

REVIEW ARTICLE

癌免疫療法の実態と可能性

横井 崇^{1,2}

The Actual State and Potential of Immunotherapy for Lung Cancer

Takashi Yokoi^{1,2}¹First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Japan; ²Department of Thoracic Oncology, Kansai Medical University Hirakata Hospital, Japan.

ABSTRACT — Progress in drug development has led to the significant extension of overall survival in patients with advanced lung cancer. Although immunotherapy was previously expected to constitute a fourth type of treatment, there has been no evidence to indicate that it prolongs survival. Recently, new drugs which inhibit the immune checkpoints have been developed as a new type of immunotherapy. In particular, immune checkpoint inhibitors which target CTLA-4, PD-1 and PD-L1 have been rapidly developed and several large clinical trials have been conducted. However, since they have been reported to exhibit anti-tumor effects which differ from those of conventional anti-tumor agents, the efficacy of immunotherapy may not be adequately assessed by the conventional WHO and RECIST criteria. While new evaluation criteria, such as the irRC have been tried, they are not yet sufficient and some issues remain, in relation to the comparative tests that compare immunotherapy drugs to conventional cytotoxic anticancer drugs or molecular targeted drugs. Because immune checkpoint inhibitors tend to achieve greater improvements in survival in comparison to conventional treatment, and have the potential to dramatically improve the prognosis associated with advanced lung cancer, the creation of better evaluation criteria, the development of predictive biomarkers and the accumulation of data relating to the incidence of adverse events after the administration of immune checkpoint inhibitors is desired.

(JLCC. 2015;55:991-994)

KEY WORDS — Immune checkpoint inhibitor, CTLA-4, PD-L1, PD-1, irRC

Reprints: Takashi Yokoi, First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, 2-5-1 Shin-machi, Hirakata City, Osaka 573-1010, Japan (e-mail: yokoit@hirakata.kmu.ac.jp).

要旨 — 進行肺癌は、薬剤の進歩により生命予後の著しい延長を示している。一方、免疫療法は以前から第4の治療として期待されてきたが、生命予後を延長するエビデンスのある免疫療法はなかった。近年、新たな免疫治療を担う薬剤として免疫チェックポイントを阻害する薬剤の開発が急速に進み、特にCTLA-4、PD-1、PD-L1を標的とした免疫チェックポイント阻害剤の開発が著しく、複数の大規模臨床試験が行われている。しかし、免疫チェックポイント阻害剤は従来の抗腫瘍薬とは異なるユニークな抗腫瘍効果を示すことが報告されており、従来のWHOやRECISTによる評価では免疫治療の有効

性を十分に評価できない可能性がある。このためirRCなどの新しい評価基準が試みられているが、評価基準としてまだ十分でなく、従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬などとの比較試験においては課題が残る。免疫チェックポイント阻害剤は従来の治療よりも長期生存を改善する傾向がみられ、進行肺癌の予後を飛躍的に改善する可能性を秘めており、より良い評価基準の作成、効果を予測するバイオマーカーの開発、新たな副作用に対応するためのエビデンスの蓄積などが望まれる。

索引用語 — 免疫チェックポイント阻害剤, CTLA-4, PD-L1, PD-1, irRC

¹関西医科大学内科学第一講座；²関西医科大学附属枚方病院呼吸器腫瘍内科。

別刷請求先：横井 崇，関西医科大学内科学第一講座，〒573-1010 大阪府枚方市新町2丁目5番1号 (e-mail: yokoit@hirakata.

kmkmu.ac.jp)。

※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム13「がん免疫療法の逆襲～標準的治療の牙城を崩せるか?～」。

1. はじめに

肺癌の治療は、手術、放射線、化学療法を3本柱とする集学的治療が行われている。中でも、特に進行肺癌に対する治療は、現在も治癒には至らないものの様々な薬剤の進歩により生命予後の著しい延長を示している。一方、免疫療法は以前から第4の治療として期待され様々な研究が行われ、実際にペプチドワクチン、樹状細胞、cytotoxic T細胞、natural killer細胞、 $\gamma\delta$ T細胞などを使用した特異的、非特異的な治療が行われている。しかしこれらの治療には限られた奏効例の報告があるのみで、大規模な臨床試験はほとんど行われておらず、現時点までに明らかな生命予後の改善効果を示すエビデンスのある免疫療法はなかった。しかし、近年新たな免疫治療を担う薬剤として、免疫チェックポイントを阻害する薬剤の開発が急速に進み、大規模な臨床試験が行われている。このため、免疫チェックポイント阻害剤による免疫治療の実際と可能性について述べたい。

