

2017/9/16
第21回浜松オンコロジーフォーラム

がん免疫療法の正しい理解 ～免疫チェックポイント阻害剤について～

北野滋久
国立がん研究センター中央病院
先端医療科



本日の内容

過去

- ・がん免疫療法の種類
- ・免疫チェックポイント阻害剤の開発の歴史
- ・がん免疫の基礎、抗腫瘍免疫応答について
- ・免疫チェックポイント阻害剤の作用機序
- ・免疫チェックポイント阻害剤の開発状況（まとめ）

現在

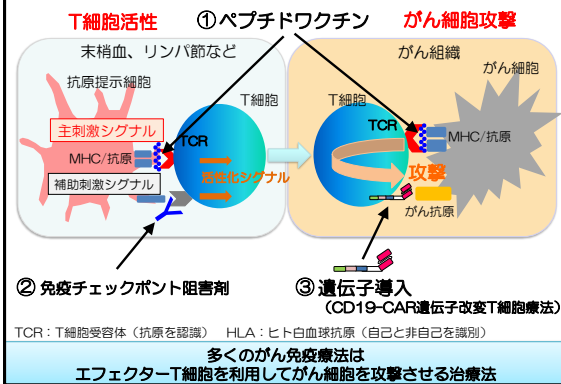
- ・免疫関連有害事象(irAE)について
- ・バイオマーカーについて

未来

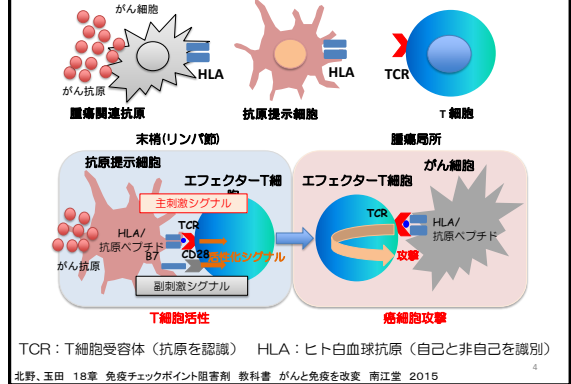
- ・複合がん免疫療法（併用療法）の戦略

時間の許す限り話をさせていただきます！

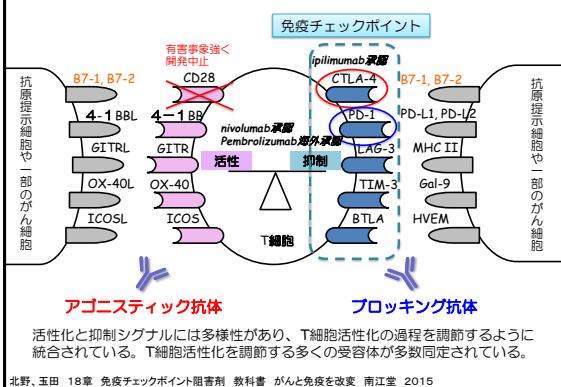
がん免疫療法の種類（抜粋）



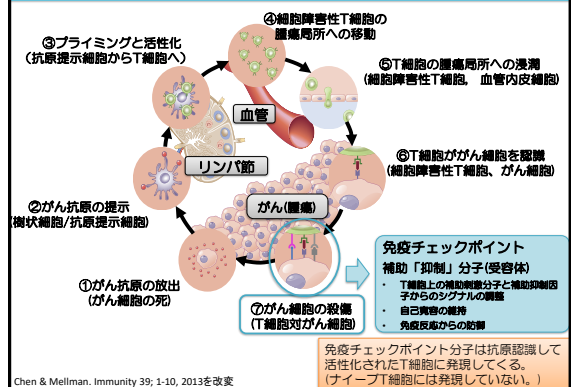
抗腫瘍免疫応答のkey players



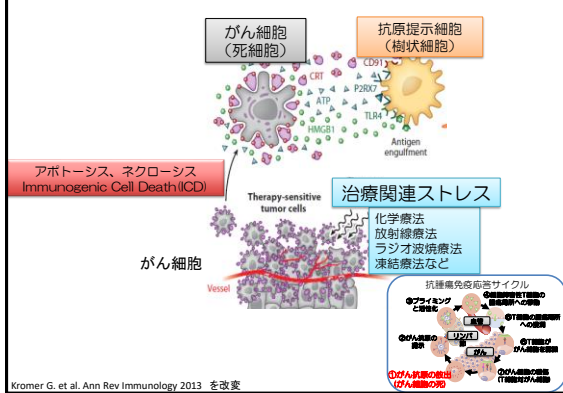
