

免疫チェックポイント阻害薬によるがん治療 ～肺癌を中心として～

2019年11月10日 日曜日

愛知県がんセンター


呼吸器内科部 医長

清水 淳市

1. がんとは？

- ・ヒトは37兆個の細胞がルールに従って生きています
- ・がんは遺伝子のキズが原因で起こり、無秩序に増殖していく特徴があります

周囲の組織を破壊しながら増大



しんじゅん
浸潤

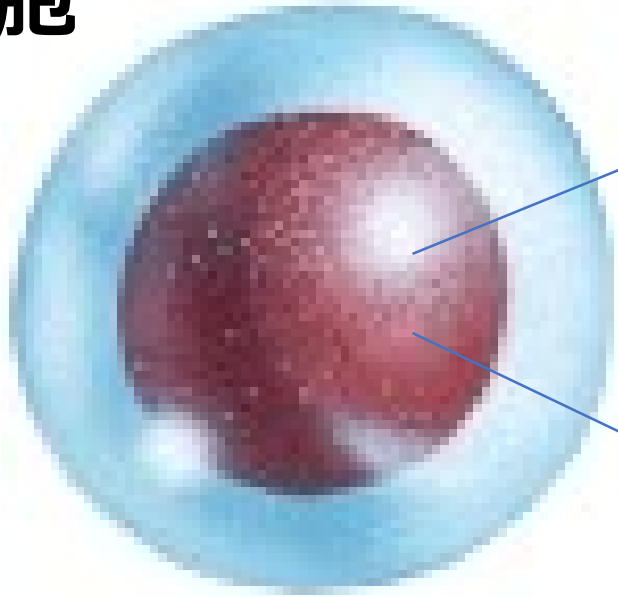


てんい
転移

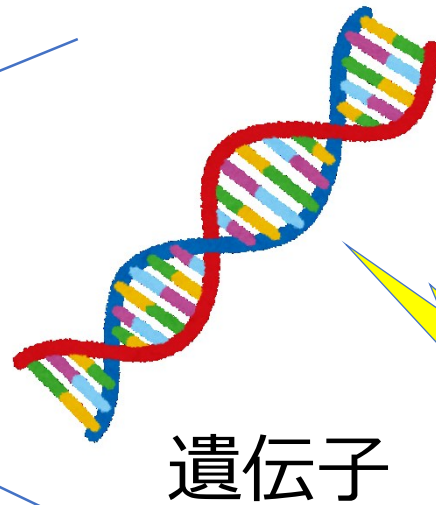
血液やリンパの流れによって他の臓器にとんでいく

遺伝子異常の蓄積によってがんは発生する

細胞



核の中に、人体の設計図である
遺伝子が格納されている



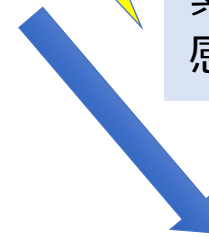
遺伝子



正常な遺伝子からは、
正常なたんぱく質
正常な臓器が作られる

加齢
喫煙
飲酒
紫外線
感染症

遺伝子異常が発生、
自力での修復に失敗すると



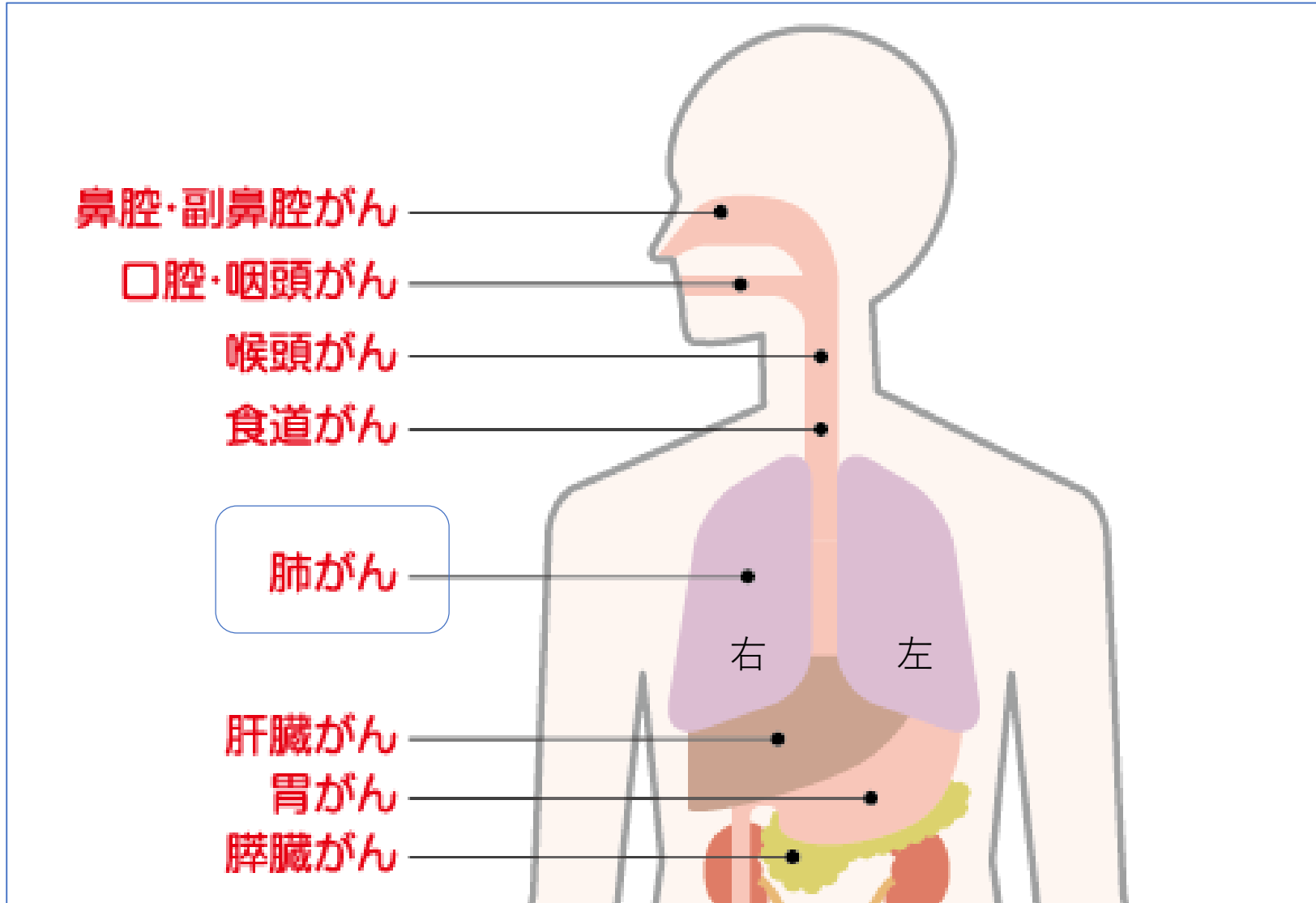
遺伝子に異常が起きると、
異常なたんぱく質が作られたり、
必要なたんぱく質が作られなかったりする

遺伝子異常（がん）の原因

- 遺伝素因（老化を含む） 30%
- **喫煙 25%**
- 食事・肥満 20%
- その他の環境因子
 - ウイルス・細菌感染 一飲酒 一紫外線
 - 環境汚染 一職業要因 など

