

期待が高まる免疫療法 いよいよオプジーボが承認！

※本記事は、2016年3月号「がんサポート」に掲載されたものです。

新しいタイプのがん治療薬である、免疫チェックポイント阻害薬のオプジーボに対し、2015年12月、肺がんへの適応拡大が承認された。待ち望まれた薬剤だけに期待が高まるが、具体的にはどんな症例に使われ、どんな効果が見込めるのだろうか。また、副作用はどの程度あるのだろうか。その使われ方と今後の見通しについて話を伺った。

「オプジーボは慎重に使う一方、効果予測因子の解明なども必要です」と語る神田慎太郎さん

免疫細胞を抑制するがんの働きを阻害

新たに免疫チェックポイント阻害薬*オプジーボが標準治療で使えるようになったのは、切除不能な進行・再発の非小細胞肺がんだ。国立がん研究センター中央病院呼吸器内科の神田慎太郎さんは次のように語る。

「長い間、抗がん薬の*タキソテールしかなかったところに、効果の見込める新しいタイプの薬剤が登場したのですから、間違いなく大きなトピックスです」

がんの治療薬には抗がん薬、分子標的薬、ホルモン薬などがあるが、免疫チェックポイント阻害薬はこれらと違った作用機序（メカニズム）を持つ新しい薬剤として注目され、世界各国で開発が急がれている。

免疫細胞は体内の異物を攻撃して排除する。がん細胞も細胞数の少ない早期には免疫細胞に排除されることが多い。しかし、免疫細胞は活性化し過ぎると自己の細胞を攻撃する自己免疫反応を起こすため、その表面には免疫反応を抑制する分子も備わっている。このブレーキ役が、免疫チェックポイントと呼ばれるものだ。がん細胞の中には免疫チェックポイントに働きかけ、免疫反応を起こさせないようにしている分子がある。そこで、この分子の作用をブロックし、免疫細胞の本来の力を発揮させ、がん細胞を攻撃できるようにするのが免疫チェックポイント阻害薬だ。

様々な臨床試験の結果から、免疫チェックポイント阻害薬は、複数のがんで効果が得られることや、抗がん薬と比べて副作用が少ないことがわかり、大きな期待が寄せられている。