2. 免疫チェックポイント

抗原提示細胞とT細胞とのinteractionには、様々な分子が複雑に関係を構築して免疫系を調節しているが、この中でも過剰な細胞免疫を抑制する方向に働く重要な因子としてCTLA-4やPD-1、PD-L1が同定されている。抗原提示細胞から抗原提示を受けて、かつ共刺激分子からの刺激が入り活性化されたT細胞は、このpriming phaseにおいて速やかにCTLA-4を発現する。このCTLA-4への刺激はT細胞を抑制する方向へ働き、T細胞が持続的に活性化された状態を抑制する。一方、抗原提示され活性化されたT細胞は、effector phaseにおいてPD-1を発現し、そのリガンドであるPD-L1からの刺激によりcytotoxic T細胞がapoptosisに至る。様々な癌腫において癌細胞がPD-L1などを発現し、T細胞からの攻撃をエスケープすることが知られており、これらの分子が治療のターゲットになると考えられている。

3. 免疫チェックポイント阻害剤

現在肺癌領域における免疫チェックポイント阻害剤として、Table 1に示す薬剤などの開発が行われている。抗CTLA-4抗体のIpilimumabは完全ヒト型IgG1モノクローナル抗体で、進行期悪性黒色腫患者を対象に行われた第III相臨床試験でこれまでの治療成績を大きく上回る生存期間延長を認め、^{1,2} 2011年にFood and Drug Administration (FDA)により転移性悪性黒色腫患者の治療での使用が承認され、現在は肺癌領域においても臨床試験が進行中である。一方PD-1抗体は、本邦で開発された完全ヒト型IgG4モノクローナル抗体であるNivolumab

Table 1. The Immune Checkpoint Inhibitors for Lung Cancer That Are Currently Under Development

Anti-CTLA-4
Ipilimumab (human IgG1)
Tremelimumab (human IgG2)
Anti-PD-1
Nivolumab (fully human IgG4)
MK-3475; Pembrolizumab (humanized IgG4)
Anti-PD-L1
MPDL3280A (human IgG1)
MEDI4736 (human IgG1)
BMS-936559 (fully human IgG4)

は2014年7月に本邦で、またヒト化モノクローナル抗体であるPembrolizumabは2014年9月に米国で、いずれも悪性黒色腫に対する治療で承認された。抗PD-L1抗体であるMEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559なども含めて肺癌領域での複数の臨床試験が進行しており、いずれも期待できる薬剤である。

4. 免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果の評価

このように免疫チェックポイント阻害剤の様々な臨床試験が進行中であるが、従来の抗腫瘍薬のような骨髄抑制や脱毛などの有害事象はほとんどみられないものの、従来の薬剤ではほとんどみられなかったような、免疫賦活に伴う様々な有害事象が報告されている。アレルギー反応や皮疹、倦怠感などの比較的軽度な有害事象以外に、大腸炎などの腸管の炎症や、甲状腺機能低下、副腎機能不全、下垂体機能低下症などの重篤な内分泌障害を発症することがあり、従来とは異なる有害事象への対応は重要である。

抗腫瘍効果の面でも、従来の抗腫瘍薬とは異なるユニークなパターンを示すことが報告されている。奏効する症例の中にも、従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬のように速やかに腫瘍縮小を示す症例もあれば、長期間stable disease (SD)を維持する症例、一度明らかな腫瘍増大の後に腫瘍縮小する症例、新規病変を認めるものの総腫瘍径は縮小する症例などが示されている (Figure 1).^{3,4} これらの症例は従来のResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)による評価では早期にprogressive disease (PD)と判定される症例も含まれており、RECIST評価のみでは免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果を過小評価してしまう可能性がある。2003年と2004年にclinical oncologistやimmunotherapistが免疫治療の抗腫瘍効果の特徴についてまとめ、これらの特徴が明記されており、新規病変についても、臨

