

# よくわかる がん免疫療法 ガイドブック

患者さんと  
ご家族の  
ために

## 編集

日本バイオセラピー学会  
「よくわかるがん免疫療法ガイドブック—患者さんにご家族のために—」  
作成ワーキンググループ

## 協力

日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会

## 監修

厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)  
「科学的根拠に基づいたがん免疫療法の評価とPublicity」班



## 序文

ここに、『よくわかるがん免疫療法ガイドブック』をご紹介します。

2018年、京都大学特別教授 本庶 佑先生はノーベル生理学・医学賞を受賞されました。

先生は、がんを見つけて攻撃するリンパ球という免疫細胞の表面に出る「ブレーキ分子」を発見されました。われわれの身体には、リンパ球が敵を見つけてやっつけてくれる監視機構が存在します。一方でリンパ球は、活性化し過ぎて自分の正常細胞をも攻撃してしまうことがあります。そんなときこのブレーキ分子は、自分のリンパ球が自分を攻撃しないようにブレーキをかけてくれています。ところが、がん細胞は自分の細胞ががん化して発生しますので、がん化しても「自分」の部分を持っています。自分のフリをしていると言ってもいいでしょう。がん細胞はこのブレーキ分子を逆手にとって、自分のフリをしてリンパ球からの攻撃を逃れ、進行し、人の命を奪うのです。

ブレーキ分子が働かないように、この分子をブロックするお薬が、現在、がん治療を革命的に進化させています。免疫チェックポイント阻害剤と言います。ブレーキ分子をブロックすると、リンパ球はがん細胞の自分のフリを見破り、まるで目覚めたかのようにがんを攻撃するようになるのです。2012年に初めて臨床成績が報告されて以来、世界はがん免疫療法の大合唱です。2014年、世界に先駆けて日本でお薬が承認され、新しい免疫療法が市民権を得た瞬間となりました。現時点で、13がん腫、1病態でがんの標準治療となっています。

新しいがん免疫療法が拡大する一方で、困ったことが見受けられるようになりました。現代は情報過多世界、市民の皆さんが入手されるがん免疫療法の情報の中には、未だ十分な有効性が科学的に証明されていないがん免疫療法も存在していて、しばしば誤解や混乱が生じているのです。がん免疫療法への期待が大きいのが故に生じた問題と言えるでしょう。

そこで、今回の『よくわかるがん免疫療法ガイドブック』の発刊が計画されました。日本バイオセラピー学会を中心に、多数の関係者のお力もいただきながら、2年の月日を経て発刊に至りました。関係の皆様にご場をお借りして厚く御礼申し上げます。このガイドブックには、がん免疫療法のしくみに始まり、その科学的な有効性についてがん腫別に、Q&Aを交え、わかりやすく記載されています。本書が、市民の皆さんのがん免疫療法の正しい理解に有効利用されることを確信しております。

これからも、がん治療の開発においては、免疫を駆使した治療戦略の追求が繰り返されるでしょう。市民の皆さん、がん免疫療法の正しい理解のもと、変わっていくがん治療の、共に目撃者となりましょう！

2020年8月

日本バイオセラピー学会理事長  
川崎医科大学臨床腫瘍学 山口 佳之

---

# よくわかるがん免疫療法ガイドブック

## —患者さんご家族のために—

### 委員一覧（五十音順）

#### ● 作成ワーキンググループ

委員長	河野 浩二	福島県立医科大学医学部消化管外科学講座
委員	有賀 淳	東京女子医科大学先端生命医科学研究所
	飯沼 久恵	帝京大学医療共通教育研究センター（兼任：医学部外科学講座）
	石原 幹也	三重大学医学部附属病院 がんセンター/腫瘍内科
	大竹 徹	福島県立医科大学乳腺外科学講座
	奥村 晃子	公益財団法人 日本医療機能評価機構EBM医療情報部（Minds）
	香川 俊輔	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学
	勝田 将裕	和歌山県立医科大学外科学第2講座
	柴田 昌彦	福島県立医科大学地域包括的癌研究講座
	鈴木 弘行	福島県立医科大学附属病院 病院長
	立花和之進	福島県立医科大学乳腺外科学講座
	田中 浩明	大阪市立大学大学院消化器外科学
	玉田 耕治	山口大学大学院医学系研究科免疫学
	中平 光彦	埼玉医科大学国際医療センター頭頸部腫瘍科・耳鼻咽喉科
	中村 泰大	埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科
	碓 彰一	山口大学医学部先端がん治療開発学講座
	濱西 潤三	京都大学医学部附属病院産科婦人科
	原 勲	和歌山県立医科大学泌尿器科学講座
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学
	三村 耕作	福島県立医科大学医学部消化管外科学講座
	武藤 哲史	福島県立医科大学呼吸器外科学講座
	山上 裕機	和歌山県立医科大学外科学第2講座
	渡辺 隆	三重大学大学院医学系研究科 個別化がん免疫治療学

#### ● 評価委員会

委員	大平 雅一	大阪市立大学大学院医学研究科消化器外科/乳腺・内分泌外科
	杉山 保幸	岐阜市民病院
	松原 久裕	千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会

---

# 目次

本ガイドブックの使い方	1
-------------	---

## 第1章 がん免疫療法について

1. 正しい医療情報を得るためには	4
2. がん免疫のしくみ	12
3. がん免疫療法の作用メカニズム	18
4. がん免疫療法の種類	23
5. がん免疫療法の副作用	
[総論]	28
[副作用の種類]	
皮膚障害	32
甲状腺機能障害	34
副腎機能障害	36
下垂体機能障害	38
1型糖尿病	40
神経・筋・関節障害	42
肺障害	44
肝・胆・膵障害	46
胃腸障害（下痢・大腸炎）	48
腎障害	50

## 第2章 各がんのQ&A

1. 血液のがん	52
Q1 血液のがんで免疫療法は標準治療となっていますか？	52
Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？	54
Q3 免疫療法の治療成績は？	56
2. 食道がん	58
Q1 食道がんで免疫療法は標準治療となっていますか？	58
Q2 免疫療法の治療成績は？	60
3. 胃がん	62
Q1 胃がんで免疫療法は標準治療となっていますか？	62
Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？	64
Q3 免疫療法の治療成績は？	65
4. 大腸がん	67
Q1 大腸がんで免疫療法は標準治療となっていますか？	67
Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？	68
Q3 免疫療法の治療成績は？	69
5. 肝がん	71
Q1 肝がんで免疫療法は標準治療となっていますか？	71
Q2 免疫療法の治療成績は？	72

6. 胆道がん・膵がん	73
Q1 胆道がん・膵がん免疫療法は標準治療となっていますか？	73
Q2 免疫療法の治療成績は？	75
7. 肺がん	76
Q1 肺がん免疫療法は標準治療となっていますか？	76
Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？	79
Q3 免疫療法の治療成績は？	82
8. 乳がん	85
Q1 乳がん免疫療法は標準治療となっていますか？	85
Q2 免疫療法の治療成績は？	87
9. 泌尿器科がん	89
Q1 泌尿器科がんにはどのようながんがありますか？ そのなかで免疫療法がよく用いられるのはどのようながんでしょうか？	89
Q2 腎細胞がんに対する免疫療法について教えてください。	91
Q3 尿路上皮がんに対する免疫療法について教えてください。	94
10. 頭頸部がん	97
Q1 頭頸部がん免疫療法は標準治療となっていますか？	97
Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？	99
Q3 免疫療法の治療成績は？	100
11. 婦人科がん	102
Q1 婦人科がん免疫療法は標準治療となっていますか？	102
Q2 免疫療法の治療成績は？	104
12. 皮膚がん	105
Q1 皮膚がん免疫療法は標準治療となっていますか？	105
Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？	106
Q3 免疫療法の治療成績は？	108
13. その他のがん（脳腫瘍、骨軟部腫瘍、小児がん）	112
● 脳腫瘍	
Q1 脳腫瘍免疫療法は標準治療となっていますか？	112
Q2 免疫療法の治療成績は？	112
● 骨軟部腫瘍	
Q1 骨軟部腫瘍免疫療法は標準治療となっていますか？	114
Q2 免疫療法の治療成績は？	114
● 小児がん	
Q1 小児がん免疫療法は標準治療となっていますか？	116
Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？	116
Q3 免疫療法の治療成績は？	118
14. がん性胸水・腹水	119
Q1 がん性胸水・腹水に対して行われる治療は何ですか？	119

# 本ガイドブックの使い方

近年のがん治療における免疫チェックポイント阻害薬の成功により、免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法は、標準治療としての位置づけがなされました。実際、免疫チェックポイント阻害薬により、新たに治療の恩恵を受けているケースも多々認められます。しかし一方で、未だ科学的根拠が証明されていないがん免疫療法も複数存在し、主に自由診療の枠組みで実施されている現状もあります。一般市民の皆さんが情報として目にするがん免疫療法は、さまざまな種類、形態、医療制度を含んで混沌としており、がん免疫療法に対する患者さんのニーズが極めて高いが故に、しばしば混乱を生じていると言えます。そこで、本書は、がん患者さんに適切ながん免疫療法を受けていただくために、また患者さんとそのご家族のさまざまな疑問・質問や不安に答えるために企画されました。

本書の企画、編集にあたっては、日本バイオセラピー学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の三者が協力し、作成ワーキンググループを組織しました。治療効果が確立され、本邦で保険適用となっているがん免疫療法を、誰にでもわかりやすいガイドブックの形式として紹介しています。

## ◆ 本書を読んでいただきたい方

本書は、がん患者さんやそのご家族を主な対象として、がん免疫療法に関する正確な情報を入手していただくために企画、編集されています。医学知識や専門知識がなくても、ある程度理解していただけるような平易な文章を心がけ、わかりやすい説明やイラストでがん免疫療法について解説しています。

また、がん患者さんを支援していただいている病院のがん相談支援センター相談員、看護師や技師などの医療従事者、ピアサポーターの皆さまにも参考になります。

## ◆ とりあげる免疫療法と本書の構成について

本書でとりあげたがん免疫療法は、標準治療としての臨床効果が確立され、2018年12月31日現在、本邦で保険適用となっているがん免疫療法を対象としています。

第1章では、総論的にがん免疫の仕組みや免疫療法の種類、副作用の概説を行い、第2章では、臓器ごとのがん免疫療法の現状を紹介する構成となっております。第2章は、Q & A 形式で記載されており、各臓器で標準治療として確立されているがん免疫療法をとりあげました。なお、保険適用を目指した治験として実施されているがん免疫療法の情報は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/index.html>）で情報が得られますので、ご参考にしてください。また、日本臨床腫瘍学会のホームページでは「がん免疫療法に関する注意喚起について」（<https://www.jsmo.or.jp/file/dl/newsj/2390.pdf>）として、保険適用にない免疫療法を受けようとする際には慎重に対応するよう注意を呼びかけています。

なお、医学は常に進歩しており、今後の研究によって評価が変わることもありますのでご注意ください。

本書は、がん患者さんやご家族のためにできるだけわかりやすく解説するよう努めていますが、どうしても平易な言葉に直せない医学用語があります。このような用語は、該当ページの欄外に用語解説を追加しました。また、がん免疫療法に関する最新情報をご参照いただくために、主要なウェブサイトの情報も記載しておりますので、あわせてご活用ください。

本書の企画、編集にご尽力いただきました日本バイオセラピー学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の関係各位に御礼申し上げます。本書が、がん患者さんの治療の一助になれば幸いです。

「よくわかるがん免疫療法ガイドブック ー患者さんにご家族のためにー」  
作成ワーキンググループ委員長 河野浩二

# 第1章

## がん免疫療法について

# 1. 正しい医療情報を得るためには

## 1. 医療情報の提供体制を知る

誰が・いつ・どのような目的で・  
なにを根拠として発信した情報なのか？

さまざまな医療情報がインターネット上で簡便に入手できる現代においては、その情報が信頼できる情報かどうかを見極める力が求められています。

インターネット上には、公的研究機関や医療機関が発信している情報のほか、個人がブログやSNSなどを通じて発信している情報も含まれており、情報の受け手はその内容をしっかり吟味する必要があります。

インターネット上で医療情報を提供するウェブサイトの評価する基準としては、非営利・非政府組織であるHealth On the Net Foundation (HON) (<https://www.hon.ch/en/>) が提供する8つの評価基準（規範）が国際的には最もよく認知されています（表1）。これら8つの評価基準（規範）を遵守すると認証された場合には、HONコードという認証マークが付与されます。しかし、日本においてはHONコードに対する認知はまだ高くなく、認証マークが付与されたウェブサイトも国内には数少ないのが現状です。

日本独自の基準としては、特定非営利活動法人である日本インターネット医療協議会（JIMA）([https://jima.or.jp/new\\_information.html](https://jima.or.jp/new_information.html)) が、日本から発信されるウェブサイトの運営主体者が配慮すべき注意点（自主的基準）を「eヘルス倫理コード」としてまとめています。JIMAは、この「eヘルス倫理コード」をもとに医療系ウェブサイトの審査、認証マークの付与を行っているほか、患者・家族・市民の方々に向けて、医療や健康に関する情報を利用する際のポイントを「インターネット上の医療情報の利用の手引き」(<https://jima.or.jp/riyoutebiki.html>) として公開しています（表2）。

HONが提供する「8つの評価基準（規範）」やJIMAの「医療情報の利用の手引き」を参考に、「ウェブサイトの運営主体や情報の発信元はどこか／誰か」、「情報はいつ発信／更新されたものか」、「情報提供の目的はなにか」、

**表1** インターネット上で医療情報を提供するウェブサイトの8つの評価基準  
(Health On the Net Foundation (HON))

<https://www.hon.ch/HONcode/Patients/Japanese/> (アクセス日:2019年11月19日)

<b>1. Authoritative : 信頼性</b>
医学的な／健康に関するアドバイスは、医学／健康に関する教育を受け、資格を持つものが提示していること。ただし、専門的な教育を受けていないものによるアドバイスであることを明確に示している場合を除く。
<b>2. Complementarity : 相補性</b>
提示する情報は、患者と医師の関係を支援 (support) するものとして設計されているものであり、これに置き換わるものではないこと。
<b>3. Privacy : 個人情報保護</b>
医学／健康ウェブサイトを訪れた患者や個人の情報に関するプライバシーを、その身元も含めて、尊重すること。ウェブサイトのオーナーは、そのウェブサイトおよびミラーサイトが置かれている国の、医学／健康情報のプライバシーに関する法律が要求する基準を尊重し遵守すること。
<b>4. Attribution : 情報源・更新日の明示</b>
必要であれば、このサイトに含まれる情報は、明確な情報源が示され、可能であれば、そのデータへのHTMLリンクが設定されること、最終の更新された日付を(例えば末尾に)明確に表示されていること。
<b>5. Justifiability : 正当性</b>
特定の治療、商品、サービスの利点／性能に関する疑問に対して、上記の第4項に示された方法により、適切な偏りのない証拠で答えること。
<b>6. Transparency : 透明性</b>
ウェブサイトの設計者は、できるかぎり明確な方法で情報を提供するように心がけ、追加情報やサポートを要求する訪問者のために、作成責任者の連絡先を提示すること。Webmasterは、その管理するすべてのページに、そのメールアドレスを明確に表示すること。
<b>7. Financial disclosure : 資金源の開示</b>
そのウェブサイトへの財政、サービス、物的支援を行っている民間企業、非営利組織がある場合は、そのことを明確に示すこと。
<b>8. Advertising policy : 広告掲載方針の明示</b>
もし、広告がその資金源である場合は、そのことを明確に宣言すること。ウェブサイトの所有者の広告に関する方針を、そのサイトに表示すること。広告やその他のプロモーション情報は、それを見た人に、そのサイトで作成されたオリジナルの情報と容易に区別できるような方法と文脈で、提示されていること。

**表2** インターネット上の医療情報の利用の手引き（日本インターネット医療協議会）  
<https://jima.or.jp/riyoutebiki.html>（アクセス日：2019年11月19日）

<b>どんな情報を利用するか…質の高い情報を利用する</b>	
1	情報提供の主体が明確なサイトの情報を利用する
2	営利性のない情報を利用する
3	客観的な裏付けがある科学的な情報を利用する
4	公共の医療機関、公的研究機関により提供される医療情報を主に利用する
5	常に新しい情報を利用する
6	複数の情報源を比較検討する
<b>どう利用するか…情報利用は自己責任で</b>	
7	情報の利用は自己責任が原則
8	疑問があれば、専門家のアドバイスを求める
<b>情報利用の結果は…自ら検証する気持ちで、よりよい情報共有を</b>	
9	情報利用の結果を冷静に評価する
10	トラブルに遭った時は、専門家に相談する

「情報の根拠はなにか」といった視点をもつことは、目にした情報を鵜呑みにせず、まずはいったん吟味してから受け取る習慣をつける上で大変役に立つといえるでしょう。また、ウェブサイト運営上の資金源、製薬企業等の営利企業との関係性（利益相反）、広告の掲載方針に注目することも情報を吟味する上では重要になります。ウェブサイト運営主体や情報発信者が資金提供者の意向や影響などを受け、中立性を保てないことにより、提供される情報に偏りを生じる可能性があるからです。

また、インターネットでの医業に関する広告は、本来、医療広告ガイドライン（厚労省）によって規制されることになっておりますが、医療広告ガイドラインから逸脱した広告も見受けられるのが現状です。

## 2. 医療情報の情報源／科学的根拠（エビデンス）・診療ガイドラインを確認する

情報源はなにか・

その情報の根拠は本当に信頼できるのか？

医療情報の提供体制を知ることにより、医療情報の一次的なふるい分けを行えるようになりますが、それだけでは十分ではありません。目にした医療情報が信頼できる根拠に基づくものかどうかは容易には判断できないことが多いからです。

そこで、まず、科学的根拠（エビデンス）に基づいて作成される診療ガイドラインに注目してみましよう。診療ガイドラインは、医療上の問い（クリニカルクエスション）とその回答（推奨）から構成されています。医学・医療関連の文書の中でも、一般的な教科書や手順書とは異なっており、以下のように定義されています。

「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。」

出典：「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」公益財団法人 日本医療機能評価機構  
医療情報部、2017、[https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance\\_2017\\_0\\_1](https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017_0_1)  
(アクセス日：2019年11月19日)

ここでポイントとなるのは「エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価」という箇所です。エビデンスといってもその質は多様であり、一つの研究論文から支持されることが広く当てはまるとは限りません。また、最新の研究論文の知見が、常に最善のエビデンスになり得るとも限りません。システムティックレビューとは、あるテーマ（課題）について、研究で得られた成果を網羅的に集めて評価しまとめて示す方法です。診療ガイドラインを作成する際には、クリニカルクエスションに対して、このシステムティックレビューを行い、その結果に加えて、益と害のバランスなど

を総合的に検討した上で、推奨が導き出されます。医療情報を求める際には、まず知りたいテーマが診療ガイドライン上に記載されているかどうかを確認してみることをお勧めします。

しかしながら、実際には、自分が知りたい情報が診療ガイドライン上にクリニカルクエスチョンと推奨という形式で扱われていないことも多いでしょう。クエスチョンが立てられていても、エビデンスが乏しく、推奨が示されないことも少なくありません。また、一般に、診療ガイドラインの記載内容は非専門家にとっては難解なことが多く、読んでもよく分からない、読む気がしない、といったこともあるでしょう。こうした場合でも、あきらめるのはまだ早いです。診療ガイドラインには、そのガイドライン作成者が患者さんや市民向けの診療ガイドライン、もしくは診療ガイドラインに基づいた解説の類を作成していることがあります。患者・市民向け診療ガイドライン／解説には、多くの場合、疾患の特性や治療・検査に関する基本情報、患者さんがもつと想定されるクエスチョン(Q & A形式)が取り上げられています。診療ガイドラインに自分が欲しい情報が見当たらない場合、診療ガイドラインを読んでもよく分からない場合には、患者・市民向け診療ガイドライン／解説からアプローチしてみるのもよいでしょう。

厚生労働省委託事業として運営されているEBM普及推進事業(Minds)では、誰もが無料で診療ガイドラインや患者・市民向けの診療ガイドライン／解説を閲覧できるウェブサイト「Mindsガイドラインライブラリ(<https://minds.jcqhc.or.jp/>)」を公開しています(図1~3)。

なお、がん免疫療法に関しては、医師向けの内容で「がん免疫療法ガイドライン第2版」(2019年発行、日本臨床腫瘍学会編)が出版されています。



図1 Minds ガイドラインライブラリ トップページ  
(<https://minds.jqhc.or.jp/>)



図2 Minds ガイドラインライブラリ 診療ガイドライン検索画面  
(<https://minds.jqhc.or.jp/>)



図3 Minds ガイドラインライブラリ 一般向け解説検索画面  
(<https://minds.jcqhc.or.jp/>)

### 3. 主治医／専門家に相談する

#### 最善の選択に向けて支援をもとめる

巷にあふれる玉石混交の医療情報をふるい分け、吟味するためには、医療情報の提供体制や情報源・エビデンスを確認する習慣を身に付けることが有用です。

しかし、必要に迫られて医療情報をもとめる際には、情報をじっくり吟味する余裕はなく、どのような情報が必要なのかさえ分からない場合も少なくないでしょう。このような時には、すべて一人で対応しようとせず、積極的にサポートを求めることが大切です。

主治医が決まっている場合は、主治医に分からない点について質問し、自分の希望などを十分に伝えながら、対話を通じて最善の治療選択が行えるように協力しあうことが望まれます。この際に、診療ガイドラインやそ

の解説が患者と医療者のコミュニケーションを支援するツールとして役に立つでしょう。また、主治医以外の見解を聞きたい時には、別の医療機関の専門医からセカンドオピニオンを受けることもできます。

主治医が決まっていない場合や、セカンドオピニオンを受けたい時、情報面でのサポートが欲しい時には、全国に400カ所以上あるがん診療連携拠点病院に設置されている、がんの相談窓口「がん相談支援センター」(<https://ganjoho.jp/public/consultation/cisc/cisc.html>)が利用可能です。がん相談支援センターでは、がんの診断や治療・検査に関する情報提供、地域の医療機関に関する情報提供、セカンドオピニオンや医療者とのコミュニケーションに関する相談、生活療養や就労に関する相談、医療費や各種の助成・支援制度の紹介など、幅広く対応しています。また、患者さん本人だけでなく、ご家族からの相談も受けており、対面での相談窓口のほか、電話やメールでも相談を受け付けています。また、各学会のホームページからも、一般市民を対象としたがん免疫療法に関する情報が得られます。特に免疫チェックポイント阻害薬については、日本臨床腫瘍学会のホームページに「がん免疫療法に関する注意喚起」として情報が載せられています。