がんの原因は1つではない 個人個人によって異なる
避けられないもの 予防できるもの とが ある

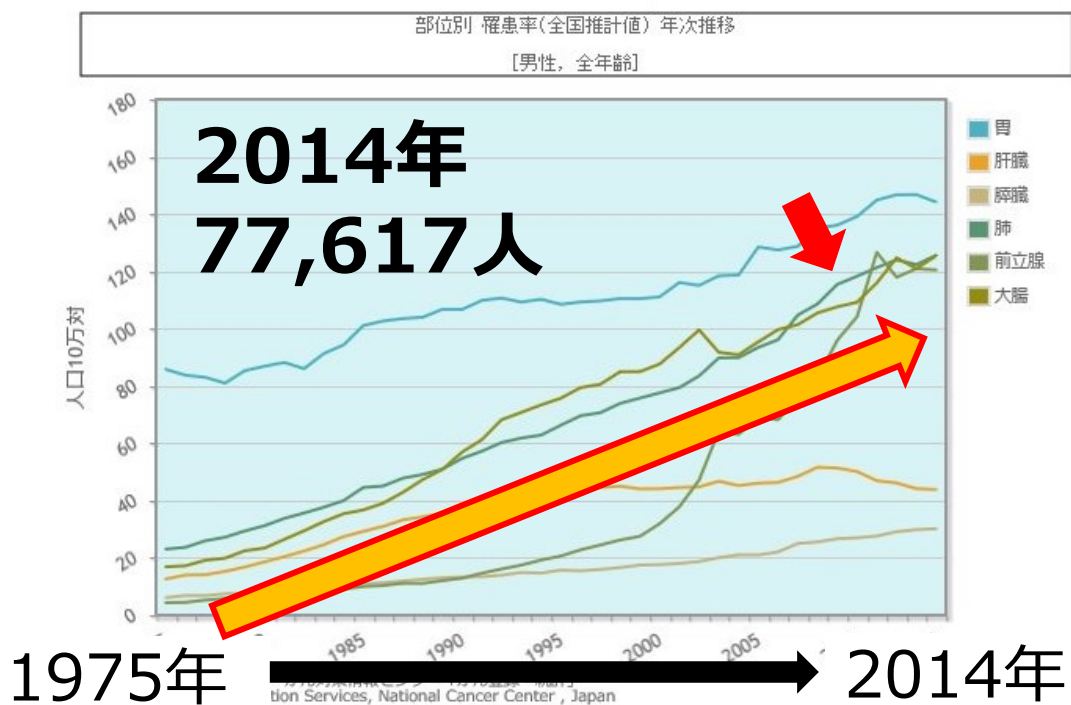
2. 肺がんは多くて、難治性



肺の機能は

酸素を取り込んで
二酸化炭素を吐き出す

男性



罹患率

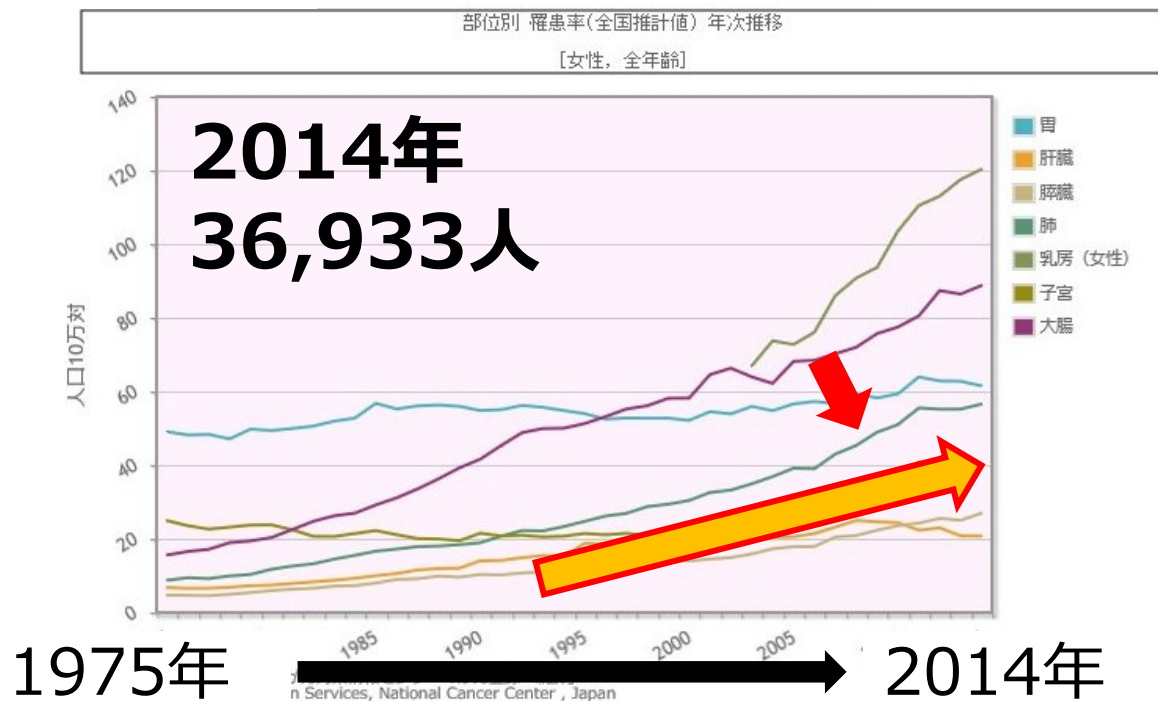
肺癌になった人の頻度

<男>

1. 胃
- 2. 肺**
3. 大腸
4. 前立腺
5. 肝臓
6. 膵臓

2位

女性

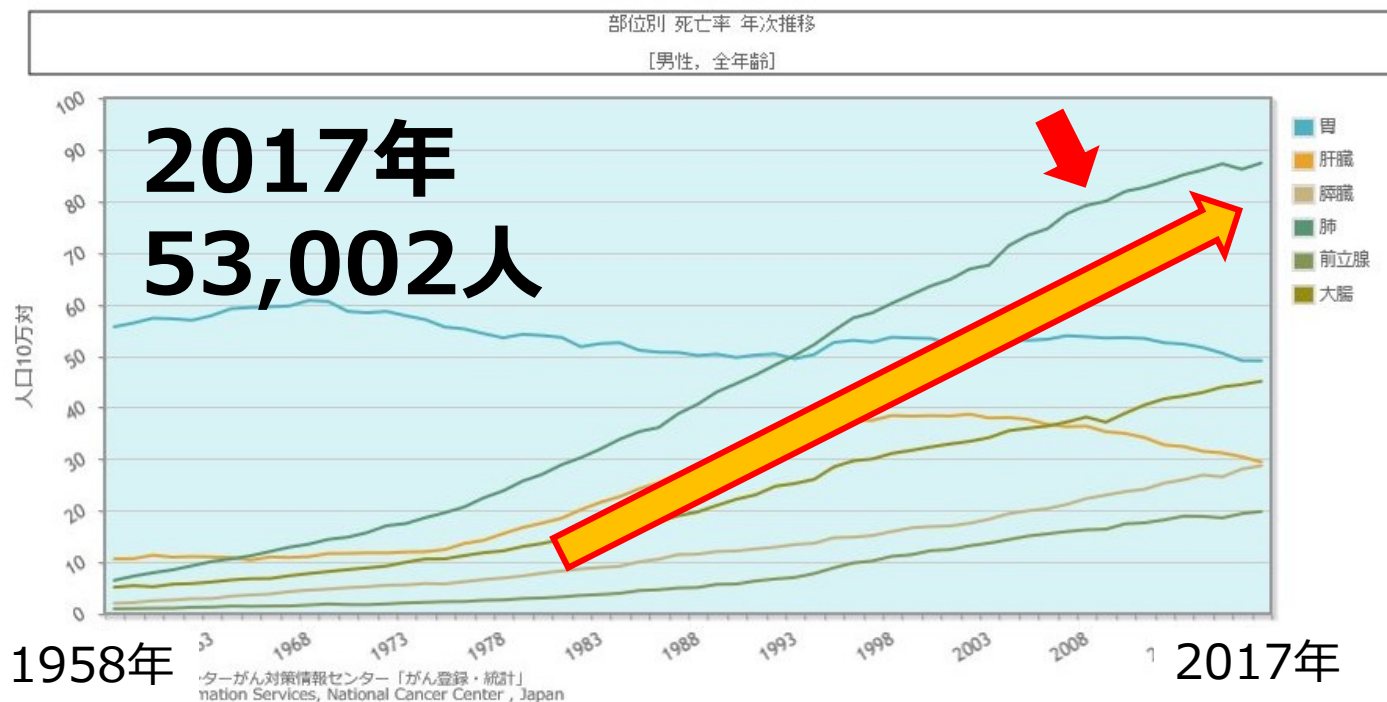


<女>

1. 乳房
2. 大腸
3. 胃
- 4. 肺**
5. 子宮
6. 膵臓
7. 肝臓

4位

男性



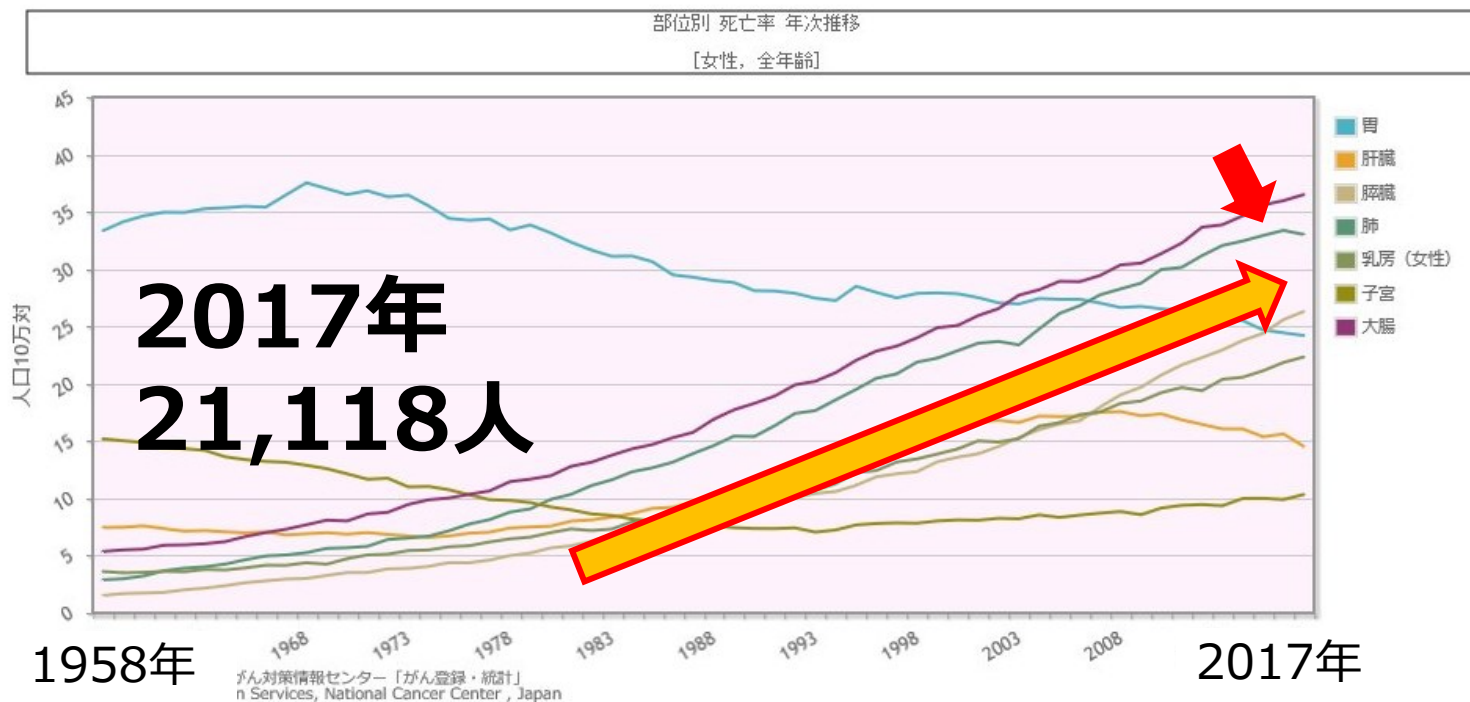
死亡率

<男>

1. 肺
2. 胃
3. 大腸
4. 肝臓
5. 脾臓
6. 前立腺

1位

女性



<女>

1. 大腸
2. 肺
3. 脾臓
4. 胃
5. 乳房
6. 肝臓
7. 子宮

2位

3. がんの3大治療法とは？

- 手術療法
 - 全て切除しても生命維持可能な範囲にとどまっている場合に限られる
- 放射線療法（根治的・緩和的）
 - 正常の細胞が耐えられる限界がある
- 化学療法
 - 通常、治してしまうほどの効果はない
- 免疫療法 = 免疫チェックポイント阻害薬

肺がんの治療法は、**組織型（種類）**によって違う

- 肺がんの主な組織型

- 小細胞癌

- 非小細胞癌

- 腺癌

- 扁平上皮癌

- 大細胞癌

- 分類不能

顕微鏡で見て、細胞の大きさや形の違いによって分類します

治療を始める前に病変を一部採ってきて検査する必要がある

今日は、こちらがメインです

治療方針は、

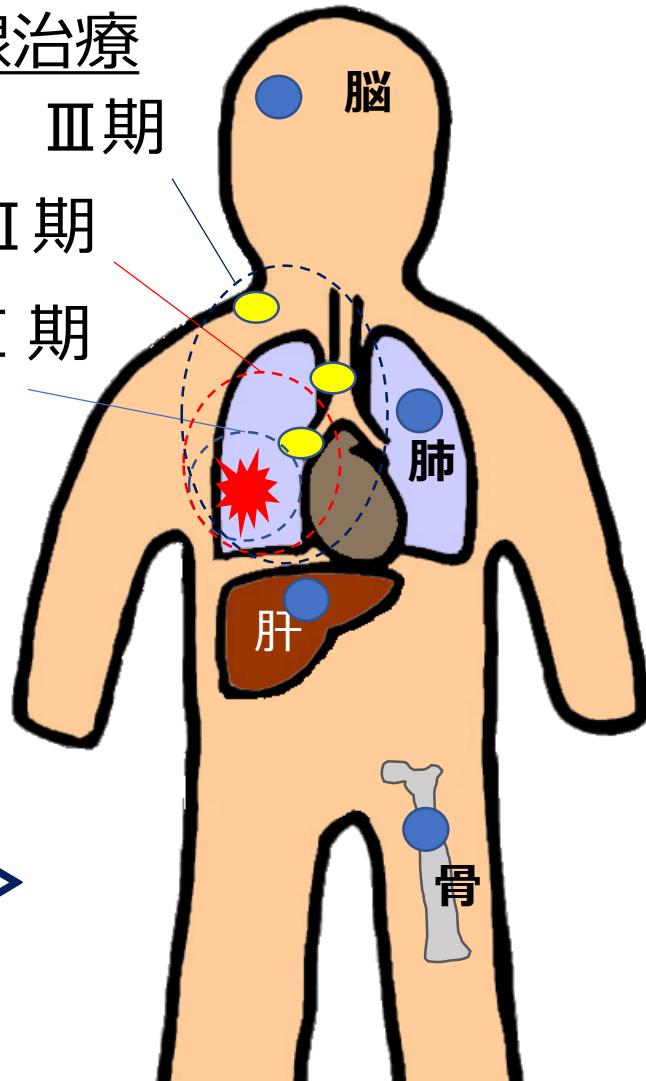
がんの広がり（病期・ステージ）によって変わります

根治的放射線治療
±化学療法 Ⅲ期

手術療法 + α

Ⅱ期

Ⅰ期



I期 → IV期
(病気がより広がっている)