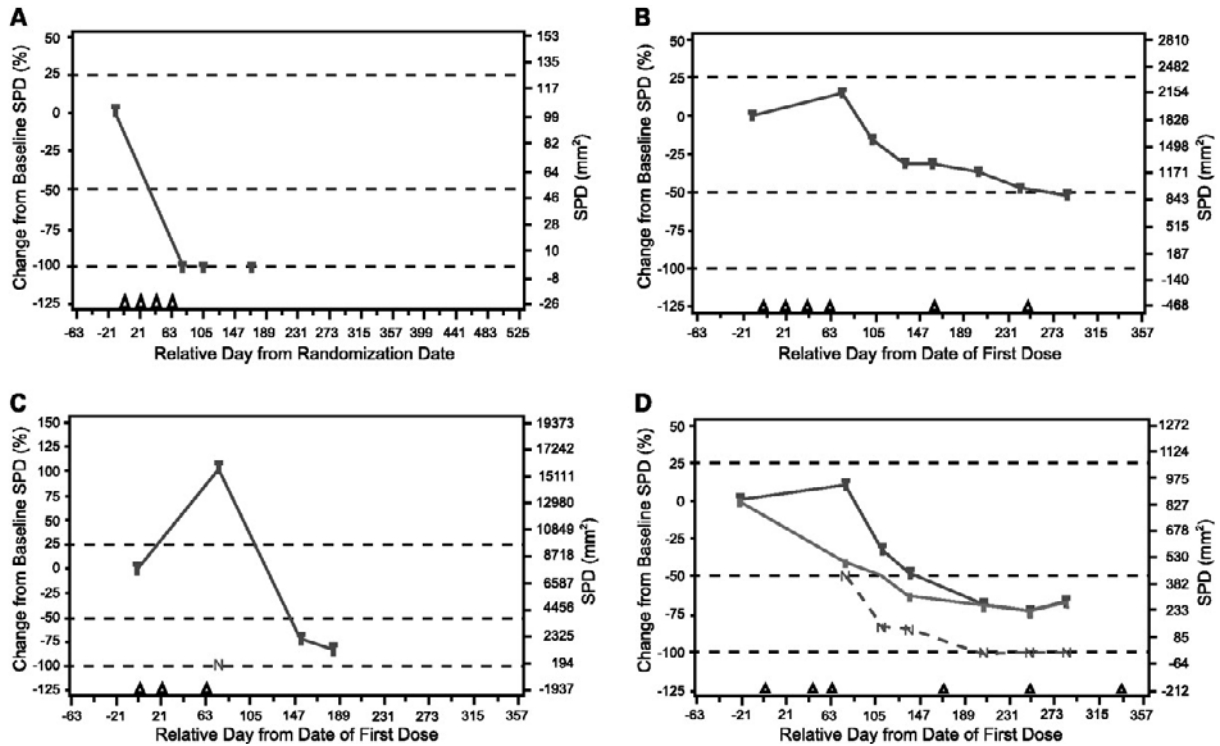


Figure 1. The patterns of response to ipilimumab observed in patients with advanced melanoma.

床的に問題とならないような微小病変の場合許容される新たな評価方法が推奨されている。⁵ これらの免疫治療のユニークな抗腫瘍効果を評価する目的で、immune related response criteria (irRC) などの評価基準が作成され、これらでは新規病変もただちに PD とするのではなく、総腫瘍量として評価したり、経時的な評価を行うなど従来の基準が緩和されており、³ 異なっている。

具体的には、非小細胞肺癌において CBDCA + Paclitaxel に Ipilimumab の上乗せ効果をみる Phase II 試験では、primary endpoint として irRC で評価した progression free survival (irPFS) を用いて良好な腫瘍コントロールを示したが、同時に modified WHO (mWHO) 基準でも評価されており、disease control rate (DCR) は irRC で 87% (95%CI ; 76~94%)、mWHO で 78% (95%CI ; 66~87%) と異なっている。⁶ 実際には、WHO と irRC の効果判定での最終的な overall survival (OS) を比較した場合、WHO で腫瘍コントロールができていないと判断した症例よりも、irRC で腫瘍コントロールができていないと判断した症例群の方が OS が下回る結果が示されており、³ irRC による評価は免疫治療に特有の抗腫瘍効果を評価できるものの、抗腫瘍効果をやや過剰に評価してしまうリスクを含んでいる。