## 2. がん免疫のしくみ

### 1. 「免疫」とは何でしょうか？

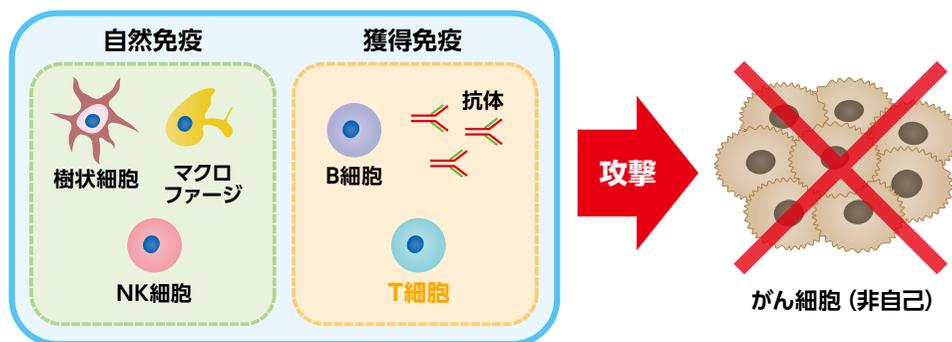
2018年に本庶 佑 京都大学特別教授が免疫チェックポイント分子の発見とその機能を解析したことに対してノーベル生理学・医学賞を授与されたことを受け、近年、がん治療における免疫療法が一躍注目を集めています。

読者の皆さんは「がん免疫療法」について、おそらく“免疫の力によってがん細胞をやっつける治療法”といったイメージをお持ちかと思います。この理解はがん免疫療法の定義として概ね正しいと言えますが、医学的に正しく言えば、“がん細胞を認識して攻撃する免疫細胞や免疫制御物質を体内や体外で作出し、それらを利用してがん細胞を攻撃したり、がん細胞が増殖するのを阻止したりする治療法”ということになります。

がん免疫療法を理解するためには、がん免疫のしくみについて知っておく必要があります。さらに、がん免疫のしくみを知るには、まず、「免疫」とは何か？ということを知っておかなければなりません。

「免疫」という言葉をお聞きになると、「難しそうだとつきにくい」と感じるかたもいらっしゃるかと思いますが、ここでは、できるだけわかりやすく「がん免疫のしくみ」について解説していきたいと思います。

免疫学の教科書を開くと、「免疫とは、自己と非自己を区別して、非自己を排除するしくみである」ということが書かれています。図1のように、免疫は、自然免疫と獲得免疫から成り立っています。自然免疫とは、マクロフ



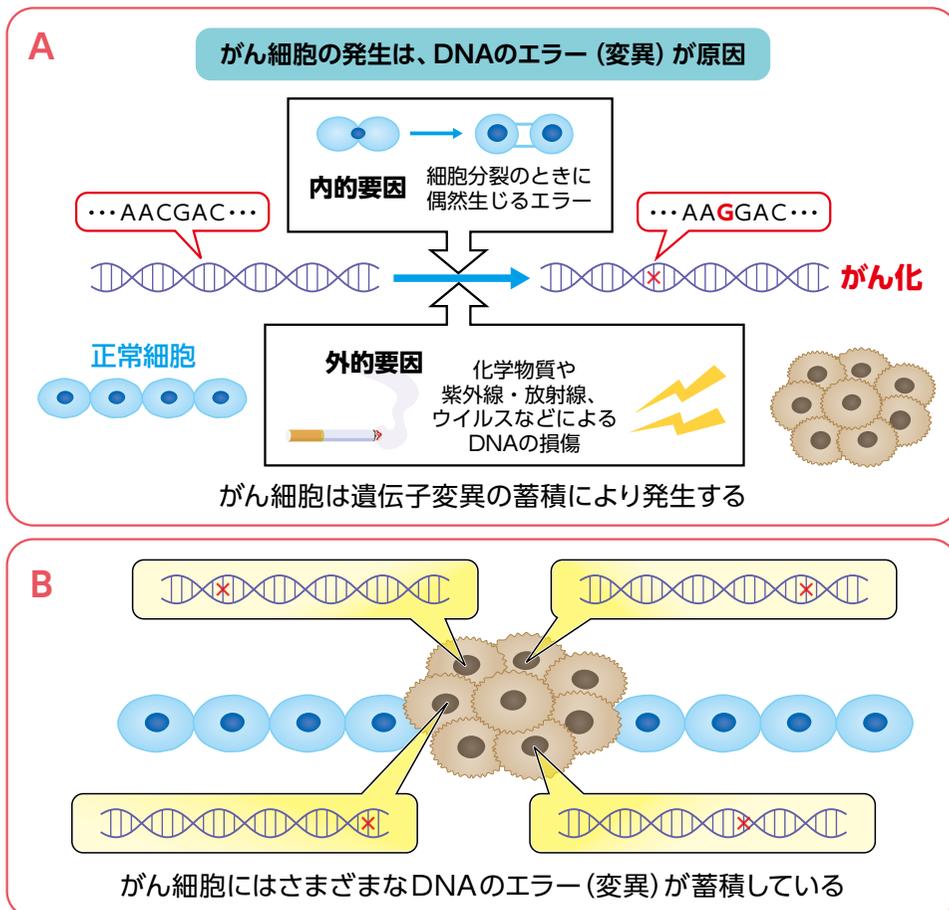
がん免疫療法は、免疫の力によってがん細胞を攻撃する治療法

図1 免疫細胞により攻撃されるがん細胞

マクロファージや樹状細胞などの貪食細胞が働き、異物（非自己）を排除する仕組みです。獲得免疫とは、T細胞やB細胞が中心的役割を担い、異物（非自己）を排除する免疫反応です。がん免疫療法は、獲得免疫系のT細胞が中心となり自然免疫系の樹状細胞などと連携をとって、非自己であるがん細胞を攻撃して排除する治療法です。

## 2. 体内で日々生まれてくるがん

実は、私たちの体内では日々、多くのがん細胞が生まれています。その原因は、私たちの体の設計図であるゲノムDNAの配列に生じるエラー（変異）であると考えられています。このエラーは我々の体で起きている細胞分裂のときに偶然生じることもあれば（内的要因）、紫外線、タバコ、ウイルス



（玉田耕治：やさしく学べる がん免疫療法のしくみ，羊土社，p15，2006より転載）

図2 DNAエラーによって発生するがん細胞

スなど外的要因により生じることもあります(図2A)。

では、なぜDNAのエラーによってがん細胞が生まれるのでしょうか？

正常な細胞は細胞同士がぎゅうぎゅう詰めに触れ合うようになると接触阻害というしくみによりそれ以上増殖しないようにDNAによりプログラムされています。しかし、先に述べたような原因で細胞の増殖に関わるDNAにエラーが生じた場合、その細胞は限りなく増殖する能力を持った「がん細胞」へと性質を変えることがあります。これが「がん化」です。このDNAエラーには、がん化を強く誘導する変異と、細胞の増殖とは直接には関係のない変異があります。がん細胞のDNAには、大小さまざまなエラーが起きていることが分かっています(図2B)。

### 3. T細胞について

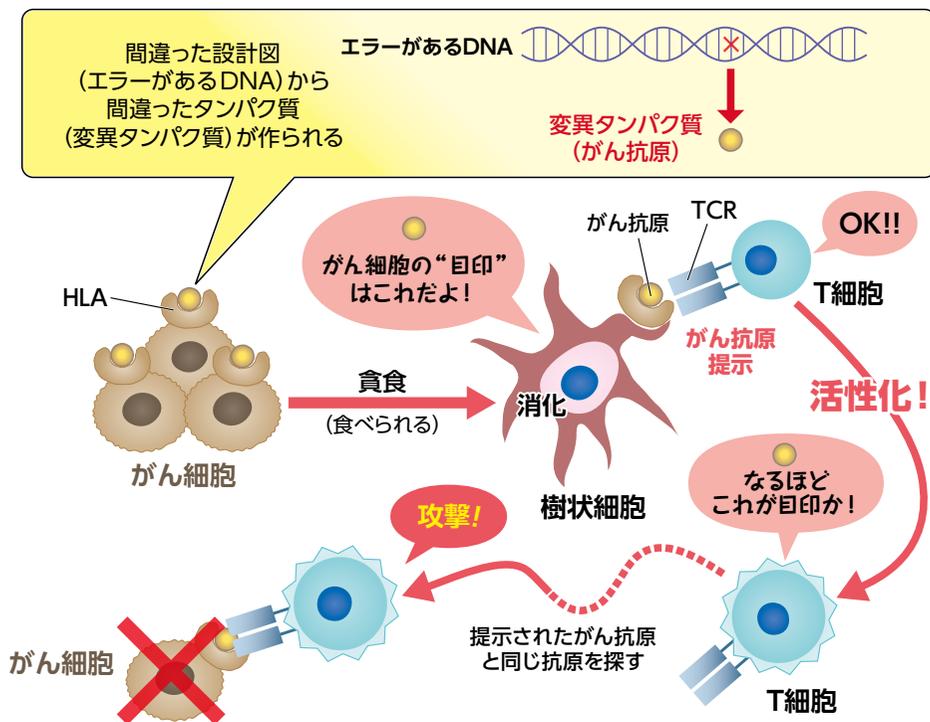
T細胞はその表面にT細胞受容体(T cell receptor: 以下、TCR)を持っており、このTCRによって、異物が持つ特異的な「目印」(これを抗原と呼びます)を認識することで、T細胞は異物を攻撃できるようになります。

### 4. T細胞に認識される「がん抗原」

先程、私たちの体内では日々がん細胞が生まれている、と述べましたが、それらがそのまま「がん」になってしまうと、私たちの体はたちまち「がん」だらけになってしまいます。でも、実際にはそうならないのはなぜでしょうか？

実は、日々生まれてくるがん細胞が「がん」になることを防いでいるのはがん免疫監視機構と呼ばれる免疫のしくみです。「監視」と言うからには、見分けるための何らかの目印ががん細胞にはあるはずですが、もちろん、T細胞には目はありませんから、“あそこに、増殖し続けている異常な細胞がいるぞ！”と発見することはできません。そこで登場するのが先に述べたTCRです。T細胞はTCRにより、がん抗原(変異タンパク質)を認識することで、がん細胞と正常細胞を区別し、がん細胞のみを攻撃し、がん細胞の増殖を阻んでいるのです。

少し複雑になりますが、実際には、T細胞は、いきなりがん抗原を認識できるわけではありません。T細胞ががん抗原を認識できるようになるためには、樹状細胞からがん抗原の提示を受ける必要があります。具体的には、まず樹状細胞ががん細胞を貪食し、がん細胞が樹状細胞内で消化されます。



(玉田耕治：やさしく学べる がん免疫療法のしくみ, 羊土社, p17, 2006より転載)

図3 T細胞ががん細胞を攻撃するしくみ

そして消化物の一部であるがん抗原が、HLA（ヒト白血球抗原）と呼ばれる分子に載せられてT細胞に提示されます。それをT細胞がTCRで受け取ることにより、T細胞は同じがん抗原を持っているがん細胞を攻撃できるようになるのです（図3）。

## 5. 免疫監視機構からすり抜けるがん細胞

ここまで述べてきたように、私たちの体内には生まれてくるがん細胞を絶えず監視して、発見したら攻撃する免疫監視機構が備わっています。しかし、免疫監視機構があるのに「がん」が発生してくるのはなぜでしょうか？ここに、がん免疫療法のしくみを理解するうえで重要なヒントが隠されています。

### (1) がん抗原提示の消失

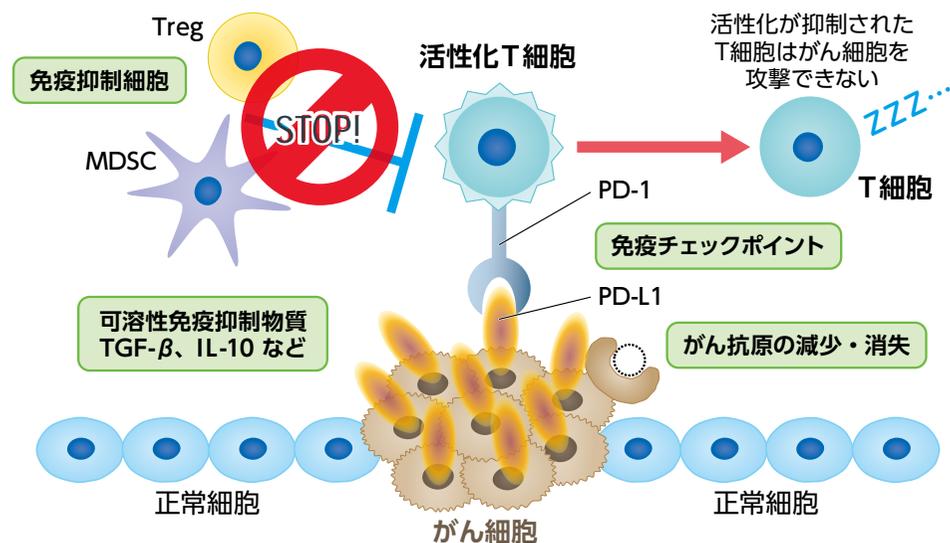
T細胞は、がん抗原を目印にしてがん細胞を攻撃することは述べましたが、時として、がん細胞はこのがん抗原を出さないようにしてT細胞からの

攻撃を回避しようとしています。実際、外科手術により摘出されたがん組織では、このメカニズムが起こっていることが確認されています。すなわち、がん細胞のDNAにさらなるエラーが蓄積することで、少しずつがん細胞の性質が変化していき、がん抗原を載せるためのHLA分子が消失したり、T細胞が認識できるがん抗原が出なくなったりして、T細胞が、がん細胞を発見しにくくなる状況が作られます。そうなることで、がん細胞は免疫監視機構により排除されることなく、生存・増殖を続けることができるようになります(これを免疫逃避と言います)。

## (2) がん微小環境における免疫抑制

がん研究が進展するにつれて、がん細胞は「がん微小環境」という、免疫の働きを抑制し、生存・増殖しやすくなるような環境を自ら形成していることが分かってきました。そして、がん微小環境における免疫の抑制にはさまざまなしくみがあることも分かってきました。

そのしくみのひとつが免疫チェックポイントです。がん細胞や、がん細胞と一緒にがん微小環境を構成する間質細胞(→用語解説)の表面には、PD-L1という分子が出ています。一方で、活性化したT細胞表面にはPD-1という分子が出ていて、このPD-L1とPD-1は鍵と鍵穴の関係にあ



(玉田耕治：やさしく学べる がん免疫療法のしくみ, 羊土社, p21, 2006より転載)

図4 がん微小環境におけるさまざまな免疫抑制のしくみ

ります。冒頭の本席 佐博士らのグループが発見し、その働きを解明した分子がまさにこのPD-1です。両者が結合すると、T細胞の活性化にブレーキがかかります。がん微小環境に寄って来たT細胞は、がん細胞や間質細胞のPD-L1により活性化が抑制され、がん細胞を攻撃できない状態に陥っています。T細胞にブレーキをかける免疫チェックポイントは、PD-1/PD-L1だけでなくCTLA-4などもあります。他にも、TGF- $\beta$ やIL-10などの免疫反応を抑制する物質（可溶性免疫抑制物質）や、Treg（→用語解説）やMDSC（→用語解説）などT細胞の活性化にブレーキをかける免疫抑制細胞などもがん微小環境中には存在し、がん細胞にとって居心地が良い環境になっています（図4）。

以上のように、がん細胞は分裂するうちに免疫監視機構から逃れるさまざまな手段を手に入れ、生存・増殖により適した環境を作り上げていきます。つまり、がんと診断されたときの「がん」は、免疫監視を潜り抜けて生き延びた「強力ながん」とも言えるのです。近年開発されているがん免疫療法は、手術・抗がん剤治療・放射線治療などで十分な効果が得られなかった患者さんにも有効性が認められ、注目を集めている治療法です。これから続々と新薬が登場し、適用になるがんも広がっていくと思われます。

#### ● 参考文献

- 1) 玉田耕治：やさしく学べる がん免疫療法のしくみ，羊土社，2016。

### →用語解説

#### 間質細胞

がん細胞の周辺に集まる、主に血液由来の樹状細胞や炎症細胞、または線維芽細胞などのその他の細胞で、がん細胞を攻撃するT細胞にさまざまな影響を及ぼします。

#### Treg (regulatory T cell)

制御性T細胞ともいいます。T細胞の活性化を抑える働きを持つT細胞の1種です。通常は他のT細胞が活性化し過ぎないように働き、この細胞の働きに異常が起これると、自己免疫疾患などが発症することが知られています。

#### MDSC (myeloid-derived suppressor cell)

骨髄由来抑制細胞のことです。がん局所において増加が認められる未熟な骨髄細胞です。IL-10、TGF- $\beta$ などを産生し、T細胞の活性化を抑える機能を持っています。どこから、どのようにしてがん局所にやってくるのか正確にはわかっていません。

### 3. がん免疫療法の作用メカニズム

前の項で、がん免疫のしくみがわかりました。それではそのしくみに沿って、がん免疫療法がどのように作用するのかを見てみましょう。生体内ではがんが表示する「がん抗原」を標的として免疫細胞が攻撃を仕掛けますが、がん細胞もまた免疫の攻撃を弱めるしくみを持って対抗しています。がん免疫療法には、がんに対する免疫力（攻撃力）を強くする方法と、がんの持つ防御力（免疫力を弱める力）を取り除く方法とがあり、その作用メカニズムによって大きく3つに分けることができます。第一に、がんを攻撃する免疫反応を体内で作り出して強化する方法、第二に、がんを攻撃する免疫細胞を体外で作成して体内に戻す方法、そして第三に、免疫細胞の攻撃を弱める免疫チェックポイントなどの信号を阻害する方法です（図1）。それでは、それぞれをわかりやすく解説していきましょう。

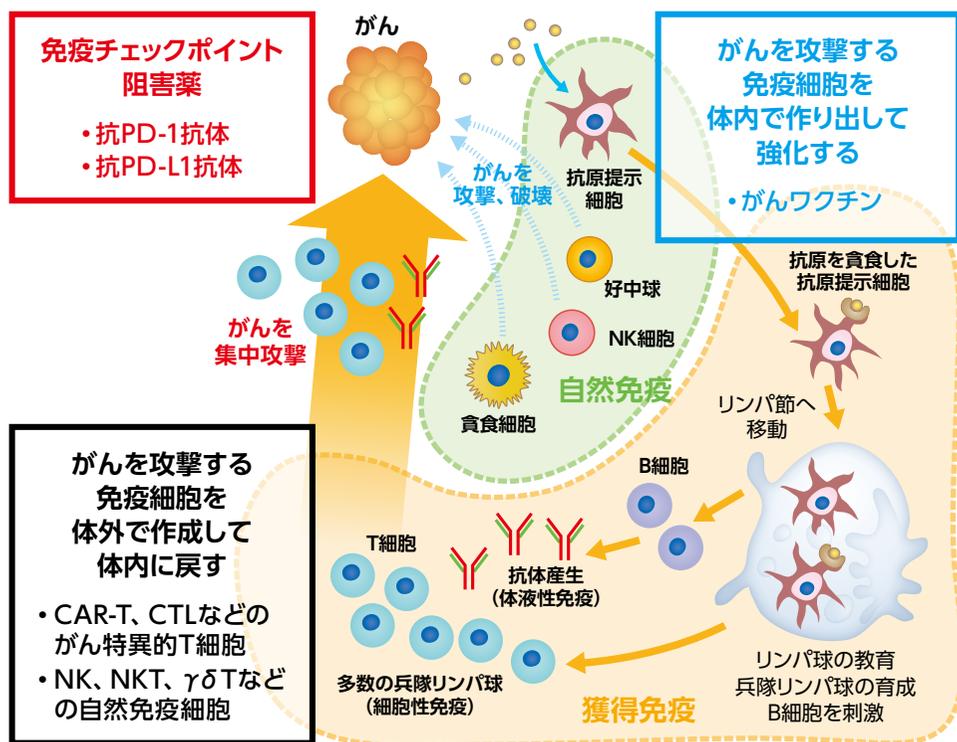


図1 がんに対する免疫療法

## 1. がんを攻撃する免疫細胞を 体内で作り出して強化する方法

がんを攻撃する役目を持つ免疫細胞は主にキラーT細胞（細胞傷害性T細胞、cytotoxic T lymphocyte : CTL）（→用語解説）と呼ばれます。キラーT細胞は、がん抗原を認識してがんだけを狙って攻撃を仕掛けますが、普段は体内で休息しており、抗原提示細胞（樹状細胞など）からがん抗原の提示を受けてキラーT細胞へと進化します。このキラーT細胞を効率よく生体内で作り出す方法の研究が進められています。その一つにがんワクチンがあり、がん細胞そのもの、人工合成したがん抗原ペプチド、がん抗原をT細胞に教育できるように変化させた樹状細胞などを投与する方法が研究されています（図2）<sup>1)</sup>。海外では効果と安全性が確認されて薬事承認されたがんワクチンとして前立腺がんに対するシプリューセルTがありますが、国内ではまだ承認されたものはありません。現在、食道がんや膀胱がんに対する臨床試験が進められています。

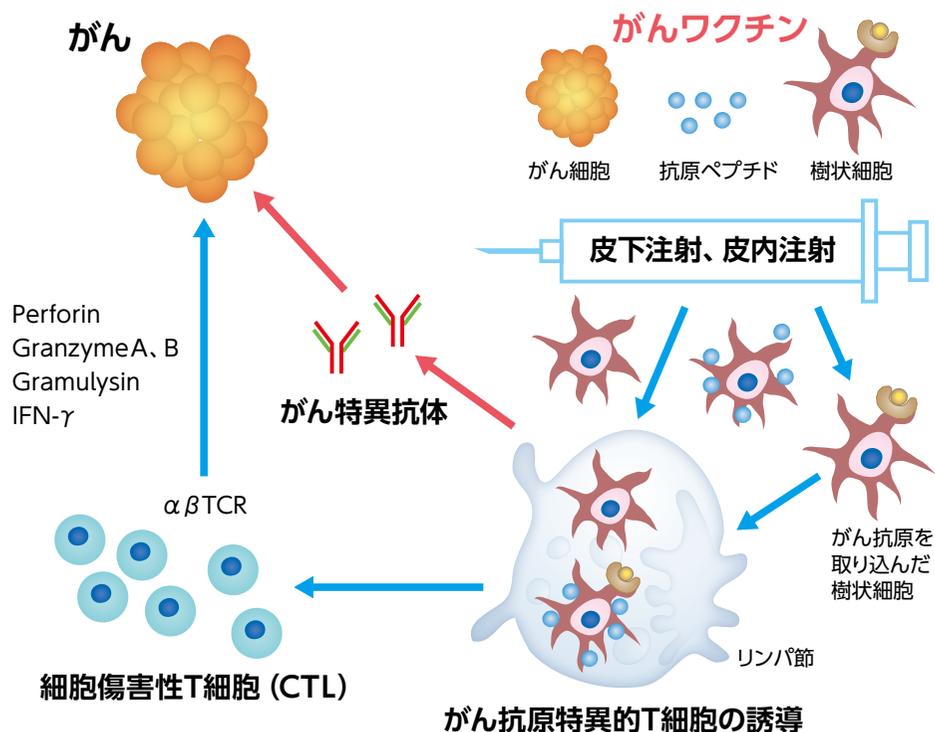


図2 がんワクチン

## 2. がんを攻撃する免疫細胞を 体外で作成して体内に戻す方法

がんを攻撃する免疫細胞を体外で大量に作成して体内に戻す方法が開発されています<sup>2)</sup>。がん組織に浸潤しているT細胞や細胞傷害性T細胞(CTL)などの投与により、がんに対する治療効果が報告されていましたが、最近、患者由来リンパ球に特定のがん抗原に対する反応性を遺伝子導入で高めた細胞：CAR-T細胞(チサゲンレクルユーセル、商品名：キムリア<sup>®</sup>)が白血病を対象として開発され、国内外で薬事承認されました。1回の投与で約3,500万円と医療費が高額となりますが(保険診療であれば、高額療養費制度を利用することで患者さんの窓口負担は一定の金額におさまります)、8割以上で奏効が認められており、期待される治療となっています。白血病以外の固形がん(→用語解説)に対するCAR-Tの開発研究も精力的に進められています。それ以外でも、主に感染症に対応する自然免疫細胞であるNK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞もがん細胞に対抗する能力を持っていることがわかっています。これらの自然免疫細胞を体外で培養してから体内に戻す方法も研究されており、すでに先進医療や臨床研究として実施されていますが、まだ薬事承認された治療はありません。