T細胞の活性化を制御する補助刺激(活性/抑制)分子群



免疫チェックポイント：抗腫瘍免疫応答の「律速因子」



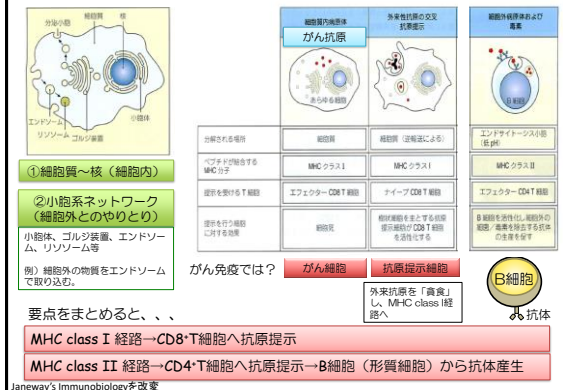
①がん抗原の放出 (がん細胞の死)→抗原提示細胞への取り込み



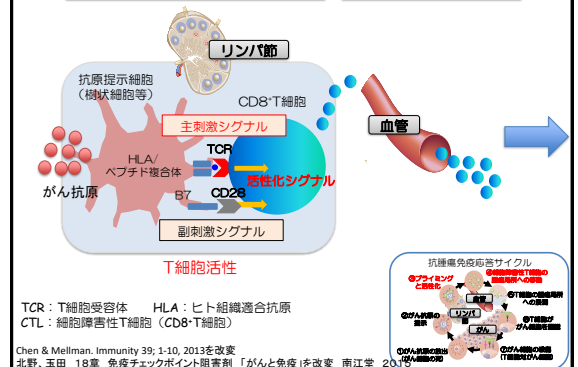
②がん抗原の提示 (樹状細胞/抗原提示細胞)



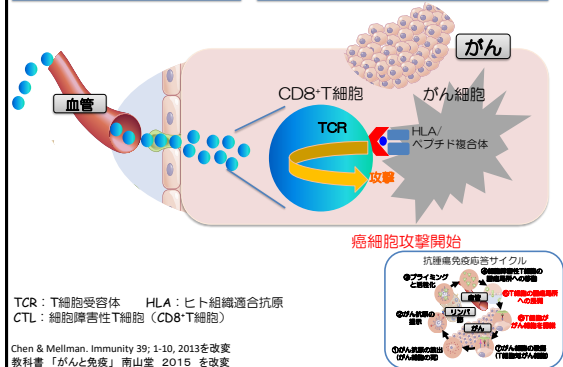
樹状細胞/抗原提示細胞の構造



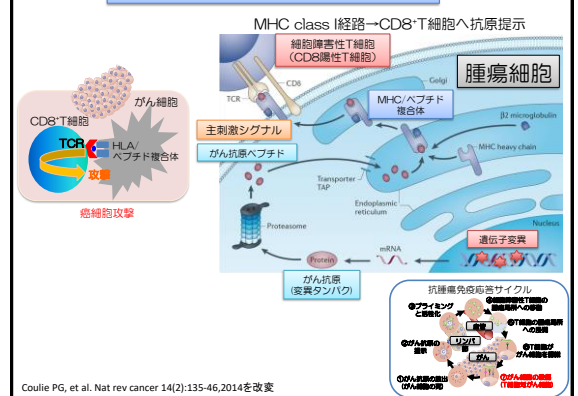
③プライミングと活性化 (抗原提示細胞からT細胞へ) ④細胞障害性T細胞の腫瘍局所への移動



⑤T細胞の腫瘍局所への浸潤 (細胞障害性T細胞、血管内皮細胞) ⑥T細胞ががん細胞を認識 (細胞障害性T細胞、がん細胞)



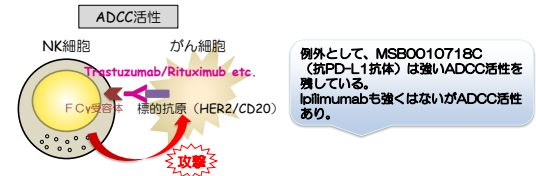
⑦がん細胞の殺傷 (T細胞対がん細胞)



北野 細胞工学 Vol.33 No.10 1042-1047 2014を改変
北野、玉田 18章 免疫チェックポイント阻害剤 教科書 がんと免疫を改変 南江堂 2015

