

講演 1

# 新しい免疫チェックポイント療法

岩澤 俊一郎

千葉大学大学院 先端化学療法学

千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部





# 発表者の利益相反関連事項 開示

発表者氏名	岩澤 俊一郎	所属/身分	千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部/講師
	該当なし	該当有りの場合：企業名等	
企業の職員・法人の代表	■		
企業等の顧問職	■		
株式 等	■		
講演料 等	■		
原稿料 等	■		
研究費（治験 等）	■		
寄附金	■		
専門的助言・証言	■		
臨床試験実施法人の代表	■		
その他（贈答品 等）	■		

日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関する ガイドライン. 平成23年2月 に準拠





# 注意事項です



本日の講演の内容には、  
一部、日本国内で未承認・適応外使用となるものが  
含まれています。

海外での研究結果も多く含まれています。  
かならずしも日本国内で適用できるとは限りません。

実際の治療については、  
診療機関の医師とよくご相談ください。





# 本日お話しする内容

免疫 と がん

免疫とは？

免疫チェックポイント  
阻害薬

その作用機序は？

効果

副作用

千葉大学での取り組み

チーム医療  
ImPACTについて





# 免疫とは？

## 免疫

ウイルスなどの病原体（非自己）を排除して  
病気を回避する状態

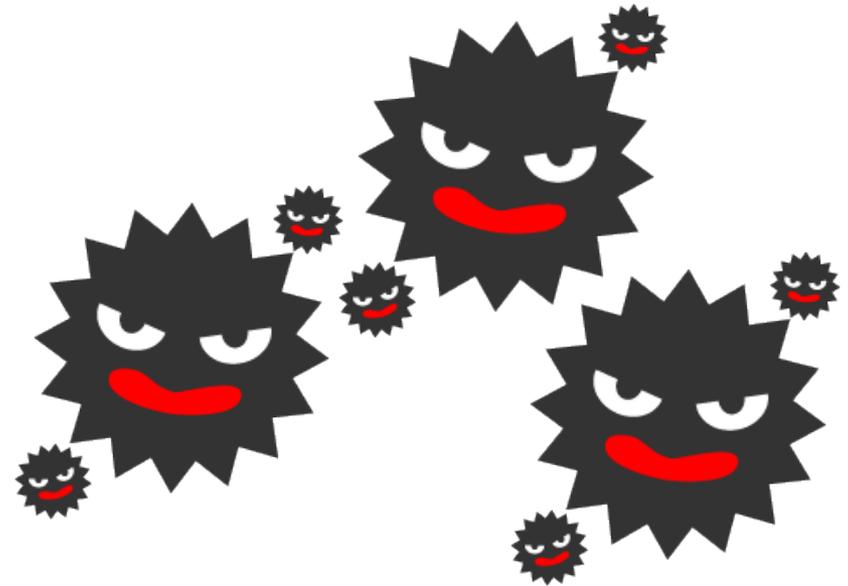
まぬか

免れる

逃れること



疫病





# がんとは？

がん

Cancer

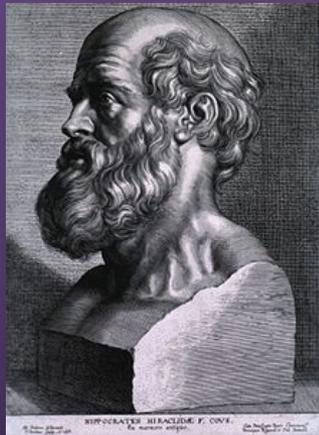
腫瘍

遺伝子変異などによって自律的で制御されない増殖を行うようになった細胞集団

良性腫瘍

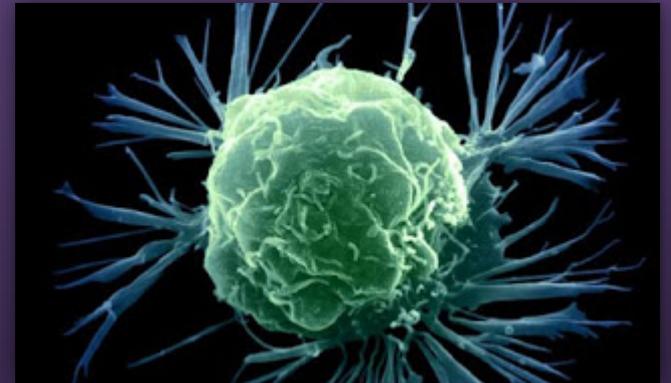
悪性腫瘍

周囲の組織に浸潤し、  
転移を生じる腫瘍



ヒポクラテス  
(紀元前460-377)

