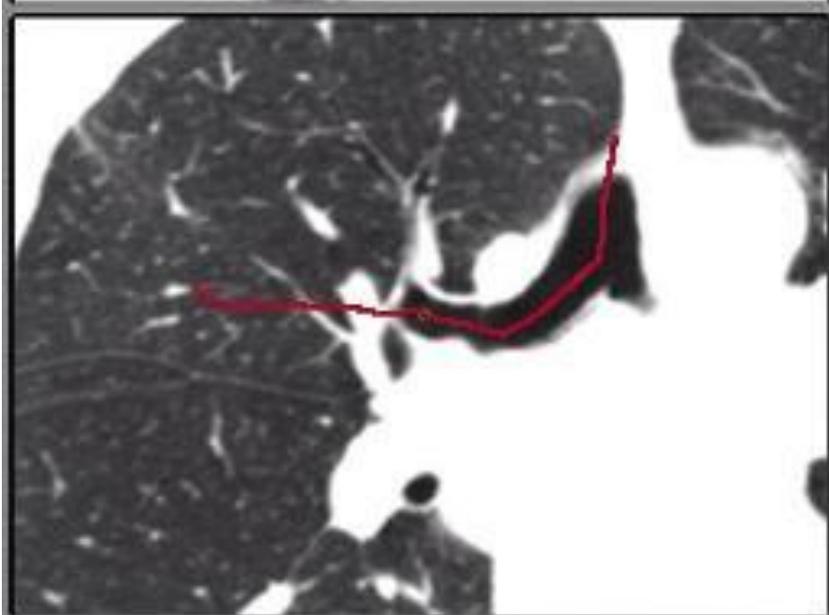
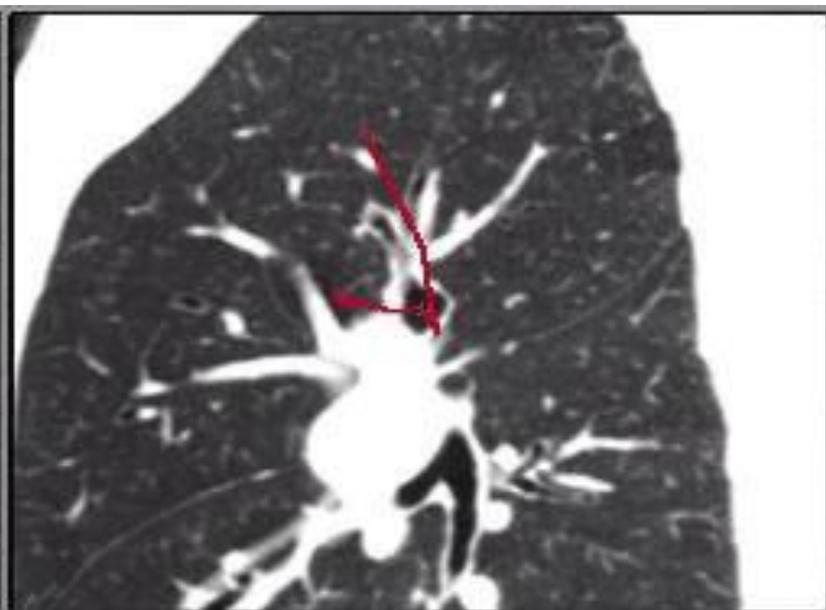
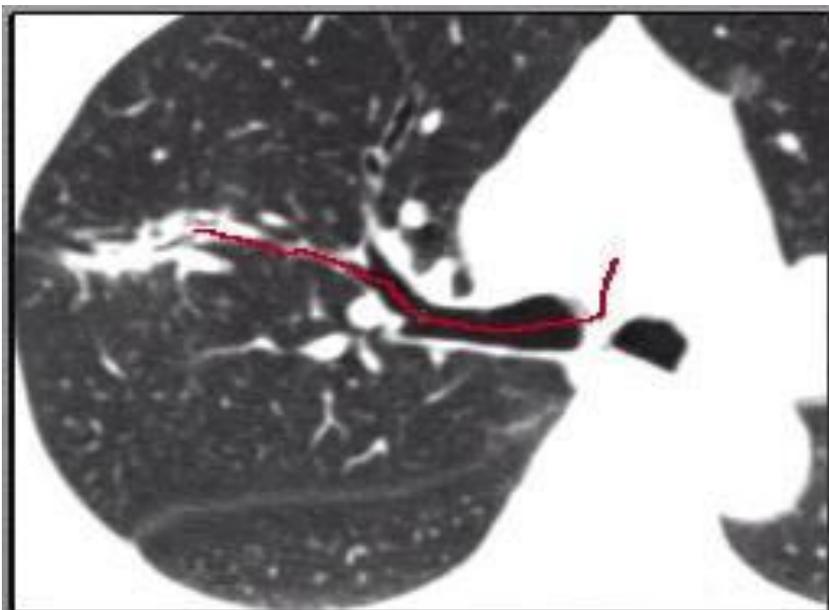


本法ではリンパ節を描出しながら穿刺を行うため、  
診断率、安全性が向上した。本法は肺癌診断のみ  
ならず、病期分類、にも有用。

# 末梢病変の描出・穿刺(EBUS-GS)

○透視で位置確認の困難な病変の場合、正確な診断が困難。本法は、フローブを病変に誘導し、EBUS(超音波)で病変を描出し位置を確認し、生検鉗子を挿入する手技は、EBUS-GS(guide-sheath)法と呼ばれます。





始点設定 → 目標設定 → 終点設定 → **経路選択** → サムネイル設定

終点までの経路を選択します。

拡大率

×1.0   ×2.0   ×3.0   ×4.0

戻る   進む   経路を初期化する   印刷...

完了した   終了する

# 気管支鏡ナビゲーションシステム

The interface displays a 3D reconstruction of the bronchial tree. A green dot indicates the current position of the bronchoscope. A vertical slider on the right side of the main view is labeled "位置" (Position) at the top and "未設定" (Not set) at the bottom.

At the top right, there is a status bar with the following information:  
IP: VP2008.3.28.0.49.48.0  
Port: VP2008.3.28.0.49.48.0

Below the status bar are tabs for "再生" (Playback), "カメラ" (Camera), and "経路変更" (Path Change). The "経路変更" (Path Change) section includes buttons for "左回転" (Rotate Left), "右回転" (Rotate Right), and "リセット" (Reset).

The "位置" (Position) section includes buttons for "前の位置" (Previous Position) and "次の位置" (Next Position).

A "移動速度" (Move Speed) slider is located below the position buttons, with "速" (Fast) on the left and "遅" (Slow) on the right.

At the bottom left, a directional pad is labeled with "Anterior" (top), "Posterior" (bottom), "Left" (left), and "Right" (right). A "Head" icon is positioned in the center of the pad.

At the bottom, a grid of 14 thumbnail images shows the sequence of frames from the navigation. The first thumbnail is highlighted with a yellow border. The last two thumbnails in the grid have a green circle around them.

At the bottom right, there are two buttons: "リストに戻る" (Return to List) and "メニューに戻る" (Return to Menu).