## 3. 免疫細胞の攻撃を弱める 免疫チェックポイントの働きを止める方法

生体の免疫システムには過剰な免疫反応を抑制する仕組みがあり、免疫チェックポイントと呼ばれています。この免疫チェックポイントの働きを阻害するための医薬品が開発されました<sup>3)</sup>。これは免疫チェックポイントであるPD-1やPD-L1の分子に結合することによって免疫のブレーキ反応が免疫細胞に入るのを防いでおり、その結果として免疫細胞が力を弱められることなくがんを攻撃することができるようになります(図3)。また、免疫チェックポイント阻害薬の投与により新たにかんを攻撃するT細胞が作り出されてがんが集まってくることがわかってきました。このときに働くキラーT細胞はネオアンチゲンと呼ばれるがんの遺伝子変異から産生される抗原を主に認識するため、がんの遺伝子変異が多いがんほど、免疫細胞の働きも強くなり、免疫チェックポイント阻害薬の効果も大きくなります。

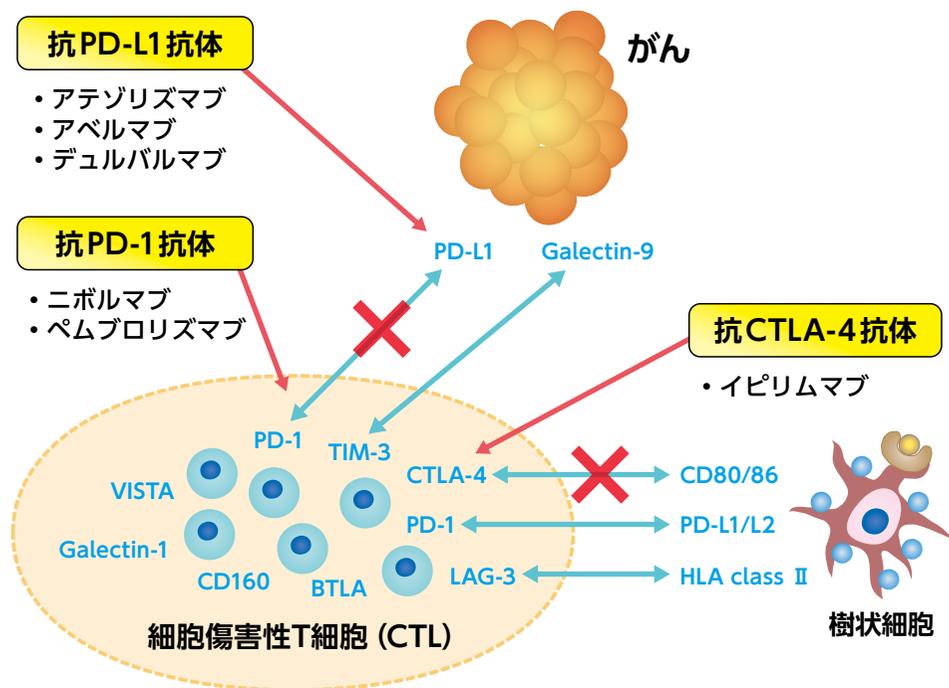


図3 免疫チェックポイント阻害薬

そのため、がんの種類や遺伝子変異の量によって効果が異なり、すべてのがんに使えるわけではありません(第2章で詳しく説明します)。

最近、高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)([⇒用語解説](#))を有するがんに対して免疫チェックポイント阻害薬のペムブロリズマブ(商品名:キイトルーダ<sup>®</sup>)が保険診療で使えるようになりましたが、MSI-Highながんでは、遺伝子変異が多いことがわかっています。このようながんでは免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できますので、MSI検査を積極的に行うことも治療の選択に有用となるでしょう。

## 4. おわりに

この章では、がん免疫療法の作用メカニズムを解説しました。がん免疫療法の研究が進んでいる現在でもなお、本当のメカニズムが不明なケースもあり、治療が有効な患者さんを事前に判断することは困難です。今後の更なるメカニズム解明とどのような患者さんに有効であるかを判別できる方法の開発が重要と考えられます<sup>4)</sup>。

## ● 引用文献

- 1) Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. NPJ Vaccines. 2019;4:7.
- 2) Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. Virchows Arch. 2019;474 (4):449-61.
- 3) Darvin P, Toor SM, Nair VS et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. Exp Mol Med. 2018;50 (12):1-11.
- 4) Sambhi M, Bagheri L, Szewczuk MR. Current Challenges in Cancer Immuno Therapy: Multimodal Approaches to Improve Efficacy and Patient Response Rates. J Oncol. 2019;2019:4508794.

## ➡ 用語解説

<b>キラーT細胞</b> (細胞傷害性T細胞、CTL)	がんを攻撃する役目を持つ免疫細胞は主にキラーT細胞(細胞傷害性T細胞、cytotoxic T lymphocyte: CTL)と呼ばれます。キラーT細胞はがん抗原を認識して攻撃を仕掛けますが、普段は体内で休息しており、抗原提示細胞(樹状細胞など)からがん抗原の提示を受けると活性化キラーT細胞に変化してがんを攻撃します。
<b>固形がん</b>	がんには白血病のように塊を作らない血液がんと塊を作って浸潤・転移を起こす固形がんがあります。固形がんは周囲を線維芽細胞などに囲まれて固くなり、免疫細胞が届きにくい場合があります。
<b>高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)</b>	マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質(MMR)などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性(MSI)といい、その不安定性が高度であることをMSI-Highと呼びます。

## 4. がん免疫療法の種類

### 1. がん免疫療法

がん免疫療法には、患者さんの免疫細胞を利用した免疫細胞療法や、がんワクチン、免疫チェックポイント阻害薬など、さまざまな種類があります。

現在、数ある免疫療法のなかで、きちんと人での臨床試験で有効性が確認され、本邦で保険適用になっているがん免疫療法は、免疫チェックポイント阻害薬と、BCG、サイトカイン療法などごくわずかです。

最近、効果や安全性が証明されず保険適用となっていない免疫療法が、一部のクリニックなどで高額な料金で患者さんに提供されている事例を多く見かけます。これらの未承認の免疫療法を受けることにより高額な治療費を徴収され、さらには標準治療や、先進的な医療（治験や臨床試験）を受ける機会も奪われてしまうことになりかねません。本来、未承認のがん免疫療法は、臨床試験としてのみ実施されるべきです。

ここでは、保険適用となっている免疫チェックポイント阻害薬を中心に説明します。

### 2. 市販されている免疫チェックポイント阻害薬

市販されている6種の免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体の3タイプ）を表1に示します。

#### (1) ニボルマブ（オプジーボ®）／イピリムマブ（ヤーボイ®）

2014年9月、悪性黒色腫を対象として世界に先駆けて発売された免疫チェックポイント阻害薬です。

ニボルマブはこれまでに、悪性黒色腫（2014年7月）、非小細胞肺癌（2015年12月）、腎細胞がん（2016年8月）、ホジキンリンパ腫（2016年12月）、頭頸部がん（2017年3月）、胃がん（2017年9月）、悪性胸膜中皮腫（2018年8月）で承認されています。悪性黒色腫では、術後補助療法（手術後の再発予防としての投与）の承認も取得しています（2018年9月）。

表1 市販の免疫チェックポイント阻害薬（2018年12月31日現在）

一般名（商品名）	販売会社	承認年	対象となる疾患	備考
抗PD-1 抗体				
ニボルマブ （オプジーボ <sup>®</sup> ）	小野 薬品工業	2014	悪性黒色腫、悪性黒色腫（術後補助療法）、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫	
		2018	悪性黒色腫、腎細胞がん	イピリムマブとの併用療法
ペムブロリズマブ （キイトルーダ <sup>®</sup> ）	米メルク	2016	悪性黒色腫、悪性黒色腫（術後補助療法）、非小細胞肺癌、非小細胞肺癌（抗がん剤併用）、非小細胞肺癌（PD-L1低発現・単剤）、ホジキンリンパ腫、尿路上皮がん、MSI-High 固形がん	
抗PD-L1 抗体				
アベルマブ （バベンチオ <sup>®</sup> ）	独メルク/ ファイザー	2017	メルケル細胞がん	
アテゾリズマブ （テセントリク <sup>®</sup> ）	ロシュ/ 中外製薬	2018	非小細胞肺癌（二次治療、一次治療・抗がん剤併用）	
デュルバルマブ （イミフィンジ <sup>®</sup> ）	アスト ラゼネカ	2018	非小細胞肺癌（ステージⅢ）	
抗CTLA-4 抗体				
イピリムマブ （ヤーボイ <sup>®</sup> ）	米ブリストル・ マイヤーズ スクイブ	2015	悪性黒色腫	
		2018	悪性黒色腫、腎細胞がん	ニボルマブとの併用療法

高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）（[⇒用語解説](#)）を有する大腸がん、食道がんなどに対しても、今後適応が拡大していくものと思われます。2015年7月には、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブが悪性黒色腫を対象として発売されました。2018年5月には、ニボルマブとイピリムマブの併用療法が悪性黒色腫に対して承認を取得、2018年8月には腎細

ニボルマブの承認状況	
悪性黒色腫	2014年 7月
悪性黒色腫（術後補助療法）	2018年 9月
非小細胞肺癌	2015年12月
腎細胞がん	2016年 8月
ホジキンリンパ腫	2016年12月
頭頸部がん	2017年 3月
胃がん	2017年 9月
悪性胸膜中皮腫	2018年 8月
イピリムマブの承認状況	
悪性黒色腫	2015年 7月
ニボルマブとイピリムマブの併用療法の承認状況	
悪性黒色腫	2018年 5月
腎細胞がん	2018年 8月

（2018年12月31日現在）

胞がんでも承認されました。このほか、非小細胞肺癌などで、第Ⅲ相試験（⇒用語解説）が行われています。

### ⇒用語解説

#### 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)

マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質 (MMR) などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性 (MSI) といい、その不安定性が高度であることをMSI-Highと呼びます。

#### 第Ⅲ相試験

臨床試験は3段階に分かれ、少人数で主に安全性を確かめる第Ⅰ相試験、中人数で主に効果を調べる第Ⅱ相試験、大人数で効果を最終的に結論づける第Ⅲ相試験に分かれます。第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相臨床試験の結果に基づく用法、用量で薬物等を投与し、その薬剤のより詳細な情報を集め、実際の治療に近い形での有効性、安全性等を確認します。

## (2) ペムブロリズマブ (キイトルーダ®)

抗PD-1抗体ペムブロリズマブは、2016年9月に悪性黒色腫に対して、2016年12月にはPD-L1陽性の非小細胞肺癌に対して承認を取得し、2017年2月に発売されました。

これまでに、悪性黒色腫(2016年9月)、非小細胞肺癌(2016年12月)、古典的ホジキンリンパ腫(2017年11月)、尿路上皮がん(2017年12月)、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)のある固形がん(2018年12月)で承認を取得しています。悪性黒色腫では術後補助療法、非小細胞肺癌では化学療法との併用療法も承認されています。2018年12月には、MSI-Highを有する固形がんに対して承認されました。がんの種類を問わず共通のバイオマーカー(この場合はMSI-High)に基づいて承認された、国内初のがん治療薬となります。

ペムブロリズマブの承認状況	
悪性黒色腫	2016年 9月
悪性黒色腫 (術後補助療法)	2018年12月
非小細胞肺癌	2016年12月
非小細胞肺癌 (抗がん剤併用)	2018年12月
非小細胞肺癌 (PD-L1 低発現・単剤)	2018年12月
ホジキンリンパ腫	2017年11月
尿路上皮がん	2017年12月
MSI-High 固形がん	2018年12月

(2018年12月31日現在)

## (3) アベルマブ (バベンチオ®)

抗PD-L1抗体アベルマブは、2017年9月、メルケル細胞がんに対して承認を取得しました。抗PD-L1抗体としては国内初の承認となります。今後、腎細胞がんに対して適応が拡大していくほか、卵巣がんなどで第Ⅲ相試験を行っています。

アベルマブの承認状況	
メルケル細胞がん	2017年 9月

(2018年12月31日現在)

#### (4) アテゾリズマブ (テセントリク<sup>®</sup>)

抗PD-L1抗体アテゾリズマブは、抗PD-L1抗体としては国内で初めて、非小細胞肺癌に対して2018年1月に承認を取得しました。2018年12月には、抗がん剤(カルボプラチン・パクリタキセル・ペバシズマブ)との併用療法が承認されました。

本書が発売される頃には、進展型小細胞肺癌、トリプルネガティブ乳がんに対してもアテゾリズマブが使用できると思われます。

アテゾリズマブの承認状況	
非小細胞肺癌 (二次治療)	2018年 1月
非小細胞肺癌 (一次治療・抗がん剤併用)	2018年12月

(2018年12月31日現在)

#### (5) デュルバルマブ (イミフィンジ<sup>®</sup>)

抗PD-L1抗体デュルバルマブは、2018年7月にステージⅢの非小細胞肺癌に対して承認を取得しました。ステージⅢの非小細胞肺癌に対する治療は、20年近くにわたり抗がん剤が中心でしたが、ようやく免疫チェックポイント阻害薬が使えるようになりました。

デュルバルマブの承認状況	
非小細胞肺癌 (ステージⅢ)	2018年 7月

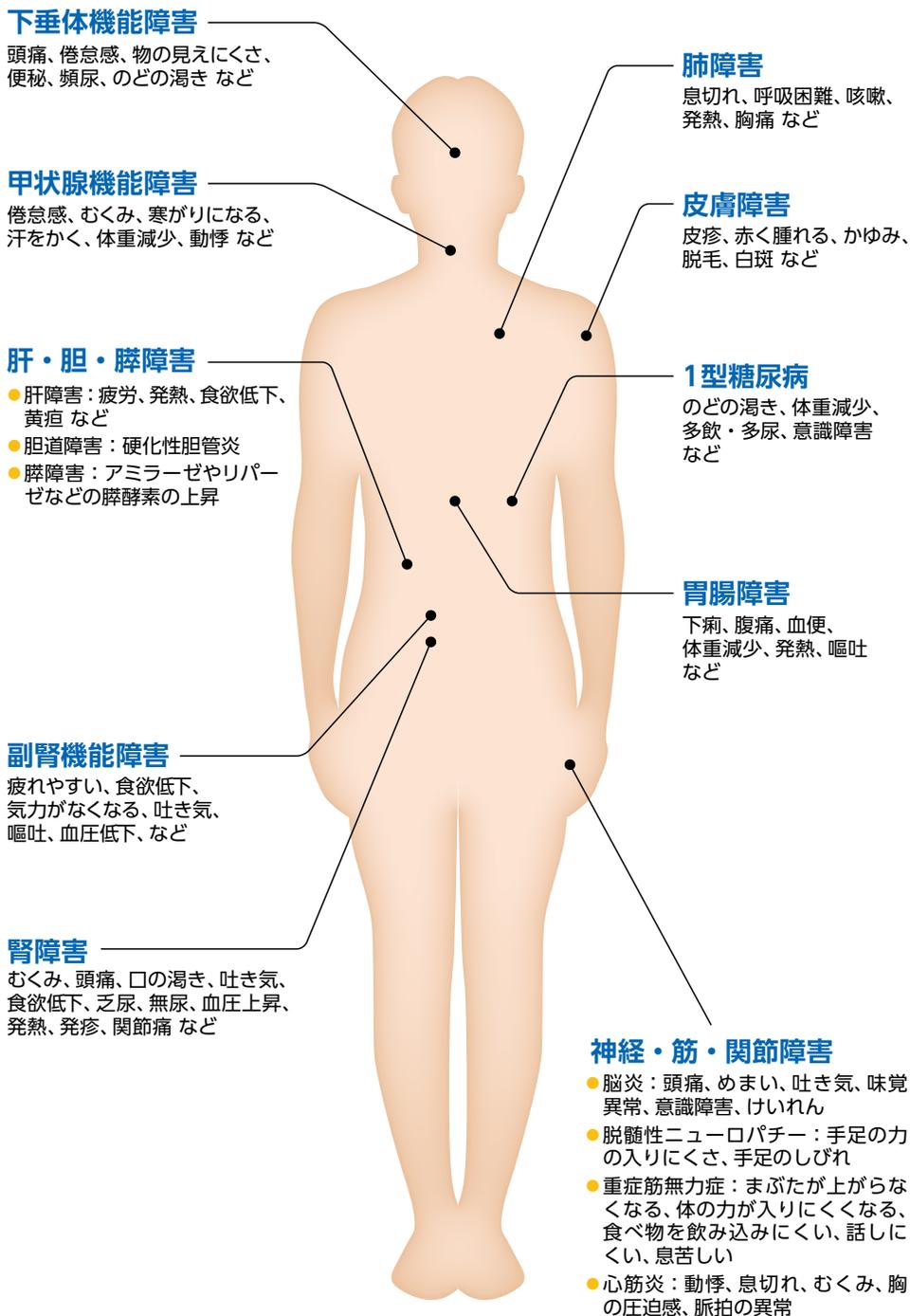
(2018年12月31日現在)

## 5. がん免疫療法の副作用 [総論]

### 1. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用

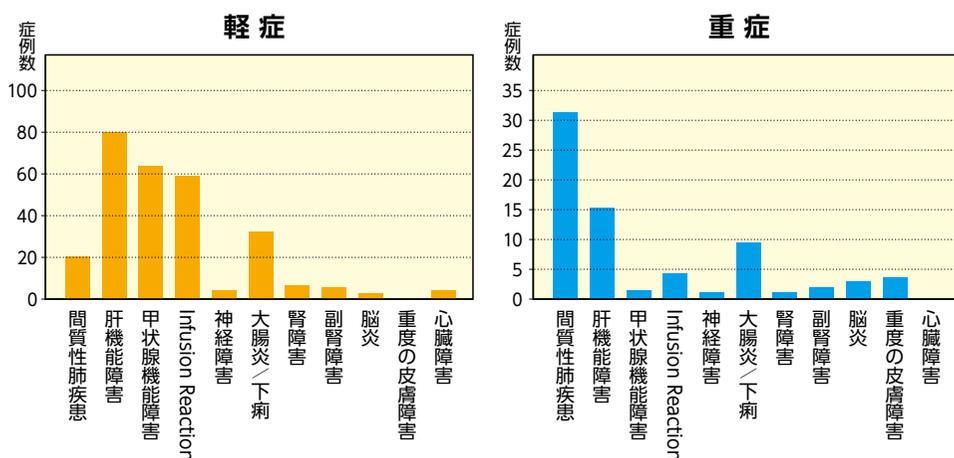
これまでのがん免疫療法の開発は、どうやって抗原をT細胞が認識できるようにするか、どうやってがん免疫の武器となるより強力なT細胞をより多く増やすかに注目して開発されてきました。つまり、免疫のアクセルを踏む方向に考えられてきました。これに対し、免疫チェックポイント阻害薬は、ヒトの体が本来備えている免疫調節機構によってもたらされた免疫抑制状態を解除する目的で開発された薬剤です。つまり、ブレーキを解除することを目的とされており、この免疫調節機構は、生体の過度な免疫活性機構によって自己を攻撃することを抑制する（ブレーキをかける）ために重要な働きをしています。したがって、免疫チェックポイント阻害薬の使用（ブレーキの解除）により、これまで抑えられていた自己への免疫攻撃が出現することになります。従来の抗がん剤などではみられなかった免疫関連特有の副作用が出現し、内分泌障害、肺障害、胃腸障害、神経・筋・関節障害、肝・胆・膵障害、皮膚障害などさまざまな種類の副作用が起こります（**図1**）。免疫チェックポイント阻害薬による副作用の特徴は、全身性であり、長期化する可能性のあることです。その出現頻度は、ニボルマブでは70~80%、イピリムマブでは約90%となります。しかし軽症なものが多く、重症なものは約1/4前後です<sup>1)</sup>。重症な副作用としては間質性肺疾患が最も多く、肝機能障害、投与時の急性免疫反応、大腸炎と続きます（**図2**）。2017年からの3年間で、ニボルマブとキイトルーダにおいて、因果関係が否定できない死亡例が2例報告されています。がんの種類によりニボルマブとイピリムマブの併用療法も行われますが、併用療法の場合、副作用の出現頻度も90%を超え、重症な症例も半数を超えるようになります。重症な副作用により免疫チェックポイント阻害薬の投与が中断される場合もあり、中断する頻度はニボルマブで8%、イピリムマブで15~17%、併用療法では36~47%に達します。その内訳としては疲労感が最も多く、発疹、掻痒、白斑などの皮膚症状、下痢、悪心、嘔吐などの消化器症状に続きます<sup>2)</sup>。

免疫チェックポイント阻害薬投与後の副作用の出現時期については、ニボルマブでは皮膚障害が早期に出現し、その後、消化器症状、さらに肝機能



(小野薬品工業 irAEアトラス <https://www.iraeatlas.jp>を参考にして作成)

図1 ニボルマブ、イピリムマブによる副作用の種類



(オブジーボ特定使用成績調査2017年5月)

図2 軽症と重症の副作用の発現頻度：ニボルマブを投与した1,005例（肺がん）中の251例に381件の副作用が出現

障害、内分泌障害へと遅れて出現する傾向がみられました<sup>3)</sup>。ニボルマブとイピリムマブの併用療法では、発現時期はさらに早期となる傾向がありました(表1)。

副作用の出現と、免疫チェックポイント阻害薬の効果が関連している報告が複数されています。たとえば、悪性黒色腫では副作用の出現によって

表1 ニボルマブ単独、ニボルマブ+イピリムマブ投与時の副作用出現時期(カ月)

	ニボルマブ (肺がん)	ニボルマブ (腎がん)	ニボルマブ+イピリムマブ (皮膚がん：悪性黒色腫)
間質性肺疾患	7.2	3.8	1.6
肝機能障害	2.7	4.8	1.6
甲状腺機能低下症	2.9	4.5	2.1
甲状腺機能亢進症	2.0	3	0.8
腎機能障害	1.5	5.4	2.7
皮膚障害		3.2	0.6
神経障害	7.2		1.7

(文献2)より改変して引用)

その効果は大きく異なります。特に皮疹などの皮膚症状が現れた症例では、免疫チェックポイント阻害薬の効果が高いことがわかっています。これは、悪性黒色腫のがん抗原が正常皮膚組織にも存在しているため、正常な皮膚組織にも薬が作用して起きる現象と考えられています。また、非小細胞肺癌では甲状腺機能障害を起こす症例では免疫チェックポイント阻害薬の効果が高かったとしています。本邦でも、ニボルマブで治療した症例では、副作用と薬の効果は関連が強いことが示されています<sup>4)</sup>。

このように、免疫チェックポイント阻害薬による副作用は、従来の抗がん剤による副作用とは異なる機序で発症することから、発症早期から主治医と各分野の専門医（皮膚科、内分泌内科、呼吸器内科など）が意見交換しながら、時には共同で副作用の対応に当たることが勧められています。

## 2. 免疫チェックポイント阻害薬以外の副作用

近年、患者由来リンパ球に、特定のがん抗原に対する反応性を遺伝子の導入で高めた細胞を作成して患者さんに戻す、CAR-T (chimeric antigen receptor T) 細胞の研究が進んでおり、保険適用となりました。この治療は一部の白血病を中心に有効性が証明されてきていますが、正常細胞を攻撃することによる臓器障害や、脳浮腫などによる中枢神経系合併症、CAR-T細胞の活性化や増殖によるサイトカイン放出症候群が副作用として重要です。

### ● 引用文献

- 1) Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48.
- 2) 門野岳史. 免疫チェックポイント阻害剤の免疫関連副作用の実際. *Jpn J Clin Immunol*. 2017;40(2):83-9.
- 3) Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled analysis safety profile of Nivolumab and Ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3815-22.
- 4) Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of immune-related adverse events with Nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):374-8.