- ★ 肺癌の原発巣
- リンパ節転移
- 遠隔転移

IV期

遠隔転移があると、IV期進行肺癌です。
脳、肺、肝、骨、副腎などへの転移が多く見られます。

薬物療法（化学療法など）

がんが広がっている場合（進行肺がんと呼びます）は、薬を使った治療を行います

<非小細胞肺がん>

治療を始める前に病変の広がり具合を調べる必要がある

4. がん薬物療法の種類

①いわゆる抗がん剤（化学療法）

②分子標的治療薬

- がんのアキレス腱を攻撃

- がんの環境を調節（血管新生阻害薬など）

- ホルモン療法（乳がん、子宮体がん、前立腺がん）

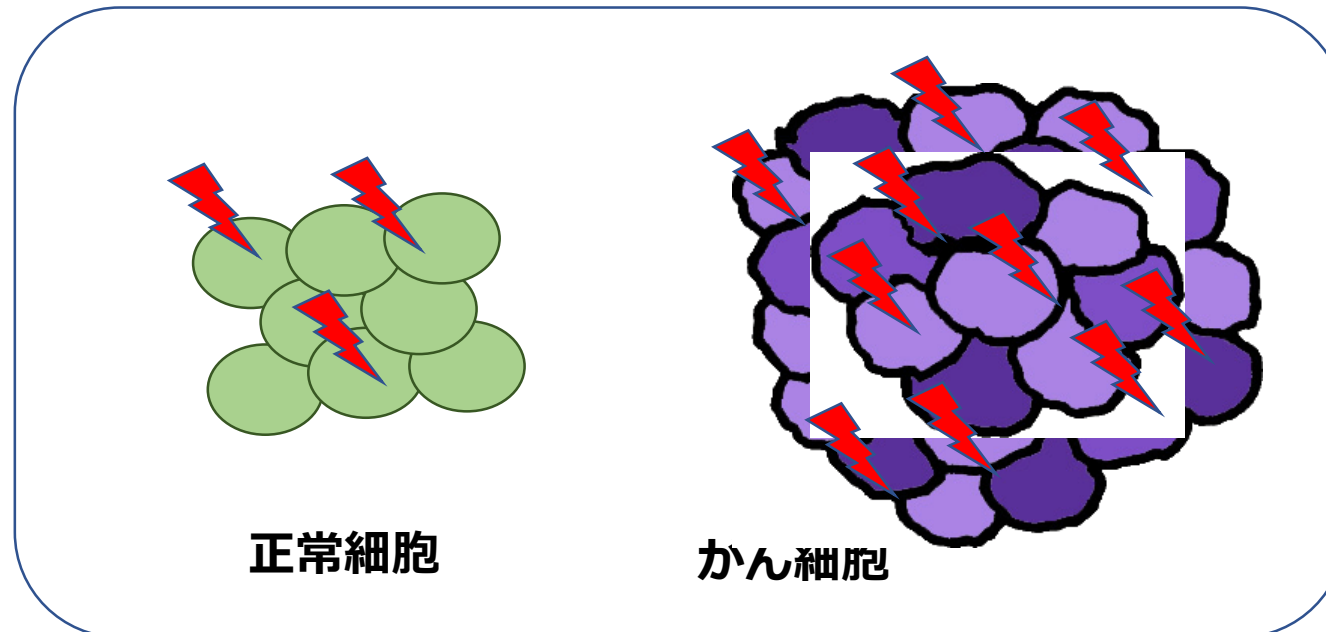
③免疫チェックポイント阻害薬 = **現在利用できる免疫治療**

- 上記の併用療法

進行がん治療の
主力選手

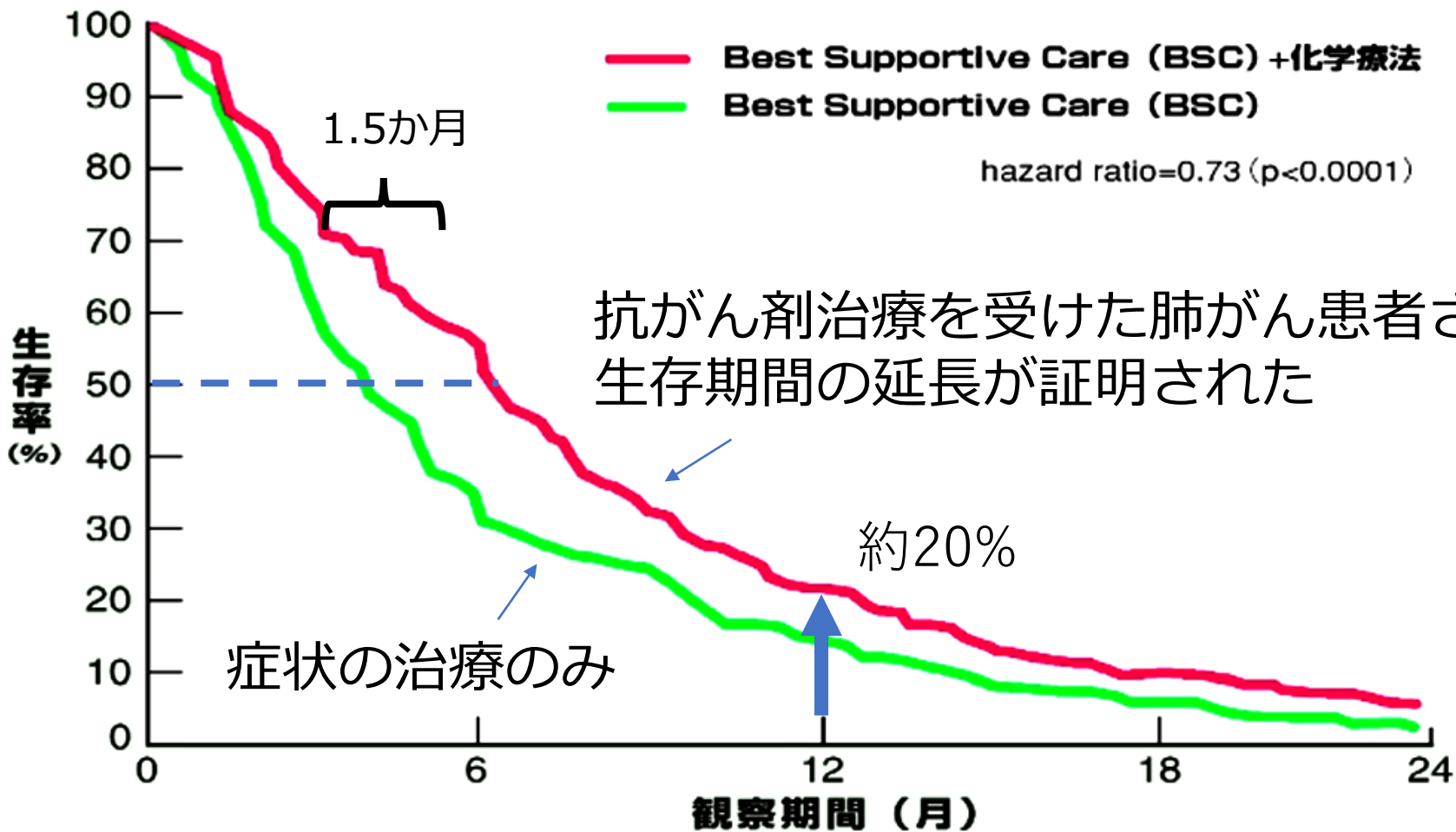
①いわゆる抗がん剤（化学療法）

- 細胞が増える過程に作用する
- 薬が直接細胞に作用する
- がん細胞などの分裂・増殖が盛んな細胞に強く作用する
- 元気な患者さんに投与すると、治療しない場合よりも平均すると寿命が長くなる



いわゆる抗がん剤による治療で寿命はのびるの？

1995年に色々な試験をまとめて解析した結果が発表



治療を始めてからの時間

その後、新規抗がん剤の開発、副作用を軽減する支持療法が進展し、半分の患者さんが元気でいられる期間が約1年まで延長しました。

IV期の（進行）非小細胞肺がん 一昔前の治療選択肢は抗がん剤のみ

初回の抗がん剤治療



2 番目の抗がん剤治療



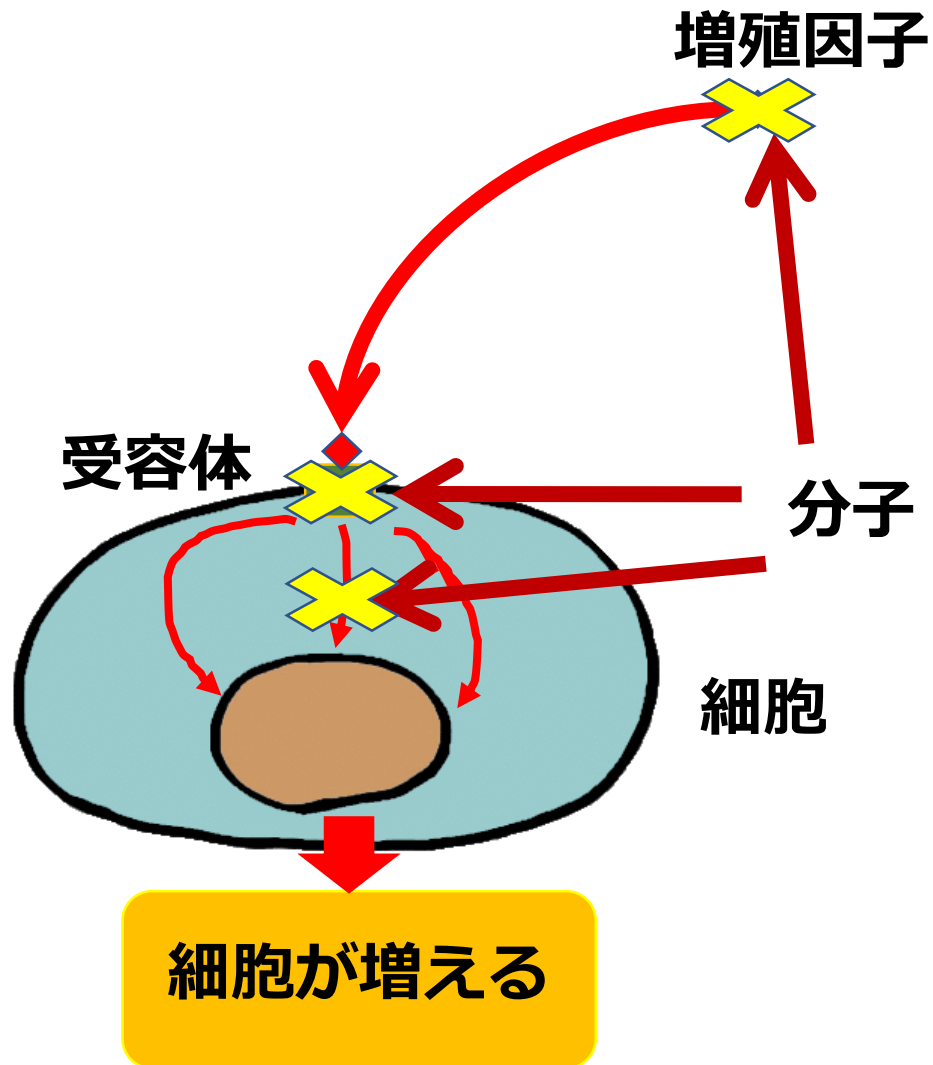
3 番目の抗がん剤治療



試験で寿命の延長が証明
された治療はここまで

- 抗がん剤は、効果が高いほうから順番に使用。
- 通常、初回は 2 種類の抗がん剤を使用
- 2 番目は 1 種類で使用

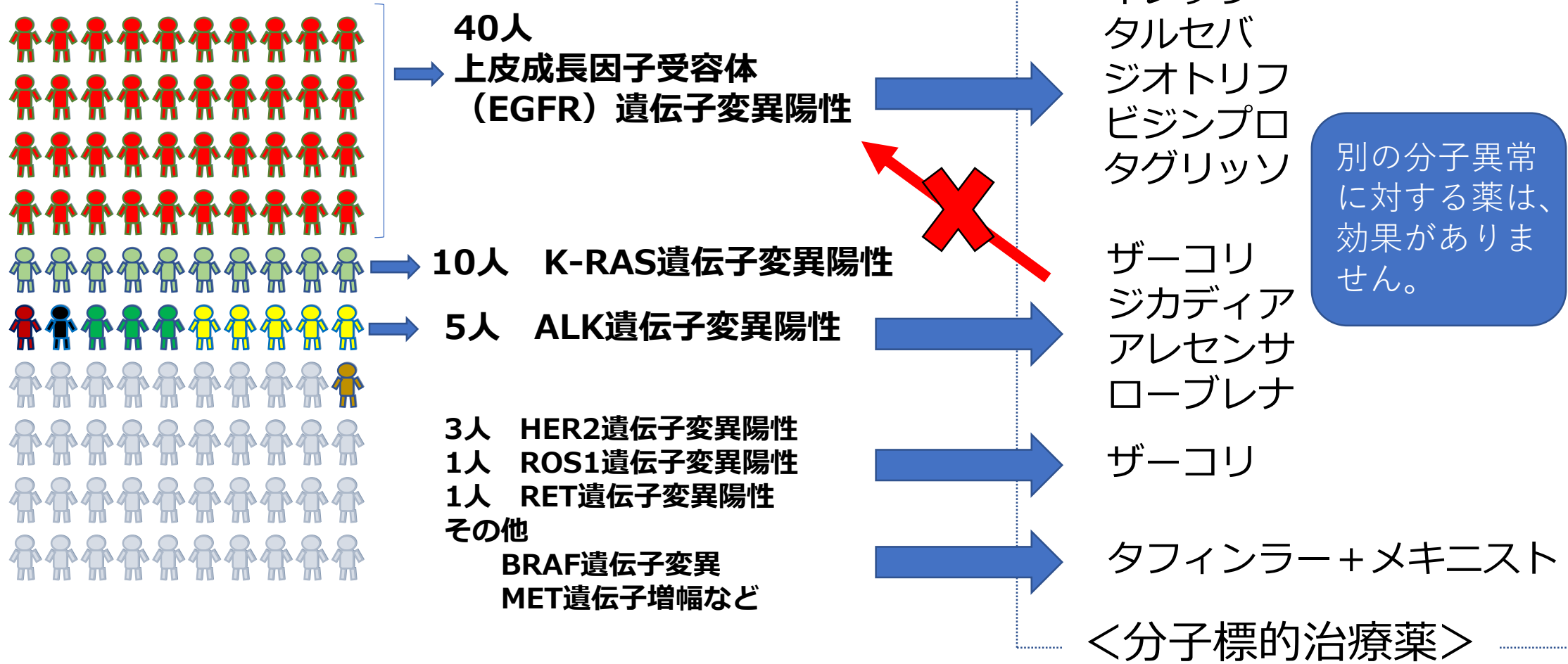
②分子標的治療薬



- 細胞増殖に関わるシグナル伝達の経路にかかわる増殖因子や、細胞表面の受容体、細胞内の情報伝達物質が分子です
- がんは、遺伝子の異常が蓄積（遺伝子の異常はたくさんある）して発生しますが、そのがんにとって、非常に重要な遺伝子の異常が見つかる場合があります
- 特定の遺伝子の異常→特定の分子の異常→そこに作用する薬＝分子標的治療薬の効果が期待できる

肺がんの診断がついても、同じではない ～肺腺がんの患者さんが100人いると～

2002年発売



これが、精密医療、オーダーメイド医療、プレシジョンメディスン、ゲノム医療です

IV期の（進行）非小細胞肺がん がん細胞の種類によって治療方針が変わる

＜治療対象となる遺伝子変異がない＞

＜治療対象となる遺伝子変異がある＞

初回の抗がん剤治療



2 番目の抗がん剤治療



3 番目の抗がん剤治療



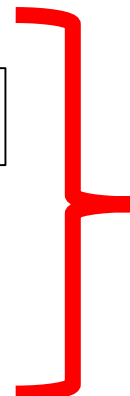
初回到分子標的治療薬



2 番目の抗がん剤治療



3 番目の抗がん剤治療



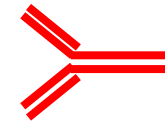
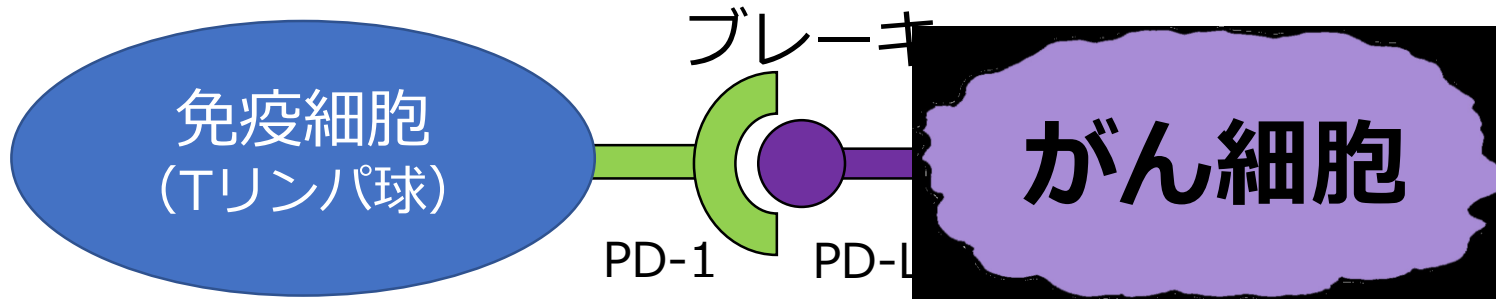
この分だけ、長く病気の進みを抑えられる