免疫チェックポイント阻害剤も「抗体」製剤である。
では、ADCC 活性はどうなっているのか？

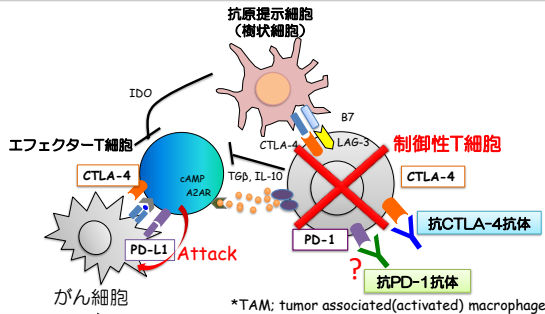
既存の抗体薬			
HER2陽性乳がん	ハーセプチン	trastuzumab	抗HER2抗体
CD20陽性リンパ腫	リツキシマン	rituximab	抗CD20抗体
ATL	ボテリジオ	mogalizumab	抗CCR4抗体



免疫チェックポイント阻害剤の場合は、主目的は抗原提示細胞を介してT細胞を活性化して、癌細胞を攻撃させることと考えられているため、もともとADCC活性が低い、もしくは、抗体のFc部分のアミノ酸置換等でADCC活性を低下させていることが多い。(ブロッグ重視)

北野、玉田 18章 免疫チェックポイント阻害剤 教科書 がんと免疫を改変 南江堂 2015

進行がん患者では、免疫抑制細胞（制御性T細胞など）が増加し、エフェクターT細胞ががん細胞を攻撃することを抑制している。



免疫チェックポイント阻害剤は、活性化したエフェクターT細胞を維持するだけでなく、「制御性T細胞の抑制作用」も示唆されている。

北野、玉田 18章 免疫チェックポイント阻害剤 教科書 がんと免疫を改定 南江堂 2015

免疫チェックポイント阻害剤の開発状況のまとめ（その1）

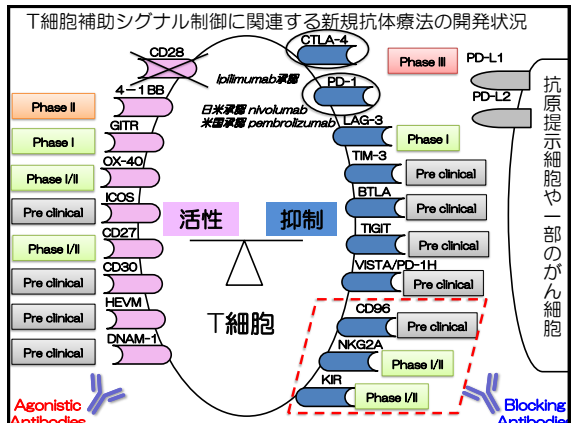
- ・ **悪性黒色腫（メソノーマ）（一次治療含む）**
 - ・ 2011年3月抗CTLA-4抗体（ビリムマブ）が米国FDA承認。2015年7月国内承認
 - ・ 2014年7月抗PD-1抗体（ニボルマブ）が国内承認、次いで米国FDAベンブロリスマブ、ニボルマブの順で承認。
 - ・ 2015年9月ニボルマブ＋ビリムマブ併用療法がFDA承認（国内未承認）
 - ・ 2016年9月ベンブロリスマブが国内承認。
 - ・ 現在、一次治療抗PD-1抗体、二次治療ビリムマブとの位置付け。
- ・ **非小細胞肺癌（一次治療含む）**
 - ・ 2015年12月 既治療例に対して抗PD-1抗体（ニボルマブ）が承認
 - ・ 2016年10月 一次治療としてPD-L1陽性（≥50%）進行非小細胞肺癌に対して抗PD-1抗体（ペンブロリスマブ）がFDA、同年12月国内承認。
 - ・ 2016年10月 既治療例に対して抗PD-L1抗体（アテゾリスマブ）がFDA承認（国内未承認）

Year Note TOPICS 北野 免疫チェックポイント阻害剤 メディックメディア2018-2019を改変

免疫チェックポイント阻害剤の開発状況のまとめ（その2）

- ・ **腎細胞がん（二次治療）**
 - ・ 2016年8月既治療例に対して抗PD-1抗体（ニボルマブ）国内承認。
- ・ **ホジキンリンパ腫（二次治療）**
 - ・ 2016年12月既治療例に対して抗PD-1抗体（ニボルマブ）国内承認
- ・ **頭頸部癌（二次治療）**
 - ・ 2017年3月既治療例に対して抗PD-1抗体（ニボルマブ）国内承認
- ・ **膀胱がん(尿路上皮がん)（二次治療）：**
 - ・ 2016年5月既治療例に対して抗PD-L1抗体（アテゾリズマブ）FDA迅速承認。
その後、複数の抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体がFDAの迅速承認
- ・ **その他のがん：**
 - ・ 既治療進行がん（**胃がん**、**卵巣がん**、**食道がん**等）に対して抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体の薬相試験で施行