乳がんが、カニの脚のような進展様式をしめしたため  
“cacinos” と名付ける



Heart Beats website  
retrieved from <http://heartbeatsandrums.blogspot.jp/2011/07/world-of-crabs.html>





# がんとは？

わたしたちの体は細胞の塊です



① 何個の細胞でできているでしょう？

37,000,000,000,000個

37兆個

と推定されています

Bianconi E, et al. Ann Hum Biol. 2013; 40: 463-71.

しかも…

毎日 数千億個が

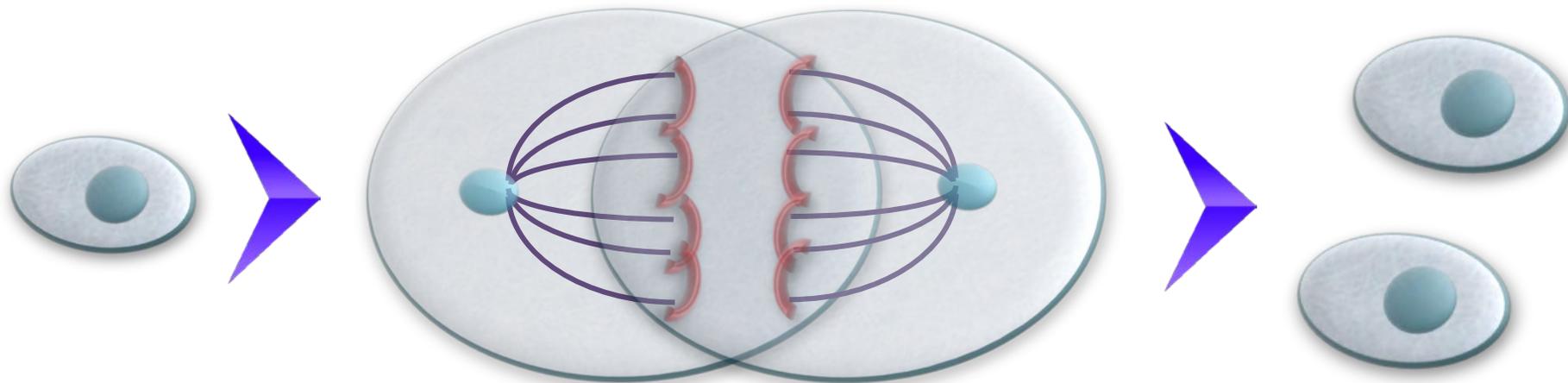
細胞死と分裂をしています





# がんとは？

## 細胞分裂



❓ わたしたちの体では  
1秒間 に何回細胞分裂しているでしょう？



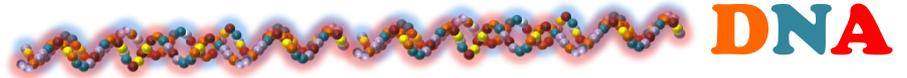
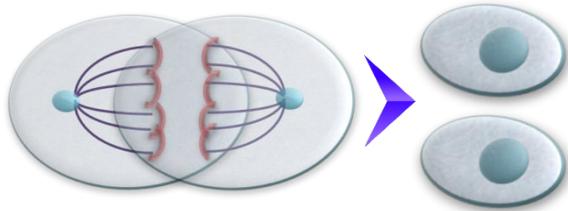
数百万回/秒





# がんとは？

## 遺伝子の損傷



**DNA**も複製されます



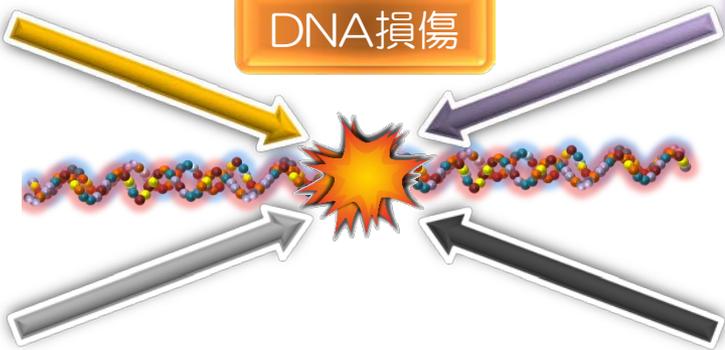
この複製の際に、  
とても頻度は低いですが  
**ミス (1/10億)** が起きます