③免疫チェックポイント阻害薬

1. 正常な免疫の働き

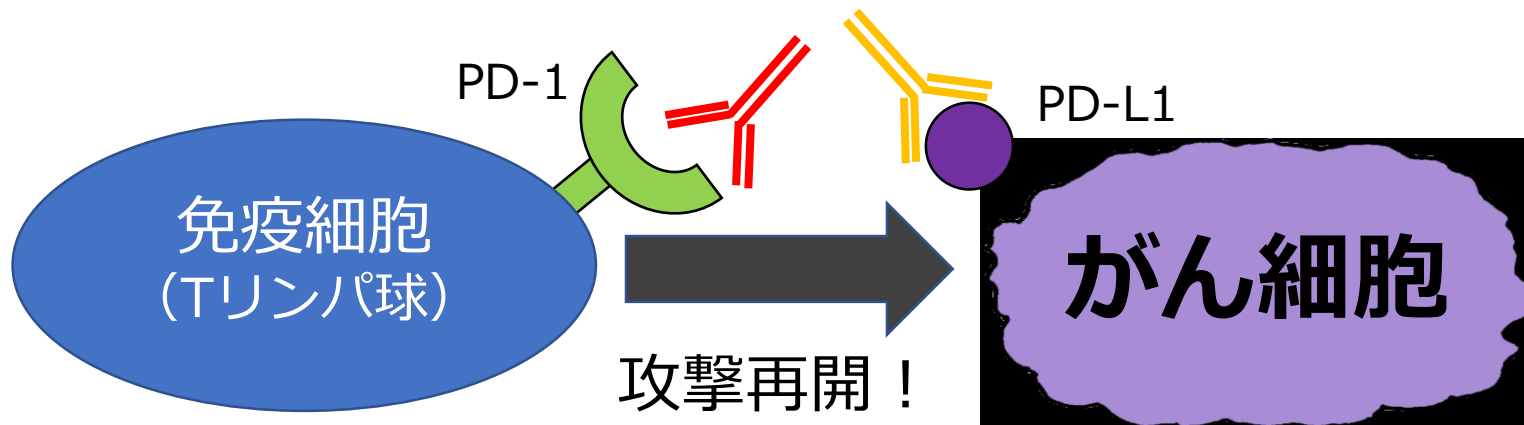


2. がん細胞は免疫細胞にブレーキをかけている



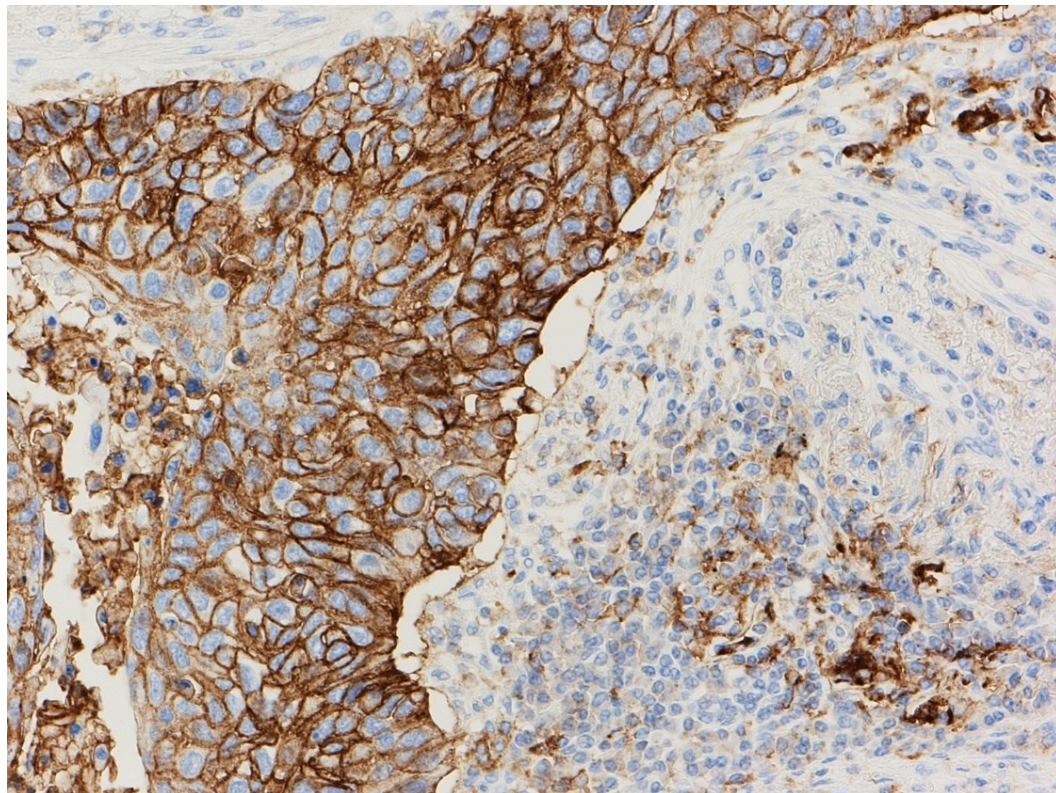
抗PD-1阻害薬：ニボルマブ (オプジーボ)、ペムブロリズマブ (キイトルーダ)

3. ブレーキを外すと、免疫細胞ががん細胞を攻撃再開！



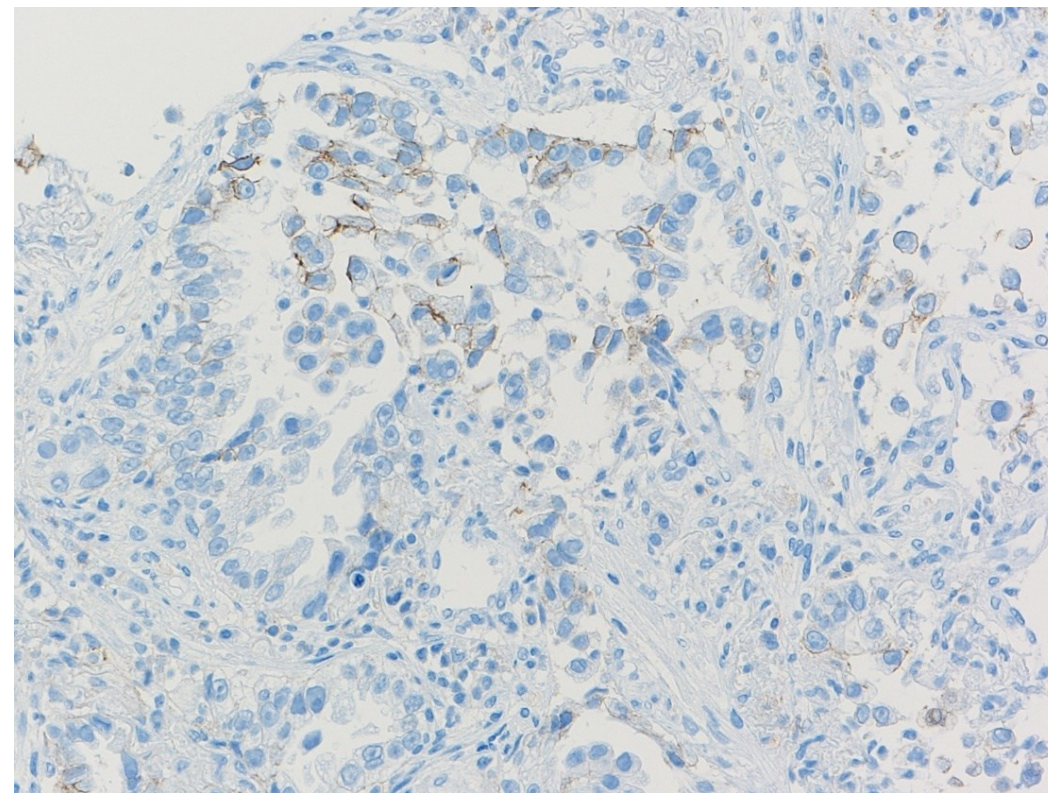
抗PD-L1阻害薬：アテゾリズマブ (テセントリク)、デュルバルマブ (イミフィンジ)

がん細胞の表面にあるPD-L1は特殊な染色で茶色く見えます



PD-L1高発現

免疫チェックポイント阻害薬が効く確率が高い

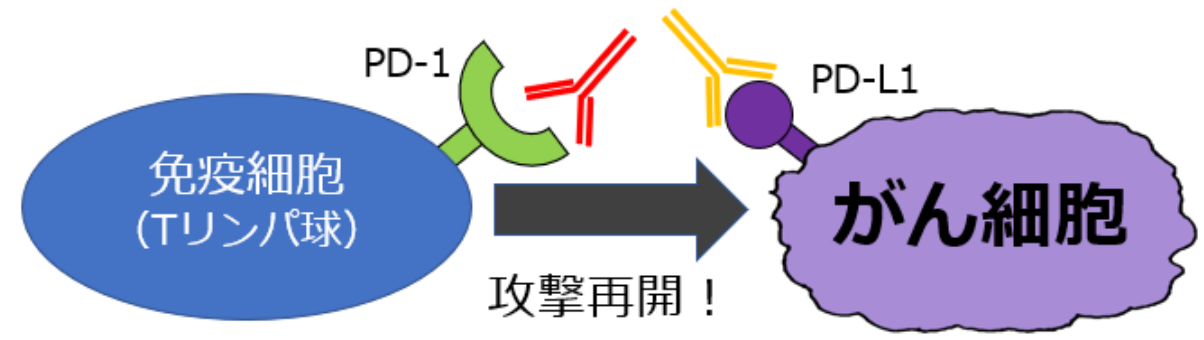


PD-L1低発現

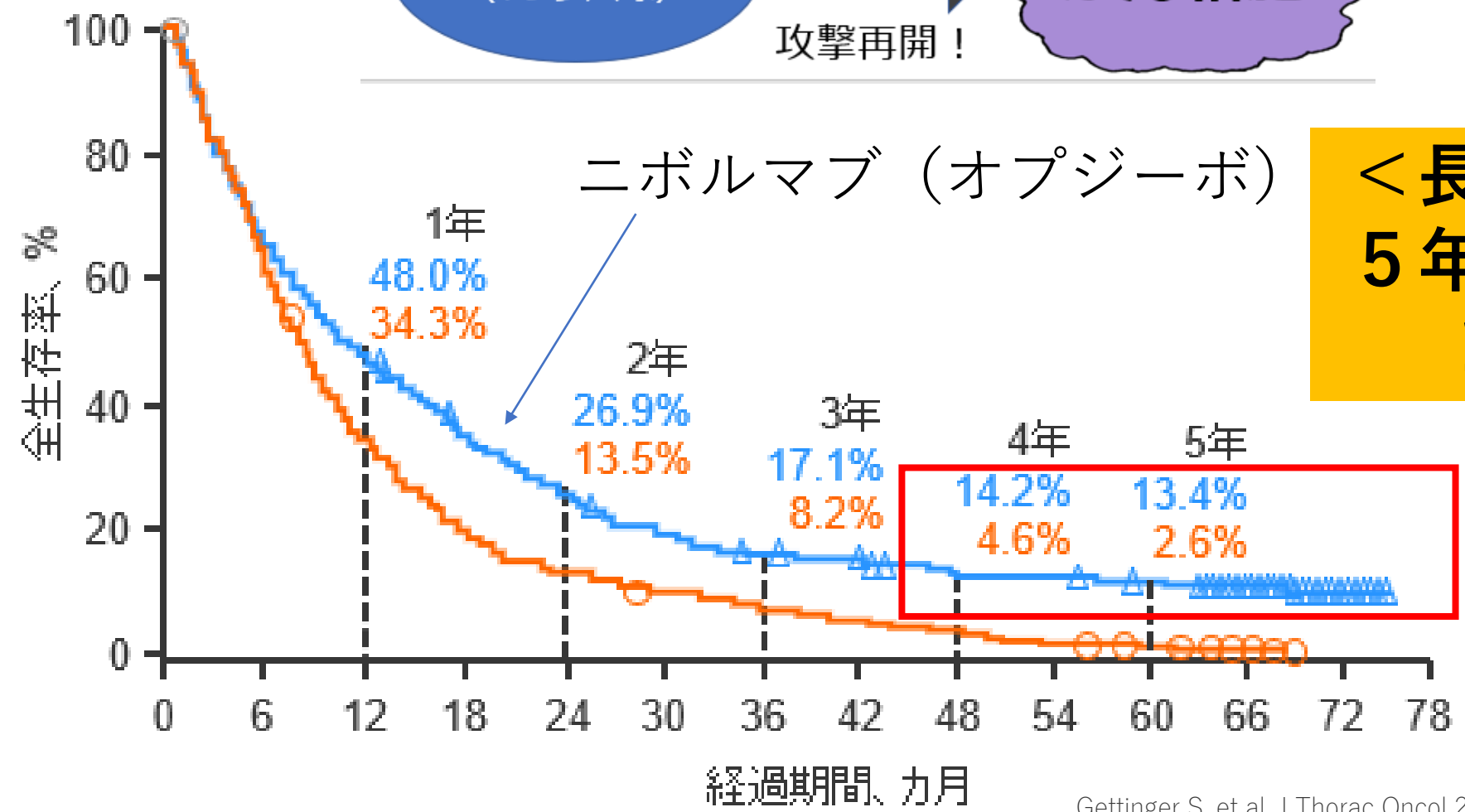
免疫チェックポイント阻害薬が効く確率が低い

OA14.04: 無作為化第3相試験CheckMate 017/057から5年目の転帰: 治療歴のあるNSCLCにおけるニボルマブ対ドセタキセル – Gettinger S, et al