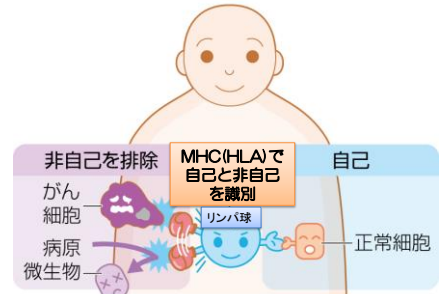
Year Note TOPICS 北野 免疫チェックポイント阻害剤 メディックメディア2018-2019を改題



免疫チェックポイント阻害剤に特有の副作用

免疫関連有害事象 (irAE) とその対処方法

本来であれば、自己の細胞・組織を認識し攻撃するT細胞受容体を持ったT細胞は胸腺で排除されるか、寛容状態にあるはず、、、



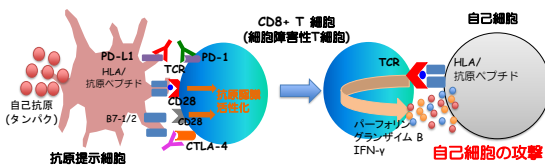
MHC: 主要組織適合遺伝子複合体
HLA: ヒト白血球抗原 (自己と非自己の区別)

案が見えるvo.3 免疫チェックポイント阻害剤 p418- メディックメディア

20

想定されるirAEの機序① ~自己寛容のエラー~

「自己」抗原特異的T細胞の活性化による自己細胞・組織の破壊



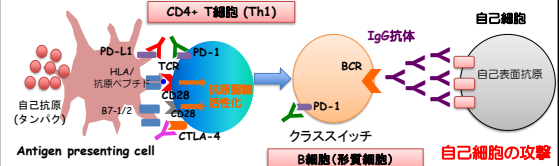
MHC class I pathway → CD8+T cell

TCR: T細胞受容体 (抗原ペプチドの認識)
HLA: ヒト白血球抗原 (自己と非自己の区別)

21

想定されるirAEの機序②

自己抗体の産生による自己細胞・組織の破壊



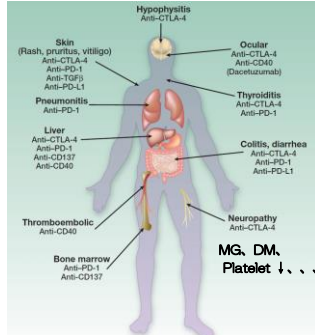
MHC class II pathway → CD4+T cell → B cell (Plasma cell)

TCR: T細胞受容体 (抗原ペプチドの認識)
HLA: ヒト白血球抗原 (自己と非自己の区別)
BCR: B細胞受容体

22

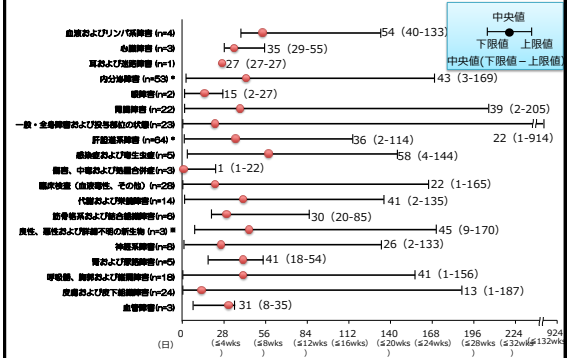
免疫関連有害事象 (irAE)

各々の有害事象の頻度は高くないが、いつ、どこに生じるか予測困難、、、



Matera I, Antonio M, Grimaldi AM, Perez-Garcia JL, et al. Clin Cancer Res. 2013;19:2997-1008