## 5. がん免疫療法の副作用 [副作用の種類]

### 皮膚障害

免疫チェックポイント阻害薬の皮膚障害は最も多く、早い時期に観察される副作用の一つです。

#### 1. 症状

皮疹が出る、皮膚が赤く腫れる、かゆみが出る、白斑ができるといった症状があります。掻痒症、脱毛、白斑など、ほとんどの場合は軽症です<sup>1)</sup>。



#### 2. 発症頻度

皮膚障害のなかでは掻痒症が多く、30%以内にみられます。悪性黒色腫では、白斑が生じると予後が良好であると考えられています。

きわめて頻度は少ない(1%未満)ですが、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症と呼ばれる重症の皮膚障害が起きることがあります。これらの副作用は致死的となることや失明などの重症の後遺症を残すことがあるので注意が必要です<sup>2,3)</sup>。

#### 3. 必要な検査

皮膚の肉眼所見を確認し、時には生検(皮膚を一部切除して病理検査すること)を行うこともあります。重症皮膚障害では、肝機能障害、腎機能障害や感染症の有無などを確認するために血液検査も行われます。

## 4. 治療

ほとんどの場合は軽症で、治療を必要としない場合もありますが、症状が出たら担当医に相談して必要に応じて外用薬を処方してもらいましょう。ひどい皮疹（出血している、水ぶくれになる、膿がでる、潰瘍になる、全身に発疹が出る）、高熱が出る、目が充血する、まぶたが腫れる、唇がただれる、ひどい口内炎ができる、陰部がただれるといった症状は重症化する兆しのことがありますので<sup>1-3)</sup>、このような症状がある場合にはすぐに担当医に連絡しましょう。

### ● 引用文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン第2版，日本臨床腫瘍学会編，金原出版，25-27頁，2019
- 2) 重症多形滲出性紅斑，ステイヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症，診療ガイドライン，日皮会誌，126巻，1637-85頁，2016
- 3) irAEアトラス，小野薬品工業株式会社，プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社，295-317頁，2018

## 甲状腺機能障害

甲状腺は体の代謝を高めるために必要なホルモンを分泌しています。免疫チェックポイント阻害薬では副作用として甲状腺ホルモンが多くなる場合（甲状腺中毒症）と少くなる場合（甲状腺機能低下症）があります<sup>1-3)</sup>。

### 1. 症状

甲状腺ホルモンの量が多くなった場合には、食事量は減っていないのに体重が減る、脈が速くなる、動悸がする、下痢する、汗をかく、手指がふるえるといった症状が出ます。

一方で、甲状腺ホルモンの量が少なくなった場合には、疲れやすくなる、食欲が落ちる、便秘になる、脈が遅くなる、体重が増える、体がむくむ、寒がりになるといった症状が出ます。

これらの症状が続いていると感じた場合には、担当医に相談しましょう。



### 2. 発症頻度

報告によってばらつきがありますが、概ね20%未満に発症します。抗CTLA-4抗体と比べて抗PD-1抗体で甲状腺機能低下症が起こりやすいと言われています<sup>4)</sup>。ほぼ全例が軽症の発症です。免疫チェックポイント阻害薬による治療前に潜在性甲状腺機能低下症（甲状腺機能低下症の前段階）である場合や甲状腺自己抗体陽性の場合、甲状腺機能異常の発生率が高くなると言われています<sup>1)</sup>。

### 3. 必要な検査

甲状腺機能障害が疑われる場合には、甲状腺ホルモンの測定を含む甲状腺機能検査が必要です。

免疫チェックポイント阻害薬による治療前に甲状腺機能や甲状腺自己抗体を検査することも勧められています。

### 4. 治療

甲状腺中毒症では動悸や手指のふるえなどがあれば、症状を和らげるようなお薬が処方されます。甲状腺機能低下症では、不足しているホルモンの補充を行うことがあります。症状が改善した場合、免疫チェックポイント阻害薬による治療の再開が可能です。

#### ● 引用文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 58-61頁, 2019
- 2) 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌. 第94巻Suppl. 5-6頁, 2018
- 3) irAEアトラス. 小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. 37-59頁, 2018
- 4) Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2377-85.

## 副腎機能障害

副腎は体の塩分量、血圧、水分量、血糖値を調整するのに必要なホルモンを分泌しています。

### 1. 症状

免疫チェックポイント阻害薬により副腎機能が低下した場合の症状として、疲れやすい、食欲が落ちる、気力がなくなる、吐き気、嘔吐、血圧低下、低血糖などがあります<sup>1-3)</sup>。副腎クリーゼと呼ばれる急性の副腎機能低下では処置が遅れると命に関わることがありますので、血圧が低い、発熱がある、意識状態が悪いといった症状がある場合には、すぐに担当医に連絡しましょう。あなたの様子がいつもと違う場合に、あなたの代わりに病院に相談して貰えるように家族や周囲のかたと普段から相談できているとより安心です。



### 2. 発症頻度

副腎機能低下症は、抗CTLA-4抗体では0.4~1.6%、抗PD-1/PD-L1抗体では1%未満にみられます<sup>1)</sup>。

### 3. 必要な検査

副腎皮質のホルモン（コルチゾール）や脳下垂体の副腎皮質を制御するためのホルモン（ACTH）などを血液検査で測定します。

### 4. 治療

治療として、不足しているホルモンの補充を行うことがあります。

### ● 引用文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 55-57頁, 2019
- 2) 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌. 第94巻Suppl. 3-4頁, 2018
- 3) irAEアトラス. 小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. 87-98頁, 2018

## 下垂体機能障害

下垂体はさまざまなホルモンの分泌を調整しており、免疫チェックポイント阻害薬の副作用としてこれらのホルモンの分泌が減ること（下垂体機能低下症）があります。抗PD-1/PD-L1抗体ではACTHと呼ばれる副腎皮質を刺激するホルモンのみが減ることが多いと言われています<sup>1-3)</sup>。抗CTLA-4抗体では複数のホルモンの分泌が減ることがありますが、そのなかでもACTHの分泌が低下することが最も多いと言われています<sup>1)</sup>。

### 1. 症状

どのホルモンが影響を受けているのかによって異なりますが、例えば副腎を刺激するホルモンが減った場合には副腎機能障害の症状が出ますし、甲状腺を刺激するホルモンが減った場合には甲状腺機能障害の症状が出ます。下垂体が腫れている場合には、頭痛や物の見えにくさを感じることもあります。



### 2. 発症頻度

下垂体機能障害は、抗PD-1/PD-L1抗体では1%未満の出現とされています。抗CTLA-4抗体による下垂体機能障害は報告によるばらつきがあるものの、抗PD-1/PD-L1抗体よりも頻度が多いとされています<sup>1)</sup>。下垂体機能障害は、甲状腺機能、性ホルモンの分泌、副腎機能など広範囲の内分泌機能に影響を及ぼすので注意が必要です。

### 3. 必要な検査

下垂体から分泌されるホルモンとその影響を受ける臓器から分泌されるホルモン（ACTH、コルチゾール、TSH、FT4、LH、FSH、プロラクチン、テストステロン、エストラジオール、GH、IGF-1など）の血液検査を行います。頭部MRI検査を行うこともあります。

### 4. 治療

症状がある場合には、不足しているホルモンの補充を行うことがあります。

#### ● 引用文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 50-53頁, 2019
- 2) 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌. 第94巻 Suppl. 1-2頁, 2018
- 3) irAEアトラス. 小野薬品工業株式会社, プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. 101-121頁, 2018

## 1 型糖尿病

インスリンは膵臓で作られる血糖値を下げるホルモンです。糖尿病には、膵臓がインスリンを作れなくなる1型糖尿病と、食べ過ぎや運動不足などでインスリンの量が足りなかったり、効きにくくなることで起こる2型糖尿病がありますが、免疫チェックポイント阻害薬の副作用では1型糖尿病が起こることがあります<sup>1-4)</sup>。高度のインスリン不足でケトン体といわれる物質の産生が高度になった状態によって糖尿病ケトアシドーシスと呼ばれる急性合併症を生じている場合や、インスリンを作っている膵臓の細胞が急激に壊されてインスリンが枯渇することで起こる劇症1型糖尿病が発症した場合に、治療が遅れると命に関わる場合があります<sup>1-3)</sup>。

### 1. 症状

血糖値が上がると、のどが渇く、水分を多く摂るようになる、トイレが近くなる、尿の量が増える、だるくなる、体重が減るといった症状が出ます。重症の場合には、意識状態が悪くなる場合があります<sup>1-3)</sup>。治療が遅れると命に関わることもありますので、このような症状があるときにはすぐに担当医に相談しましょう。



### 2. 発症頻度

発症は1%未満とされています<sup>1,2)</sup>。

### 3. 必要な検査

血糖、尿糖の検査は可能であれば受診ごとに行います。異常を認めた場合、血液のHbA1cやインスリン、Cペプチドなどの測定を行います。

## 4. 治療

1型糖尿病と診断された場合、直ちにインスリンの投与を開始します。糖尿病性ケトアシドーシスや意識障害を認める場合には、生理食塩水とインスリンの持続点滴による治療を開始します<sup>1-3,5)</sup>。

### ● 引用文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 58-61頁, 2019
- 2) 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌. 第94巻 Suppl. 9-10頁, 2018
- 3) irAEアトラス. 小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. 61-85頁, 2018
- 4) 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 文光堂. 15-18頁, 2018
- 5) 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 文光堂. 81-83頁, 2018

## 神経・筋・関節障害

免疫チェックポイント阻害薬の副作用として起こる神経や筋肉の障害は、障害される場所によってさまざまな症状を起こします。なかでも自己免疫性脳炎、脱髄性ニューロパチー、重症筋無力症、筋炎は、急速に症状が進んで重症化することがあると言われています<sup>1)</sup>。

### 1. 症状

脳炎では、頭痛やめまい、吐き気、味覚異常、意識状態が悪くなる、けいれん、脱髄性ニューロパチーでは、手足の力の入りにくさやしびれが起こることがあります。重症筋無力症では、まぶたが上がらなくなる、体の力が入りにくくなる、食べ物を飲み込みにくい、話しにくい、息苦しいといった症状が起こります。筋炎では筋肉の痛みや手足の力の入りにくさを感じ、食べ物の飲み込みにくさや息苦しさを感じることもあります。心臓の筋肉に炎症が起きた場合（心筋炎）には、動悸や息切れ、体のむくみ、胸の圧迫感、脈拍の異常などが起こります<sup>1-4)</sup>。治療が遅れると命に関わることもありますので、このような症状があるときにはすぐに担当医に相談しましょう。



### 2. 発症頻度

神経・筋障害の頻度は1~2%とされています<sup>3)</sup>。免疫チェックポイント阻害薬による筋障害では重症筋無力症と筋炎、心筋炎が同時に起こることがあると言われています<sup>3)</sup>。

### 3. 必要な検査

筋炎を疑う場合、CKやミオグロビンなどの血液検査、尿中のミオグロビン検査などを行います。心筋炎を疑う場合には白血球数やCRP、CK-MBなどの血液検査や心電図検査、心臓超音波検査などを行います。筋の生検（筋肉組織を採取して病理学的に検査すること）を行うこともあります。

### 4. 治療

日常生活にも制限がある場合は、免疫チェックポイント阻害薬を休薬します。全身治療としてステロイド薬の投与を行うこともあります。

#### ● 引用文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 43-46頁, 2019
- 2) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 69-71頁, 2019
- 3) 鈴木重明. 免疫チェックポイント阻害薬による神経・筋障害. Brain and Nerve. 70巻4号. 461-466頁, 2018
- 4) irAEアトラス. 小野薬品工業株式会社, プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. 195-230頁, 2018

## 肺障害

肺障害は免疫療法による副作用の一つで、重症になる可能性があるため注意が必要です。最も頻度が高いものは、間質性肺炎です。間質とは、酸素をとりこむ肺の細胞の周囲にある組織のことで、間質性肺炎とは、この周囲の組織が硬くなり広がらなくなることで、十分な酸素を体内に取り込めなくなる状態です。

### 1. 症状

肺障害が進行すると、息切れ、呼吸困難、咳嗽（特に乾性）、発熱、胸痛などの症状が出現します。しかし、初期では無症状であることや風邪と似ているため見逃すことも多く、注意が必要です。

発症時期については、治療期間中のどのタイミングでも発症する可能性があります。免疫チェックポイント阻害薬の国内市販後調査によると、死亡に至る重症例は比較的早い時期に発生すると考えられています。



### 2. 発生頻度

免疫チェックポイント阻害薬による肺障害の頻度は低く、入院の必要のない肺障害は0～10%、入院して治療する必要がある重症な肺障害を発症する頻度は0～3%です。ただ、がんの種類によっても異なるため注意が必要です。例えば、悪性黒色腫では1.7%で、非小細胞肺癌では7.2%と報告されています。

高齢者（60歳以上）、肺病変の既存（特に間質性肺炎）、肺手術後、肺への放射線照射後、腎障害、酸素投与が必要な場合はリスクが高くなるので注意が必要です<sup>1)</sup>。

### 3. 必要な検査

胸部単純X線検査や胸部CT検査などの画像検査や炎症反応などの血液検査を行います。その他、感染症を鑑別するために気管支鏡などを行うことがあります。

### 4. 治療

無症状の場合は、免疫チェックポイント阻害薬の休薬のみで回復することがありますが、症状がある場合は、ステロイド薬による治療が検討されます。重症例では免疫抑制剤を併用する場合があります。

#### ● 引用文献

- 1) 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 日本呼吸器学会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会編, メディカルレビュー社, 2012
- 2) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 2019

## 肝・胆・膵障害

免疫療法による副作用として最も多い肝障害は、自己免疫性の肝障害です。免疫チェックポイント阻害薬による肝障害は、通常の薬剤性肝障害やウイルス性肝炎と比較して経過が速いと考えられています。

膵障害では、免疫チェックポイント阻害薬によりアミラーゼやリパーゼなどの膵酵素が上昇することがあります。

胆道障害としては、免疫チェックポイント阻害薬による硬化性胆管炎の報告があります。

### 1. 症状

肝機能検査異常が認められても、通常は症状がない場合が多いですが、疲労、発熱、食欲低下、黄疸（皮膚や眼球の黄染）、尿が濃くなるなどの症状が出現することがあります。投与開始1年以上や治療終了後に発症することもあるので、注意が必要です。



### 2. 発生頻度

免疫チェックポイント阻害薬による肝障害は、抗CTLA-4抗体（イピリムマブ）、抗PD-1抗体（ニボルマブ）単独投与では2～10%、併用療法では25～30%とされています。

膵障害、胆道障害の発生頻度は、きわめてまれです<sup>1)</sup>。

### 3. 必要な検査

血液検査にて肝機能を定期的に調べるのが重要です。治療開始前に慢性肝疾患の有無をチェックする必要があります。肝機能（AST、ALT、T-Bilなど）の異常があった場合は、腹部CTや超音波検査なども行うことがあります。

## 4. 治療

重症の場合は治療を中止し、免疫チェックポイント阻害薬の投与の再開はしません。ステロイド薬に加え、免疫抑制剤を投与することがあります。

### ● 引用文献

- 1) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al: National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018;36 (17):1714-68.
- 2) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 2019

## 胃腸障害（下痢・大腸炎）

免疫療法による副作用としての胃腸障害は、腸管免疫のバランスが崩れて生じ、時に消化管穿孔などに至るため、適切な診断・治療が必要です。

### 1. 症状

最も頻度の高い症状は下痢です。重症度分類については、排便回数の増加が目安となっており、排便回数の増加が4回未満/日は軽症、4～6回/日は中等症、7回/日以上では重症です。下痢以外の症状として、腹痛、血便、体重減少、発熱、嘔吐などがあります。



### 2. 発生頻度

抗CTLA-4抗体による胃腸障害は死亡例も報告されており、注意が必要です。下痢の頻度は27～54%、大腸炎の頻度は8～22%と発生率は高く、休薬する最大の理由の一つです。一方で、抗PD-1抗体・抗PD-L1抗体では、その発生頻度は低く、重症な腸炎の頻度は1%以下とされています。

治療期間中のどのタイミングでも起こり得るとされていますが、投与を終了してから数カ月経過しても腸炎を発生することがあり、注意が必要です。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の使用や炎症性腸疾患を合併している場合はリスクが高くなると考えられています<sup>1)</sup>。

### 3. 必要な検査

中等症以上の場合は、通常の血液検査に加え、便の細菌培養検査を行うことがあります。CTや内視鏡検査は腸炎の診断に有効です。細菌性腸炎などを鑑別するために生検を行う場合もあります。

## 4. 治療

通常の抗がん剤による治療に伴う下痢の場合は下痢止めで対処しますが、免疫チェックポイント阻害薬による下痢の場合は、下痢止めを使うと治療開始の遅れに繋がるため注意が必要です。

軽症の場合、免疫療法の継続は可能で、補液（水分や電解質などを点滴する）などで対応可能です。脱水、発熱などの症状を伴う場合は、ステロイド薬による治療が必要になる場合があります。

中等症の場合、免疫療法は休止し、ステロイド薬の投与を開始します。症状が改善した場合は、免疫療法を再開することが可能です。

重症の場合、直ちに免疫療法を中止します。原則的に再投与はしません。大腸炎が合併した場合に腸管穿孔を起こすことがあり、注意が必要です。

### ● 引用文献

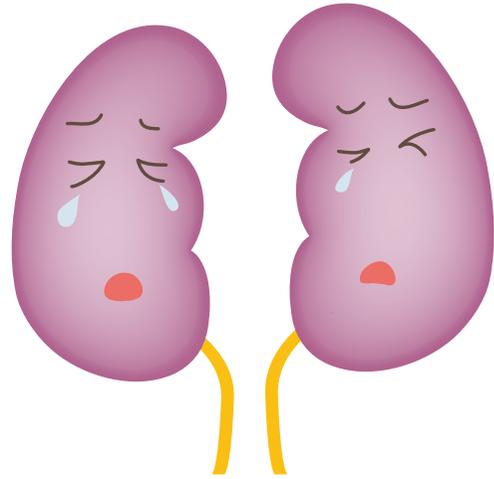
- 1) 須河恭敬ほか. 免疫チェックポイント阻害剤の副作用と対策. 大腸炎. 癌と化学療法. 45巻7号. 1027-1030頁. 2018

## 腎障害

免疫療法による副作用としての腎障害はまれですが、悪化すると腎不全、腎炎などの重症な腎障害が現れることがあります<sup>1)</sup>。

### 1. 症状

腎不全の自覚症状としては、むくみ、頭痛、口渇、嘔気、食欲低下、乏尿、無尿、血圧上昇などがみられます。腎炎の症状は、発熱、発疹、関節痛、腰痛、頭痛、多尿、頻尿などです。しかし、初期には無症状なことも多く注意が必要です。



### 2. 発生頻度

腎障害全体の頻度は2%前後で、腎炎および腎不全の頻度は0.2~0.4%と報告されています。ただし、最近では、急性腎障害の頻度は9.9~26%と高い報告があります<sup>2)</sup>。

### 3. 必要な検査

血清クレアチニン、尿素窒素などの腎機能検査や、蛋白尿などの尿検査を定期的に行います。腎臓の組織障害を詳細に観察して治療法を決定するために腎生検を行うこともあります。

### 4. 治療

治療の中止でフォローアップ、あるいはステロイド薬の投与を行います。急性腎不全を発症した場合には血液透析を行います。

#### ● 引用文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 2019
- 2) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al: National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018;36 (17):1714-68.