2番目の治療として
オプジーボを投与



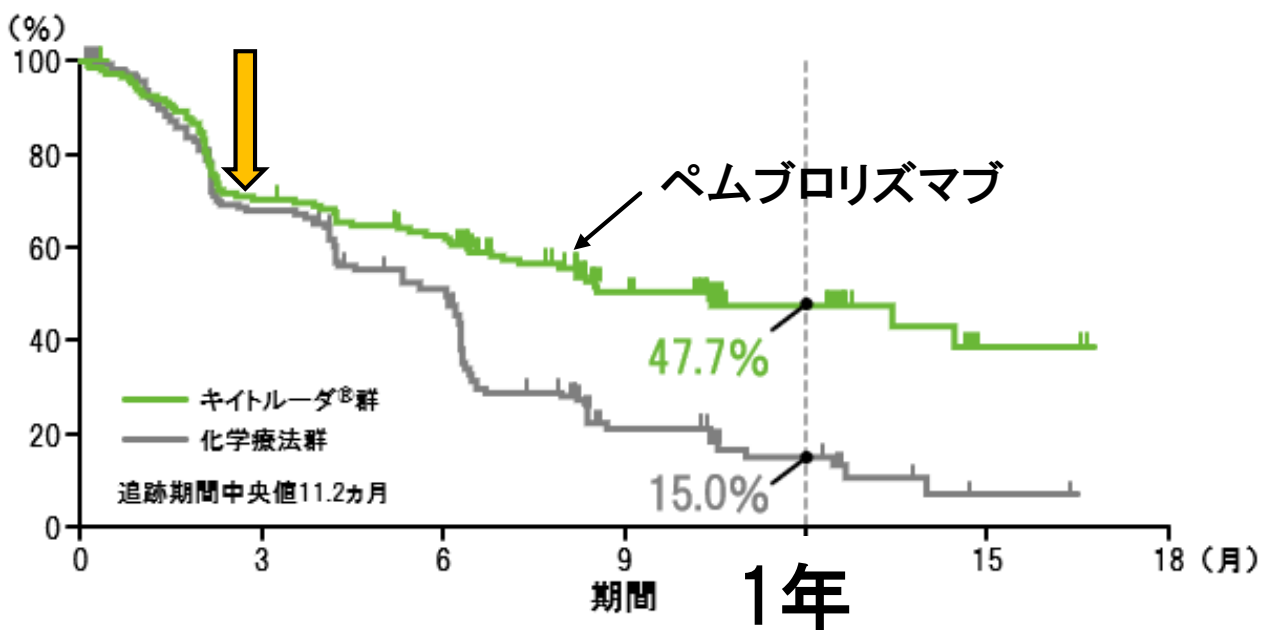
よく効く割合
は2割程度



<長く効く>
5年生存割合
13.4%

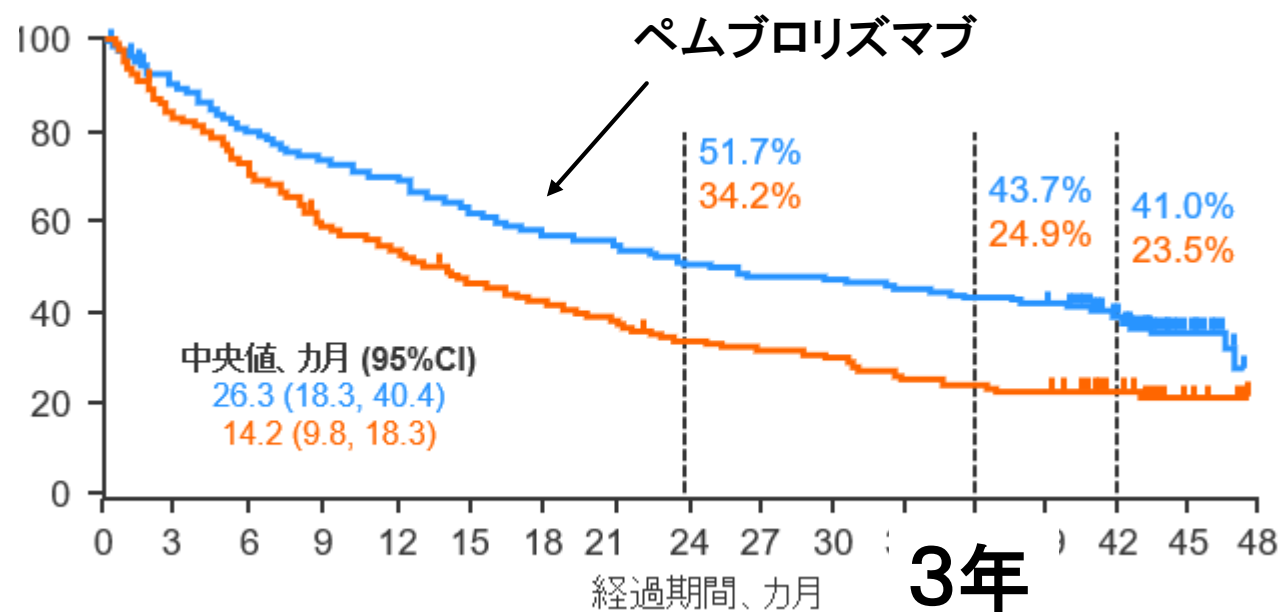
PD-L1高発現(良く効くと思われる群)の非小細胞肺癌を対象 1番目の治療(初めての治療)として ペムブロリズマブ(キイトルーダ) 対 通常の化学療法

癌が進行するまでの期間



約半分の患者さんは
1年間進行せず

全生存期間



3年生存割合が43.7%

Reck M, et al. J Thorac Oncol 2019;14(suppl):Abstr OA14.01

免疫チェックポイント阻害薬による副作用

過剰に免疫が働いて、自分の細胞を壊さないようにしていたブレーキを切ってしまう

良いことばかり
ではありません

免疫細胞
(Tリンパ球)

キイトルーダ®の副作用として予測される症状

頭痛	下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎、心筋炎、点滴時の過敏症反応
意識障害	1型糖尿病、脳炎・髄膜炎

眼の動きが悪い	ギラン・バレー症候群、重症筋無力症
まぶたのむくみ	甲状腺機能障害
見え方の異常	下垂体機能障害、ぶどう膜炎
まぶたが重い・顔の筋肉が動きにくくなる	重症筋無力症

口の中や喉が渇きやすい・多飲	1型糖尿病、下垂体機能障害
歯ぐきや口内の出血	免疫性血小板減少性紫斑病
くしゃみ	点滴時の過敏症反応
声のかすれ	甲状腺機能障害
くちびるのただれ	重度の皮膚障害

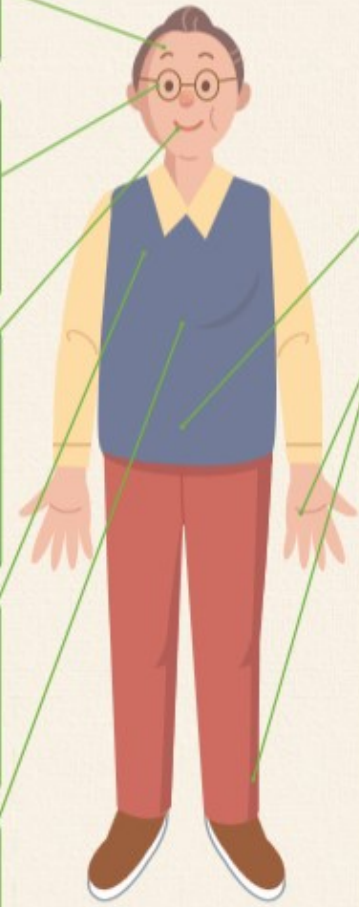
咳	間質性肺疾患、心筋炎
呼吸困難	間質性肺疾患、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、点滴時の過敏症反応、心筋炎、溶血性貧血、赤芽球癆など
胸の痛み	心筋炎

吐き気やおう吐	大腸炎、肝機能障害、肝炎、副腎機能障害、点滴時の過敏症反応、肺炎、脳炎・髄膜炎、1型糖尿病、心筋炎
食欲低下	大腸炎、肝機能障害、肝炎、副腎機能障害

下痢	大腸炎、副腎機能障害など
ネバネバした便・血便	大腸炎
便秘	甲状腺機能障害、副腎機能障害
腹痛	大腸炎、肺炎、1型糖尿病、副腎機能障害、硬化性胆管炎
トイレが近い	下垂体機能障害、1型糖尿病
尿量の減少	腎機能障害

手足の筋力低下	ギラン・バレー症候群、重症筋無力症
手指のふるえ	甲状腺機能障害など

全身	
発熱	間質性肺疾患、腎機能障害、1型糖尿病、重度の皮膚障害、心筋炎など
疲れやすい・だるい	肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、副腎機能障害、溶血性貧血、赤芽球癆など
黄疸	肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、肺炎、溶血性貧血
発疹などの皮膚症状	点滴時の過敏症反応、重度の皮膚障害、腎機能障害、免疫性血小板減少性紫斑病、硬化性胆管炎など
体重の減少	副腎機能障害、1型糖尿病など
体重の増加	甲状腺機能障害
むくみ	腎機能障害
しびれ	ギラン・バレー症候群
けいれん	脳炎・髄膜炎
月経がない・乳汁分泌	下垂体機能障害



多いのは
皮膚炎、湿疹
大腸炎、下痢
肺炎
肝機能障害
ホルモン異常
(長く続く)

ここまでをまとめると

- 元気な進行肺がん患者さんでは、**抗がん剤治療**により寿命の延長が期待できる
- 肺がん患者さんの**一部**で、**特殊な遺伝子異常**が見つかり、それに合った**分子標的治療薬**を使うことで、通常の抗がん剤治療よりも高い治療効果が期待できる
- **免疫チェックポイント阻害薬**が使えるようになって、**一部**の患者さんでは**長期の効果持続**が期待できるようになった