ニボルマブ投与後の副作用発現時期
~悪性黒色腫での国内市販後調査より~



発現元資料より改定 集計期間: 製造販売承認後2015年3月31日 使用患者数 (全期間調査患者数より抽出): 631人



皮膚障害

ir皮膚障害の対処法		
CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●皮膚（びらん、水疱以外の）が体表面積の10%未満	●投与を継続する。	●経過観察：皮膚症状を頻回（毎週など）モニタリングする。 ●処置：なし。または薬物（ヒスタミン拮抗薬のステロイド外用剤）、腫瘍以外（ステロングクラス以上のステロイド外用剤）の外用治療。 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade2として取り扱う。
Grade 2 ●皮膚（びらん、水疱以外の）が体表面積の10%～30%未満	●投与を継続する。	●経過観察：皮膚症状を頻回（毎週など）モニタリングする。 ●処置科専門医と協議する。 ●処置：腫瘍（ステロングクラス以上のステロイド外用剤）、腫瘍以外（ペリスステロングクラス以上のステロイド外用剤）の外用治療 ●抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤内服 ●皮膚生体検査を検討する。 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade3として取り扱う。
Grade 3 ●皮膚（びらん、水疱以外の）が体表面積の30%以上	●投与を中止する。 ●ペーサラインまたはGrade1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●経過観察：皮膚症状を極めて頻回（毎日など）モニタリングする。 ●処置科および腫瘍科専門医と協議する。 ●処置：腫瘍（ステロングクラス以上のステロイド外用剤）、腫瘍以外（ペリスステロングクラス以上のステロイド外用剤）の外用治療 ●抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤内服 ●プレドニゾン0.5～1 mg/kg/日 ●皮膚生体検査を検討する。 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade4として取り扱う。
Grade 4 ●皮膚（びらん、水疱以外の）が体表面積の30%以上でびらん、水疱が10%未満認められ、疼痛と紅腫を伴う	●投与を中止し、入院のうえ重症管理と治療する。 ●ペーサラインまたはGrade1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●経過観察：入院のうえ皮膚症状を極めて頻回（毎日2～3回など）モニタリングする。 ●処置科および腫瘍科専門医と協議する。 ●処置：腫瘍（ステロングクラス以上のステロイド外用剤）、腫瘍以外（ペリスステロングクラス以上のステロイド外用剤）の外用治療 ●抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤内服 ●プレドニゾン0.5～1 mg/kg/日または1～2 mg/kg/日 ●必要に応じてステロイド不入療法やその他の治療法（免疫グロブリン製剤の大量投与（IVIg療法）、免疫交換療法、抗毒素、補液など）を検討する。 ●皮膚生体検査を実施する。

日本臨床腫瘍学会 がん免疫療法ガイドライン 金原出版

Immune related dermatitisの例

By Dr. Michael Postow (Memorial Sloan-Kettering cancer center)

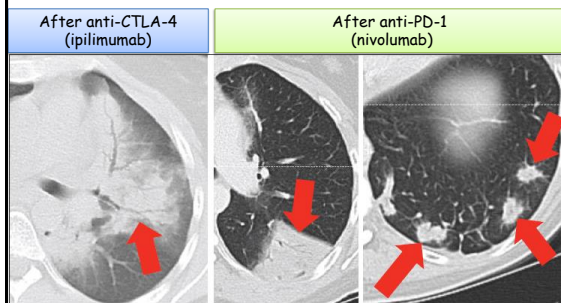


肺臓炎

ir肺臓炎の対処法		
CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●肺臓炎：症状がない。臨床所見または検査所見のみ。治療を要さない	●投与を中止する。	●2～3日ごとに症状のモニタリングを行う。 ●呼吸器科および腫瘍科専門医との協議を検討する。 ●少なくとも3週間以上モニタリングを行う。 ●悪化した場合 ●20%以上の酸素飽和度の低下を伴う場合
Grade 2 ●肺臓炎：症状がある。内科的治療を要する。身体活動の制限がある	●投与を中止する。	●Grade 2または3～4の対処法で治療する。 ●呼吸器科および腫瘍科専門医との協議を検討する。 ●毎日症状のモニタリングを行い、入院を検討する。 ●1.0 mg/kg/日の経口ステロイドまたはその同等量の経口吸入ステロイドを投与する。 ●1～3日ごとに腫瘍診断を行う。 ●症状が改善した場合 ●症状がペーサライン後の状態近くまで改善した場合、少なくとも4週間以上かけてステロイドを減量する。症状の再発を監視する。 ●Grade 3～4の対処法で治療する。
Grade 3～4 ●肺臓炎：高度の症状がある。内科的治療を要する。身体活動の制限がある。呼吸を要する。一歩を歩けず、緊急入院を要する	●投与を中止する。	●入院 ●呼吸器科および腫瘍科専門医との協議を検討する。 ●2～4 mg/kg/日の経口ステロイドまたはその同等量の経口吸入ステロイドを投与する。 ●呼吸器科に転院する。 ●呼吸器科に転院する。 ●必要に応じて呼吸器科の専門医と協議する。 ●症状がペーサライン後の状態に改善した場合 ●少なくとも3週間以上かけてステロイドを減量する。 ●Grade 4は、呼吸器科に転院して治療しない場合は悪化した場合 ●7日を要する。 ●呼吸器科のアルブミン療法では免疫抑制剤*（インターフェロン、シクロスポリン、シクロスポリン、シクロスポリン）の使用が禁忌とされている。 *いずれも有効性は確立されておらず、保険適用内である。