## 第2章

# 各がんのQ&A

1. 血液のがん
2. 食道がん
3. 胃がん
4. 大腸がん
5. 肝がん
6. 胆道がん・膵がん
7. 肺がん
8. 乳がん
9. 泌尿器科がん
10. 頭頸部がん
11. 婦人科がん
12. 皮膚がん
13. その他のがん
14. がん性胸水・腹水

## 1. 血液のがん

# Q1

## 血液のがんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 再発または難治性（→用語解説）古典的ホジキンリンパ腫に対して、ニボルマブ（商品名：オプジーボ®）、ペムブロリズマブ（商品名：キイトルーダ®）を用いた免疫療法が標準治療（その病気を持つ患者さんが他の治療法と比較して、最も長生きするという観点から最も勧められる治療）とまでは言えませんが、治療選択肢の一つとなっています。

再発または難治性のB細胞急性リンパ芽球性白血病に対して、二重特異性抗体薬ブリナツモマブ（商品名：ビーリンサイト®）を用いた免疫療法が標準治療の一つとなっています。

### 解説

本邦では再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫に対して、2016年12月にニボルマブ、2017年11月にペムブロリズマブが承認されました。これらの薬剤は自家造血幹細胞移植や分子標的治療薬ブレンツキシマブ・ベドチン（商品名：アドセトリス®）の治療後の患者さんで効果を示していましたので、ニボルマブやペムブロリズマブは自家造血幹細胞移植やブレンツキシマブ・ベドチン治療後の選択肢となっています<sup>1)</sup>。

本邦では再発・難治性のB細胞急性リンパ芽球性白血病に対して、2018年9月にブリナツモマブが承認されました。ブリナツモマブは、完全寛解（→用語解説）の持続期間が12カ月以内の初回再発の方、初回救援療法後の再発の方、同種移植後12カ月以内に再発した方、2回以上再発した方などを対象として効果が確認されています<sup>2)</sup>。

また、CD19を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子導入T細胞であるチサゲンレクルユーセル（商品名：キムリア®）は、再発または難治性のCD19陽性のB細胞急性リンパ芽球性白血病、および、びまん性大細

胞型B細胞リンパ腫を対象として良好な治療効果が報告されておりますので<sup>3,4)</sup>、今後本邦で承認される可能性があります。随時、下記ホームページなどで新しい情報を確認することをお勧めします。

キムリア® <https://www.kymriah.jp/pt/>

### ➔用語解説

- 難治性** 治療を行ってもがん細胞が十分に小さくならず、治りにくいこと。
- 完全寛解** 白血病ではがんが塊を作らないため、大きさの変化で治療効果を判断できません。そのため、血液を造る場所である骨髄や、血液中のがん細胞の量で治療効果を判断します。骨髄中のがん細胞の割合が5%以下で、血液中にがん細胞が見られない状態のことを完全寛解と言います。

# Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？

**Answer** 再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫に対して、免疫チェックポイント阻害薬が用いられています。

また、再発・難治性のB細胞急性リンパ芽球性白血病に対して、二重特異性抗体薬ブリナツモマブが用いられています。

## 解説

再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫に対しては免疫チェックポイント阻害薬の一つである抗PD-1抗体が治療効果を示し、ニボルマブとペムブロリズマブが本邦で承認されています<sup>1)</sup>。抗PD-1抗体の作用メカニズムに関しては、第1章「3. がん免疫療法の作用メカニズム」(18ページ)に詳しい説明がありますので、ご参照ください。ニボルマブは2週間に1回30分以上かけて点滴、ペムブロリズマブは3週間に1回30分で点滴にて投与します。

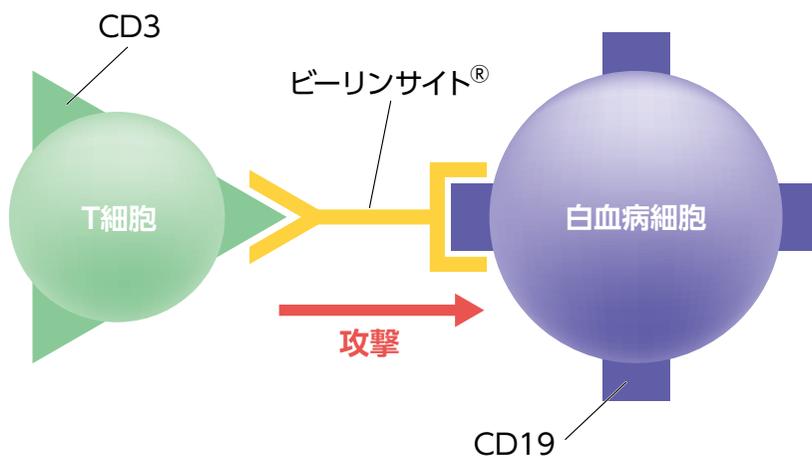


図1 二重特異性抗体ブリナツモマブは、T細胞上のCD3と白血病細胞上のCD19に結合する。

本邦では再発または難治性のB細胞急性リンパ芽球性白血病に対して、2018年9月にプリナツモマブが承認されました。プリナツモマブは二重特異性抗体薬と呼ばれるお薬です。プリナツモマブはT細胞の細胞表面上のCD3というタンパク質とB細胞の細胞表面上のCD19というタンパク質にくっつくことができます。そのため、プリナツモマブはB細胞リンパ芽球性白血病細胞とT細胞とを一時的につなげることができます(図1)。プリナツモマブによってつなげられたT細胞が白血病細胞を攻撃するため、白血病細胞が壊されると考えられています。活性化されたT細胞からサイトカインと呼ばれる物質がたくさん作られるため、プリナツモマブ投与後にはサイトカイン放出症候群と呼ばれる、発熱・頭痛・肝障害などを伴う症状が出る場合があります。

プリナツモマブの標準的な投与方法を図2に示します。プリナツモマブは28日間持続点滴して14日間休薬するのを1サイクルとして、最大5サイクルまで行います。その後、28日間持続点滴して56日間休薬するのを1サイクルとして、最大4サイクルまで行います(治療サイクル数は患者さんによって異なります)。

### ●1～5サイクル目



### ●6～9サイクル目



図2 再発または難治性 B 細胞急性リンパ芽球性白血病に対するプリナツモマブの投与スケジュール

# Q3

## 免疫療法の治療成績は？

**Answer** 再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫に対して、免疫チェックポイント阻害薬でがんが小さくなった方の割合は70%前後でした。

再発または難治性のB細胞急性リンパ芽球性白血病に対して、二重特異性抗体薬により、完全寛解または血球数の回復が不十分な完全寛解（→用語解説）が得られたかたは30%強でした。

### 解説

ニボルマブでは、再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国内外からの報告があります。海外の報告では80人中53人（66%）でがんが小さくなりました。本邦の報告では、参加人数は少ないものの、16人中12人（75%）でがんが小さくなっていました。

ペムブロリズマブは、再発または難治性古典的ホジキンリンパ腫を対象とし、日本も参加していた国際共同臨床試験の結果が報告されており、210人中143人（68%）でがんが小さくなっていました。また、自家造血幹細胞移植やブレンツキシマブ・ベドチンの治療を受けているかどうかは、がんが小さくなる頻度にはあまり影響しませんでした。

ブリナツモマブは、18歳以上のフィラデルフィア染色体（→用語解説）を持たないB細胞急性リンパ芽球性白血病に使用した場合、ブリナツモマブの治療を受けた271人中91人（34%）で完全寛解になったという報告があります<sup>2)</sup>。フィラデルフィア染色体を持たないB細胞急性リンパ芽球性白血病では、45人中16人（36%）に完全寛解か血球数の回復が不十分な完全寛解が得られました（完全寛解14人、血球回復が不十分な完全寛解2人）<sup>5)</sup>。ブリナツモマブは18歳未満のB細胞急性リンパ芽球性白血病においても、44人中14人（32%）に寛解が得られています<sup>6)</sup>。

### ● 引用文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン 第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 2019
- 2) Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376 (9):836-47.
- 3) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378 (5):439-48.
- 4) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56.
- 5) Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (16):1795-802.
- 6) von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34 (36):4381-9.

### ⇒ 用語解説

#### 血球数の回復が 不十分な完全寛解

治療の影響で骨髄中の正常な血球（白血球・赤血球・血小板）が減った後に、まだ十分回復していないけれども、骨髄中のがん細胞の割合が5%以下となり、血液中にがん細胞が見られない状態のことを言います。

#### フィラデルフィア 染色体

遺伝子（DNA）が存在する染色体は、長いものから順に1～23番まで番号がつけられています。9番染色体と22番染色体の間で一部が入れ替わることにより異常が生じた22番染色体をこう呼びます。慢性骨髄性白血病の患者さんや一部の急性リンパ芽球性白血病の患者さんの白血病細胞がこのフィラデルフィア染色体を持ちますが、急性リンパ芽球性白血病ではフィラデルフィア染色体を持っている患者さんのほうが持っていない患者さんに比べて従来治りにくいとされてきました。最近ではフィラデルフィア染色体を持つ場合には分子標的治療薬が抗がん剤治療に併用されます。

## 2. 食道がん

# Q1

## 食道がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 食道がんすべてに対しては、免疫療法は標準治療として認められていません。

しかし、一部の食道がんでは、免疫療法が行われています。一部とは、標準治療を行うことが難しく、抗がん剤治療の後に悪化した進行・再発の食道がんで、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）（→用語解説）を有する場合です。ペムブロリズマブ（商品名：キイトルーダ®）を用いた免疫療法が行われています。

### 解説

2018年12月、ペムブロリズマブが、がんの種類を問わずに、抗がん剤治療の後に悪化した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形がん（標準治療が困難な場合に限る）で承認されました。第1章「4. がん免疫療法の種類」（23ページ）もご参照ください。食道がんの標準治療は、手術・抗がん剤治療・放射線治療です。標準治療を行うことが難しく、抗がん剤治療の後に悪化した進行・再発の食道がんにおいて、MSI-Highと判定された場合にペムブロリズマブを用いた免疫療法を受けることができます。ペムブロリズマブは、外来で点滴投与され、標準的な投与方法は図1のようになります。

また、ニボルマブ（オプジーボ®）については、単剤で食道がんの有効性があるか否かの臨床試験が行われています。今後、食道がんに適応が拡大される可能性がありますので、以下で情報を確認してください。

オプジーボ® <https://p.ono-oncology.jp/>

ペムブロリズマブは、静脈への点滴によって投与します。  
点滴時間は**30分**です。

ペムブロリズマブは、3週間間隔で投与します。  
3週間を1コースとして、患者さんの体の状態をみながら  
投与を繰り返していきます。

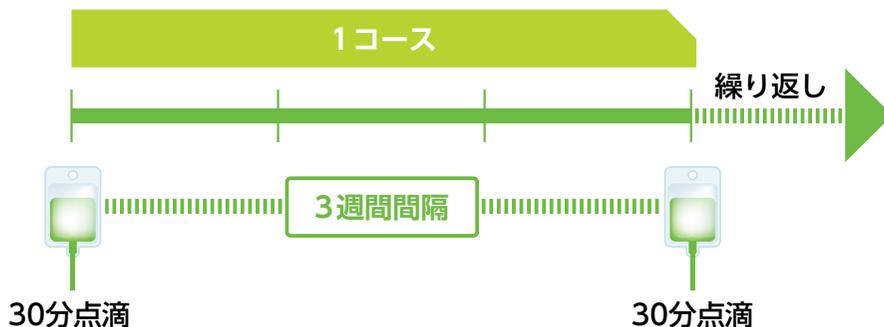


図1 ペムブロリズマブの標準的な投与方法

### ➡用語解説

#### 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)

マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質 (MMR) などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性 (MSI) といい、その不安定性が高度であることを MSI-High と呼びます。

# Q2

## 免疫療法の治療成績は？

**Answer** 現時点での論文報告によると、免疫チェックポイント阻害療法により食道がんの進行が抑えられた割合は、40%前後です。

### 解説

免疫チェックポイント阻害療法では、ニボルマブ、ペムブロリズマブを用いた臨床試験の結果が論文として報告されています(表1)。ニボルマブの報告によると、抗がん剤治療が効かなくなったり、できなくなってしまった64人の食道扁平上皮がん患者さんが対象で、がんが小さくなった(完全奏効+部分奏効)割合が17%(11人)、がんの進行が抑えられた(完全奏効+部分奏効+安定)割合が42%(27人)でした<sup>1)</sup>。

また、ペムブロリズマブの報告では、23人のPD-L1陽性の進行食道がん患者さん(扁平上皮がん18人、腺がん5人)が対象で、がんが小さくなった(完全奏効+部分奏効)割合が30%(7人)、がんの進行が抑えられた(完全奏効+部分奏効+安定)割合が39%(9人)でした<sup>2)</sup>。しかし、このデータは、第Ⅱ相試験(→用語解説)によるものであり、治験中の第Ⅲ相試験の結果を待つ必要があります。

### →用語解説

**第Ⅱ相試験** 臨床試験は3段階に分かれ、少人数で主に安全性を確かめる第Ⅰ相試験、中人数で主に効果を調べる第Ⅱ相試験、大人数で効果を最終的に結論づける第Ⅲ相試験に分かれます。第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相臨床試験の結果に基づき用法、用量で薬物等を投与し、その薬剤のより詳細な情報を集め、実際の治療に近い形での有効性、安全性等を確認します。

表1 ニボルマブとペムブロリズマブの治療成績

	ニボルマブ (64人)	ペムブロリズマブ (23人)
がんが小さくなった割合 (完全奏効+部分奏効)	17% (11人)	30% (7人)
がんが小さくも大きくも ならなかった割合 (安定)	25% (16人)	9% (2人)
がんの進行が抑えられた割合 (完全奏効+部分奏効+安定)	42% (27人)	39% (9人)

完全奏効:すべての病変(がん)が、消失した状態。

部分奏効:病変(がん)の大きさの和が、30%以上減少した状態。

進行:病変(がん)の大きさの和が20%以上増加し、かつ、その大きさの和が5mm以上増加した状態。あるいは、新しい病変(がん)が出現した状態。

安定:部分奏効に相当する縮小がなく、進行に相当する増大がない状態。

治療効果の評価方法を詳しく知りたいかたは、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECISTガイドライン)―改訂版 version 1.1― [http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J\\_20100810.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf)」をご参照ください。

#### ● 引用文献

- 1) Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):631-9.
- 2) Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):61-7.

### 3. 胃がん

# Q1

## 胃がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 免疫療法は胃がんの標準治療になっています。ニボルマブ（商品名：オプジーボ<sup>®</sup>）とペムプロリズマブ（ただし MSI-High 症例のみ、商品名：キイトルーダ<sup>®</sup>）による免疫療法が胃がんでの保険適用になっています。がんが進行しすぎたり、再発したがんであるために、手術ができない場合に薬物療法が行われ、免疫療法は二次治療以降の薬物療法の一つとして行われます。

### 解説

胃がんは、切除できる場合には内視鏡での切除や外科手術が治療法の第一選択になります。胃から離れた場所に転移していたりして手術できない場合、あるいは手術をしたが再発してしまったという場合には、抗がん剤治療が行われます。免疫療法も抗がん剤治療に含まれますが、従来の抗がん剤治療ではなく最初から免疫療法を行うことがよいかどうかについての臨床試験の結果はまだありません。現時点での保険診療では、免疫療法は標準的な抗がん剤治療の後の治療として行われます。

ニボルマブは2017年に発表された臨床試験の結果で胃がんの治療効果があることが示されましたが、それは2種類以上の標準的な抗がん剤治療が施され、副作用のせいで投与できなくなった、あるいは効かなくなった胃がん患者さんに投与したところ、ニボルマブが投与された患者さんは、偽薬を投与された患者さんに比べてより長く生きられた、というものでした<sup>1)</sup>。この結果を踏まえてニボルマブは保険診療で投与できる薬となったことから、標準的な抗がん剤治療を2種類以上行ったが、副作用のせいで投与できなくなった、あるいは効かなくなった場合に、つまり3番目以降での抗がん剤治療として、このニボルマブの効果が期待されます。

もう一つの薬、ペムプロリズマブは標準的な抗がん剤治療後に腫瘍が大きくなってしまった固形がん（→用語解説）に投与することが2018年に承

認され、胃がんの治療においても投与できるようになりました。ただしマイクロサテライト不安定性検査（MSI検査）という遺伝子検査でMSI-High（→用語解説）にのみ投与が認められています<sup>2)</sup>。よって、治療に際しては、内視鏡検査あるいは外科手術で採取された病変を検査に出してMSI検査を受ける必要があります、それがMSI-Highの場合にだけペムプロリズマブは適応になります。その割合は胃がんの3~7%とされていて<sup>3,4)</sup>、適応となる患者さんは限られます。よって、ペムプロリズマブはMSI-Highとなった胃がん患者さんに限って2番目以降での抗がん剤治療として効果が期待されます。

### →用語解説

#### 固形がん

がんには白血病のように塊を作らない血液がんと塊を作って浸潤・転移を起こす固形がんがあります。固形がんは周囲を線維芽細胞などに囲まれて固くなり、免疫細胞が届きにくい場合があります。

#### 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)

マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質（MMR）などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性（MSI）といい、その不安定性が高度であることをMSI-Highと呼びます。

# Q2

## その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？

**Answer** ニボルマブもペムブロリズマブも胃がんでは他の薬と組み合わせずに、単独で投与されます。ニボルマブの投与方法は1回240mgを2週間間隔で点滴静注します。ペムブロリズマブは1回200mgを3週間間隔で点滴静注します。1回の点滴時間はどちらも約30分で、外来での投与が一般的です。定期的に腫瘍マーカーやCT等の検査を行い、効果があるかどうかを確認しながら、副作用などの問題がなければ効果がある限り継続します。投与期間に制限はありません。

### 解説

ニボルマブもペムブロリズマブも、現時点では他の抗がん剤治療との併用ではなく、それぞれの薬を単独で投与する治療法が標準治療になっています。免疫療法はそのほかの抗がん治療に比べ副作用が起こる確率は低いのですが、特有の副作用があり注意が必要です。そのため、投与前に免疫療法で起こりうる合併症を持っているかいないかの検査を行っておくことも推奨されますし、投与後も定期的にその検査を行うことが、副作用を重症化させないために重要になります。副作用が起こった場合には、専門的な対応が必要になることが多いので、免疫療法は副作用に対する対応が可能ながん治療の専門病院で行われます。

# Q3 免疫療法の治療成績は？

**Answer** 臨床試験の結果からは、ニボルマブを投与した患者さんの約12%でがんが小さくなる効果が観察されました。ペムブロリズマブはMSI-Highの患者さんに投与した結果、約47%でがんが小さくなる効果が観られました。この2つの薬とも、投与することでより長く生きられることが期待できると言えます。

## 解説

ニボルマブの治療成績については、2種類以上の標準的な抗がん剤治療後の胃がん患者さんで臨床試験が行われ、ニボルマブを投与した患者さんと抗がん剤治療を行わなかった患者さんを比較した結果、ニボルマブを投与された患者さんのほうがより長く生きられたという結果が示されています。がんが小さくなる効果がみられたのは投与されたなかの約12%でしたので、10人に1~2人の割合です。それでも、効果があったかたは長く作用が持続することが観察されました。

一方のペムブロリズマブは、胃がん患者さんでの臨床試験のなかで、MSI-Highであった患者さんのデータを抽出してみると、がんが縮小する効果が15人中7人(47%)で観察されました。ペムブロリズマブを投与した患者さんとパクリタキセルという抗がん剤治療を行った患者さんを比較した結果、ペムブロリズマブを投与された患者さんのほうがより長く生きられたという結果も示されています。胃がん患者さんの10人中1人ぐらいいしかいないMSI-Highの患者さんに限定されますが、その患者さんでは効果が高いという結果でした。この臨床試験の結果から、ペムブロリズマブはMSI-Highとなる胃がん患者さんに2番目の治療として効果が期待できると言えます。ただし、胃がんに対して2番目に行う抗がん剤治療では、他にもパクリタキセルとラムシルマブの2剤を併用した治療法もあり、そのパクリタキセル+ラムシルマブ療法とペムブロリズマブを直接比較した臨床試験の結果はないので、2番目の治療としてよりよい治療がどちらになるかの結論は、まだ出ていません。

このように、ニボルマブとペムブロリズマブは胃がんでの有効性が示されていますので、胃がんの抗がん治療として重要です。

#### ● 引用文献

- 1) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390 (10111):2461-71.
- 2) 最適使用推進ガイドライン ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) (販売名: キイトルーダ点滴静注 20mg, キイトルーダ点滴静注 100mg) ~ 高頻度マイクロサテライト不安定 (MSI-High) を有する固形癌 ~ 厚生労働省  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html>
- 3) Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018; 392 (10142):123-33.
- 4) Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg*. 2019;270 (2):309-16.

## 4. 大腸がん

# Q1

## 大腸がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 大腸がんに対する免疫療法として、高頻度マイクロサテライト不安定性を有する (MSI-High) 大腸がんでは、ペムブロリズマブ (キイトルーダ®) という免疫チェックポイント阻害薬が、標準的な抗がん剤治療が効かなくなった患者さんに対する治療として認められています<sup>1,2)</sup>。

### 解説

ペムブロリズマブは、抗PD-1抗体であり、2018年12月に「抗がん剤治療後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) (→用語解説) を有する固形がん (→用語解説) (標準的な治療が困難な場合に限る)」に対して効能・効果が追加承認されました。大腸がんや小腸がんではMSI-High症例の割合が多いことから、新しい免疫療法として期待されています<sup>1,2)</sup>。

小腸がんは大腸がんよりも悪性度が高く、他の治療が無効となる割合が多いがんですが、MSI-Highである割合は大腸がんよりも高いので、MSI検査による確認が推奨されます。

### →用語解説

#### 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)

マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質 (MMR) などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性 (MSI) といい、その不安定性が高度であることをMSI-Highと呼びます。

#### 固形がん

がんには白血病のように塊を作らない血液がんと塊を作って浸潤・転移を起こす固形がんがあります。固形がんは周囲を線維芽細胞などに囲まれて固くなり、免疫細胞が届きにくい場合があります。

# Q2

## その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？

**Answer** 具体的な治療は、3週間に1回の点滴治療となります。

### 解説

ペムブロリズマブは、抗PD-1抗体であり、2018年12月に「抗がん剤治療後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形がん（標準的な治療が困難な場合に限る）」に対して効能・効果が追加承認されました<sup>1,2)</sup>。作用メカニズムについては、第1章「**3. がん免疫療法の作用メカニズム**」（18ページ）を参照してください。

具体的な治療方法ですが、まず病院でMSI検査を行い、ご自身のがん組織がMSI-Highであることを確認する必要があります。MSI-Highであれば、大腸がんだけでなく、すべての固形がんが適応となります。適応があることがわかったら、3週間に1回の割合で、ペムブロリズマブ200mgを30分かけて点滴で投与します。いつまで治療を続けるかについては、さまざまな要素を考慮する必要がありますので、担当医とよく相談してください。例えば、効果があった場合（腫瘍が縮小する、あるいは大きさが変わらない場合）は治療を継続しますが、腫瘍が完全に消失した場合は、時期をみてペムブロリズマブを休薬したり中止する場合があります。一方、明らかな効果がなく腫瘍が大きくなってしまった場合でも、免疫療法では少し遅れて効果が出る場合がありますので、治療を継続する意義があります。ただし、病状の悪化により身体の具合が悪くなった場合には、他の抗がん剤治療に移行したり、最善の対症療法を行ったりする必要がありますので、ペムブロリズマブによる治療は中止します。また、重度の副作用が起こった場合には、投与を中止して副作用に対する治療を行います。この場合、治療を再開するかどうかは担当医などとよく相談する必要があります。

# Q3 免疫療法の治療成績は？

**Answer** MSI-Highの大腸がんに対するペムブロリズマブの治療効果は、腫瘍が完全に見えなくなるかたが約1割、小さくなるかたが約4割です。

## 解説

治療効果については、表1に示します。2つの臨床試験の結果が報告されていますが、腫瘍が完全に見えなくなるかたが約1割、小さくなるかたが約4割、病状が安定するかたが約3割と、何らかの効果が8割以上のかたに認められ、効果が長続きするとされています。

**表1** ミスマッチ修復遺伝子 (MSI) の状況別に見たペムプロリズマブの効果

	ミスマッチ修復遺伝子 欠損大腸がん (MSI-High) (10人) <sup>1)</sup>	ミスマッチ修復遺伝子 欠損大腸がん (MSI-High) (40人) <sup>2)</sup>	ミスマッチ修復機能 保持大腸がん (MSI-Low) (18人) <sup>1)</sup>
完全奏効	0	5人 (12%)	0
部分奏効	4人 (40%)	16人 (40%)	0
安定	5人 (50%)	12人 (30%)	2人 (11%)
増悪	1人 (10%)	4人 (10%)	11人 (61%)
腫瘍制御	9人 (90%)	33人 (82%)	2人 (11%)
判定不能	0	3人 (8%)	5人 (28%)

完全奏効:すべての病変(がん)が、消失した状態。

部分奏効:病変(がん)の大きさの和が、30%以上減少した状態。

安定:部分奏効に相当する縮小がなく、進行に相当する増大がない状態。

増悪:病変(がん)の大きさの和が20%以上増加し、かつ、その大きさの和が5mm以上増加した状態。あるいは、新しい病変(がん)が出現した状態。

腫瘍制御:完全奏効+部分奏効+安定

治療効果の評価方法を詳しく知りたいかたは、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECISTガイドライン) 一改訂版 version 1.1— [http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J\\_20100810.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf)」をご参照ください。

#### ● 引用文献

- 1) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372 (26):2509-20.
- 2) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357 (6349):409-13.
- 3) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18 (9):1182-91.
- 4) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36 (8):773-9.