*オプジーボ＝一般名ニボルマブ *タキソテール＝一般名ドセタキセル

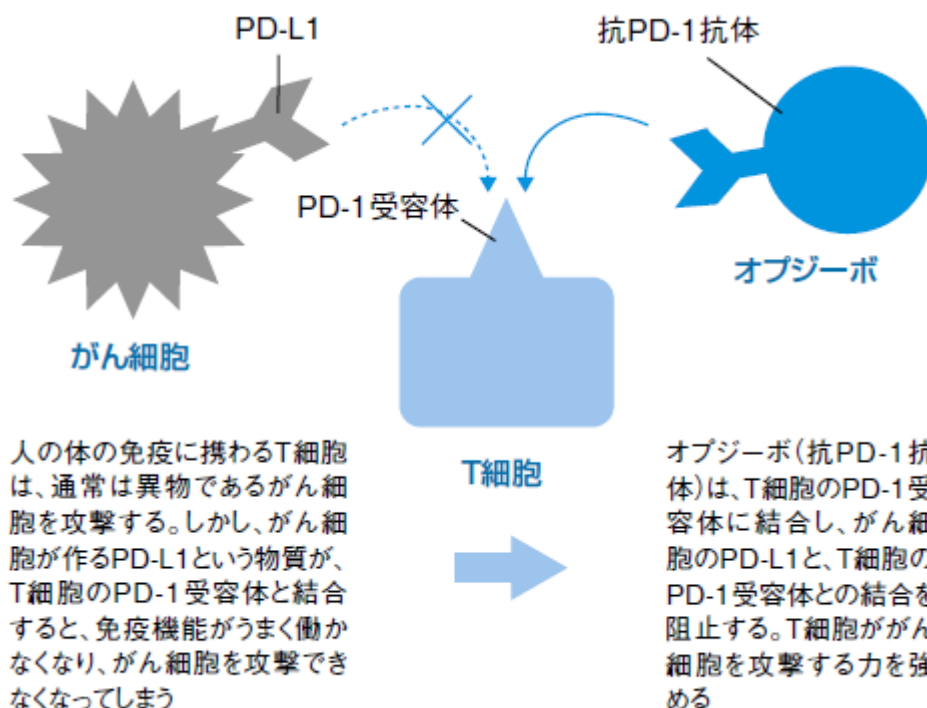
PD-1をブロックし、奏効率はタキソテールの倍

肺がんの適応になったオプジーボは、PD-1という受容体とがん細胞に発現するPD-L1抗体の結合をブロックし、免疫の働きにブレーキがかかるのを阻害する薬剤だ（図1）。

図1 オプジーボの作用

日本では2014年、世界初の抗PD-1抗体として切除不能な悪性黒色腫（メラノーマ）に対して承認された。そして2015年12月、切除不能な進行・再発の非小細胞がんにも適応になった。

その根拠となったのは、非小細胞肺がんに対し海外で行われた2件の第Ⅲ（Ⅲ）相試験。非小細胞肺がんの中でも扁平上皮がんを対象とした試験（Checkmate017、図2）では、標準治療のタキソテールと比



較して死亡リスクが 41%低減し、全生存期間 (OS) が延長した。1 年生存率はオブジーボ群が 42%、タキソテール群が 24%、OS の中央値はオブジーボ群が 9.2 カ月、タキソテール群が 6.0 カ月、奏効率はオブジーボ群で 20%、タキソテール群で 9%という結果だった。

図 2 Checkmate017 (扁平上皮がんが対象)

出典 (Presented By David Spigel at 2015 ASCO Annual Meeting)

図 3 Checkmate057 (非扁平上皮がんが対象)

出典 (Presented By Luis Paz-Ares at 2015 ASCO Annual Meeting)

非扁平上皮がんを対象とした試験 (Checkmate057、図 3) では、タキソテール群と比較して死亡リスクが 27%低減し、1 年生存率がオブジーボ群で 51%、タキソテール群で 39%、OS 中央値がオブジーボ群で 12.2 カ月、タキソテール群が 9.4 カ月、奏効率がオブジーボ群で 19%、タキソテール群で 12%という結果だった。

これらの結果は日本国内で行われた第 II

(II) 相試験 (扁平上皮がんに対する ONO-4538-05 試験と、非扁平上皮がんに対する ONO-4538-06 試験) でも確認されたが、海外の第 III (III) 相試験より日本のデータのほうがむしろ好成績だ。つまり、日本人にはより効きやすいと思われるのだそうだ。