さらに

DNA損傷



DNA損傷



複製時だけではなく  
さまざまな要因によって  
常に起こっています

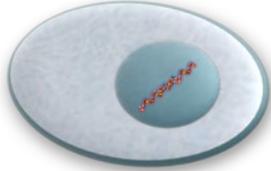




# がんとは？

## 細胞のがん化

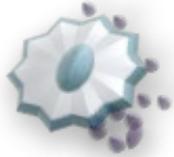
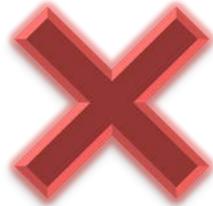
DNA損傷



修復機構がはたらきます



正常細胞が維持



細胞死が起こる



細胞増殖が調節できない  
がん化





# がんとは？

## がん細胞



およそ37兆個の細胞



① どのくらいの頻度でがん細胞は発生しているのでしょうか？

毎日 数千個  
発生していると推測されます



では なぜ  
毎日 がんになっ  
てしまわないの  
だろう???





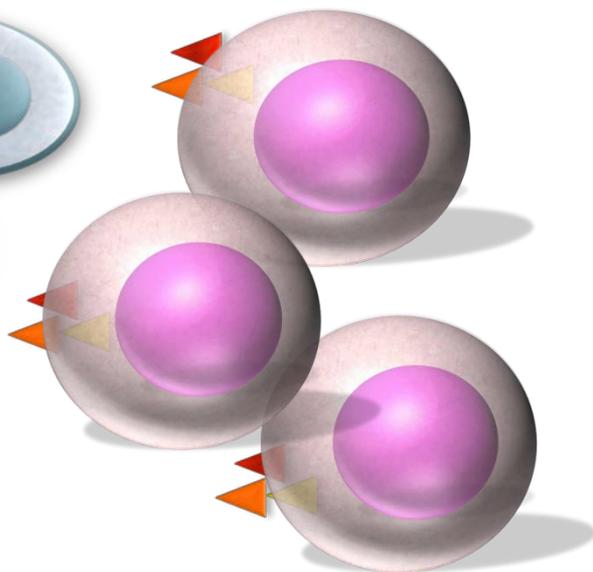
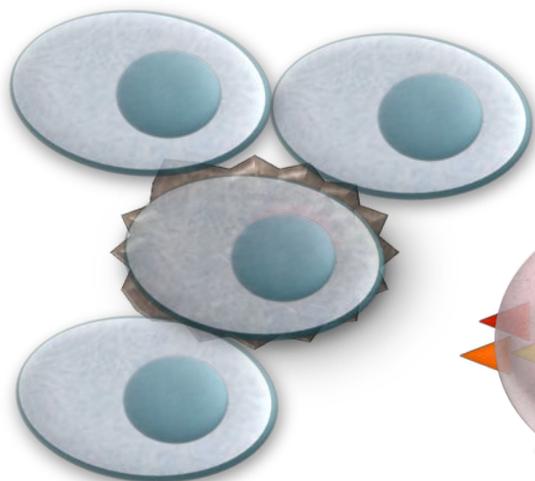
# 免疫 と がん