## 5. 肝がん

# Q1

## 肝がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 肝がんは肝臓を構成する肝細胞や肝内胆管細胞などから発生した原発性肝がんと他の臓器に発生したがんが肝臓に転移した転移性肝がんに分類されます。原発性肝がんでは、免疫療法は標準療法になっていません。しかし、他の固形がんと同様、標準的な治療を行うことができず抗がん剤治療の後に悪化した進行・再発の肝がんで、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) (→用語解説) を有する場合は、ペムプロリズマブ (商品名: キイトルーダ®) を用いた免疫療法が行われています。転移性肝がんについては、原発のがんに基づいて治療が選択されるため、それぞれの原発のがんの項目を参照してください。

### 解説

MSI-High を有する固形がん (→用語解説) (標準治療が困難な場合に限る) に対しては、がんの種類を問わずにペムプロリズマブが使用できます。原発性肝細胞がんでは約3%の患者さんでMSI-Highが認められています。

### →用語解説

#### 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)

マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質 (MMR) などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性 (MSI) といい、その不安定性が高度であることをMSI-Highと呼びます。

#### 固形がん

がんには白血病のように塊を作らない血液がんと塊を作って浸潤・転移を起こす固形がんがあります。固形がんは周囲を線維芽細胞などに囲まれて固くなり、免疫細胞が届きにくい場合があります。

# Q2

## 免疫療法の治療成績は？

**Answer** 現時点での論文報告によると、原発性肝細胞がんに対するペムブロリズマブの奏効率は17%です。がんの進行が抑えられた割合（完全奏効＋部分奏効＋安定）は62%です。

### 解説

原発性肝細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害薬では、ペムブロリズマブを用いた臨床試験の結果が論文として報告されています（表1）<sup>1)</sup>。

表1 ペムブロリズマブの治療成績

	ペムブロリズマブ (104人)
がんが小さくなった割合 (完全奏効＋部分奏効)	17% (18人)
がんが小さくも大きくもならなかった割合 (安定)	44% (46人)
がんの進行が抑えられた割合 (完全奏効＋部分奏効＋安定)	62% (64人)

完全奏効：すべての病変（がん）が、消失した状態。

部分奏効：病変（がん）の大きさの和が、30%以上減少した状態。

進行：病変（がん）の大きさの和が20%以上増加し、かつ、その大きさの和が5mm以上増加した状態。あるいは、新しい病変（がん）が出現した状態。

安定：部分奏効に相当する縮小がなく、進行に相当する増大がない状態。

治療効果の評価方法を詳しく知りたいかたは、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECISTガイドライン）—改訂版 version 1.1— [http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11j\\_20100810.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11j_20100810.pdf)」をご参照ください。

### ● 引用文献

- 1) Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19 (7):940-52.

## 6. 胆道がん・膵がん

# Q1

## 胆道がん・膵がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 胆道がんや膵がんで、免疫療法は標準治療になっていません。しかし、他の固形がん(→用語解説)と同様、標準的な治療を行うことができず抗がん剤治療の後に悪化した進行・再発の胆道がんや膵がんで、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)(→用語解説)を有する場合は、ペムブロリズマブ(商品名:キイトルーダ®)を用いた免疫療法が行われています。

### 解説

胆道がんや膵がんに対して、これまで有効性が証明された免疫療法はありませんでした。しかし、2018年12月に、がんの種類を問わずに、抗がん剤治療の後に悪化した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形がん(標準療法が困難な場合に限る)に対して、免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブが承認されました。第1章「4. がん免疫療法の種類」(23ページ)もご参照ください。

胆道がん・膵がんの標準治療は、手術・抗がん剤治療です。標準治療を行うことが難しく、抗がん剤治療後に悪化した進行・再発の胆道がんや膵がんにおいて、MSI検査を実施し陽性(MSI-High)と判定された場合は、ペムブロリズマブを用いた免疫療法を受けることができます。ただし、胆道がん、膵がんにおいてMSI検査で陽性と判定される頻度は数%といわれており<sup>1)</sup>、適応となる患者さんは限られます。ペムブロリズマブは、外来で3週間の間隔で点滴投与され、点滴時間は30分です。投与期間については、患者さんの状態などをもとに担当医が総合的に判断することになります。

## ⇒用語解説

### 固形がん

がんには白血病のように塊を作らない血液がんと塊を作って浸潤・転移を起こす固形がんがあります。固形がんは周囲を線維芽細胞などに囲まれて固くなり、免疫細胞が届きにくい場合があります。

### 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)

マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質 (MMR) などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性 (MSI) といい、その不安定性が高度であることを MSI-High と呼びます。

# Q2 免疫療法の治療成績は？

**Answer** これまで、少ない患者さんに対して行われたいくつかの臨床試験の結果が公表されているにすぎず、結論的なことはまだ言えません。

## 解説

胆道がん・膵がんに対する免疫療法で、その有用性を検証する臨床研究の治療成績は、まだ論文で公表されていません。胆道がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験と、膵がんに対するがんワクチンの臨床試験が行われており、結果の公表が待たれます。

膵がんに対する免疫チェックポイント阻害薬については、少ない患者さんに対して行われたいくつかの臨床試験の結果が公表されているにすぎず、結論的なことはまだ言えませんが、これまでの結果から高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する場合を除いて（Q1をご参照ください）、免疫チェックポイント阻害薬単独での治療では効果を発揮するには十分ではないと考えられています。そこで、さまざまな免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせ、あるいは、抗がん剤や分子標的治療薬、放射線療法などと併用して治療することで、免疫チェックポイント阻害療法の弱点を克服し、効果を増強する治療法がないか探索するための臨床試験が進められています。

## ● 引用文献

- 1) Eso Y, Shimizu T, Takeda H, et al. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. J Gastroenterol. 2020;55(1):15-26.

## 7. 肺がん

# Q1

## 肺がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 肺がんで免疫療法は、手術・放射線治療・抗がん剤治療・分子標的治療薬に加え、標準治療の1つとして認められています。他のがんと比べ、多くのケースで免疫療法が標準的に適応されます。

しかし、肺がんの治療方針を決定するためには、がんの進行度、がん細胞の種類や特定の遺伝子の異常、患者さんの年齢や体力など、多くの項目を検討する必要があります。なかには、現時点では免疫療法が初期治療としては認められていない場合や、別の治療法のほうが高い治療効果を望める場合があります。

### 解説

まず、肺がんは細胞の種類により「小細胞肺がん」と「非小細胞肺がん」の2種類に大きく分けられ、この2つは治療方針が大きく異なります。まず、肺がん患者さんの約8割を占める非小細胞肺がんのお話をします。

非小細胞肺がんの治療方針を決めるには、がんのステージ（がんがどの程度進行しているか）が重要です。

ステージⅠ～ⅢAの患者さんの標準治療は、手術です。さらにステージに応じて術後の再発を抑制する目的で、手術後に一定期間の抗がん剤治療を行うことが標準的です。

ステージⅢB、ⅢCの患者さんは、放射線治療と一定期間の抗がん剤治療を行ったのち、免疫療法を行うことが標準治療となっています。

ステージⅣの患者さんでは、2つの検査が重要となります。1つは、ドライバー遺伝子変異や転座という、がんの増殖の鍵となる数種類の遺伝子異常の有無を調べる検査です。ドライバー遺伝子異常の代表的なものとして、EGFR遺伝子変異やALK遺伝子転座というものがあります。もう1つは、

PD-L1というタンパク質を細胞の表面に持つがん細胞がどの程度存在するかを調べる検査です。PD-L1というタンパク質は、いわゆる免疫チェックポイントと呼ばれるものの1つです。この2つの検査結果により、ステージⅣの患者さんの治療は以下の3通りに大別されます。

### ① ドライバー遺伝子異常がある場合

これらの遺伝子異常により、がん細胞は異常なタンパク質を産生し、がん細胞の増殖につながりますが、この異常なタンパク質を標的とした分子標的治療薬という薬剤の開発が進んでおり、高い治療効果を示します。これまでの臨床試験の結果から、ドライバー遺伝子異常のある肺がん患者さんでは免疫療法の効果が限られており、まずは分子標的治療薬や抗がん剤治療を行うことが一般的です。しかし、研究対象となった患者さんが少数であり、特に抗がん剤治療と免疫療法を併用した場合の治療効果については、今後さらに研究が必要と考えられます。

### ② PD-L1 陽性がん細胞の割合が50%以上の場合

この場合には、最初から免疫療法を行うことが標準治療です。さらに抗がん剤治療を併用する治療法も標準治療として認められています。免疫療法を行ったのちに病状が進行する場合には、抗がん剤治療を行うことが一般的です。

### ③ ドライバー遺伝子異常なし、PD-L1 陽性がん細胞の割合が50%未満、もしくは不明の場合

上記①、②に該当しない患者さんは、抗がん剤治療に免疫療法を併用することが標準的です。ただし高齢な方や体力が低下していると判断される患者さんに対しては、免疫療法もしくは抗がん剤治療いずれかで治療することが標準的です。このいずれかを最初の治療として行ったにもかかわらず病状が進行してしまった場合、薬剤を変更します。この際に、最初の治療で免疫療法が行われていない患者さんでは、次の治療として免疫療法が選択肢の1つとなります。

次に小細胞肺がんのお話しに移ります。小細胞肺がんの治療は、病気が治癒を望める範囲にとどまっている（限局型）か、それ以上の範囲に広がっている（進展型）かによって異なります。限局型の早い段階では手術が行われることもありますが、多くの場合は抗がん剤治療と放射線治療が標準治療として行われます。進展型の標準治療は抗がん剤治療ですが、本書が刊行される頃には免疫療法との併用が可能になっていると思われます。最新の情報は下記ホームページで確認してください。

テセントリク® <https://tecentriq.jp/check/index.html>

イミフィンジ® <https://www.imfinzi.jp/>

## Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？

### Answer

免疫チェックポイント阻害療法です。

ステージⅢの非小細胞肺がんのなかでがんが進行しており手術ができない場合には、放射線治療と抗がん剤治療の併用療法の後、免疫チェックポイント阻害薬による維持療法を行うことが標準治療となっています。またステージⅣの非小細胞肺がんに対しては、免疫チェックポイント阻害薬単独、もしくは抗がん剤治療との併用療法が標準治療の1つになっています。

#### 解説

2018年12月の時点で、肺がんに対して標準治療となっている免疫療法は、免疫チェックポイント阻害薬です。ひとくくりに免疫チェックポイント阻害薬といっても複数の薬剤がありますが、肺がんに対して標準治療として用いることができる免疫チェックポイント阻害薬は、抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体という薬剤です。抗PD-1抗体としてニボルマブ（商品名：オプジーボ<sup>®</sup>）、ペムブロリズマブ（商品名：キイトルーダ<sup>®</sup>）、抗PD-L1抗体としてアテゾリズマブ（商品名：テセントリク<sup>®</sup>）、デュルバルマブ（商品名：イミフィンジ<sup>®</sup>）の4つの薬剤があります。それぞれの薬剤で、使用できる患者さんの病態が異なります。

まず、ステージⅢの非小細胞肺がんのなかで、がんが進行しており手術ができない場合に、放射線治療と抗がん剤治療の併用療法の後、維持療法としてデュルバルマブが投与されます。最長で1年間の投与を続けます。

ステージⅣの非小細胞肺がんではニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブの3剤が使用できます。また、非小細胞肺がんはその病理組織のタイプで扁平上皮がんと非扁平上皮がんに分けられ、それによって認められている標準治療が異なるため複雑です。

## ① ドライバー遺伝子異常がある場合

この場合はQ1で述べたように、分子標的治療薬が効かなくなったときに免疫チェックポイント阻害薬による治療が考慮されます。治療内容は以下の②③に準じます。

## ② PD-L1 陽性がん細胞の割合が50%以上の場合

この場合の免疫療法は、ペムブロリズマブ単独の治療か、抗がん剤治療とペムブロリズマブの併用療法、もしくは抗がん剤とアテゾリズマブの併用療法（非扁平上皮がんの場合）のいずれかが選択されます。

PD-L1  $\geq$  50%のとき

扁平上皮がん	非扁平上皮がん
ペムブロリズマブ 抗がん剤治療+ペムブロリズマブ	ペムブロリズマブ 抗がん剤治療+ペムブロリズマブ 抗がん剤治療+アテゾリズマブ

### ③ ドライバー遺伝子異常なし、PD-L1 陽性がん細胞の割合が50%未満、もしくは不明の場合

この場合には、抗がん剤治療とペムブロリズマブの併用療法、抗がん剤とアテゾリズマブの併用療法（非扁平上皮がんの場合）、ペムブロリズマブ単独の治療（PD-L1 陽性がん細胞の割合が1%以上の場合）、もしくは抗がん剤療法単独、のいずれかが選択されます。抗がん剤単独で治療が開始された場合には、その後がんの進行が確認されれば免疫チェックポイント阻害薬による治療が当てはまります。この場合は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（PD-L1 陽性がん細胞の割合が1%以上の場合）、アテゾリズマブのいずれかをを用いた単独療法となります。

また、現時点で標準治療としては認められていませんが、今後期待される治療内容として、非小細胞肺がんに対するニボルマブとイピリムマブ（商品名：ヤーボイ<sup>®</sup>）の併用療法があります。イピリムマブは、同じく免疫チェックポイント阻害薬ですが、抗CTLA-4抗体という種類の薬剤です。今後の情報に注意する必要があります。

#### PD-L1 < 50%のとき 一次治療

扁平上皮がん	非扁平上皮がん
ペムブロリズマブ (PD-L1 $\geq$ 1%) 抗がん剤治療±ペムブロリズマブ	ペムブロリズマブ (PD-L1 $\geq$ 1%) 抗がん剤治療±ペムブロリズマブ 抗がん剤治療±アテゾリズマブ

#### 二次治療（一次治療で免疫チェックポイント阻害薬を使用していない場合）

扁平上皮がん	非扁平上皮がん
ニボルマブ ペムブロリズマブ (PD-L1 $\geq$ 1%) アテゾリズマブ	ニボルマブ ペムブロリズマブ (PD-L1 $\geq$ 1%) アテゾリズマブ

# Q3

## 免疫療法の治療成績は？

### Answer

これまでの標準治療と比較して、免疫チェックポイント阻害薬によって肺がんの進行が長期的に抑えられた割合は、現時点での論文報告によると20%前後です。一方で、間質性肺疾患をはじめ、副作用には十分な注意が必要です。

#### 解説

Q2で述べたそれぞれの治療内容について、それまでの標準治療と治療効果を比較した研究（臨床試験）が行われ、過去の治療法より効果的であったため、現在の標準治療として認められています。これら臨床試験の結果から、過去の治療法と比べて亡くなるリスクがどの位低下するか、生存期間や生存率がどの程度かというデータは明らかになっていますが、専門的で理解しにくく誤解を招きやすいため詳細は省きたいと思えます。現在はインターネットを用いれば一般のかたでもこれらの数値を調べることができますが、それぞれの臨床試験によって比較している過去の治療法も治療対象となった患者さんの背景も異なるため、別の臨床試験の間でこれらの数値を比べてはいけないことに注意が必要です。ここでは肺がんに対する免疫療法の長期的な治療効果について、概略を述べるにとどめたいと思えます。

一般に、免疫療法は抗がん剤治療と比較して、効果が得られる患者さんではその治療効果が長期間継続することが特徴的です。がんにおいては、長期の治療成績の指標として5年生存率がよく用いられます。では、免疫療法が標準治療となった後の肺がんの5年生存率がどの程度改善したかかというと、ニボルマブが本邦で標準治療となったのが2015年12月ですから、本邦のデータはまだありません。海外で行われた切除不能な進行・再発非小細胞肺がんを対象としたニボルマブの臨床試験によれば、5年生存率は16%と発表されています<sup>1)</sup>。単純な比較はできませんが、国立がん研究センターの最新の全国統計によれば、2009～2010年にステージⅣの肺がんと診断された患者さんの5年生存率は4.5%でした<sup>2)</sup>。

その後、非小細胞肺がんの一次治療でも免疫療法が適応となりましたので、全体の治療成績はさらに改善していると考えられます。こちらも海外のデータですが、非小細胞肺がん患者さんに対してペムブロリズマブを投与した臨床試験では、未治療の患者さんでPD-L1  $\geq$  50%の群に限ると、5年生存率は29.6%であったと報告されています<sup>3)</sup>。

抗がん剤治療との併用療法についても、それぞれの治療法において抗がん剤単独の場合と比べて約20%の長期的な生存率改善が見込めそうです。ただ、臨床試験における観察期間がまだ短く、今後アップデートされる長期的な治療成績が待たれます。

ステージⅢの非小細胞肺がん患者さんに対して、放射線治療と抗がん剤治療の後にデュルバルマブの投与を行う臨床研究では、18カ月のあいだ病状進行を抑えることができた患者さんの割合が発表されています。放射線治療と抗がん剤治療だけのグループでは27.0%であったのに対し、デュルバルマブによる治療を受けたグループでは44.2%でした<sup>4)</sup>。

進展型小細胞肺がんに対する抗がん剤治療とアテゾリズマブとの併用療法の臨床試験では、観察期間がまだ短く1年生存率までしか発表されておりませんが、抗がん剤治療のグループでは38.2%、アテゾリズマブを併用したグループでは51.7%でした<sup>5)</sup>。

このように、抗がん剤治療によるこれまでの治療に比べ、約20%の肺がん患者さんが免疫チェックポイント阻害薬による長期的な効果を得られるといえます。

治療成績、特に治療効果について述べてきましたが、副作用には十分な注意が必要です。さまざまな副作用のなかでも、肺がんに対して免疫療法を行う場合は特に間質性肺疾患に注意しなければなりません。

また、頻度が多いものとして内分泌学的な副作用があります。各種内分泌ホルモンの異常が引き起こされて発生するものですが、早期診断が難しいため注意が必要です。普段と様子が違う場合には、なるべく早く担当医に相談することが大切です。第1章「**5. がん免疫療法の副作用**」(28ページ)もご参照ください。

最後に、実際に治療方針を決定する際には、患者さんの病状や体力、年齢、さらには生活背景などを多角的に考慮する必要があります。このため、これまで述べたような状況においても、必ずしも免疫療法が適応とならない場合もありますのでご注意ください。

#### ● 引用文献

- 1) Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1675-84.
- 2) [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/brochure/hosp\\_c\\_reg\\_surv.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/hosp_c_reg_surv.html)
- 3) Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(28):2518-27.
- 4) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
- 5) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9.

## 8. 乳がん

# Q1

## 乳がんでは免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** すべての乳がんにおいて免疫療法は標準治療として認められておりませんが、標準治療である抗がん剤治療の後に悪化した進行・再発乳がんにおいて、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）（→用語解説）を有する場合にペムブロリズマブ（商品名：キイトルーダ®）を用いた免疫療法が行われています。

### 解説

2018年12月より、ペムブロリズマブが、標準治療である抗がん剤治療の後に悪化した進行・再発乳がんにおいて、MSI-Highを有する場合に使用可能です。第1章「4. がん免疫療法の種類」（23ページ）もご参照ください。

しかし、MSI-Highを有する乳がんは非常にまれです。現在、トリプルネガティブ乳がん（→用語解説）という一部の乳がんに対して臨床試験が進行中でありますので、その結果が待たれます。

本書発刊時には、アテゾリズマブが乳がんへ適応拡大されている可能性がありますので、最新の情報は下記のホームページより確認してください。

テセントリク® <https://tecentriq.jp/check/index.html>

		エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体	
		陽 性	陰 性
HER2	陽 性	ホルモン療法 抗HER2療法 化学療法 (抗がん剤治療)	抗HER2療法 化学療法 (抗がん剤治療)
	陰 性	ホルモン療法 化学療法 (抗がん剤治療) 分子標的療法	化学療法 (抗がん剤治療) 分子標的療法 <b>免疫療法</b>

**トリプルネガティブ乳がん**  
 ホルモン療法、抗HER2療法が  
 効かないタイプの乳がん

図1 乳がんのタイプとそれぞれの主な薬物治療

### ➡用語解説

#### 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)

マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質 (MMR) などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性 (MSI) といい、その不安定性が高度であることをMSI-Highと呼びます。

#### トリプルネガティブ乳がん

エストロゲンやプロゲステロンなどの女性ホルモンの刺激により増殖する性質を持たず、さらにHER2タンパクを過剰に持っていないという特徴があります。ホルモン療法や抗HER2療法は効果がありません。

# Q2 免疫療法の治療成績は？

**Answer** アテゾリズマブにおいて、転移・再発のPD-L1陽性のトリプルネガティブ乳がんの初回治療で、無増悪生存期間（→用語解説）が2.5カ月間延長されることが証明されました<sup>1)</sup>。

## 解説

乳がんに関する免疫チェックポイント阻害薬では、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブを用いた臨床試験の結果が論文として報告されています。ペムブロリズマブは、MSI-Highを有する固形がん（→用語解説）に対して使用されていますが、乳がんでMSI-Highは非常にまれなので、論文報告は他項を参照ください。

転移・再発トリプルネガティブ乳がんの初回の化学療法において、ナブパクリタキセル（抗がん剤）とアテゾリズマブの併用療法は、ナブパクリタキセル単独よりも無増悪生存期間を有意に改善しました。さらに、PD-L1が陽性の乳がん症例では、無増悪生存期間がより顕著に改善していました。結果の詳細は、表1に示します。

表1 アテゾリズマブの治療成績（IMpassion130試験）<sup>1)</sup>

	無増悪生存期間 (すべての患者)	無増悪生存期間 (PD-L1陽性の患者)
ナブパクリタキセル+アテゾリズマブ	7.2カ月	7.5カ月
ナブパクリタキセル	5.5カ月	5.0カ月

## ● 引用文献

- 1) Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-21.