エビデンスのある 2 次治療から使うべき

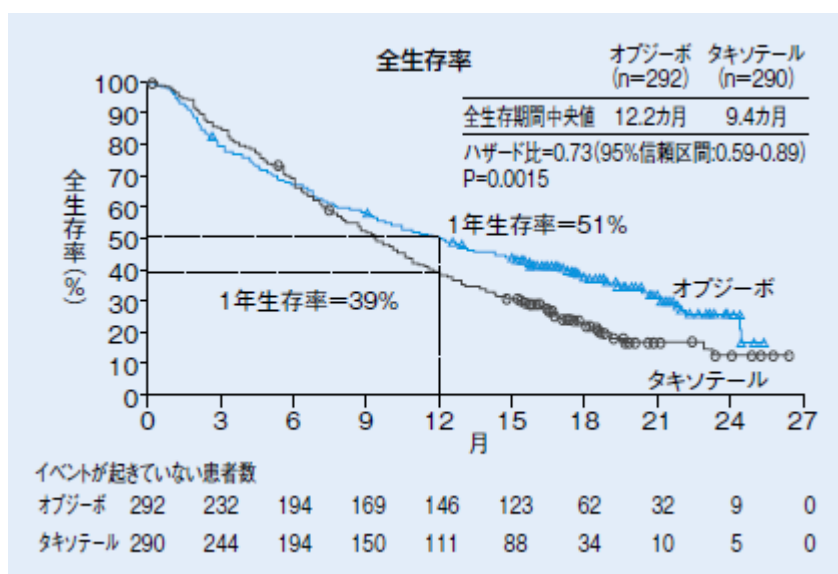
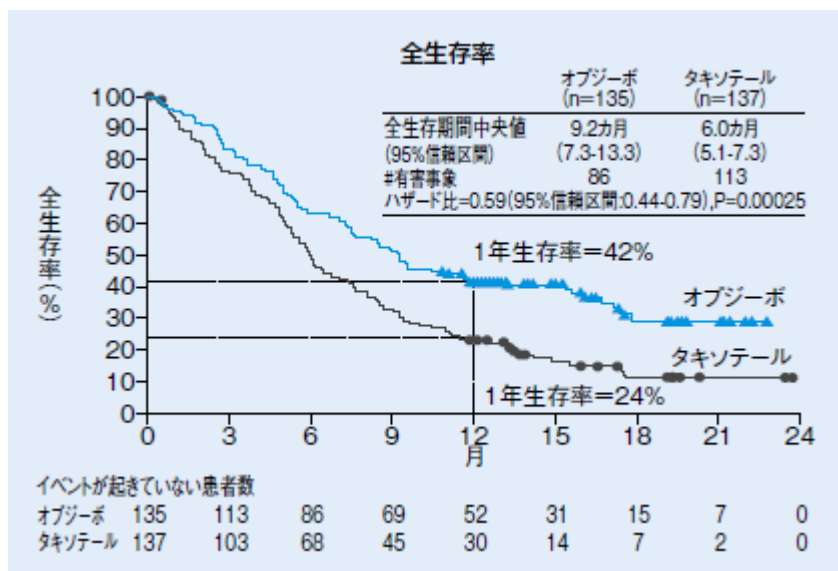
オブジーボは今回、切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対して適応になった。ということは、進行した状態で見つかった非小細胞肺癌に対し、初回治療で使われることもあるのだろうか。

神田さんは、「保険適用上は使える状況にあります。しかし現段階において、第 III (III) 相試験という信頼できるデータで有効性が証明されているのは、『初回治療を受けたあとに進行した非小細胞肺癌の 2 次治療の薬として、タキソテールよりも効果がある』ということです。まずはこの条件を満たす患者さんに投与し、効果と副作用の経験を積み重ねることが大切だと思います。

そもそも、初回治療では現在の標準治療である *シスプラチン+タキソテールなどのプラチナ製剤併用療法の奏効率は 30%以上で、*パラプラチン+タキソテール+*アバスチンでは 60%にも達します。オブジーボの奏効率はどちらの臨床試験でも 20%程度。単純に比較してもオブジーボ単剤を使う意義は少ないと思います」と述べる。

副作用の問題もある。

「副作用の少ない薬剤とされていますが、免疫に作用する薬剤なので、私たち医師も慣れていない免疫関連の副作用が出る可能性があります。少数ながら、症状が重篤になる患者さんも出ています。



治験では、肺炎や自己免疫疾患のある患者さんや全身状態（PS）の悪い患者さんは除外されますが、治療現場では様々な方に投与することになります。そのとき、どんな副作用がどれだけ出るか予測がつかない段階なので、やはり効果が証明されている2次治療の患者さんから使ってもらおうことだと思います」

現状で確認されている副作用は、疲労感、食欲不振など一般的なものに加え、甲状腺異常や下垂体異常、免疫の異常から発症すると思われる大腸炎、肝機能障害、腎機能障害、皮膚炎など（表4）。