日本臨床腫瘍学会 がん免疫療法ガイドライン 金原出版

Immune related pneumoniaの例



リンパ球浸潤型が多い→早期介入でほとんどの症例で回復。
早期発見が重要！

Teply BA, et al. Oncology 2014

下痢・腸炎

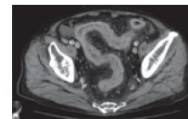
ir下痢・腸炎の対処法

CTC4 Grade	検査方法	判定基準
Grade 1 ● 1ヶ月以上 21日間以上 21日間以上 ● 検査方法 1. 検査方法は 検査方法は	● 検査方法を参照する。 ● 検査方法を参照する。	● 検査方法を参照する。 ● 検査方法を参照する。
Grade 2 ● 1ヶ月以上 21日間以上 21日間以上 ● 検査方法 1. 検査方法は 検査方法は	● 検査方法を参照する。 ● 検査方法を参照する。	● 検査方法を参照する。 ● 検査方法を参照する。
Grade 3 (C3C4) ● 1ヶ月以上 21日間以上 21日間以上 ● 検査方法 1. 検査方法は 検査方法は	● 検査方法を参照する。 ● 検査方法を参照する。	● 検査方法を参照する。 ● 検査方法を参照する。
Grade 4 (C5C6) ● 1ヶ月以上 21日間以上 21日間以上 ● 検査方法 1. 検査方法は 検査方法は	● 検査方法を参照する。 ● 検査方法を参照する。	● 検査方法を参照する。 ● 検査方法を参照する。

日本臨床腫瘍学会 がん免疫療法ガイドライン 金原出版

Immune related colitisの例

腸炎発症直後
(治療前)
Day 96



腹部CT画像(ステロイド投与前:96日目)
S状結腸で全周性に壁肥厚がみられる



内視鏡所見(ステロイド投与前:96日目)
縦走傾向のある深い潰瘍、筋層の露出もみられる



内視鏡所見(ステロイド投与後:102日目)
浮腫性変化が消失し筋層の露出が消失

ステロイド投与後
Day 102

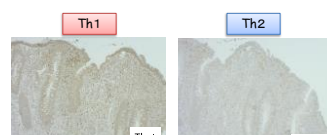
がん・感染症センター 都立駒込病院 皮膚腫瘍科
吉野 公一 先生 よりご提供

A case of severe irAE (colitis) occurred in advanced melanoma pt. after the 5th dose of anti-PD-1 antibody.

Colonoscopy finding

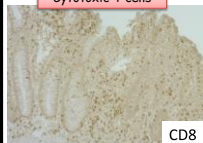


Cytotoxic T cells

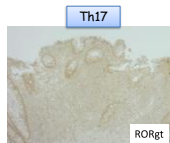


Th17

Treg



Tb1 C



CD8⁺ T cells and Th1-CD4⁺ T cells dominantly infiltrated in irColitis.

Yoshino K, Kitano S et al. manuscript preparation

Immune related AEの対処法 まとめ

- 胃腸障害
 - 肝障害
 - 肺臓炎
 - 皮膚障害 (中毒性表皮壊死症を含む)
 - 神経障害
 - 内分泌障害 (甲状腺機能低下、副腎不全、下垂体炎)
- 内分泌障害は不可逆になりホルモン補充療法から離脱できない



下垂体炎

☆多くの症例でirAEは治療中に発症するが、

少数例では治療終了後数週から数ヶ月後に発症する事もあり。

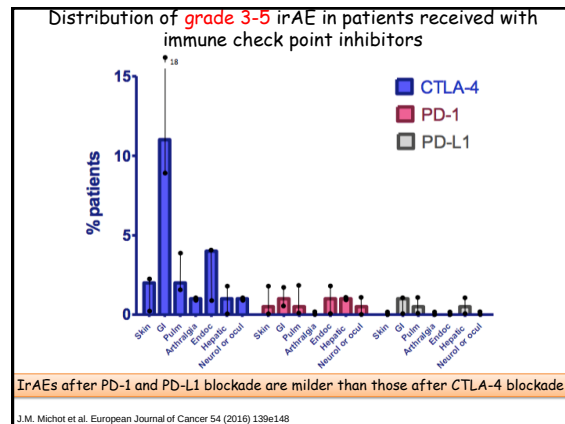
☆ベースラインと各回投与前に血液検査（肝機能、血糖、甲状腺機能）が推奨される。

≥Grade 2のirAE出現：（肺臓炎では≥Grade 1）

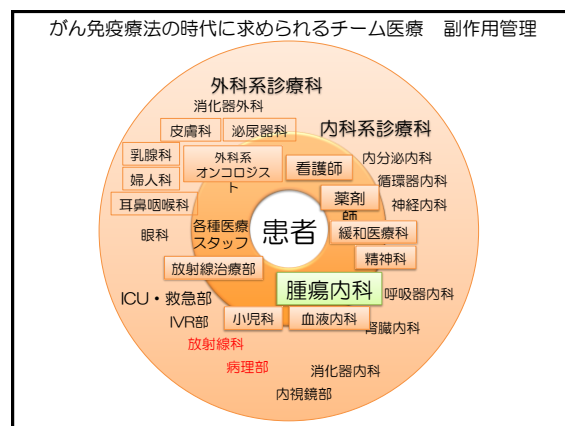
治療中止（延期）して、全身ステロイド投与を検討
（例）メチルプレドニゾン0.5-1.0mg/kg/日）を1