しかし、治療効果はまだまだ十分ではありません
治療が効かなくなったら、次の治療、その次の治療と変えていきます

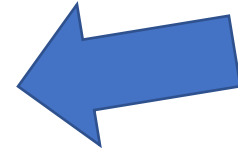
1種類の治療で完結しない

いわゆる抗がん剤

シスプラチン/カルボプラチン
アリムタ、TS1、タキソール、
タキソテール、アブラキサン、
ジェムザール、ナベルビン、イ
リノテカン、カルセド

分子標的治療薬

EGFR、ALK、ROS1、
BRAF

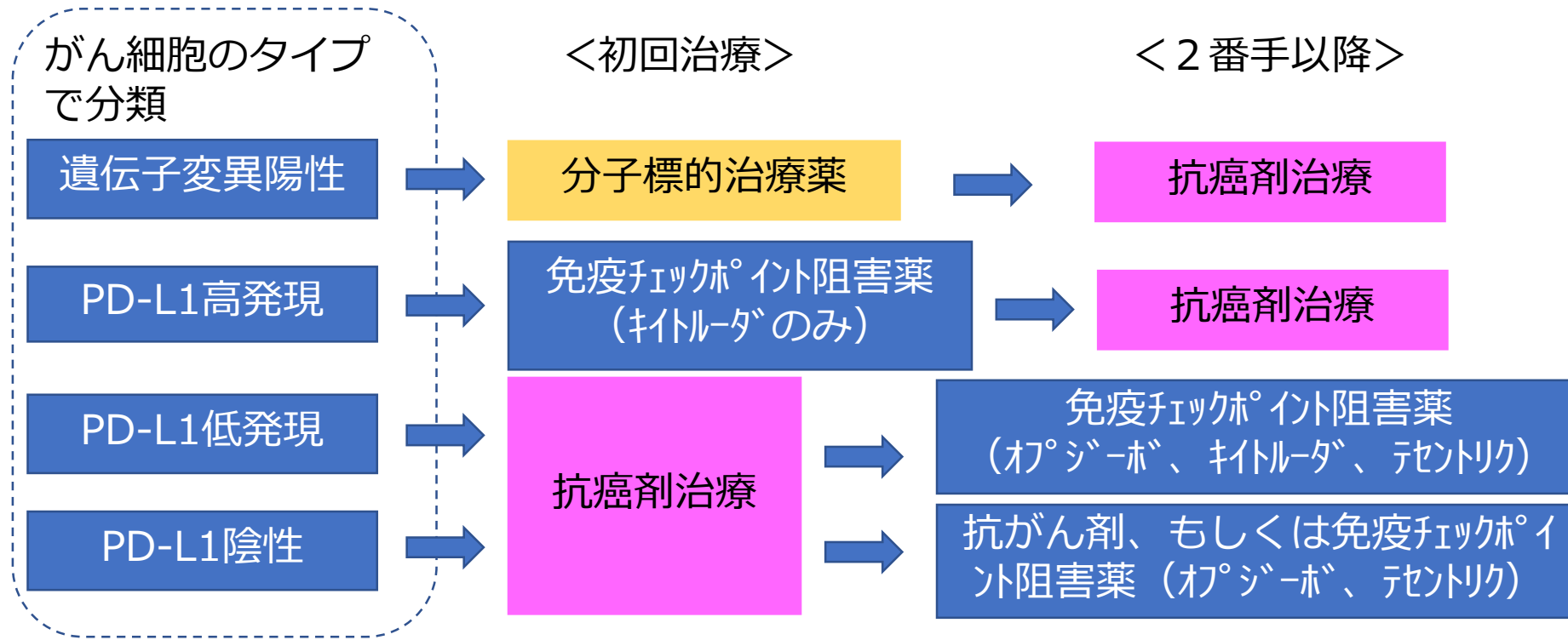


免疫チェックポイント阻害薬

オプジーボ、キイトルーダ、テセントリク

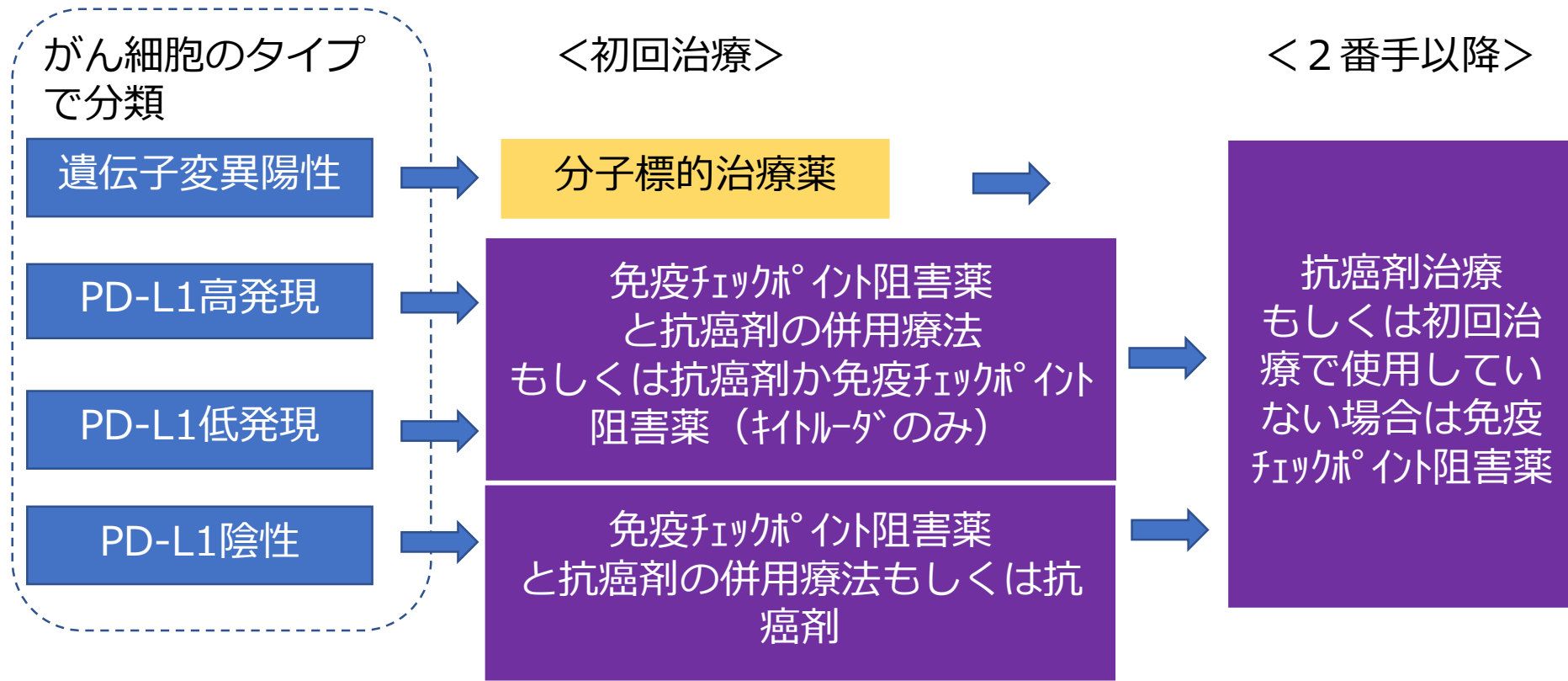
併用

2018年まで



- 2018年までは、がん細胞の種類に応じて、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬、抗癌剤治療が使い分けられていました。
- 初回治療では、特に免疫チェックポイント阻害薬がよく効きそうなPD-L1高発現の患者さんのみにキイトルーダが使用できました。

2019年から



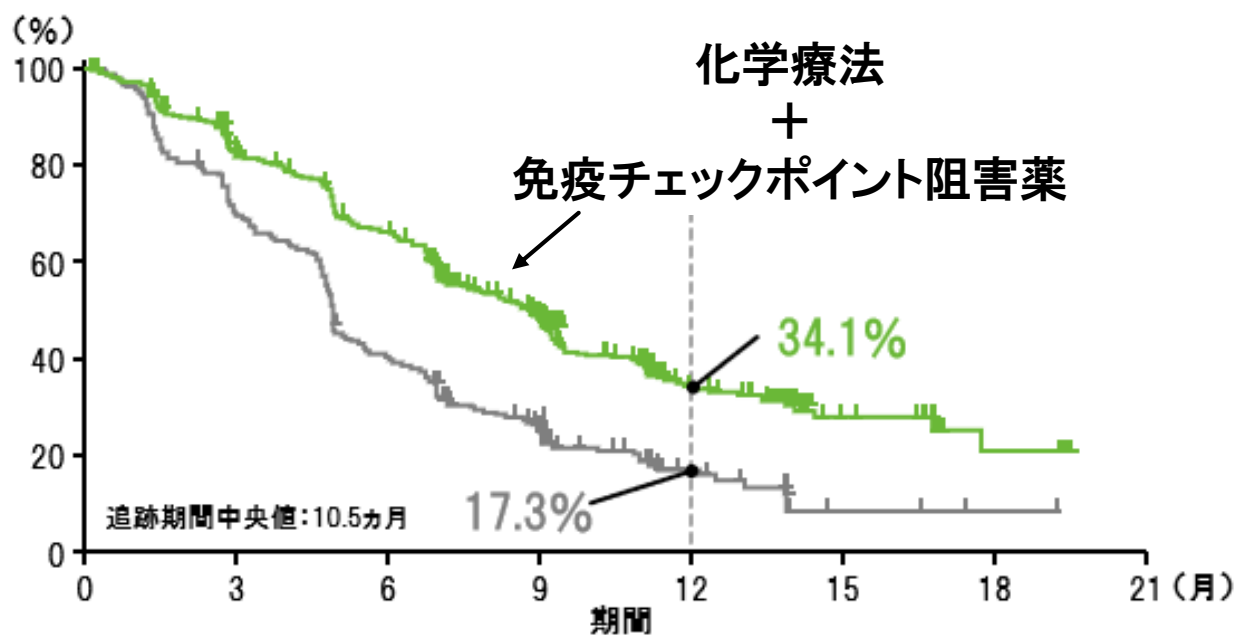
- 2019年からは、免疫チェックポイント阻害薬と抗癌剤の併用療法が使用できるようになりました。
- この併用療法では、免疫チェックポイント阻害薬単剤のときに見られた、全く効かない患者さんの割合が減って、効果が長く持続することが分かっています。
- ただし副作用は増加します。
- 免疫チェックポイント阻害薬で見られる2年を超えて進行を抑制する割合が増えるかどうかまでは分かっていません。

進行非小細胞肺癌の初回治療

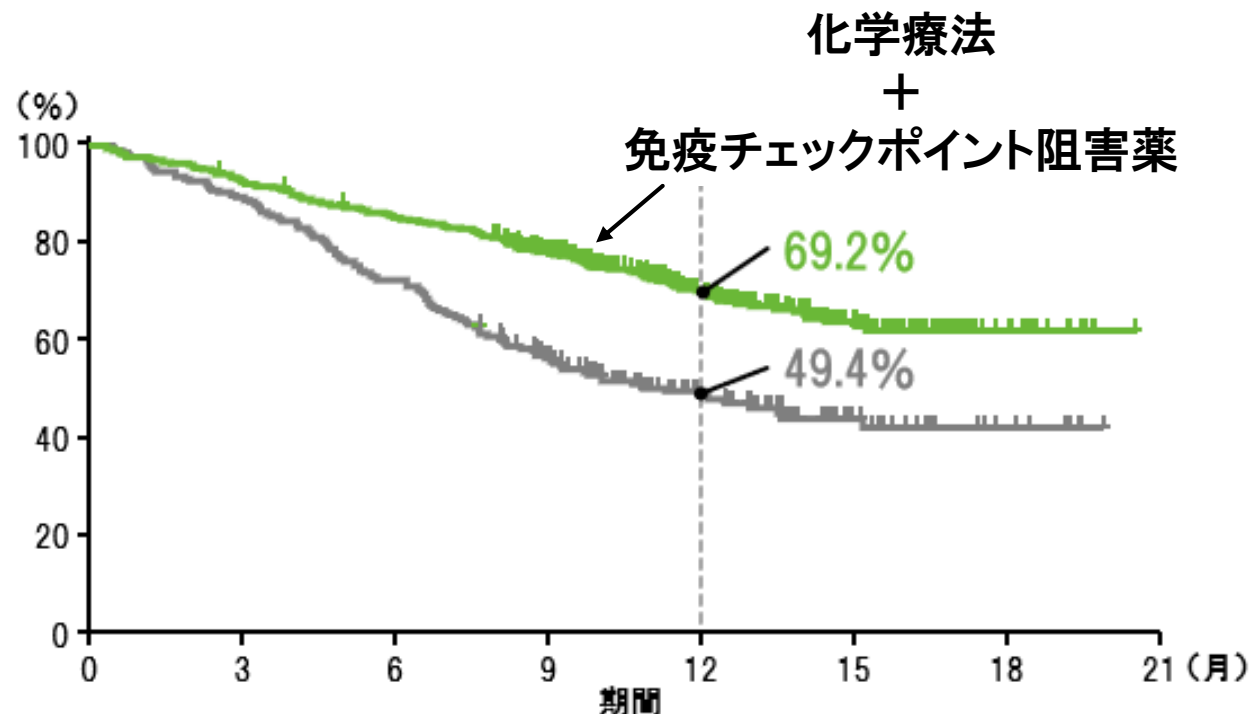
	IMp150 ¹⁾	KN189 ²⁾	KN407 ³⁾	IMp130 ⁴⁾	KN042 ⁵⁾	KN024 ⁶⁾	IMp132 ⁷⁾
	Cb PTX+BEV ± Atezo	Cis/Cb PEM ± Pembro	Cb PTX/nabPTX ± Pembro	Cb nabPTX ± Atezo	Pembro Vs Chemo	Pembro Vs Chemo	Cis/Cb PEM ± Atezo
組織型	Non-Sq	Non-Sq	Sq	Non-Sq	規定なし	規定なし	Non-Sq
PS	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
PD-L1	規定なし	規定なし	規定なし	規定なし	1%以上	50%以上	規定なし
PFS	(主解析, wt) 8.3 vs 6.8 HR0.617 (0.517-0.737) P<0.0001	8.8 vs 4.9 HR0.52 (0.43-0.64) P<0.00001	6.4 vs 4.8 HR0.56 (0.45-0.70) P<0.0001	(主解析, wt) 7.0 vs 5.5 HR0.64 (0.54-0.77) P<0.0001	5.4 vs 6.5 HR1.07 (0.94-1.21)	10.6 vs 6.0 HR0.50 (0.37-0.68) P<0.001	7.6 vs 5.2 HR0.60 (0.49-0.72) P<0.0001
OS	(主解析, wt) 19.2 vs 14.7 HR0.780 (0.636-0.956) P=0.0164	HR0.49 (0.38-0.64) P<0.00001	15.9 vs 11.3 HR0.64 (0.49-0.85) P=0.0008	(主解析, wt) 18.6 vs 13.9 HR0.79 (0.64-0.9) P=0.033	16.7 vs 12.1 HR0.81 (0.71-0.93) P=0.0018	NR vs NR HR0.60 (0.41-0.89) P=0.005	(中間解析) 18.1 vs 13.6 HR0.81 (0.64-1.03) P=0.0797
EGFR, ALK	主解析に含 まず	除外	規定なし	主解析に含 まず	除外	除外	除外