表4 有害事象

副作用 (%) CheckMate017/057	オブジーボ				タキソテール			
	すべて		重篤		すべて		重篤	
すべての副作用	58	69	7	10	86	88	55	54
好中球減少	1	<1	0	0	33	31	30	27
発熱性好中球減少	0	0	0	0	11	10	11	10
貧血	2	2	0	<1	22	20	3	3
疲労	16	16	1	1	33	29	8	5
食欲不振	11	10	1	0	19	16	1	1
発熱	5	12	0	<1	8	16	1	0
悪心	9	12	0	1	23	26	2	1
下痢	8	8	0	1	20	23	2	1
皮疹	4	13	0	<1	6	5	2	0
肝機能異常	2	3	0	<1	2	1	1	<1
注入に伴う反応	1	3	0	0	1	3	0	<1
甲状腺機能低下症	4	7	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	5	3	1	1	0	0	0	0

「一番心配な有害事象は薬剤性の肺障害です。Checkmate017 試験や 057 試験でも 4%程度は起こるとされますが、日本人は抗がん薬などで肺障害を起こしやすい人種と言われ、注意が必要です。オブジーボでは肺障害は起きてても軽症で済むことが多いと思われませんが、死亡例が出た報告もあります。肺障害のない患者さんから使い始め、慎重に見ていく必要があると思います」

また、薬価も大きな問題だ。オブジーボは2週間に1度、点滴で投与されるが、1回の薬価は約130万円。1カ月で260万円にもなるという。もちろん、高額療養費の対象になるので、患者さん自身の負担は収入に応じ約25,000円～140,000円となるが、これまでとは桁違いの薬価となる。慎重に使い、重篤な副作用を起こさないようにすることは、薬を使い続ける、つまり「育薬」の観点からも大切という。

*シスプラチン＝商品名ブリプラチン/ランダ *パラプラチン＝一般名カルボプラチン *アバスチン＝一般名ベバシズマブ

併用療法での有効性と有害事象のデータの蓄積を

単剤では従来の抗がん薬より効果が高いことが検証されたオブジーボ。今後は併用療法での効果の検討が望まれる。なぜなら、いくつかの基礎研究で、抗がん薬や放射線治療ががんに対する免疫応答を賦活化させることが報告されており、こうした治療法と免疫チェックポイント阻害薬とが相乗的に作用する可能性があるからだ。もし併用療法が確立されれば、初回治療から使えるようになるかもしれない。

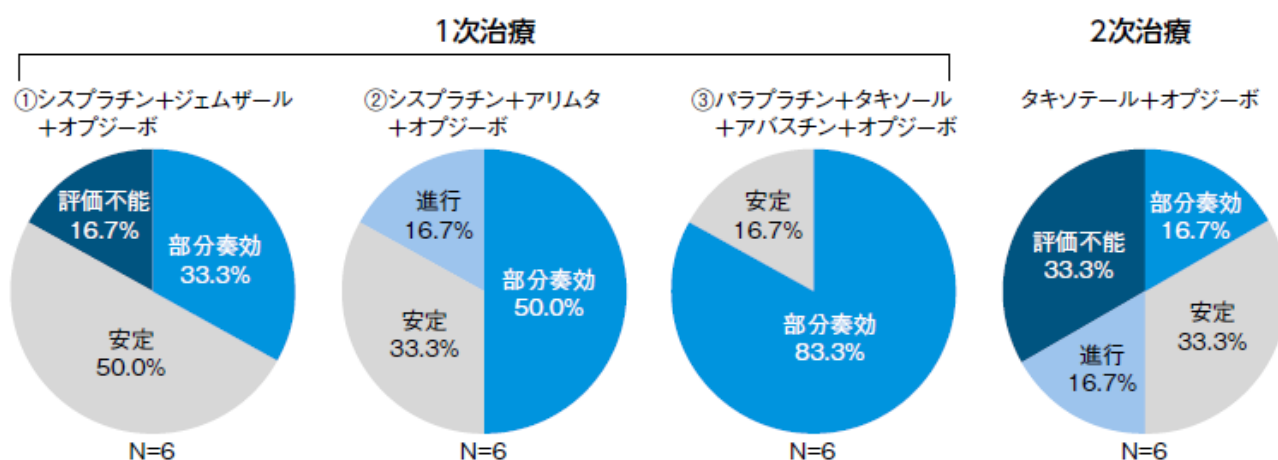
国立がん研究センター中央病院呼吸器内科でも、神田さんのチームが進行非小細胞肺癌を対象としたオブジーボと標準化学療法との併用の第I（I）相試験を、世界で最初に実施している。