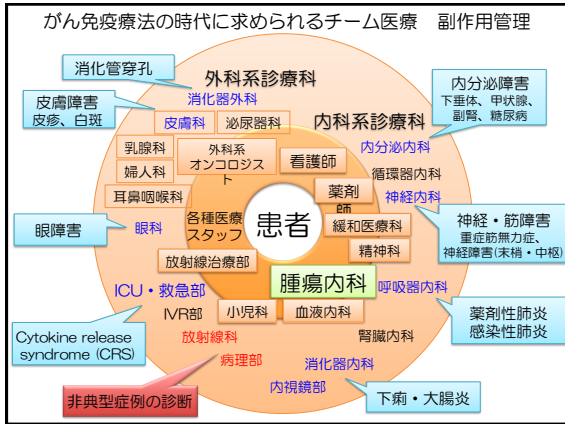
≥Grade3のirAE出現：治療中止、ステロイド増量(1.0-2.0mg/kg日)

- ✓ 腸管穿孔例、(劇症1型)糖尿病の時もステロイドは投与しないこと！
- ✓ 再燃を防ぐため、原則ステロイドのテーパリングは週単位で行い、ステロイド投与は4週間以上かけて

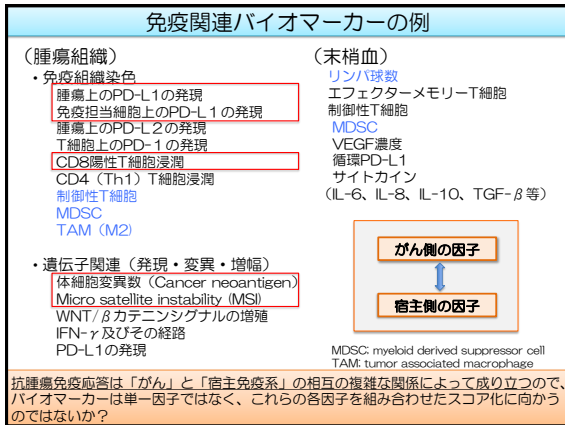


irAEの管理体制について

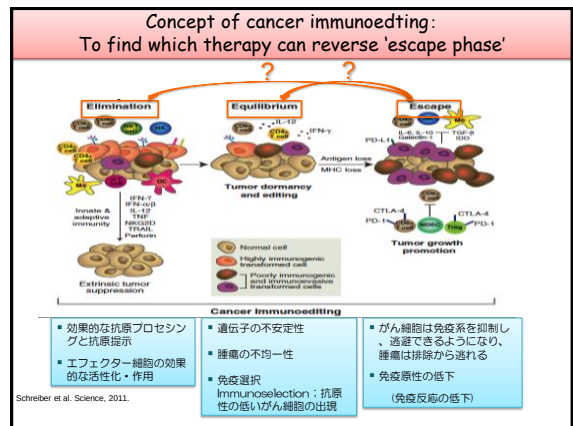
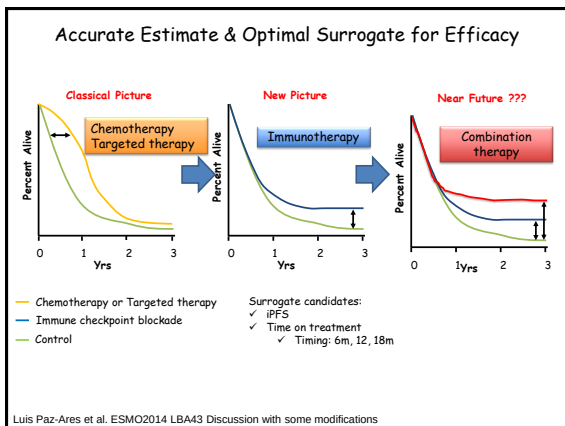