## ➔用語解説

### 無増悪生存期間

治療中や治療後のがんが進行しないで安定した状態である期間をいいます。進行がん患者さんに対する治療を評価する際に使われます。

### 固形がん

がんには白血病のように塊を作らない血液がんと塊を作って浸潤・転移を起こす固形がんがあります。固形がんは周囲を線維芽細胞などに囲まれて固くなり、免疫細胞が届きにくい場合があります。

## 9. 泌尿器科がん

# Q1

泌尿器科がんにはどのようながんがありますか？  
そのなかで免疫療法がよく用いられるのはどのようながんでしょうか？

**Answer** 腎細胞がん、尿路上皮がん（腎盂尿管がん、膀胱がん、尿道がん）、陰茎がん、精巣がん、前立腺がんなど尿路および男性生殖器に関連する臓器のがんが泌尿器科がんです。免疫療法がよく用いられるのは腎細胞がんと尿路上皮がんです。

### 解説

泌尿器科とは、血液中の不要な成分を尿として濾し取り、体外へ排泄する一連の臓器を扱います。さらに男性の生殖器である、精巣、精巣上体、精管、前立腺といった臓器も扱います。これらの臓器から発生するがんとしては、腎細胞がん、腎盂尿管がん、膀胱がん、尿道がん、陰茎がん、精巣がん、前立腺がんが挙げられます。腎盂尿管がん、膀胱がん、尿道がんは、ともに尿路上皮細胞と言われる共通の細胞から発生するため、一括して尿路上皮がんと呼んでいます。

これらのがんのなかで免疫療法がよく用いられるのは、腎細胞がんと尿路上皮がん（腎盂尿管がん、膀胱がん、尿道がん）(図1)です。他臓器に転移している腎細胞がんに対しては、サイトカイン療法、免疫チェックポイント阻害薬が用いられます。また、他臓器に転移している尿路上皮がんに対しては免疫チェックポイント阻害薬が、尿路上皮がんの1つである膀胱がんに対してはBCG膀胱内注入療法が用いられます。

腎細胞がんや尿路上皮がんには、治療法がたくさんあります。ここでは主に免疫療法について述べますが、治療法全体について詳しく知りたい場合には、「腎癌診療ガイドライン2017年版」<sup>1)</sup>、「腎盂・尿管癌診療ガイドライン

2014年版」<sup>2)</sup>、「膀胱癌診療ガイドライン2015年版」<sup>3)</sup>が日本泌尿器科学会から発刊されていますので、参照していただければ幸いです。

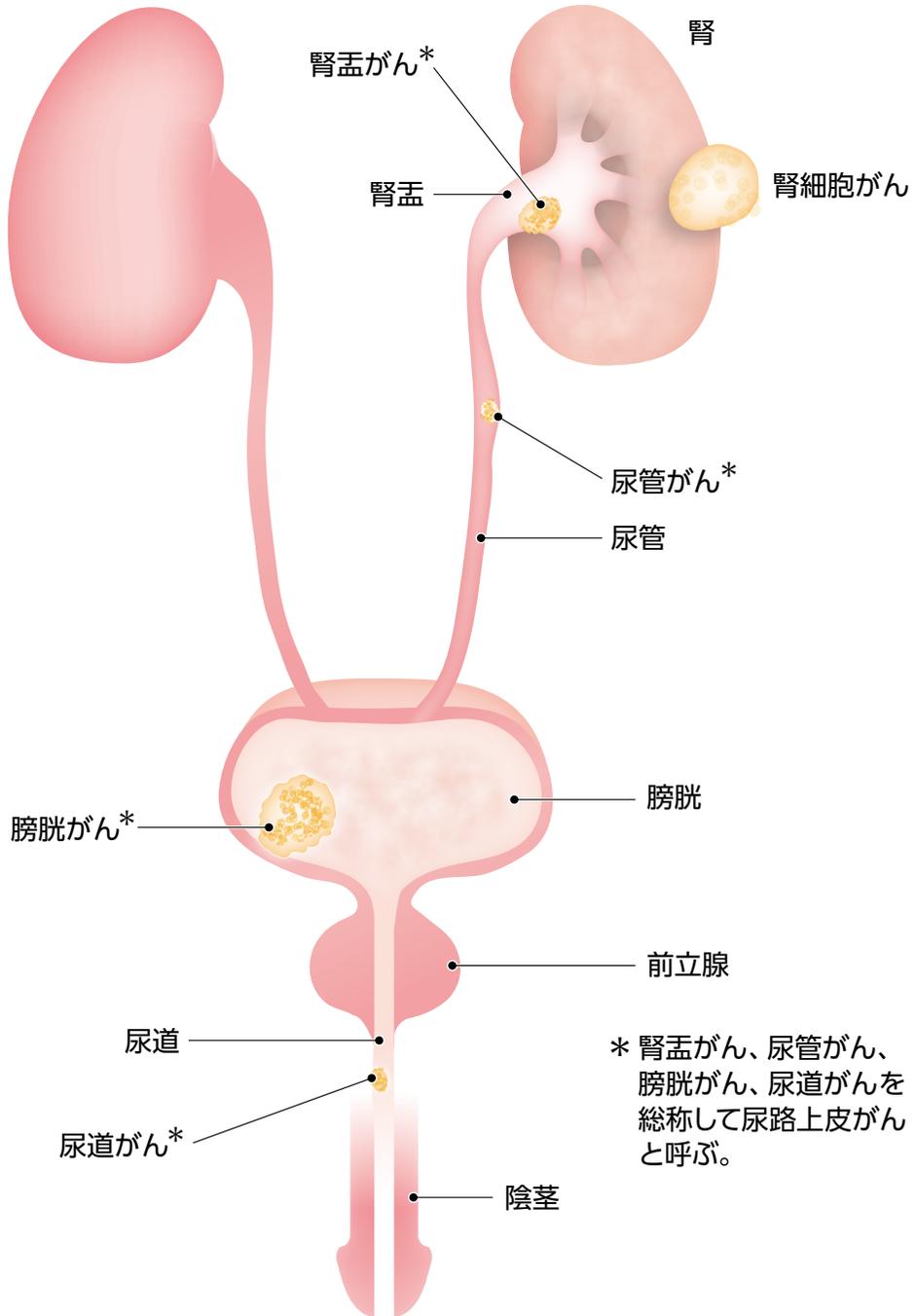


図1 腎細胞がんと尿路上皮がん

# Q2 腎細胞がんに対する免疫療法について教えてください。

**Answer** 他臓器に転移している腎細胞がんに対しては、インターフェロンやインターロイキン2 (IL-2) といったサイトカイン療法や、免疫チェックポイント阻害薬が用いられます。

## 解説

腎細胞がんに対する治療を表1にまとめました。

腎細胞がんでは放射線治療や抗がん剤治療がほとんど効かないため、転移のない腎がんに対しては手術療法が広く行われています。

一方、他臓器に転移している腎細胞がんは、抗がん剤治療がほとんど効かないため、1980年代前半までは有効な治療法はありませんでした。

表1 腎細胞がんに対する治療

● 転移のない小径腎細胞がん (≦ 4cm)
腎部分切除術
● 転移のない大きな腎細胞がん (> 4cm)
根治的腎摘除術
● 転移のある腎細胞がん
<b>一次治療</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>主に肺転移が主体の場合：サイトカイン療法 (インターフェロン、IL-2)</li> <li>分子標的治療薬 (スニチニブ、パゾパニブなど)</li> <li>中リスク、高リスク群：免疫チェックポイント阻害薬の併用療法 (イピリムマブ+ニボルマブ)</li> </ul>
<b>二次治療</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>分子標的治療薬 (アキシチニブ、ソラフェニブなど)</li> <li>免疫チェックポイント阻害薬 (ニボルマブ)</li> </ul>

1980年代後半からは、免疫療法の一つであるサイトカイン療法が施行されるようになりましたが、治療成績は優れたものとは言えませんでした。

その次に登場したのが、分子標的治療薬と言われる薬です。その後どんな薬の種類が増えていき、現在腎がんにも有効とされている分子標的治療薬は6種類あります。最も新しい薬が、免疫チェックポイント阻害薬と言われるもので、免疫療法の一つです。

免疫療法であるサイトカイン療法および免疫チェックポイント阻害薬につき解説します。

## 1. 腎がんに対するサイトカイン療法

転移のある腎がんに対して、免疫療法の一つであるインターフェロンやインターロイキン2 (IL-2) が有用であることが示され、本邦では1980年代後半から保険で使用できるようになりました。インターフェロンやIL-2はともにサイトカインと呼ばれ、がんをやっつける免疫細胞(細胞傷害性T細胞やNK細胞)を活性化することができます。腎がんでは肺や骨に転移しやすいのですが、特に肺にのみ転移がある場合にはサイトカイン療法は有効と言われています。しかしながら有効といってもそれぞれ単剤投与での奏効率(➡用語解説)(完全奏効+部分奏効)は約10%、インターフェロンとIL-2を併用した場合でも20~30%と決して高いものではありませんでした。

### ➡用語解説

- 奏効率** 完全奏効+部分奏効で、それぞれの意味は以下の通りです。  
完全奏効：すべての病変(がん)が、消失した状態。  
部分奏効：病変(がん)の大きさの和が、30%以上減少した状態。  
治療効果の評価方法を詳しく知りたいかたは、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECISTガイドライン)—改訂版 version 1.1—[http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J\\_20100810.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf)」をご参照ください。
- 全生存期間** 臨床試験において、治療が開始された日、または治療法が決まった日から患者さんが生存した期間。

## 2. 腎がんに対する免疫チェックポイント阻害薬

一番新しく登場し注目を集めているのが免疫チェックポイント阻害薬です。現在、免疫チェックポイント阻害薬として腎がんに適応があるのはニボルマブ（商品名：オプジーボ<sup>®</sup>）で、分子標的治療薬が効かなくなった後の二次治療として2016年8月から保険適用となっています。この根拠となった臨床試験がCheckmate025試験です<sup>4)</sup>。この臨床試験では、血管新生阻害薬が効かなくなった進行性腎細胞がんを2群に分け、エベロリムス（商品名：サーティカン<sup>®</sup>）とニボルマブの治療成績を比較しました。その結果、全生存期間（→用語解説）においてニボルマブ群のほうが有意に長かったことが明らかにされました。

さらに同じ免疫チェックポイント阻害薬ですが、ニボルマブとは異なった作用機序を持つイピリムマブ（商品名：ヤーボイ<sup>®</sup>）という薬をニボルマブと併用する治療法も用いられるようになりました。この根拠となった臨床試験がCheckmate214試験です<sup>5)</sup>。この臨床試験では、未治療の進行または転移性腎がんをイピリムマブとニボルマブの併用療法とスニチニブ（スーテント<sup>®</sup>）単独療法の2群に振り分けて治療成績を比較しました。その結果、進行または転移性腎がんのなかでも予後が比較的悪いと分類される患者さんでは、イピリムマブとニボルマブの併用療法のほうが、スニチニブ単独療法に比べ有意に全生存期間で延長されていたことが示されました。

従来サイトカイン療法や分子標的治療薬では完治することはほとんどありませんでしたが、免疫チェックポイント阻害薬を用いると10%程度の患者さんに限られますが完治することが指摘されています。ただし、薬価が極めて高価であることや、今までとは全く異なった副作用に対処しなければならぬことから、使用に際しては担当医と十分相談していただく必要があります。副作用については、第1章「5. がん免疫療法の副作用」（28ページ）もご参照ください。

今後の方向性としては分子標的治療薬と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法に関する臨床試験の結果も発表されつつありますので、まだまだ発展する余地はあると思われます。

# Q3

## 尿路上皮がんに対する免疫療法について教えてください。

**Answer** 他臓器に転移している尿路上皮がんで標準的な抗がん剤治療が効かなくなった場合には、免疫チェックポイント阻害薬が用いられます。また、がんが筋層まで浸潤していない膀胱がんでは、再発予防や上皮内がんに対する治療を目的としてBCGの膀胱内注入療法が施行されています。

### 解説

尿路上皮がんに対する治療を表2にまとめました。

前述したように尿路上皮がんとは腎盂尿管がん、膀胱がん、尿道がんを包括したもので、それぞれのがんで治療方針が異なります。尿道がんは頻度が非常に低い疾患であるため、ここでは割愛させていただきます。

まず、腎盂尿管がんでは転移のないものでは腎尿管全摘除術が施行されます。転移がある場合には、抗がん剤による治療が主体になりますが、治療方針としては転移性膀胱がんと同じです。

表2 尿路上皮がんに対する治療

<b>●腎盂尿管がん</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>・転移がない場合には、腎尿管全摘除術</li><li>・転移がある場合には、膀胱がんの治療に準じる。</li></ul>
<b>●膀胱がん</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>・筋層非浸潤性膀胱がん 経尿道的膀胱腫瘍切除術により完治可能だが、再発予防あるいは上皮内がんに対する治療としてBCG膀胱内注入療法を行う。</li><li>・筋層浸潤性膀胱がん<ul style="list-style-type: none"><li>○転移がない場合には膀胱全摘除術</li><li>○転移がある場合にはシスプラチンを主体とした抗がん化学療法（MVAC療法、GC療法）が施行される。</li><li>○MVAC療法やGC療法が無効になった症例には二次治療として免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブ）が適応となる。</li></ul></li></ul>

膀胱がんでは、がんが筋層まで到達していない場合には経尿道的膀胱腫瘍切除術が治療の主体となり、根治的な切除が可能です。術後、必要に応じてBCGの膀胱内注入療法が行われます。BCG膀胱内注入療法は免疫療法の一つで、後に詳しく解説します。

一方、がんが筋層まで浸潤している場合には、転移する確率が高くなります。がんが筋層まで浸潤しているけれども転移のない場合には、膀胱をすべて摘除する手術が一般に行われます。転移している場合には、手術することはできず抗がん剤による治療が主体になります。抗がん剤治療が効かなくなった場合の二次治療として、ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)という薬が使用されています。

このように、膀胱がんではBCG膀胱内注入療法と免疫チェックポイント阻害薬の一種であるペムブロリズマブが免疫療法に相当します。

## 1. 転移性尿路上皮がんに対する二次治療としての免疫チェックポイント阻害薬

ペムブロリズマブは、腎細胞がんのところで解説したニボルマブと同様の作用機序を持つ免疫チェックポイント阻害薬です。標準的抗がん剤治療が効かなかった場合の二次治療として、2017年2月に本邦で保険適用となりました。その根拠となった臨床試験がKeyNote-045試験です<sup>6)</sup>。この臨床試験では、転移性尿路上皮がんに対してMVAC療法やGC療法を行い、効かなかった542人をペムブロリズマブ群と、シスプラチン以外の化学療法群にランダムに振り分けて治療成績を比較しました。その結果、全生存率(→用語解説)においてペムブロリズマブのほうが効果が高いという結果が出ました。

## 2. がんが筋層まで到達していない膀胱がんに対するBCG膀胱内注入療法

膀胱がんは非常に再発しやすいがんであり、経尿道的に完全切除できた場合でも高率に再発することが知られています。こうした再発を予防する目的で、膀胱内にBCGを注入する治療が広く行われています。さらに、上皮内がんと言われる特殊な膀胱がんを併発している場合には、がんが筋層まで到達している膀胱がんに進行しやすいと言われており、治療目的で

のBCG膀胱内注入療法が推奨されています。BCGとは弱毒化されたウシ型結核菌で、結核菌に対するワクチンとして使用されているものです。本来は皮下接種により結核に対する免疫を獲得することができますが、膀胱がんに対してBCGを膀胱内に注入することにより膀胱がんの治療に効果があることが1986年に示されました。BCGは、がんに対する免疫力を上げることによりがんの進行を妨げると考えられています。

#### ● 引用文献

- 1) 日本泌尿器科学会編. 腎癌診療ガイドライン 2017年版. メディカルレビュー社, 2017.
- 2) 日本泌尿器科学会編. 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014年版. メディカルレビュー社, 2014.
- 3) 日本泌尿器科学会編. 日本放射線腫瘍学会協力. 膀胱癌診療ガイドライン 2015年版. 医学図書出版株式会社, 2015.
- 4) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-13.
- 5) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-90.
- 6) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.

#### ➡ 用語解説

**全生存率** 治療を受けた患者さんのうち、治療から一定期間が経過した後に、生存している人の割合。5年後に生存している人の割合がよく用いられ、5年生存率と呼ばれる。

## 10. 頭頸部がん

## Q1

## 頭頸部がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 標準的な抗がん剤であるプラチナ製剤による治療経験のある頭頸部がんに、ニボルマブ（商品名：オプジーボ<sup>®</sup>）を用いた免疫療法が標準治療として行われます<sup>1)</sup>。

## 解説

現在、頭頸部がんに対する免疫療法で標準治療となっているものは、ニボルマブを用いた治療のみです。ただし使用できるのは、標準的な抗がん剤であるプラチナ製剤による治療経験のある頭頸部がんに限られているため、それについて解説します。

まず、ニボルマブを一次治療として用いるのは次のような場合です。局所進行頭頸部がんに対して完治を目的としてプラチナ製剤を用いた抗がん剤治療と放射線治療の併用療法を行った際、治療後6カ月未満に手術で取りきれない再発や遠隔転移（遠くの臓器へ転移すること）を起こした場合は、このようながんは、プラチナ抵抗性腫瘍<sup>3)</sup>と呼ばれ、再度プラチナ製剤を含んだEXTREMEレジメン（後で説明します）による治療を行っても効果がある割合が10%未満と考えられています。したがって、このような場合ではニボルマブによる治療が一次治療として行われます。

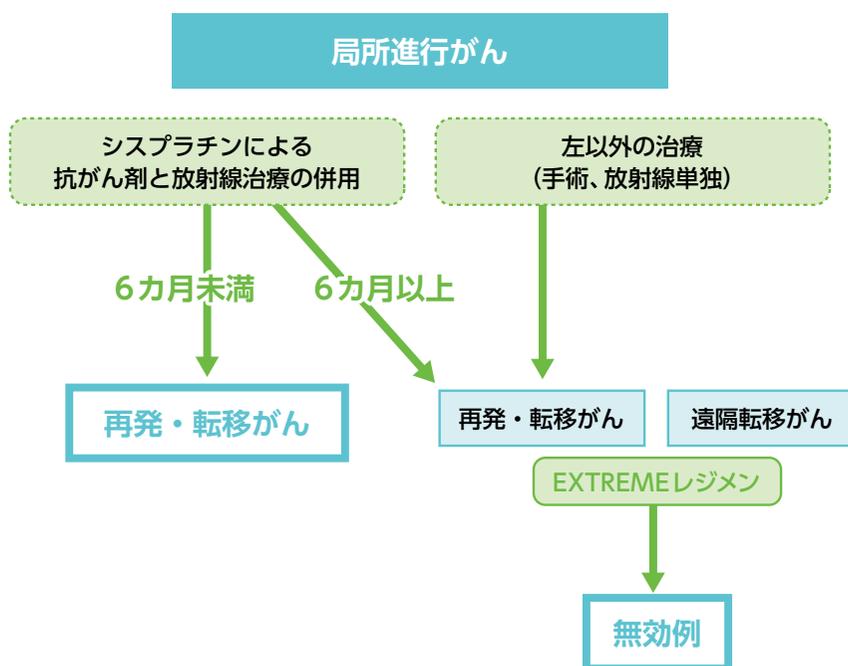
次に、再発・転移がんに対する二次治療として用いられる場合です。再発・転移がんとは、手術や放射線治療を行うことができない再発、あるいは遠隔転移（遠くの臓器へ転移すること）のあるがんのことです。それらに対する一次治療としては、シスプラチンなどのプラチナ製剤を含む複数の抗がん剤を用いた治療が行われます。現在、再発・転移のある頭頸部がんの一次治療は、シスプラチン（あるいはカルボプラチン）+5FU+セツキシマブの3剤を用いた治療が標準治療とされています<sup>1)</sup>。この3種類の組み合わせは、臨床試験<sup>2)</sup>（ErbituX in 1st-line Treatment of REcurrent or MEtastatic head and neck cancer）にちなんでEXTREMEレジメ

ンと呼ばれます。そしてこのEXTREMEレジメンが効かなくなったがんに対して、ニボルマブを二次治療として用いることができます。

これらをまとめると、頭頸部がんにおける標準的なニボルマブ治療適応の考え方は、**図1**のようになります。

現時点では頭頸部がんには使用できませんが、本書発刊時にはペムプロリズマブ(キイトルーダ<sup>®</sup>)を用いた免疫療法が標準治療として臨床応用が始まり、その詳細も明らかになっている可能性があります。随時、下記ホームページで最新の情報を確認してください。

キイトルーダ<sup>®</sup> <https://www.msconnect.jp/products/keytruda/>



**図1** 頭頸部がんにおける標準的なニボルマブ治療適応の考え方

## Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？

**Answer** 免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブを用いた免疫療法です。

### 解説

ニボルマブの標準的な投与方法は、2週間隔で1回240mgを30分以上かけて外来で点滴投与されます。ちなみに1回あたりの投与量は、体格によらず、どの患者さんに対しても240mgです。

さらに、今後ペムブロリズマブが用いられるようになった場合には、免疫チェックポイント阻害薬とプラチナ製剤を含む抗がん剤の併用療法という新しい使用法が考えられています。

# Q3

## 免疫療法の治療成績は？

**Answer** 最短2年の治療成績を見た報告<sup>4)</sup>によると、ニボルマブ投与により全生存率(→用語解説)が延長することが示されました。

### 解説

Checkmate 141 試験と呼ばれる日本人を含む国際的な臨床試験で、プラチナ製剤が効かない進行再発・転移頭頸部がん361例において、ニボルマブの治療成績が検討されました<sup>4)</sup>。その結果、ニボルマブを投与された患者さんたちは研究者選択治療群(ニボルマブを投与された患者さんたちとの治療成績の比較のために、プラチナ製剤以外の治療薬を用いて治療された患者さんたち)との比較において、生存期間が延長していることが分かりました[生存期間中央値(→用語解説):ニボルマブ治療群7.7カ月 vs 研究者選択治療群5.1カ月]。この臨床試験における生存期間以外の検討項目を表1に示しました。

表1 Checkmate141 試験の治療成績<sup>4)</sup>

		ニボルマブ治療群 (240人)	研究者選択治療群 (121人)
最良総合効果	完全奏効	2.9% (7人)	0.8% (1人)
	部分奏効	10.4% (25人)	5.0% (6人)
奏効期間(中央値)		9.7カ月	4.0カ月

完全奏効:すべての病変(がん)が消失した状態。

部分奏効:病変(がん)の大きさの和が、30%以上減少した状態。

免疫チェックポイント阻害薬による副作用については、通常の抗がん剤にはない特殊な症状が生じることが知られています。第1章「**5. がん免疫療法**の副作用」(28ページ)もご参照ください。免疫療法は、従来の抗がん剤治療に比べて副作用が少ないと報告されています。これらの臨床試験でも、副作用の頻度は他の抗がん剤に比べて高くなく、適切な治療を受けることにより安全性も確認されています。

#### ● 引用文献

- 1) 頭頸部がん薬物療法ガイドランス第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 金原出版, 2018.
- 2) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27.
- 3) Oronsky B, Ray CM, Spira AI, et al. A brief review of the management of platinum-resistant-platinum-refractory ovarian cancer. *Med Oncol.* 2017;34(6):103.
- 4) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol.* 2018;81:45-51.
- 5) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-67.