## 免疫

ウイルスなどの病原体（非自己）を排除して  
病気を回避する状態



がん細胞も“非自己”として認識されます



細胞傷害性 Tリンパ球



悪者(非自己)  
を認識し排除する



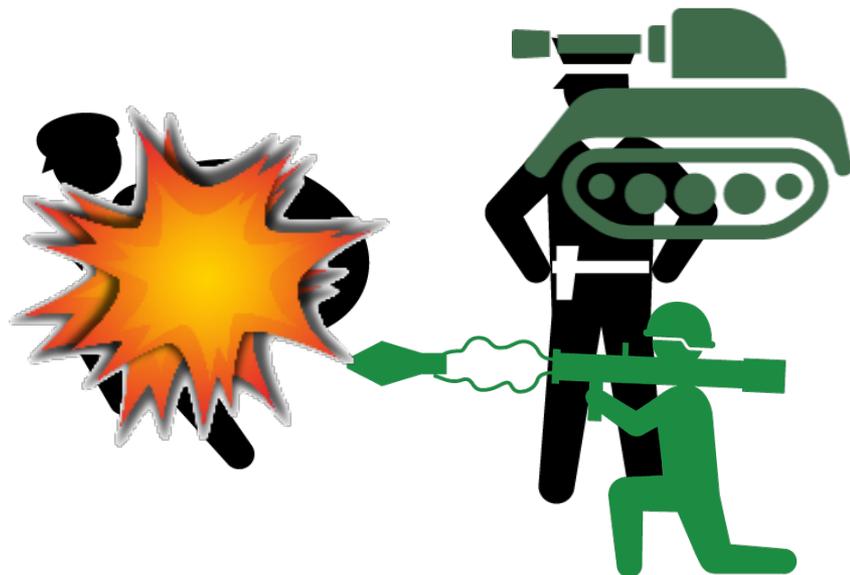


# 免疫とがん

## 細胞傷害性Tリンパ球



悪者(非自己)  
を認識し排除する



免疫の反応が過剰であれば、  
**正常な細胞まで**  
障害を受けることになる



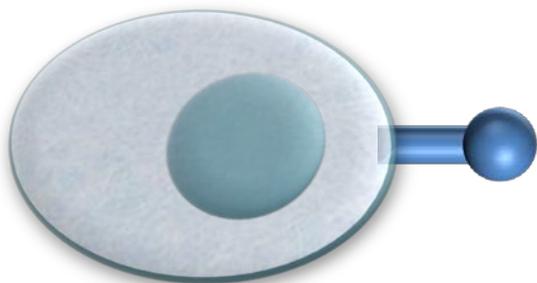


# 免疫とがん

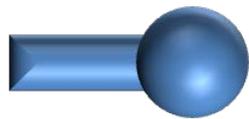
免疫反応の暴走を防ぐためのブレーキが必要



免疫チェックポイント



Programmed cell  
Death  
-1



PD-L1



PD-1



「悪者ではないですよ」

「なら許してやろう」

免疫寛容





# 免疫とがん

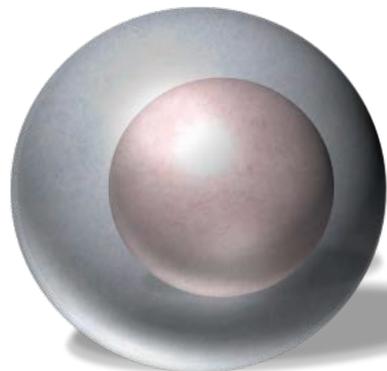
免疫反応の暴走を防ぐためのブレーキが必要



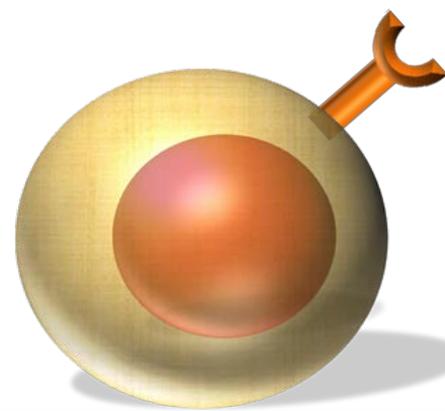
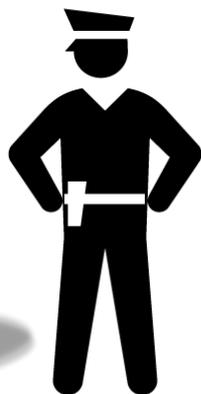
免疫チェックポイント