# 進行・再発の非小細胞肺癌治療の変遷

## 1次治療

**ゲフィチニブ(EGFR-TKI)**  
**WJTOG3405**  
 GEF vs. CDDP+DTX  
 HR: 0.489[95%CI:0.336, 0.710],  $p < 0.001$   
**NEJ002**  
 GEF vs. CBDCA+PTX  
 HR: 0.36[95%CI:0.25, 0.51],  $p < 0.001$

## ペムブロシマブ(PD-1阻害剤)

**KEYNOTE-024試験**  
 ペムブロシマブ vs.  
 フラチニチン併用化学療法  
 HR: 0.50[95%CI:0.37, 0.68],  $p < 0.001$

2016

2010

2013

2016  
2015

## PD-1阻害剤 (ニボルマブ、ペムブロシマブ)

**CheckMate017**  
 ニボルマブ vs. DTX  
 HR: 0.59[95%CI:0.44, 0.79],  $p < 0.001$

**CheckMate057**  
 ニボルマブ vs. DTX  
 HR: 0.73[95%CI:0.59, 0.89],  $p = 0.002$

**KEYNOTE-010**  
 ペムブロシマブ2mg/m<sup>2</sup> vs. DTX  
 HR: 0.71[95%CI:0.58, 0.88],  
 $p = 0.0008$

## 2次治療

## フラチニチン併用療法<sup>2)</sup>

**ECOG1594**  
 (OS中央値:n月)  
 CDDP+PTX(7.8) vs. CDDP+GEM(8.1)  
 vs. CDDP+DTX(7.4) vs. CBDCA+PTX

2002

2004

## ペメドレキサド

**JMEI**  
 PEM vs. DTX  
 HR: 0.97[95%CI:0.82, 1.16],  $p = NS$

2000

## ドセタキセル

**TAX317**  
 DTX vs. BSC  
 HR: 0.484,  $p < 0.004$

## エロロチニブ (EGFR-TKI)

**TAILOR**  
 エロロチニブ vs. DTX  
 HR: 0.73[95%CI:0.53, 1.00],  $p = 0.05$

## 化学療法

BSC vs. CDDPベース化学療法  
 HR: 0.73[95%CI:0.63, 0.85],  
 $p < 0.0001$

1995

# 国際共同第III相試験 <KEYNOTE-024試験>

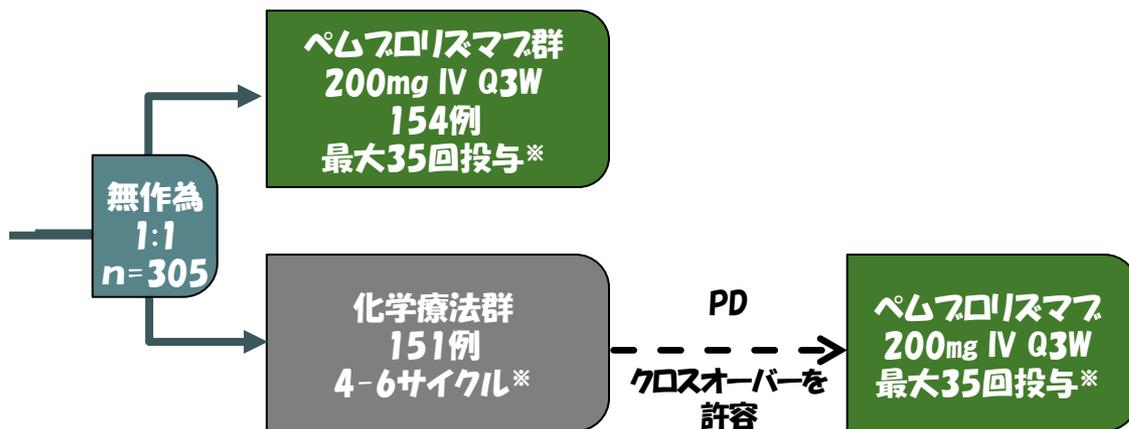
化学療法未治療の非小細胞  
肺癌患者(1次治療)

305例(日本人40例含む)

- EGFR 遺伝子変異\*1陰性
- ALK 融合遺伝子\*1陰性
- PD-L1高発現  
(TPS ≥50%)

層別因子

- ECOG PS(0, 1)
- 非小細胞肺癌組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)
- 治験実施医療機関の地域(東アジア、東アジア以外)