これは各群6人の患者に4つの併用療法を実施した小規模試験で、最大の目的は安全性の確認。4つの試験のうち3つを初回治療で実施し、1つを2次治療で実施した。

初回治療の3つとは、①シスプラチン+*ジェムザール、②シスプラチン+*アリムタ、③パラプラチン+*タキソテール+アバスチン、の3つでそれぞれオブジーボと併用し、2次治療ではタキソテールとオブジーボの併用療法を行った。その結果について、神田さんは次のように説明する。

「肺障害、肝機能障害、甲状腺異常、下垂体異常などの有害事象がりましたが、いずれもオプジーボ単剤と同じくらいの割合でした。血液毒性（白血球減少、貧血、血小板減少など）についても、抗がん薬単剤と同程度です。この試験から、併用療法でも安全に使えるという結論がでました（図5）。今後は第Ⅱ（Ⅱ）相、第Ⅲ（Ⅲ）相試験で症例数を増やし、有効性と有害事象のデータの蓄積を目指すべきだろうと思います」

図5 併用療法での腫瘍縮小効果



Kanda S et al. JSMO2014, ESMO2014, JLCC2014

単剤での臨床試験に比べ、オプジーボと他の療法との併用試験は国際的にも少なく、現状では第Ⅰ（Ⅰ）相、第Ⅱ（Ⅱ）相といったところのことだ。

*ジェムザール＝一般名ゲムシタピン *アリムタ＝一般名ペメトレキセド *タキソール＝一般名パクリタキセル

どういう症例に効くのか 解明・測定していくことが必要

まだまだ未知数の部分が多いオプジーボだが、神田さんはいう。

「Checkmate 試験の結果を見ると、扁平上皮がんではほぼオプジーボの成績が上ですが、非扁平上皮がんの場合、必ずしもオプジーボが優れてはいません。しかし、一部に非常に長く効く患者さんがいます。私の患者さんにも治験に参加し、2年以上病勢に悪化がなく、副作用もごく少ない方がいます。これは従来の抗がん薬にはなかった効き方だと思います。非扁平上皮がんには肺がんでも最も患者数の多い腺がんが含まれますから、少数とはいえ、そういう患者さんがいるのは希望があると言えます。

この論文では、効果予測因子にPD-L1が挙げられ、PD-L1分子の発現があったほうが、オプジーボの恩恵が強かったという解析もされています。また、遺伝子変異の量が多いとの解析もあり、遺伝子変異の多いがんは免疫療法で抗原性が高まりやすく、効果が高いとする別な論文もあります。オプジーボが適応になったメラノーマも扁平上皮がんも遺伝子変異の多いがんであり、この解析と矛盾しません。ほかにも多くの因子が絡んでいる可能性が高く、それを今後解明、測定することが必要です。

現状ではPD-L1も遺伝子量も簡単に測定できませんが、因子を特定し、測定・診断できるコンパニオン診断薬が開発されれば、免疫チェックポイント阻害薬の可能性は大きく広がると思います」

さらなる免疫チェックポイント阻害薬の研究・開発が待たれる。