化学療法に免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブ)を追加すると効果が高まる

癌が進行するまでの期間



全生存期間



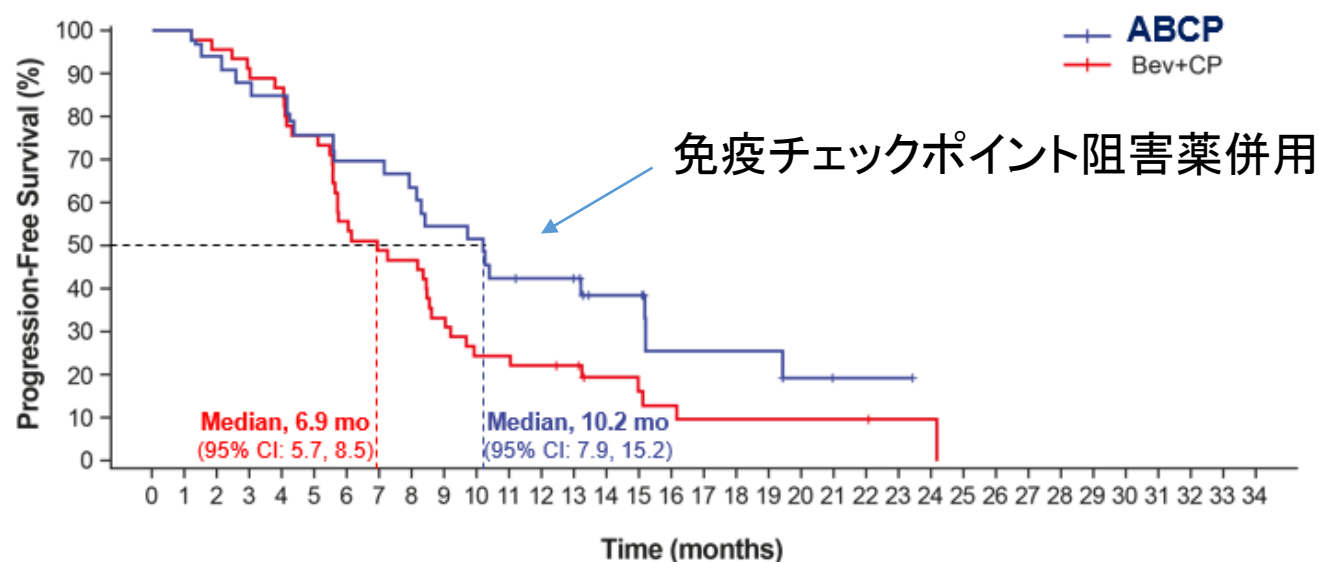
- 免疫チェックポイント阻害薬だけで十分な患者さんがいる(不必要な併用療法)
- 併用すると、副作用が足し算(一部掛け算)になる

ペムブロリズマブ(キイトルーダ)と抗がん剤の併用試験には、EGFR、ALK遺伝子変異陽性の患者さんは含まれていませんでした。

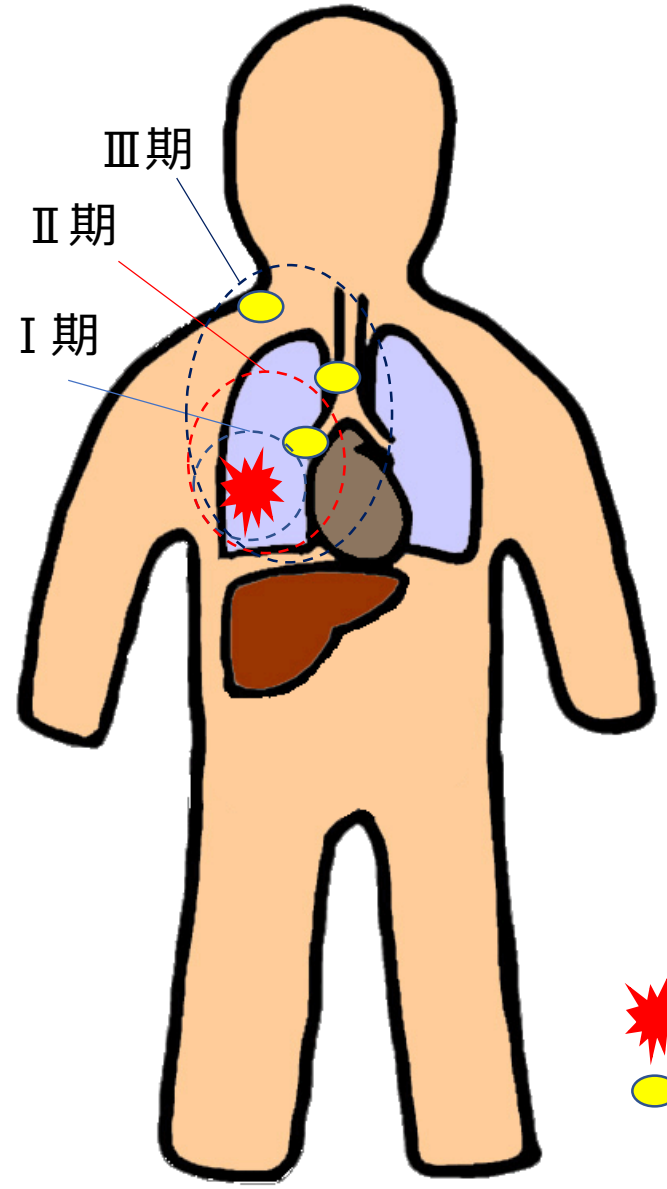
カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ±アテゾリズマブでは、EGFR、ALK遺伝子変異陽性の患者さんも含まれていました。

現時点で、EGFR、ALK遺伝子変異陽性の患者さんへの併用療法は推奨されていません。

PFS in EGFR-mt patients (Arm B vs Arm C)



5. 進行肺がんではない患者さんにおける免疫チェックポイント阻害薬治療



I期
II期
III期

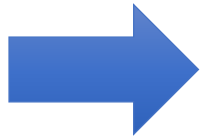
外科切除 → 再発を減らすためにいわゆる抗がん剤治療を追加

抗がん剤 + 胸部放射線治療 (1日1回、月～金で合計30回)

免疫チェックポイント阻害薬を追加 (まだ試験中)

5年間元気でいられる患者さんが2割程度

III期



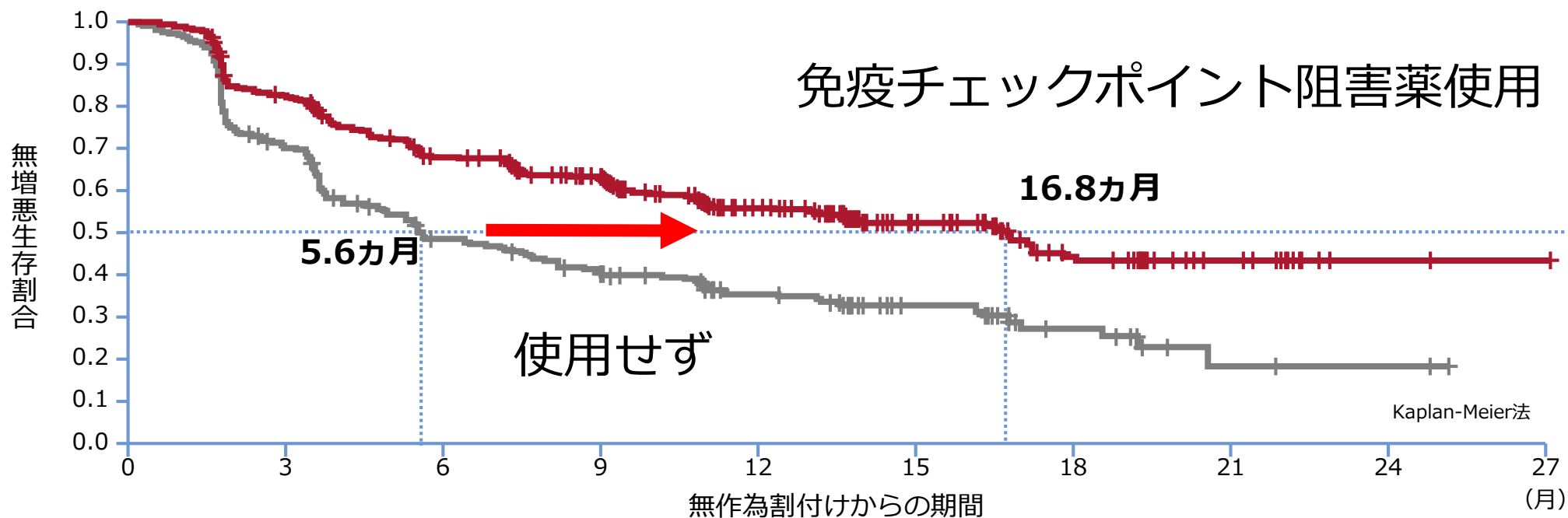
抗がん剤
+
胸部放射線治療
(1日1回、月～金で合計30回)



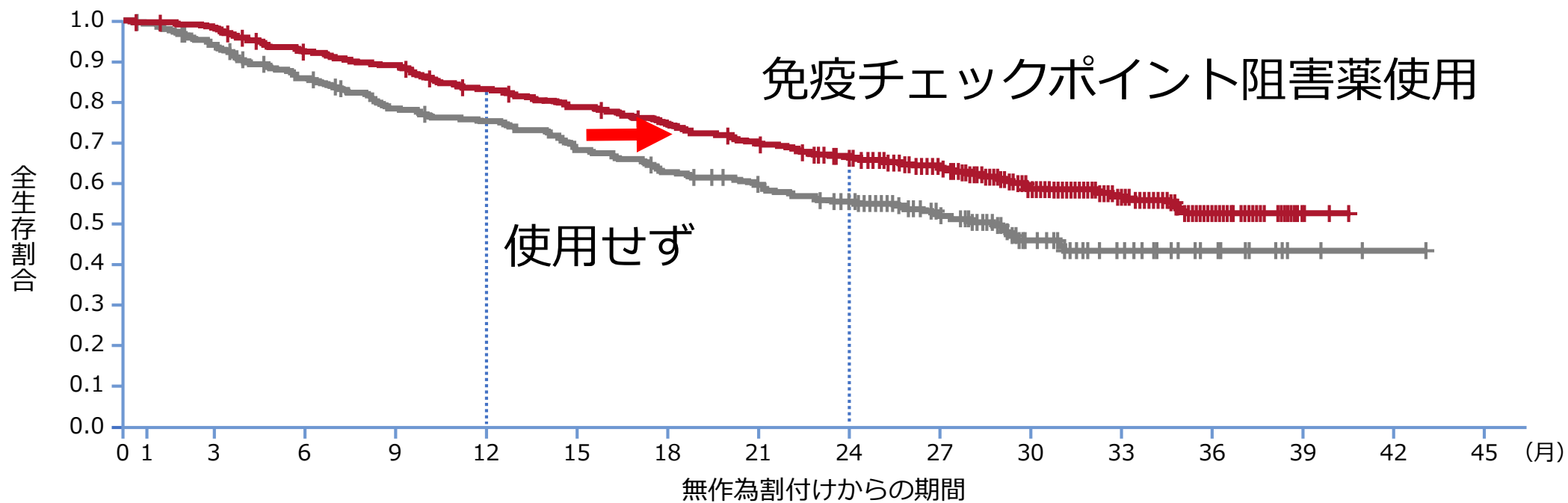
この後、
免疫チェックポイント
阻害薬である、
イミフィンジを1年間
投与

(局所進行肺がんと呼びます)

進行するまでの期間



全生存期間



良いことばかり
ではありません



肺炎：時に致命的になる

放射線があたった正常の肺は、壊れてしまいます
イミフィンジ投与で、肺炎が増加することが懸念
されています

後半のまとめ

- 進行肺がんの患者さんに対しては、免疫チェックポイント阻害薬と抗がん剤治療の**併用療法**が始まりました
- **局所進行肺がん**の患者さんにおいては、放射線と抗がん剤の併用療法で一部の患者さんに治癒が期待できます
- さらに、免疫チェックポイント阻害薬を1年間投与することで、治療成績の向上が期待されています
- まだまだ試験中ですが、手術できる患者さんに対して、**手術前**や**手術後**に免疫チェックポイント阻害薬を使うことで再発を減らすことができるかどうかを検討されています