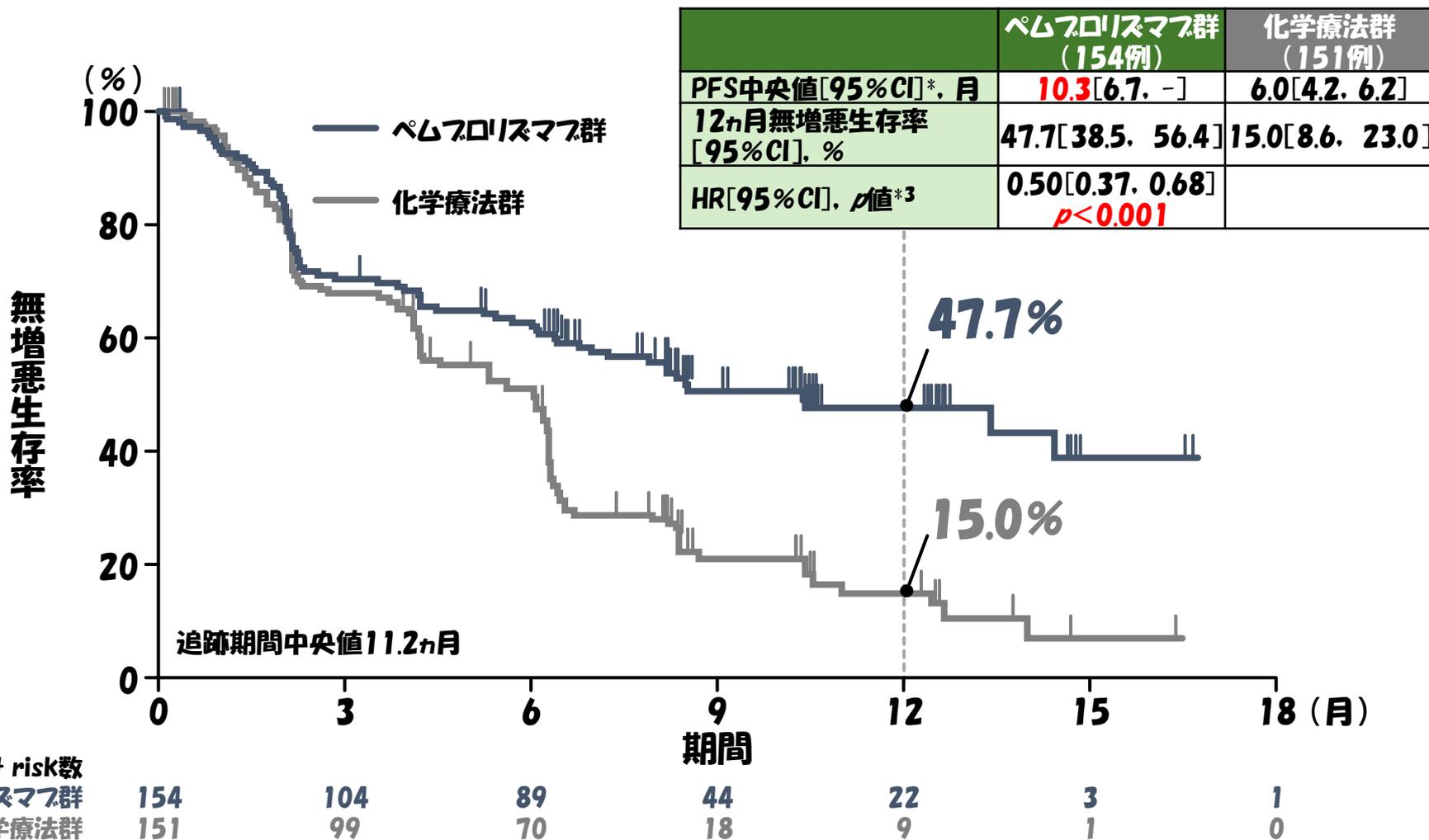
\*PD又は許容できない有害事象等が発現するまで

主要評価項目:無増悪生存期間(PFS)\*3

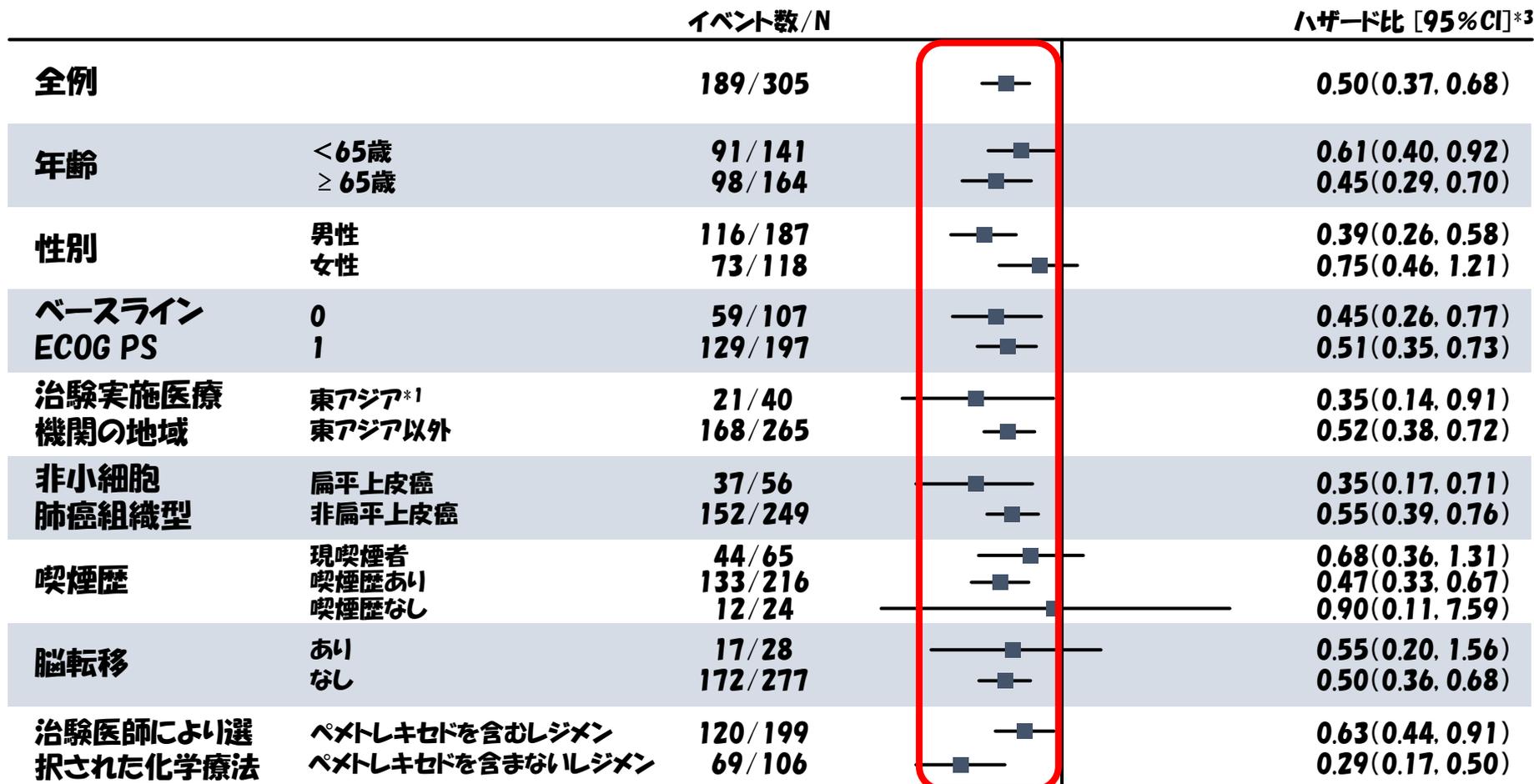
副次評価項目:全生存期間(OS)\*3、奏効(ORR)\*3、安全性\*4

探索的評価項目:奏効期間(DOR)\*3など

# PFS(主要評価項目)



# 部分集団因子別PFS (サブグループ解析)

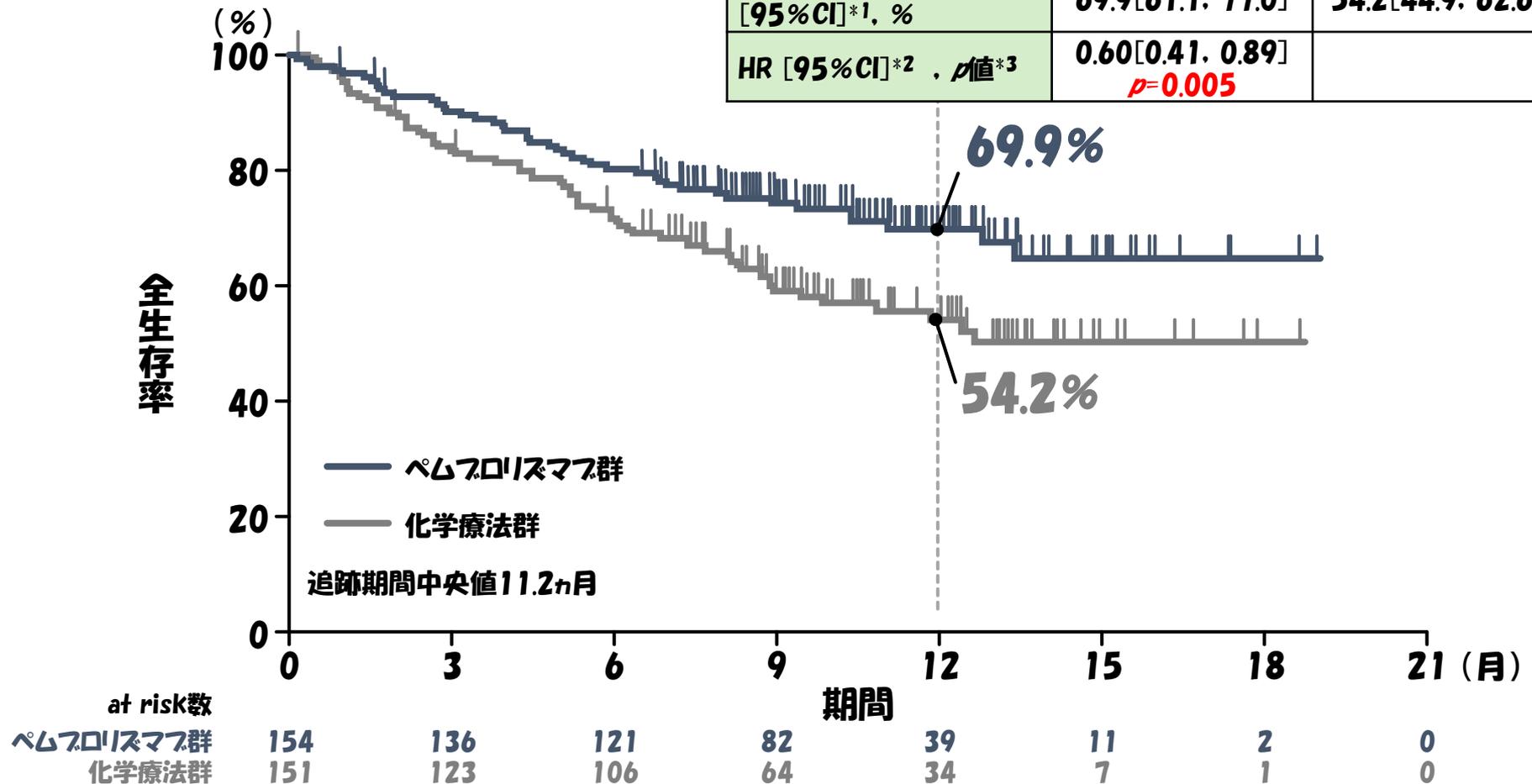


\*1 東アジア人40例はすべて日本人症例  
 \*2 患者を無作為化割り付け前に選択した治療法  
 \*3 層別Cox比例ハザードモデル

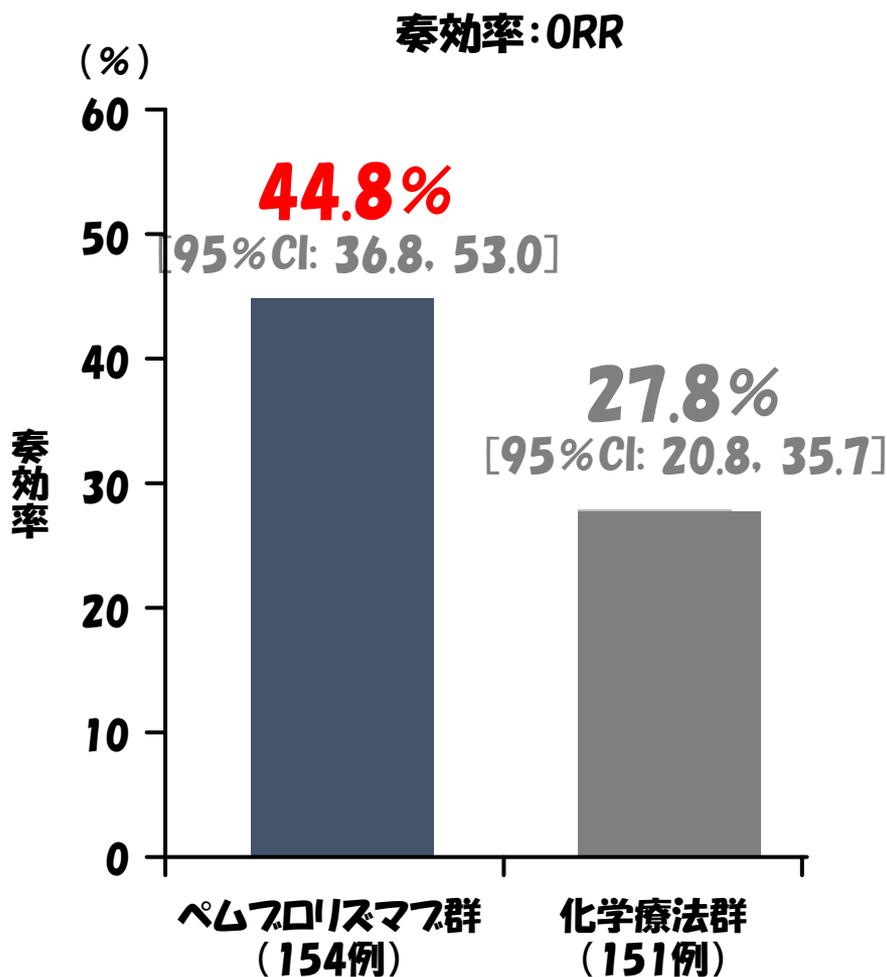
ペムトレキサマフ優位 ← → 化学療法優位

# OS(副次評価項目)

	ペムフロリスマブ群 (154例)	化学療法群 (151例)
OS中央値[95%CI]*1, 月	未到達[-, -]	未到達[9.4, -]
12ヶ月生存率 [95%CI]*1, %	69.9[61.1, 77.0]	54.2[44.9, 62.6]
HR [95%CI]*2, p値*3	0.60[0.41, 0.89] <b>p=0.005</b>	



# ORR(副次評価項目)



奏効期間: DOR  
(探索的評価項目)

	ペムブロリスマブ群 奏効例 (69例)	化学療法群 奏効例 (42例)
奏効までの 期間中央値 [範囲]	2.2[1.4, 8.2]	2.2[1.8, 12.2]
DOR*1中央値 [範囲]*2	未到達 [1.9+, 14.5+]	6.3ヵ月 [2.1+, 12.6+]
奏効持続例	58(84.1%)	17(40.5%)

\*1 打ち切りデータはproduct-limit (Kaplan-Meier)法に基づく

\*2 「+」は最後の疾患評価からPDがみられないことを示す  
(追跡期間中央値11.2ヵ月)



非小細胞肺癌の1次治療において  
PD-L1 TPS 50%以上であれば...