このように、同じ症例の結果評価も基準により大きく異なる可能性があり、これらの評価基準を使用した臨床

試験の結果を単純に historical control と比較することは困難で、免疫チェックポイント阻害剤の試験結果を評価するには主要評価項目、評価方法、評価時期などを含めた総合的な判断が必要である。irRC は評価が複雑であることと、現時点で最も普遍的な評価基準はやはり OS と考えられることなどから、現在行われている臨床試験は主要評価項目として OS や RECIST 基準が用いられる傾向にあり、特に化学療法との比較試験ではほとんど OS が primary endpoint となっている。しかし同時に irRC で評価している試験も多く、今後 irRC などによる評価が成熟し、免疫治療と化学療法のいずれの有効性も正確に評価する、新たな評価基準が作成されることが期待される。

5. 免疫チェックポイント阻害剤の有効性

Nivolumab, MEDI4736, MPDL3280A, Pembrolizumab, Ipilimumab などが肺癌に対しても開発が進んでおり、それぞれの薬剤は Phase I の段階でも有効性を示している。少ない症例ではあるものの、いずれの薬剤も PD-L1 の発現が高い症例の方が有効性が高い傾向がみられる。しかし PD-L1 陰性の症例でも奏効している報告もあり、腫瘍組織の PD-L1 発現が効果を予測するバイオマーカーとしては不十分な可能性が示唆されている。

これらの薬剤の臨床試験は順調に進んでおり、一次治

療として従来の標準化学療法と比較する臨床試験が計画・実施されているものも多く、今後その有効性が示されることが期待されるが、免疫チェックポイント阻害剤の効果の特徴として、奏効率やPFSの中央値における差が乏しくても長期に奏効が得られる症例があり、OSやPFSの中央値よりも長期生存率を改善する傾向がみられる。

免疫チェックポイント阻害剤の奏効率が高くない原因として、様々なエスケープの仕組みが考えられている。1例として、PD-1抗体による治療にて腫瘍周囲にCTLA-4陽性細胞の浸潤が増加し、また反対にCTLA-4抗体による治療でPD-1陽性細胞の浸潤が増加することが示されており、⁷ 実際には、悪性黒色腫に対してNivolumabとIpilimumabを併用する臨床試験が行われ、Phase I試験ながら極めて良好な腫瘍縮小を示している。⁸ その腫瘍縮小効果は、従来の免疫チェックポイント阻害剤単剤治療と異なり分子標的治療薬に近い高い腫瘍縮小効果を認め、その併用効果が期待される。

また腎癌に対する治療では免疫細胞を強く活性化させるIL-2やIFN- α が用いられることがあるが、IL-2による抗腫瘍効果もPD-L1、PD-L3の発現に依存していることが指摘されている。実際にIL-2やIFN- α は抗PD-1抗体との併用でsynergistic効果があることも示されており、同様に肺癌領域においても複数の免疫チェックポイント阻害剤や分子標的薬などとの併用が期待されている。

6. 最後に

最近の免疫チェックポイント阻害剤による免疫治療の効果は期待できるものの、肺癌領域においてはほとんどがPhase I、Phase II試験の結果であり、まだ有効性と安全性のエビデンスが不十分であるのが現状である。特に有害事象においては、従来の化学療法や分子標的薬で見られないような内分泌障害などがみられ、時に重篤な症例も報告されている。免疫治療は肺癌治療の古くて新しいアプローチで、肺癌患者の標準治療となり得る可能性を秘めているが、より高い効果を求めた積極的なチャレ

ンジが望まれるとともに、より良い評価基準の作成、効果を予測するバイオマーカーの開発、新たな副作用に対応するためのエビデンスの蓄積などが望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363:711-723.
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364:2517-2526.
3. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412-7420.
4. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1020-1030.
5. Hoos A, Parmiani G, Hege K, Sznol M, Loibner H, Eggermont A, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother.* 2007; 30:1-15.
6. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2012;30:2046-2054.
7. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107: 4275-4280.
8. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122-133.