肺がんの治療法は、**組織型（種類）**によって違う

• 肺がんの主な組織型

- 小細胞癌
- 非小細胞癌
 - 腺癌
 - 扁平上皮癌
 - 大細胞癌
 - 分類不能



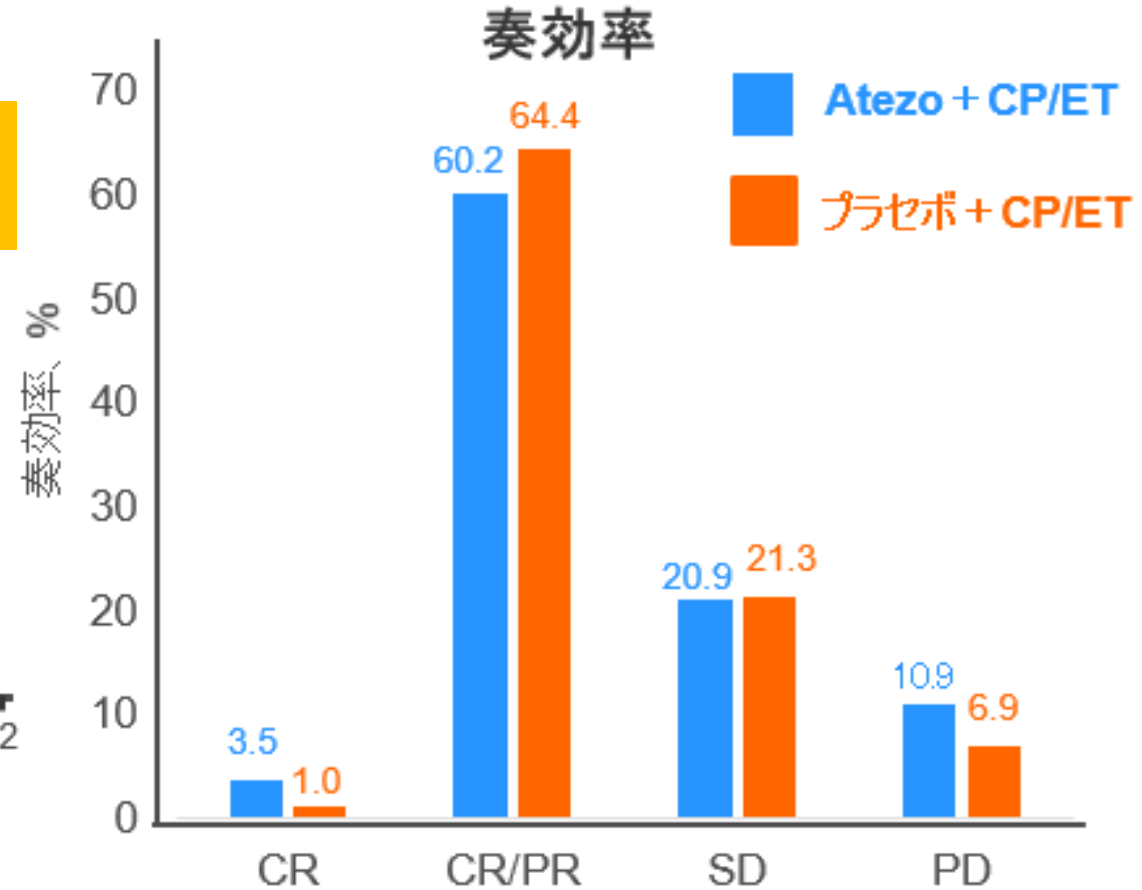
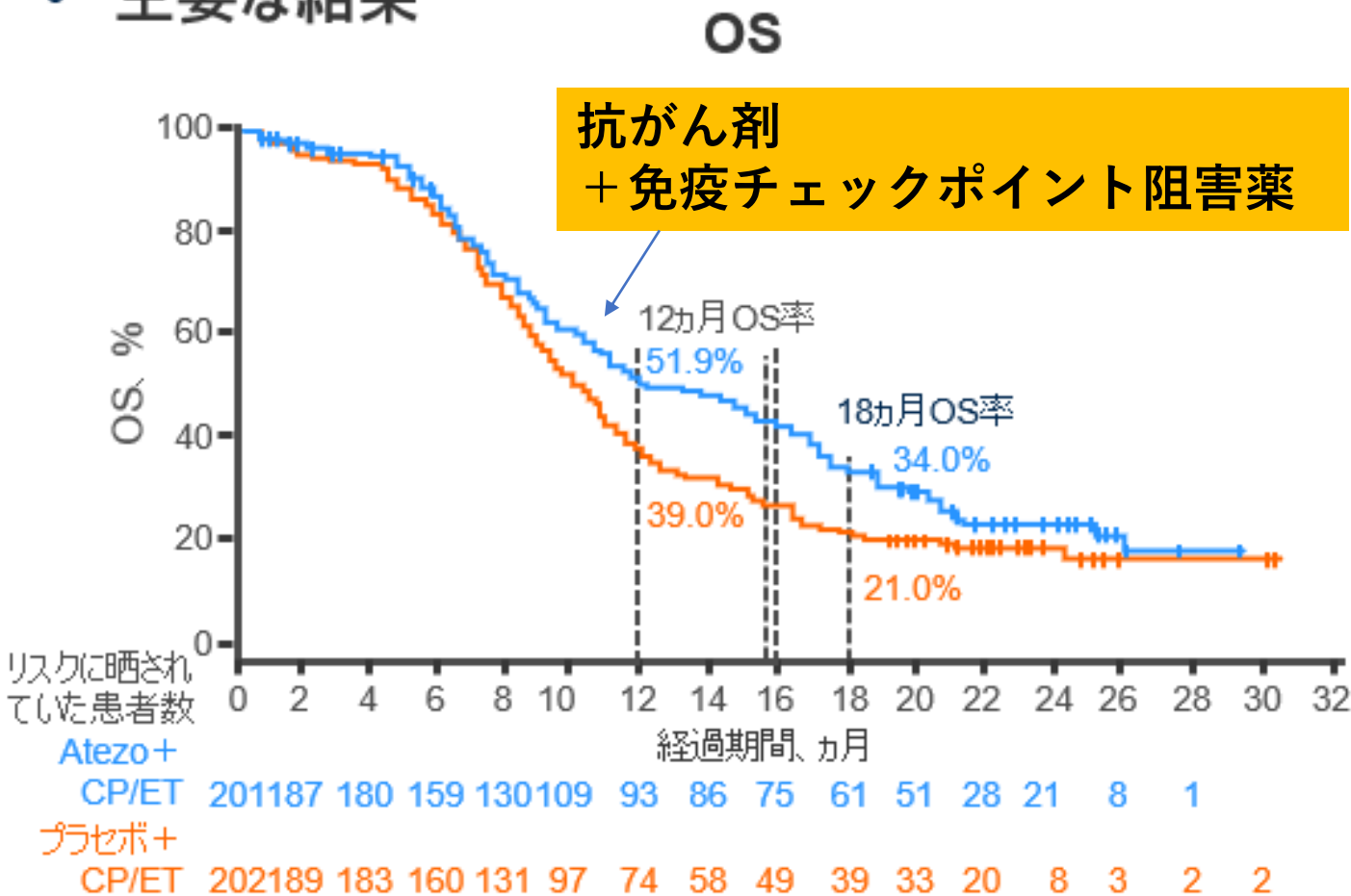
- 顕微鏡で見たとき、癌細胞の1個1個が小さい
- ほぼ、喫煙者に発生
- 進行が早く、転移しやすい
- 抗がん剤・放射線により良く縮小する

- 標準治療は、抗がん剤治療
- 本年より、免疫チェックポイント阻害薬の併用治療が承認されました。

1736O: IMpower133: 進展期SCLC (ES-SCLC) に対する第一選択 (1L) のアテゾリズマブ (atezo) + カルボプラチン + エトポシドの併用療法の最新の全生存率 (OS) 分析

— Reck M, et al

• 主要な結果



悪性胸膜中皮腫

レントゲンで胸水を指摘
自覚症状（息切れ、胸痛）で受診



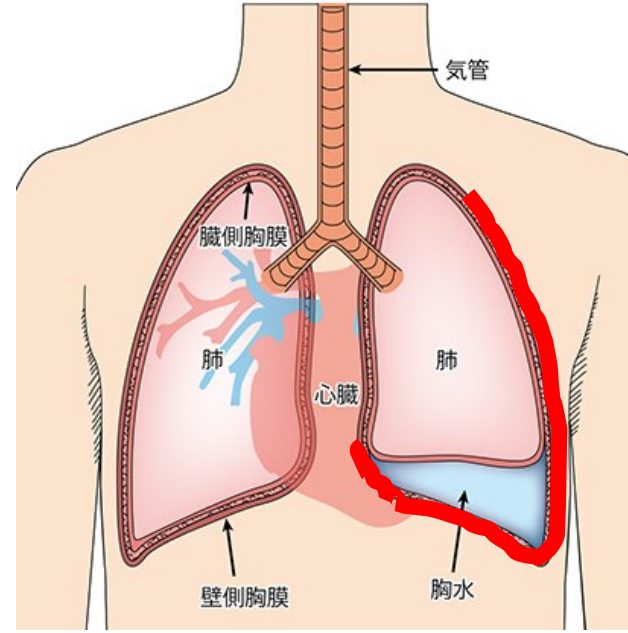
CTで胸膜肥厚を確認
（プラーク：アスベスト曝露の痕跡）



胸水採取
肥厚した胸膜の生検
（針生検、外科的生検）



薬物療法
緩和ケア



→ 労災もしくは環境省の救済制度
（地域医療連携・相談支援センター）

（緩和ケアセンター）
放射線治療・他施設と連携

悪性胸膜中皮腫の薬物療法

- 標準治療
 - 初回治療：シスプラチン＋ペメトレキセド（2007/1～）
 - 2次治療：ニボルマブ（オプジーボ）（2018/8～）

肺癌診療ガイドライン 2018年版 ver.1.1

悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む

- 新薬の治験（肺がんの治験に比べ少ない）
- その他の抗がん剤治療：ゲムシタビン、ビンoreルビンなど

プラチナ製剤：シスプラチン、カルボプラチン

その他の抗がん剤：ペメトレキセド、パクリタキセル、ドセタキセル、
アブラキサン、ゲムシタビン、ビノレルビン、イリノテカン、アムルビシン、S-1

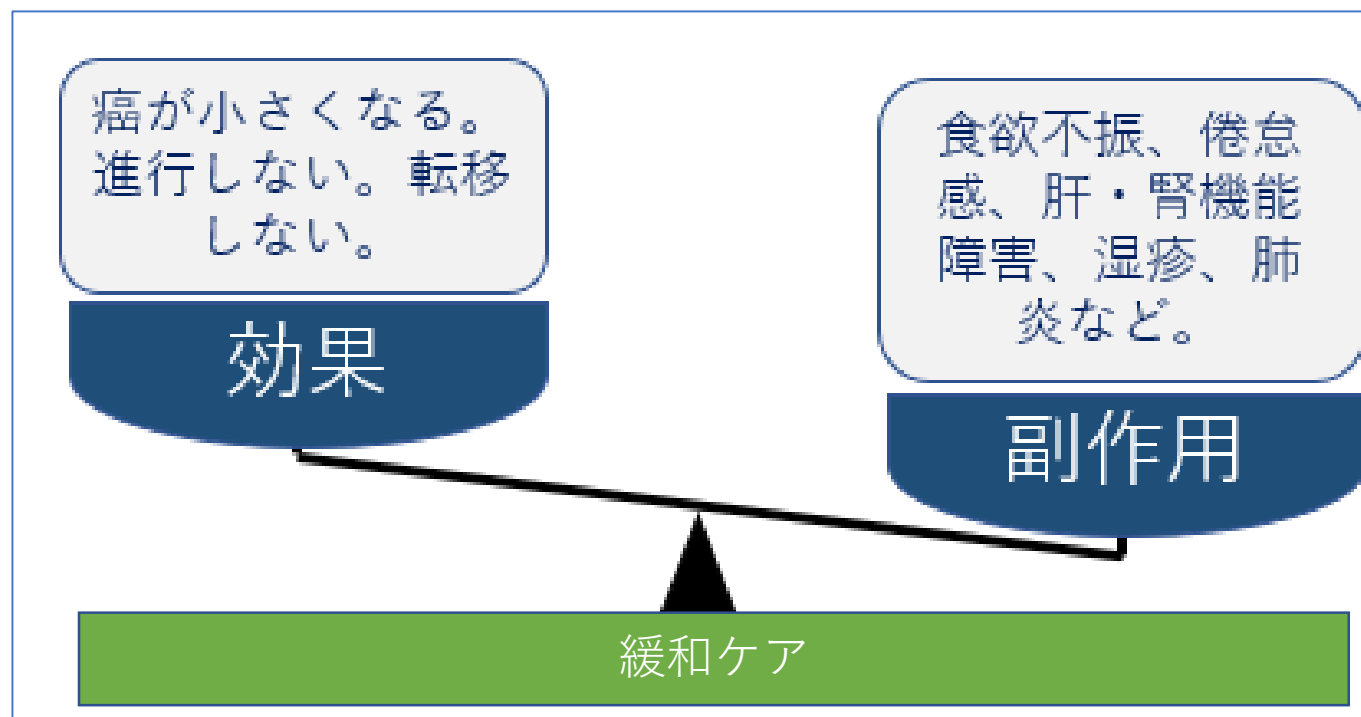
血管新生阻害薬：ベバシズマブ、ラムシルマブ

分子標的治療薬：EGFR、ALK、ROS1、BRAF

免疫チェックポイント阻害薬(ICI: immune checkpoint inhibitor)：

PD-1阻害薬：ニボルマブ、ペムブロリズマブ

PD-L1阻害薬：アテゾリズマブ、デュルバルマブ



緩和的な放射線治療
鎮痛薬、酸素
さまざまなケア

免疫チェックポイント阻害薬による治療 のまとめ

- 進行肺がんの治療において、免疫チェックポイント阻害薬の登場は画期的な治療成績の向上をもたらした。
- 長期に効果が持続する患者さんが存在する一方で、まったく効果がない患者さん、いったん効いても進行してしまう患者さんも存在する。
- より良い効果を得るために、化学療法との併用が始まった。
- 進行肺がんの患者さん以外にも適用が広がりつつある。
- 小細胞肺癌や、悪性胸膜中皮腫などの治療にも導入された。