従来の化学療法

<

抗PD-1抗体  
(ペンブロリスマブ)  
による免疫療法

**症例：73歳、男性**

**現病歴：2017年5月，血痰を認め胸部CT施行され  
右上葉に60mm大の腫瘍を指摘、精査加療  
目的で当科紹介となった。**

**既往歴：胃癌(2000年，2014年)に対してESD**

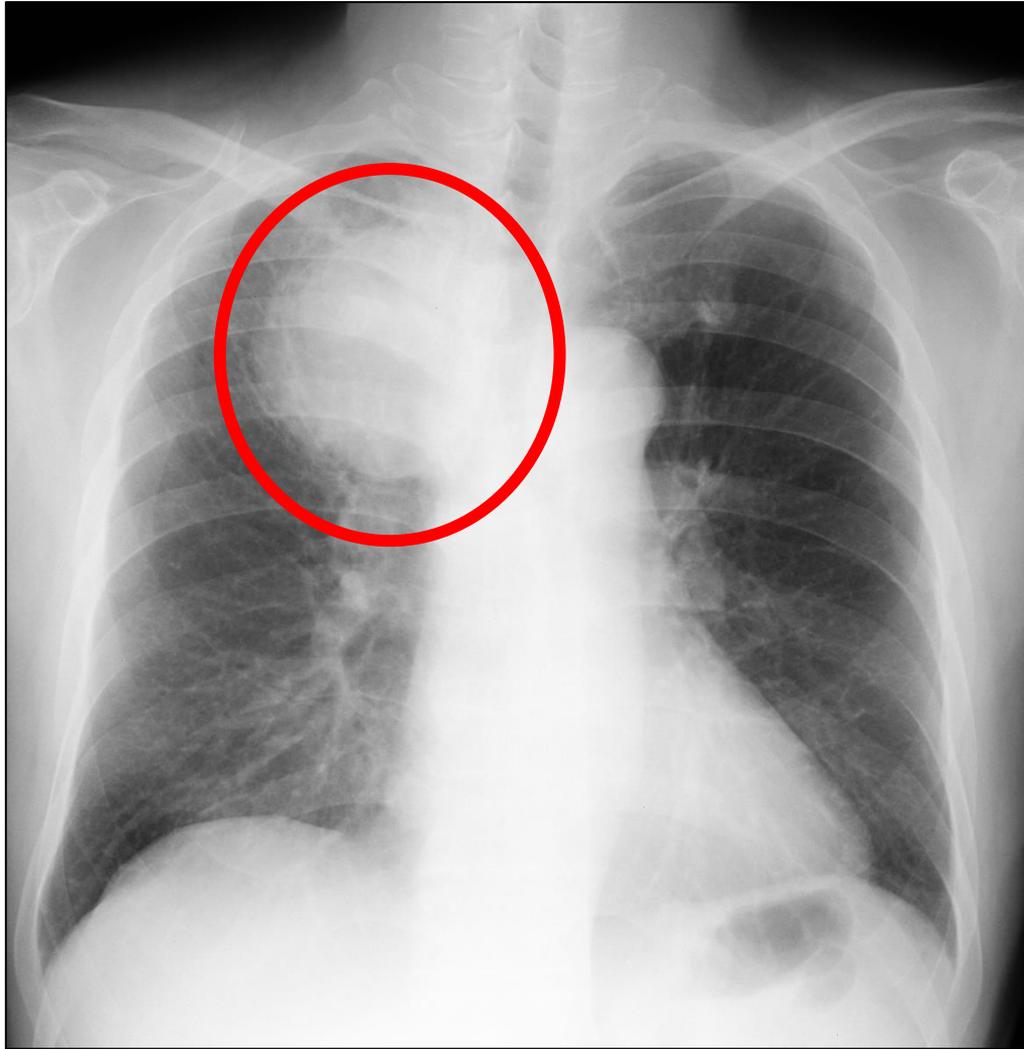
**喫煙歴：20本×49年(4年前に禁煙)**

**飲酒歴：ビール700ml/day**

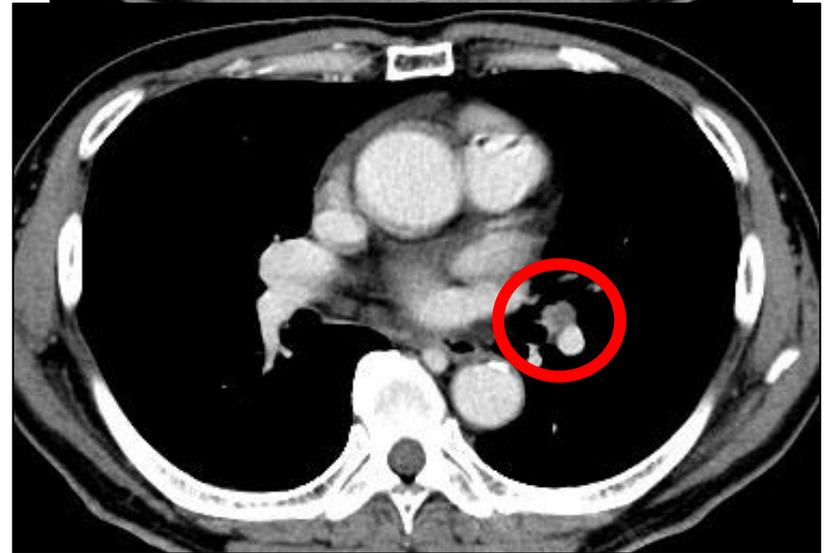
**内服薬：レバミピド**

**家族歴：特記事項なし**

# 胸部レントゲン

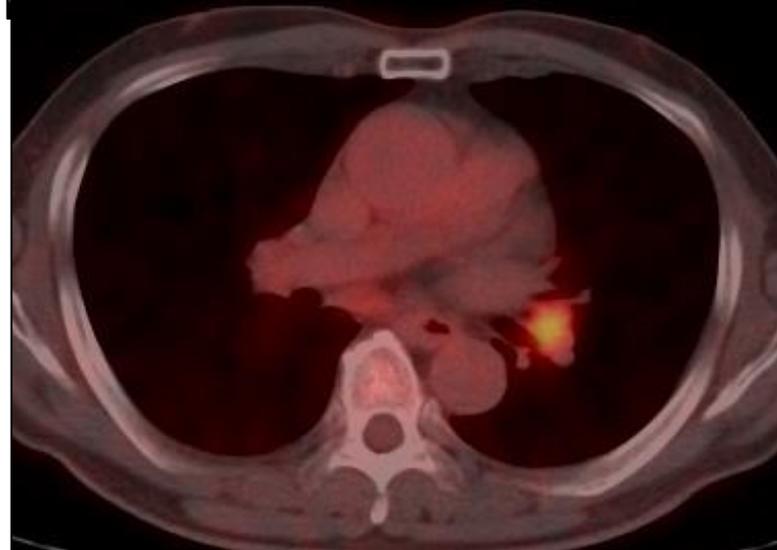
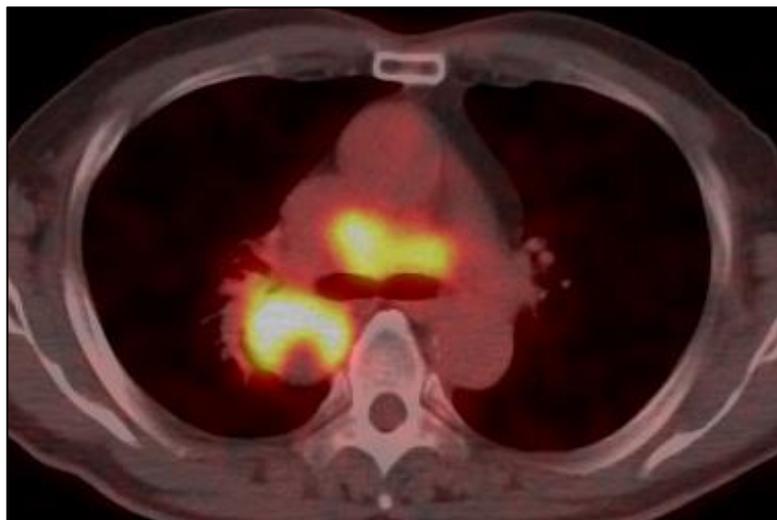
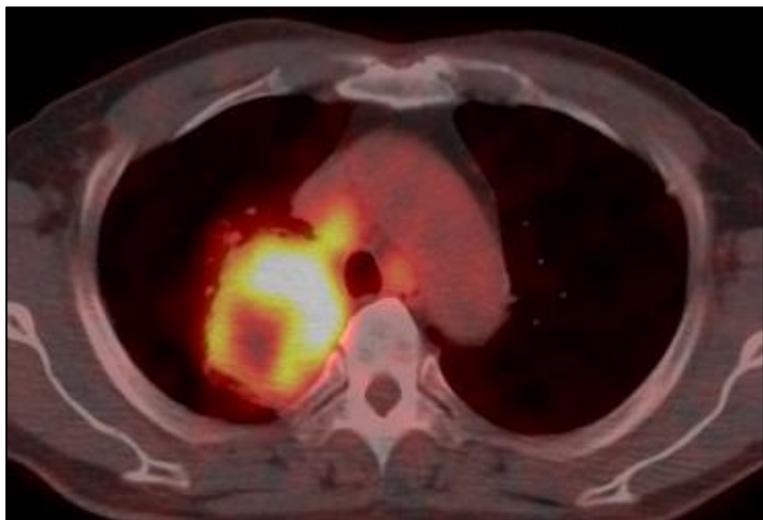


# 胸部CT



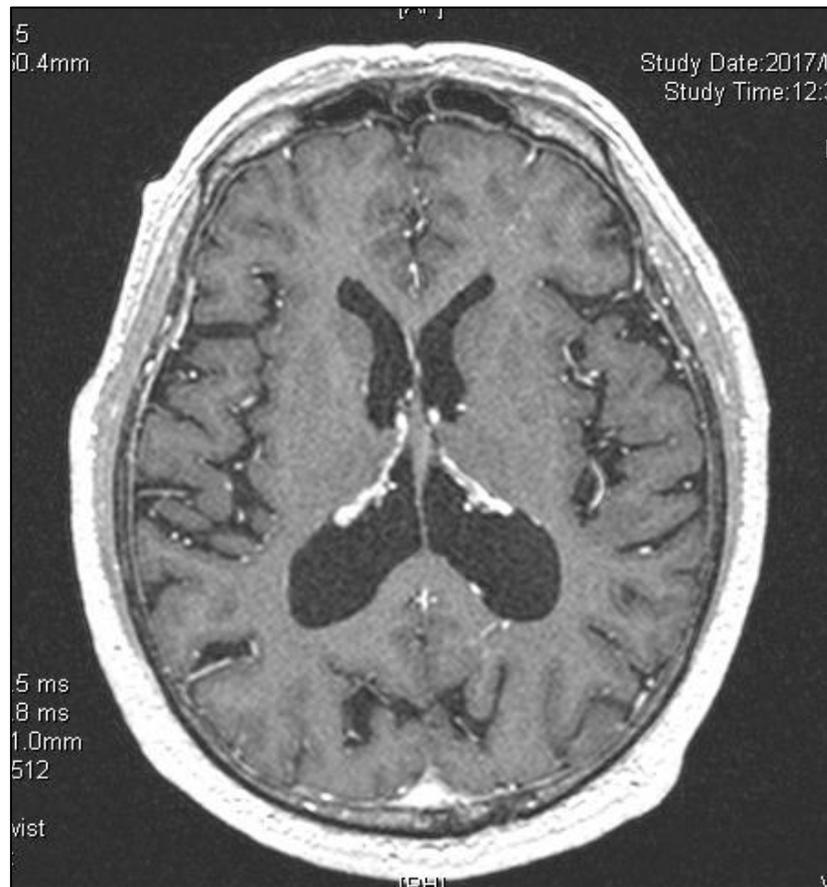
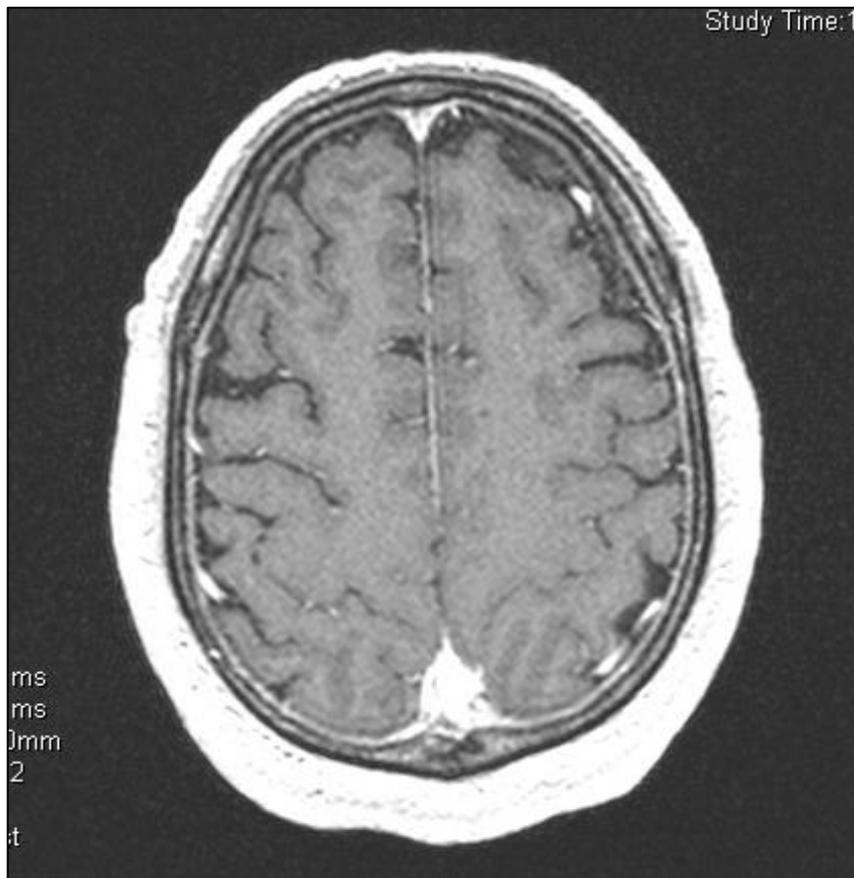
- $\Phi 65\text{mm}$ 大の原発巣
- 同側、対側縦隔リンパ節腫大
- 対側肺門リンパ節腫脹