#### ➡用語解説

- 全生存率** 治療を受けた患者さんのうち、治療から一定期間が経過した後に、生存している人の割合。5年後に生存している人の割合がよく用いられ、5年生存率と呼ばれる。
- 生存期間中央値** 臨床試験において、参加した患者さんの半分の人数が亡くなるまでの期間。

## 11. 婦人科がん

# Q1

## 婦人科がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 婦人科がんの90%以上は、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がんが占めていますが、標準治療として保険適用となっている免疫療法はありません。しかしながら、進行・再発の婦人科がんで、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を持つ婦人科がん患者さんは、ペムブロリズマブ（商品名：キイトルーダ®）を用いた免疫療法を受けることができ、特に子宮体がんはすべてのがんのなかで最もMSI-Highの頻度が高いがんです。

### 解説

2018年12月、ペムブロリズマブが、がんの種類を問わず、抗がん剤治療後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）（→用語解説）を有する固形がん（→用語解説）（標準的な治療が困難な場合に限る）に対して保険適用となりましたが、なかでも子宮体がんが17%とすべての固形がんのなかでも最も多く、ほかに子宮頸がんや卵巣がんが3～5%とされています<sup>1)</sup>。第1章「4. がん免疫療法の種類」（23ページ）もご参照ください。

通常、進行したり再発した婦人科がんに対しては、抗がん剤治療と手術療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療が標準治療として行われますが、これらの治療後に悪化し、MSI検査で陽性と判断された場合に、ペムブロリズマブを用いた免疫療法を受けることができます。ペムブロリズマブの用法用量は、別項を参照してください。

**⇒用語解説****高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)**

マイクロサテライトと呼ばれる遺伝子配列が存在します。この部位の遺伝子は、複製される際にエラーが生じやすく、それらのエラーはミスマッチ修復タンパク質 (MMR) などにより修復されます。しかし、MMRに異常があるとエラーが修復されず、生じた遺伝子の異常がそのまま残ってしまいます。この状態をマイクロサテライト不安定性 (MSI) といい、その不安定性が高度であることを MSI-High と呼びます。

**固形がん**

がんには白血病のように塊を作らない血液がんと塊を作って浸潤・転移を起こす固形がんがあります。固形がんは周囲を線維芽細胞などに囲まれて固くなり、免疫細胞が届きにくい場合があります。

# Q2

## 免疫療法の治療成績は？

**Answer** 現時点における論文や学会報告では、免疫チェックポイント阻害薬（特に抗PD-1抗体）の奏効率は子宮体がんで12～20%、そのうちMSI-High症例では26～56%とされています。ほかに子宮頸がんで9～26%、卵巣がんで8～15%前後です。

一方、これまでの臨床試験の結果、膣、外陰がんでこれらの薬剤はほとんど治療効果がありません。

### 解説

現在、婦人科がんに対して保険適用となっているものは、MSI-High症例に対するペムブロリズマブだけです。この根拠となった臨床試験Keynote-158のデータでは、一次治療として標準的な抗がん剤治療歴のある切除不能な局所進行または転移性のMMR欠損またはMSI-Highの子宮体がん49人のうち、完全奏効（⇒用語解説）8人と部分奏効（⇒用語解説）20人を含む28人（57%）の患者さんに治療効果があり、卵巣がん15人のうち完全奏効3人と部分奏効2人を含む5人（33.3%）の患者さんで効果がありました<sup>2)</sup>。

### ● 引用文献

- 1) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
- 2) Marabelle et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. Published online: November 4, 2019 <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.02105>

### ⇒用語解説

**完全奏効** すべての病変（がん）が、消失した状態。

**部分奏効** 病変（がん）の大きさの和が、30%以上減少した状態。

## 12. 皮膚がん

# Q1

## 皮膚がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** すべての皮膚がんで標準治療ではありませんが、メラノーマ（悪性黒色腫）、メルケル細胞がんにて、免疫療法が標準治療として行われています。

### 解説

メラノーマでは、世界に先駆けて2014年7月に切除不能の患者さんを対象にニボルマブ（商品名：ニボルマブ）が本邦で保険適用となりました。さらに2016年9月にはペムブロリズマブ（商品名：キイトルーダ®）、2015年8月にはイピリムマブ（商品名：ヤーボイ®）が国内で保険適用となりました。最近では、2018年5月にニボルマブとイピリムマブを同時期に投与する併用療法も保険適用となり、複数の免疫療法が選択できるようになっています。

進行期のメルケル細胞がんでは、2017年9月にアベルマブ（バベンチオ®）が保険適用となり、使用できるようになっています。

# Q2

## その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？

**Answer** 免疫チェックポイント阻害療法です。これらの薬剤は根治切除不能な進行期の患者さんや、完全切除後の患者さんの再発予防に対して用いられます。

### 解説

免疫チェックポイント阻害療法に用いられる薬剤は、メラノーマでは、抗PD-1抗体（ニボルマブ、ペムブロリズマブ）、抗CTLA-4抗体（イピリムマブ）、と抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法（ニボルマブ、イピリムマブ）があります。メルケル細胞がんでは、抗PD-L1抗体（バベンチオ<sup>®</sup>）があります。

メラノーマでは切除不能病変を有する患者さんに対する進行期治療と、

**表1** 皮膚がんにおける免疫チェックポイント阻害療法の適応と種類、使用方法

薬の種類	適応となる皮膚がん	対象とする治療	
ニボルマブ	メラノーマ	進行期	
	メラノーマ	術後補助療法	
ペムブロリズマブ	メラノーマ	進行期	
	メラノーマ	術後補助療法	
イピリムマブ	メラノーマ	進行期	
ニボルマブとイピリムマブの併用療法	メラノーマ	進行期	
アベルマブ	メルケル細胞がん	進行期	

完全切除後の患者さんに対して術後の再発・転移を低減する治療として用いられます。

メルケル細胞がんでは、切除不能病変を有する患者さんに対する進行期治療として用いられます。

それぞれの疾患に対する免疫チェックポイント阻害薬の種類、対象とする治療、用法・用量、投与法の詳細について表1に示します。いずれも点滴による治療であり、2～3週間に一度の治療となり、1回の点滴時間は30～90分です。投与期間は、術後補助療法は1年間ですが、進行期の治療では明らかな悪化や重い副作用が出ないかぎり、投与を中断することはあまりありません。

このように、皮膚がんの領域では、免疫療法が盛んに用いられていますが、それぞれの薬剤は対象とする治療、用法・用量、投与法や、次のQ3に示すように効果が異なります。効果がみられなかったときの次の一手となる治療戦略も重要であり、適切な治療を受けるためにも、皮膚がんや免疫療法に精通した専門医に受診することが望ましいです。

用法・用量	投与間隔	投与回数・期間
240mgを30分かけて点滴	2週間	規定なし
240mgを30分かけて点滴	2週間	1年
200mgを30分かけて点滴	3週間	規定なし
200mgを30分かけて点滴	3週間	1年
体重1kgあたり3mgを90分かけて点滴	3週間	計4回
ニボルマブ:80mgを30分かけて点滴 イピリムマブ:体重1kgあたり3mgを90分かけて点滴 両薬剤を同日に点滴	3週間	計4回
体重1kgあたり10mgを60分以上かけて点滴	2週間	規定なし

# Q3

## 免疫療法の治療成績は？

**Answer** 免疫チェックポイント阻害療法により、転移した腫瘍が縮小する割合は、メラノーマで約20~60%、メルケル細胞がんで約30%です。術後の再発を防ぐ治療としても、再発は低く抑えられています。

### 解説

免疫チェックポイント阻害療法の臨床試験結果が主として海外から論文として報告されています。

表2 皮膚がんの進行期治療における免疫チェックポイント阻害療法の治療成績

	がんが小さくなった割合 (完全奏効+部分奏効)	
ニボルマブ (316人)	45% (141人)	
ペムブロリズマブ (556人)	42% (203人)	
イピリムマブ (315人)	19% (60人)	
ニボルマブとイピリムマブの併用療法 (314人)	58% (183人)	
アベルマブ (88人)	33% (29人)	

完全奏効：すべての病変（がん）が消失した状態。

部分奏効：病変（がん）の大きさの和が30%以上減少した状態。

安定：部分奏効に相当する大きさの和の減少がなく、かつ大きさの和が20%以上増加していない、あるいは新しい病変（がん）が出現していない状態。

## 1. メラノーマ進行期治療の臨床試験結果 (表2)

ニボルマブを初回治療として用いた場合、がんが小さくなった（完全奏効＋部分奏効）割合が45%、がんが小さくも大きくもならなかった（安定）の割合が10%でした<sup>1)</sup>。また、治療を受けた50%の人が生存した期間（全生存期間中央値）は36.9カ月と、従来標準治療として使用されていた抗がん剤治療に比べて、飛躍的な効果を示しました。ニボルマブと同じ抗PD-1抗体であるペムブロリズマブも、ニボルマブとほぼ同様の効果が臨床試験で得られています<sup>2)</sup>。

イピリムマブの効果はやや劣り<sup>1)</sup>、現在イピリムマブが単剤で投与されることはほとんどありません。一方で、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法は、がんが小さくなった（完全奏効＋部分奏効）割合が58%、がんが小さくも大きくもならなかった（安定）の割合が12%で、約4年の観察期間でも、本治療を受けた患者さんの50%以上が生存しています<sup>1)</sup>。しかしなが

がんが小さくも大きくもならなかった割合 (安定)	50%の人が生存した期間
10% (30人)	36.9カ月
11% (60人)	32.7カ月
22% (68人)	19.9カ月
12% (38人)	到達せず
10% (9人)	12.9カ月

ら重い副作用が59%の患者さんに生じ、ニボルマブの22%に比べて高い確率で生じます<sup>1)</sup>。

## 2. メルケル細胞がん進行期治療の臨床試験結果 (表2)

アベルマブにてがんが小さくなった(完全奏効+部分奏効)割合が33%、がんが小さくも大きくもならなかった(安定)の割合が10%でした<sup>3)</sup>。これはメルケル細胞がんの従来用いられていた抗がん剤治療に比べて良好な成績でした。50%の人が生存した期間(全生存期間中央値)は12.9カ月でした<sup>3)</sup>。

## 3. メラノーマ術後補助療法の臨床試験結果

領域リンパ節転移を中心に周辺のリンパ節を完全に切除(リンパ節郭清)した人、および臓器などの領域リンパ節以外の場所に生じた転移病巣を完全に切除した人に対して、ニボルマブとイピリムマブを術後補助療法として1年間投与した臨床試験が行われています<sup>4)</sup>。術後再発の程度はニボルマブで有意に再発が抑えられ、再発する危険度も下がっています<sup>4)</sup>。

領域リンパ節転移を中心に周辺のリンパ節を完全に切除(リンパ節郭清)した人に対して、ペムプロリズマブと偽薬(プラセボ)を術後補助療法として1年間投与した臨床試験が行われています<sup>5)</sup>。術後再発の程度はペムプロリズマブで有意に再発が抑えられ、術後再発する危険度も下がっています<sup>5)</sup>。このように進行期治療だけでなく、完全切除後の術後再発を予防する治療としても免疫チェックポイント阻害療法は使用されています。

## 4. 臨床試験の治療成績を解釈する上での注意点

メラノーマの種類はいくつかあり、白色人種に多いメラノーマとわれわれ日本人に多くみられるメラノーマの種類は異なります。日本人では手のひら、足のひらにできる末端黒子型メラノーマ、粘膜にできる粘膜メラノーマが白色人種よりもはるかに発生割合が高くなります。これら日本人に多いメラノーマの種類は近年の研究で、免疫チェックポイント阻害療法がやや効きにくいと考えられています。前に示した臨床試験の結果は、海外の白色人種中心に集められた患者さんの成績です。日本人では必ずしも同じような良好な治療成績となるとは限らないと考えられており、今後日本

人での実際の治療成績の解明や、日本人に対してどのように免疫チェックポイント阻害療法を適切に使用するか、さらなる研究成果が求められています。

#### ● 引用文献

- 1) Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(11):1480-92.
- 2) Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9): 1239-51.
- 3) Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq$  1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1):7.
- 4) Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1824-35.
- 5) Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19):1789-801.

## 13. その他のがん (脳腫瘍、骨軟部腫瘍、小児がん)

### ● 脳腫瘍

# Q1

## 脳腫瘍で免疫療法は 標準治療となっていますか？

**Answer** 脳腫瘍で免疫療法は、標準治療として認められていません。

# Q2

## 免疫療法の治療成績は？

**Answer** 執筆時点での論文報告によると、ニボルマブ単独療法で膠芽腫が小さくなった〔完全奏効(→用語解説)+部分奏効(→用語解説)]割合が10%(10人中1人)、ニボルマブとイピリムマブの併用療法で膠芽腫が小さくなった(完全奏効+部分奏効)割合が6.7%(30人中2人)でした<sup>1)</sup>。

### 解説

同論文によると、この臨床試験では再発性膠芽腫患者さんが対象となっています<sup>1)</sup>。ニボルマブ単独療法、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の両者において、完全奏効はなく、腫瘍が小さくなった全症例は部分奏効でした<sup>1)</sup>。また、ニボルマブ単独療法で腫瘍の大きさが変わらなかった〔安定(→用語解説)]割合が20%(10人中2人)、ニボルマブと

イピリムマブの併用療法で腫瘍の大きさが変わらなかった（安定）割合が20%（30人中6人）でした<sup>1)</sup>。

免疫療法は従来の抗がん剤治療に比べて副作用が少ないと報告されていますが、膠芽腫におけるニボルマブとイピリムマブの併用療法では、イピリムマブの投与量増加に伴い副作用が増える傾向にありました<sup>1)</sup>。

#### ● 引用文献

- 1) Omuro A, Vlahovic G, Lim M, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143. *Neuro Oncol.* 2018;20(5):674-86.

#### ➡ 用語解説

**完全奏効** すべての病変（がん）が、消失した状態。

**部分奏効** 病変（がん）の大きさの和が、30%以上減少した状態。

**安定** 部分奏効に相当する縮小がなく、進行に相当する増大がない状態。

## ● 骨軟部腫瘍

# Q1

骨軟部腫瘍で免疫療法は標準治療となっていますか？

## Answer

骨軟部腫瘍で免疫療法は、標準治療として認められていません。

# Q2

免疫療法の治療成績は？

## Answer

軟部肉腫に対する免疫療法の臨床成績として、執筆時点での論文報告によると、ニボルマブ単独療法でがんが小さくなった（完全奏効（→用語解説）＋部分奏効（→用語解説））割合が5%（38人中2人）、ニボルマブとイピリムマブの併用療法でがんが小さくなった（完全奏効＋部分奏効）割合が16%（38人中6人）でした<sup>1)</sup>。

### 解説

同論文によると、この臨床試験では、少なくとも1種類以上の抗がん剤治療などを受けた後に転移性または切除不能な軟部肉腫と診断された患者さんが対象となっています<sup>1)</sup>。ニボルマブ単独療法の効果は限られたものでしたが、ニボルマブとイピリムマブの併用療法では有望な有効性が示され、今後の適応拡大が期待されています。また、同論文では、ニボルマブとイピリムマブの併用療法は、軟部肉腫における他の抗がん剤治療と比べても、安全に施行できることが報告されています<sup>1)</sup>。

● 引用文献

- 1) D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):416-26.

➡ 用語解説

**完全奏効** すべての病変（がん）が、消失した状態。

**部分奏効** 病変（がん）の大きさの和が、30%以上減少した状態。

## ● 小児がん

# Q1 小児がんで免疫療法は標準治療となっていますか？

**Answer** 本邦では一部の小児がんに対して免疫療法が行われています。一部の小児がんとは、再発したり、今までに受けていた治療の効果が不十分であったB細胞性急性リンパ性白血病です。

# Q2 その免疫療法の具体的な治療内容は何ですか？

**Answer** 再発したり、今までに受けていた治療の効果が不十分であったB細胞性急性リンパ性白血病に対して、ブリナツモマブ（商品名：ビーリンサイト<sup>®</sup>、点滴で投与されます）を用いた治療が行われています。

### 解説

ブリナツモマブは、患者さん自身のT細胞とB細胞をつなげる作用を持つ薬剤です。ブリナツモマブについては、第2章「1. 血液のがん」Q2（54ページ）もご参照ください。

すなわち、T細胞が、ブリナツモマブを介してがん化したB細胞（白血病細胞）とつながり、白血病細胞を攻撃します。

ブリナツモマブは、24時間続けて点滴し、その点滴を28日間毎日行います。点滴を行う28日間と治療を行わない期間を合わせて1サイクルとして、最大で9サイクルの治療が行われます。患者さんの病状により、サイクル数や治療を行わない期間が異なることがあります。ブリナツモマブの治療内容について詳しく知りたいかたは、下記のホームページをご参照ください。

ビーリンサイト® [https://blincyto.jp/member\\_only/aabp/pts/](https://blincyto.jp/member_only/aabp/pts/)

# Q3

## 免疫療法の治療成績は？

**Answer** B細胞性急性リンパ性白血病に対するブリナツモマブの臨床試験において、初回2サイクルで血液中の白血病細胞がなくなった割合が39%（70人中27人）でした<sup>1)</sup>。

### 解説

18歳未満で、再発したり、今までに受けていた治療の効果が不十分であったB細胞性急性リンパ性白血病患者さんを対象として、ブリナツモマブの臨床試験が行われました<sup>1)</sup>。初回2サイクルで血液中の白血病細胞がなくなった27人のなかで、残っていた小さな病変も消失した割合は52%（27人中14人）でした<sup>1)</sup>。重度の副作用であるサイトカイン放出症候群（→用語解説）を4人に認めましたが、適切な治療を受けることにより患者さんが治療に十分耐えられることが確認されています<sup>1)</sup>。

### ● 引用文献

- 1) von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2016;34(36):4381-9.

### →用語解説

**サイトカイン放出症候群** ブリナツモマブによって活性化されたT細胞から生体内活性物質（サイトカイン）が放出されます。それらのサイトカインにより、吐き気、頭痛、発熱、動悸、呼吸困難などの症状が引き起こされます。

## 14. がん性胸水・腹水

# Q1

## がん性胸水・腹水に対して行われる治療は何ですか？

**Answer** 原発のがんに対する薬物療法が中心として行われますが、がん性胸水・腹水の再貯留を抑える治療（癒着術）を行うことがあります。

### 解説

がん性胸水・腹水には、原発のがんに対する薬物療法が中心として行われますが、癒着術が行われることもあります。癒着術とは、消化器がん、肺がん、悪性中皮腫などの患者さんのがん性胸水・腹水が溜まってくるのを減らす目的で、薬剤によって体腔内に炎症（免疫反応）を起こして癒着させ体液の貯留を鈍化させる治療です。がん性胸水に対しては、溶連菌抽出物注射用（商品名：ピシバニール<sup>®</sup>）とタルク（商品名：ユニタルク<sup>®</sup>）という薬剤の胸腔内への投与が保険診療で認められています<sup>1)</sup>。

ピシバニール<sup>®</sup>はストレプトコックス・ピオグネス（溶連菌の一種）をペニシリン処理した凍結乾燥粉末製剤（乾燥させた菌体）です。菌体成分であるため、身体に投与すると免疫細胞が危険な外来生物が侵入したと認識して免疫反応を起こし、炎症を惹起します。その結果、体腔内に癒着が生じ、結果として体液が溜まりにくくなると考えられています。非小細胞肺がんのがん性胸水に対してブレオマイシン、シスプラチン＋エトポシドあるいはピシバニール<sup>®</sup>の胸腔内投与を比較した国内の第Ⅱ相試験（→用語解説）において、統計学的に有意な差はなかったものの、4週間後の胸水のコントロールはピシバニール<sup>®</sup>で最も良い傾向がみられたと報告されています<sup>2)</sup>。ピシバニール<sup>®</sup>は消化器がんの進行、再発により腹水が貯留した134人に腹腔内投与したところ、76人（56.7%）で腹水が消失し、8人（6.0%）で腹水が減少したことも報告されています<sup>3)</sup>。

ユニタルク<sup>®</sup>は含水ケイ酸マグネシウムという鉱物であり、2013年から日本でもがん性胸水の再貯留を抑える目的で保険承認されています。ユニタルク<sup>®</sup>が癒着剤として働く機序は十分に解明されていませんが、ユニタルク<sup>®</sup>でも胸腔内投与後に炎症が惹起されて胸膜癒着が起こればと考えられています。

癒着術を行うことで生存期間が延長するのかどうかは、まだわかりません。

### ● 引用文献

- 1) EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版ver1.1, 「4-1, 胸膜癒着術」
- 2) Yoshida K, Sugiura T, Takifuji N, et al. Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515. Lung Cancer. 2007;58(3):362-8.
- 3) Torisu M, Katano M, Kimura Y, et al. New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. I. Improvement of host immunity and prolongation of survival. Surgery. 1983;93(3):357-64.

## ➡ 用語解説

**第Ⅱ相試験** 臨床試験は3段階に分かれ、少人数で主に安全性を確かめる第Ⅰ相試験、中人数で主に効果を調べる第Ⅱ相試験、大人数で効果を最終的に結論づける第Ⅲ相試験に分かれます。第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相臨床試験の結果に基づき用法、用量で薬物等を投与し、その薬剤のより詳細な情報を集め、実際の治療に近い形での有効性、安全性等を確認します。

よくわかるがん免疫療法ガイドブック  
患者さんご家族のために

定価(本体2,200円+税)

2020年9月15日 第1版第1刷発行

編集 日本バイオセラピー学会  
「よくわかるがん免疫療法ガイドブック—患者さんご家族のために—」  
作成ワーキンググループ

協力 日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会

監修 厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)  
「科学的根拠に基づいたがん免疫療法の評価とPublicity」班

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

振替口座 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

©日本バイオセラピー学会, 2020

検印省略

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-10204-9

印刷・製本/シナノ印刷

デザイン・イラスト/近藤久博(近藤企画)

**JCOPY** <出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。  
乱丁、落丁のものはお買い上げ書店または小社にてお取り替え致します。