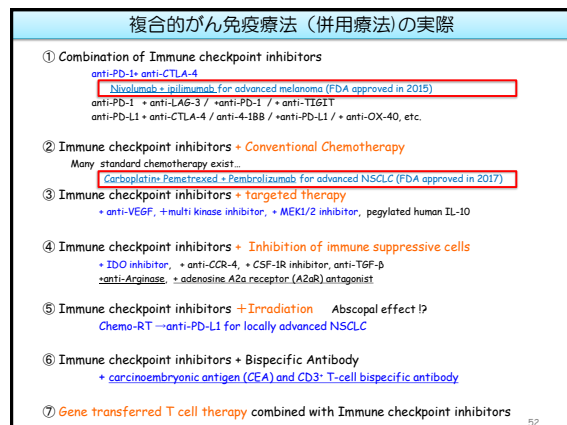
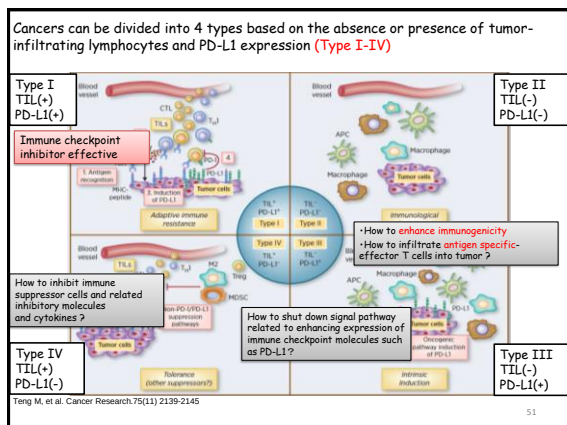
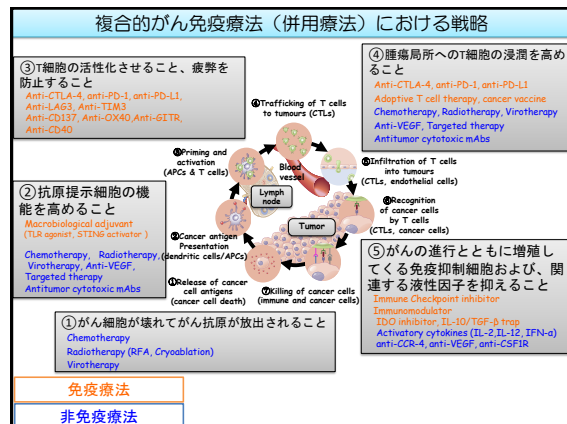
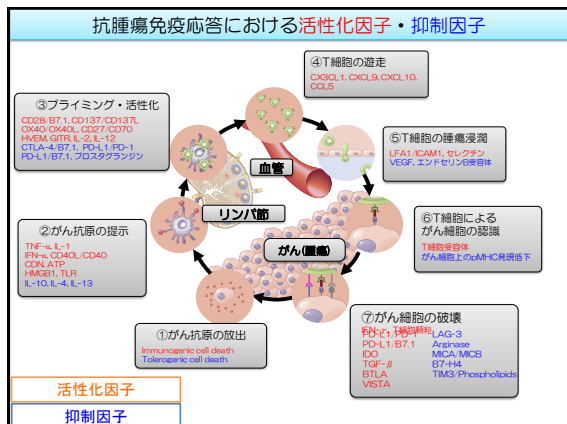


バイオマーカー研究について



複合的がん免疫療法（併用療法）の戦略





現在の基準で「科学的に延命効果が証明」され、
「保険診療で使用可能」となった新規免疫治療薬

免疫チェックポイント阻害剤

抗CTLA-4抗体
・イビリムマブ（ヤーボーイ）
（対象）悪性黒色腫

抗PD-1抗体
・ニボルマブ（オプジーボ）
（対象）悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん

・ペンブロリスマブ（キートルーダ）
（対象）悪性黒色腫、非小細胞肺癌

保険診療外で行われている免疫療法は、そのような科学的試験を経ないため本当に有効かどうか不明である、
2017年8月現在

おすすめ資料

CancerNet Japan

がん情報サービス ganjoho.jp

がんの免疫療法のこと

免疫療法 まず、知っておきたいこと

がんの免疫療法は、がん細胞を攻撃する免疫細胞の働きを高めることで、がんの増殖を抑える治療法です。

免疫療法は、がん細胞を攻撃する免疫細胞の働きを高めることで、がんの増殖を抑える治療法です。

免疫療法は、がん細胞を攻撃する免疫細胞の働きを高めることで、がんの増殖を抑える治療法です。

“With immunotherapy,
you’re treating the patient,
and **the patient** is treating the cancer.”

「免疫療法を用いて
患者さんを治療しているとき、
患者さん自身が がんを治療しているのである。」

Dr. Jedd Wolchok



ご清聴ありがとうございました。