# PET-CT



- **Φ65mm大の原発巣**  
( SUV max 10.0)
- **同側、対側縦隔リンパ節腫脹**  
( SUV max 10.1)
- **対側肺門リンパ節腫脹**  
( SUV max 4.9)

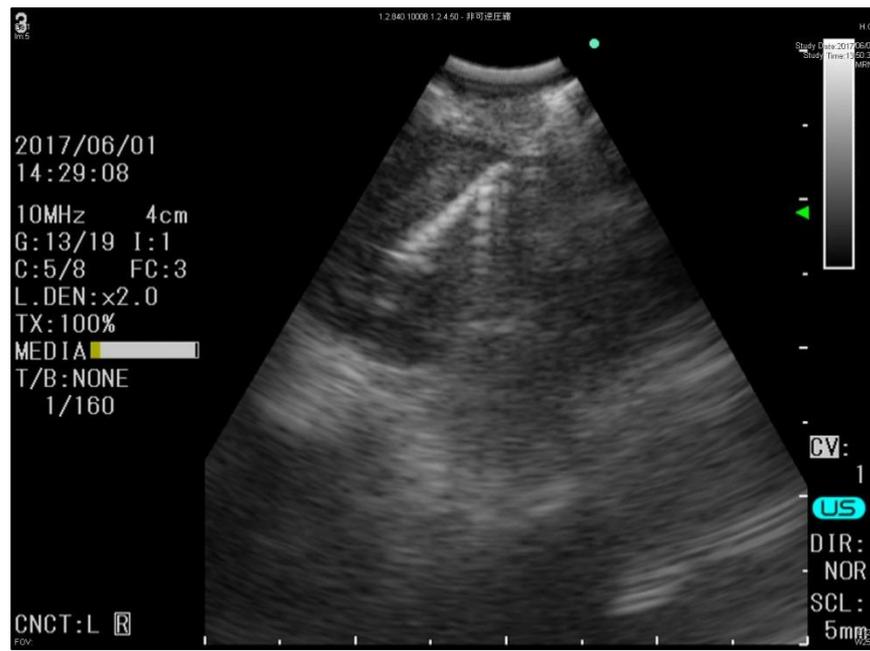
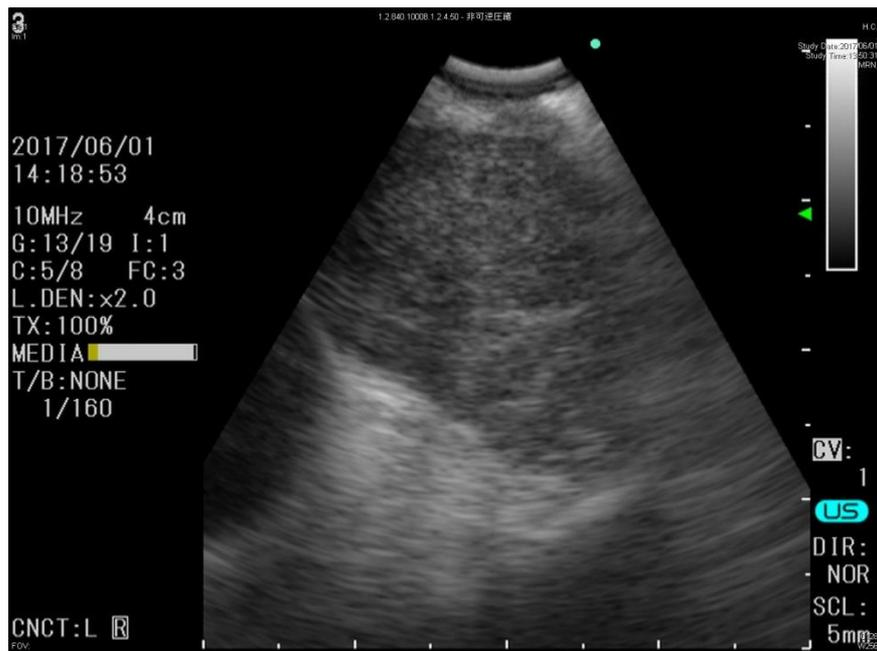
# 頭部MRI



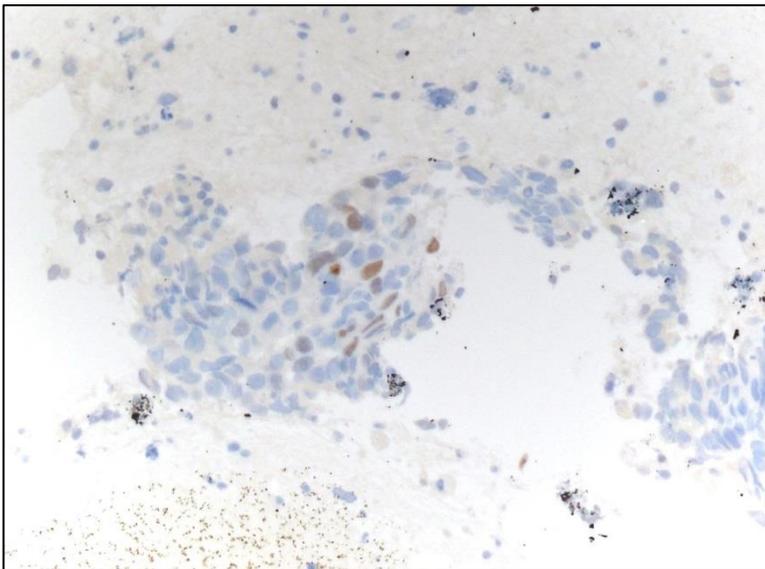
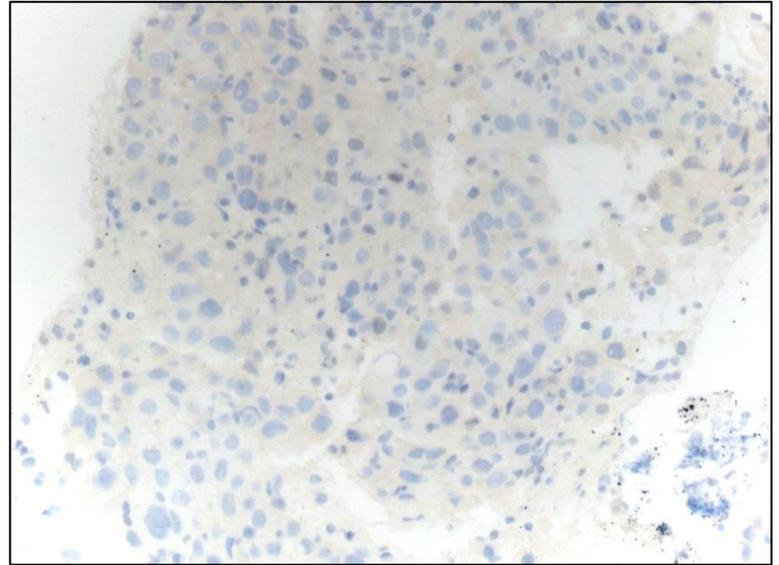
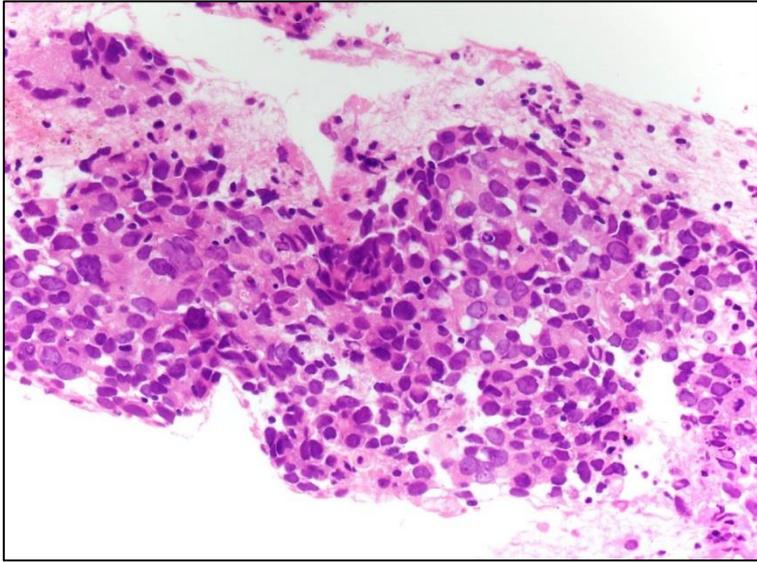
脳転移なし

# 気管支鏡検査所見

## #4RよりEBUS-TBNA施行



# 病理所見



**HE**

**TTF-1 + napsinA**

**p40 + CK14**

## ➤ 診断

**病理診断: 非小細胞肺癌 (NOS)**  
**病期診断: cT<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> stage IIc**

**EGFR遺伝子変異陰性**

**ALK遺伝子転座陰性**

**ROS1遺伝子転座陰性**

**PD-L1 TPS 65%**

# 臨床経過(1)

喀痰、咳嗽

発熱

搔痒

ペンブロリスマブ200mg/3w毎

ナブプロキセン300mg

シボセチリジン5mg



投与前

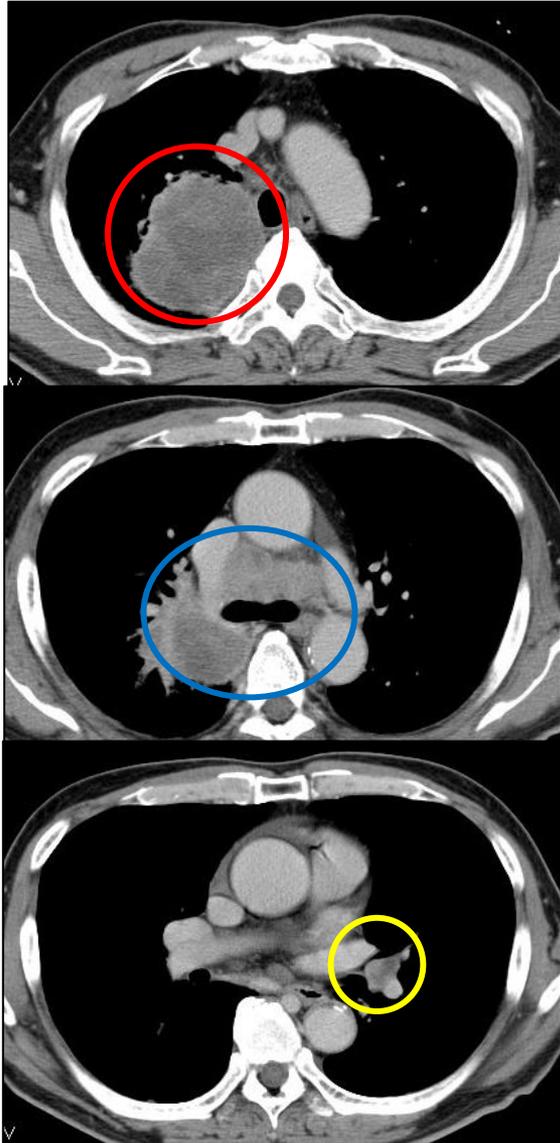
1W後

3W後

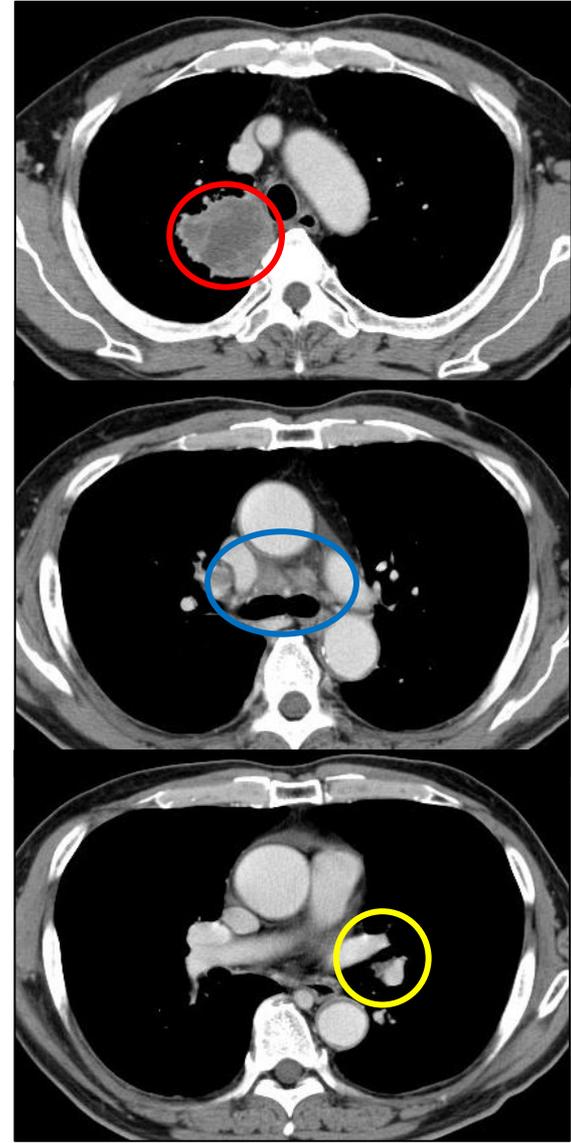
9W後

# 臨床経過(2)

投与前



投与3M後



# これからの肺癌治療

## がん治療の柱



患者さん自身が持つ免疫監視機構に作用してがんと闘う「新たながん免疫療法」の研究が進んでおり、現在 900以上の臨床試験が行われています。

# 肺癌

診療ガイドライン 2017年版

IV期非小細胞肺癌薬物療法

Guideline for Diagnosis and Treatment of the Lung Cancer 2017

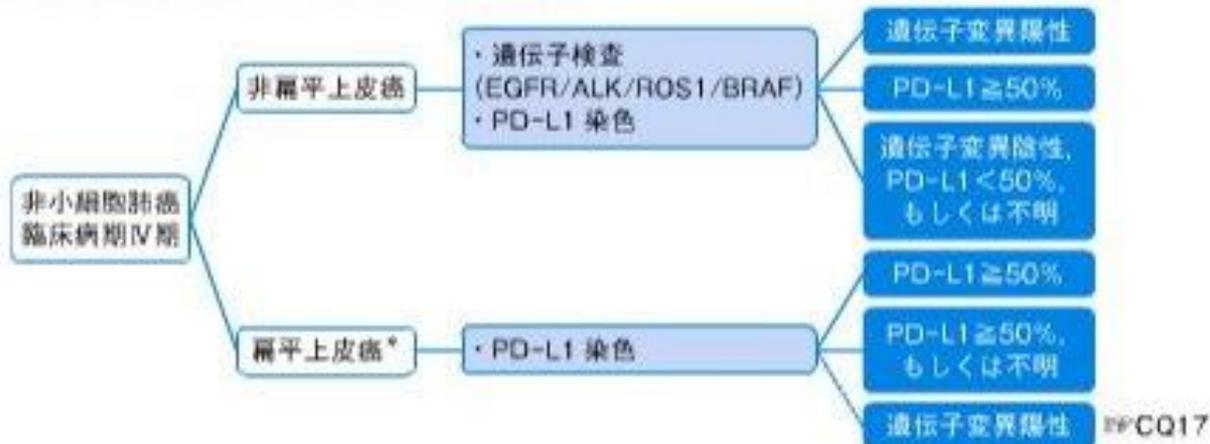
日本肺癌学会  
The Japan Lung Cancer Society

協賛  
日本肺癌学会  
日本呼吸器学会  
日本がん学会  
日本胸部外科学会  
日本癌治療学会  
日本呼吸器病学会  
日本呼吸器病学会  
日本呼吸器病学会



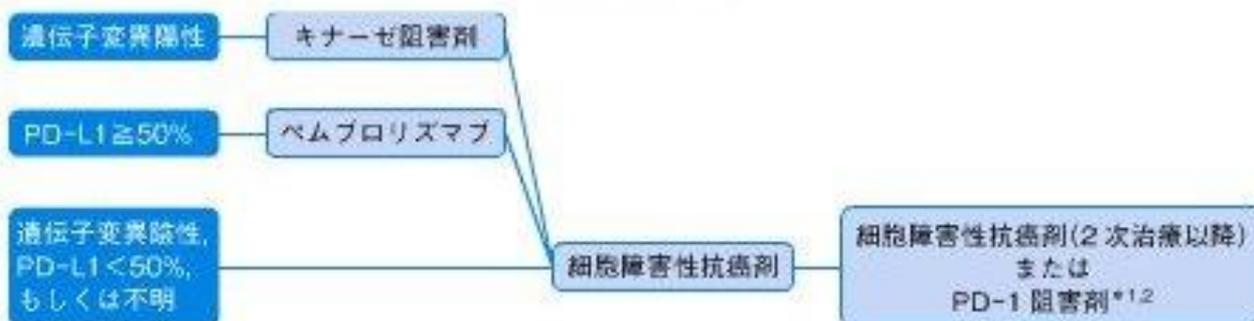
金沢出版株式会社

## IV期非小細胞肺癌：サブグループの同定



\*EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座の検索は必須ではないが、診断が生検や細胞診などの微量の検体の場合においては、腫瘍が含まれない組織でも EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座などの検索を考慮する。

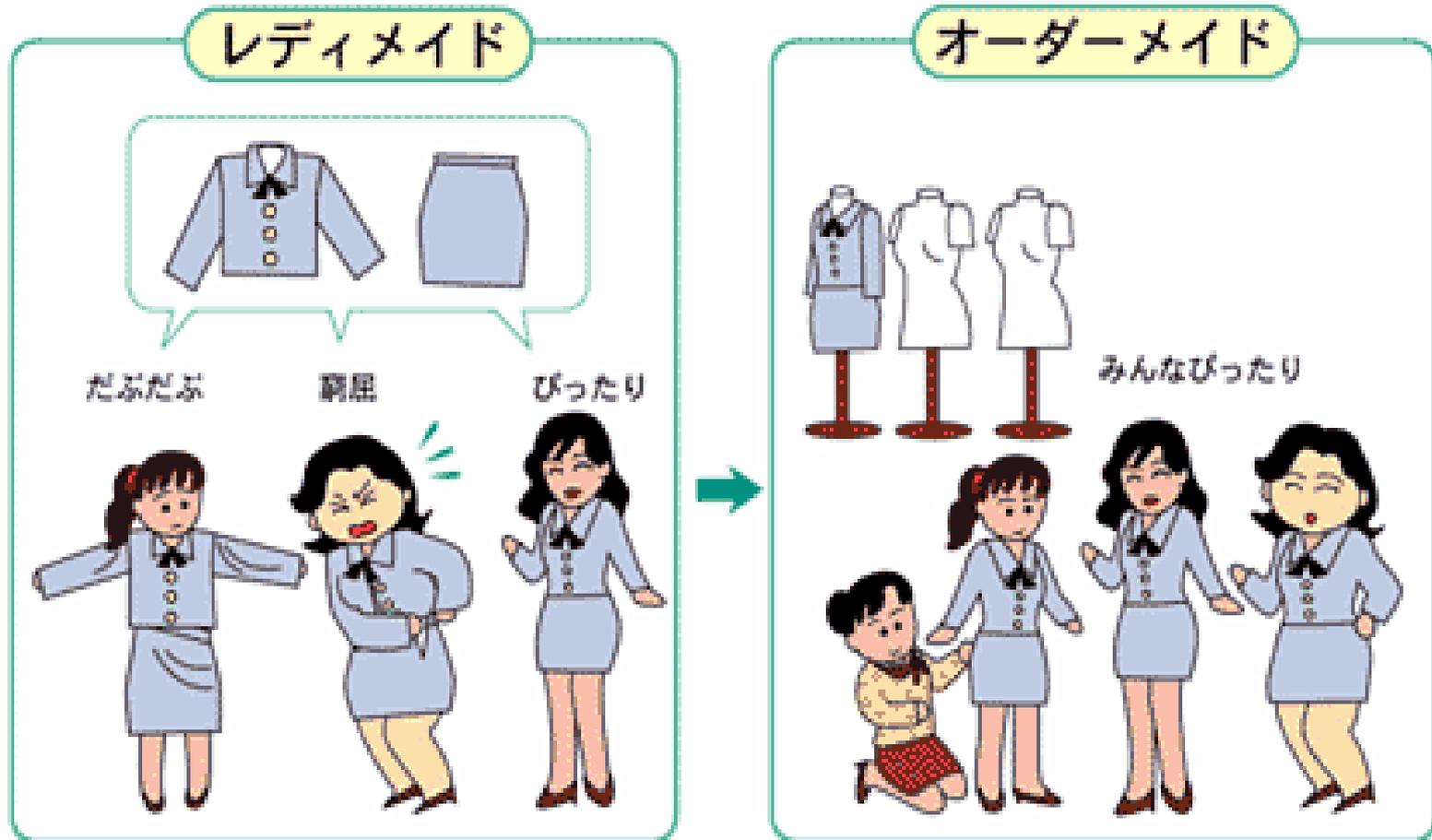
## IV期非小細胞肺癌：サブグループ別の治療方針



\*1. 遺伝子変異陽性例に対する PD-1 阻害剤については、※P-CQ5 参照。

\*2. PD-L1 ≥ 50% でペムプロリスマブ既治療例の場合、2次治療以降で PD-1 阻害剤投与を行う有効性・安全性ははっきりしていない。

# 21世紀は個別化医療の時代



**患者それぞれの特徴に合わせた治療が必要。  
個々の肺癌の性質に関する情報をより多く収集する必要がある。**

御清聴ありがとうございました。