おまえ  
やりすぎだぞ

「やりすぎですよ」



不活性 Tリンパ球



制御性 Tリンパ球



CTLA-4



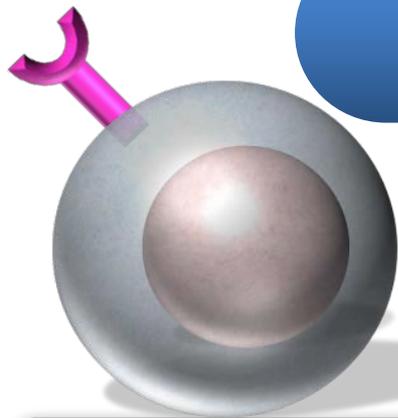


# 免疫 と がん

## まとめ

- 免疫機能は病気を防ぐために不可欠です
- 暴走が起これると  
正常細胞も障害されます（自己免疫疾患）

## 免疫チェックポイント ブレーキ



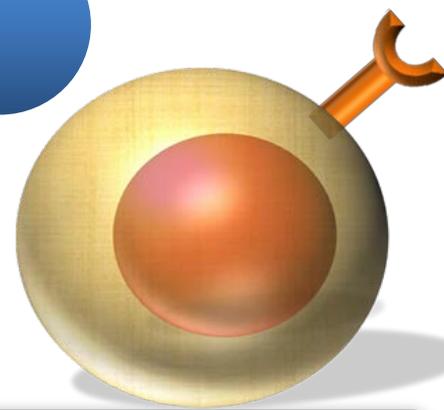
不活性 Tリンパ球



PD-1



CTLA-4



制御性 Tリンパ球



# 免疫 と がん

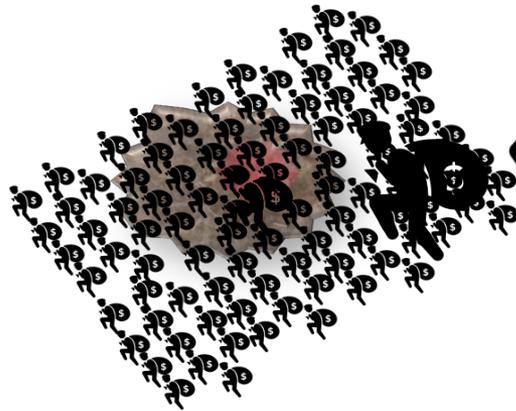
## 細胞傷害性 Tリンパ球



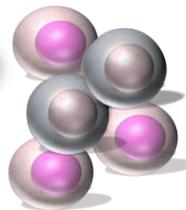
悪者(非自己)  
を認識し排除する



お巡りさんが  
頑張っていてくれれば  
がんにはならない?



とてつもなく優秀な警察官ですが、  
毎日毎日、多くの悪者と戦っていると  
ついに取り逃してしまうことがあります



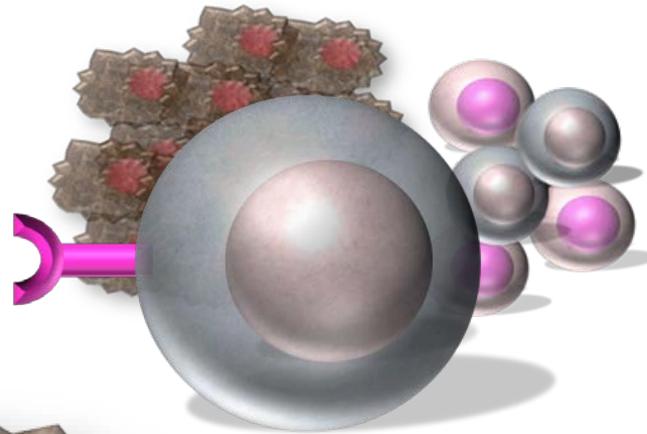
ついに  
疲れきってしまう者  
が出てきます

不活性 Tリンパ球

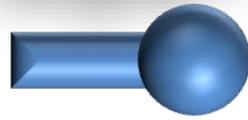
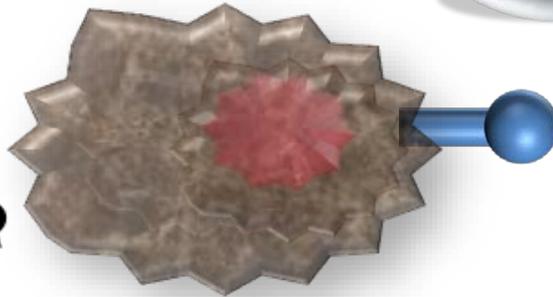




# 免疫チェックポイント阻害薬



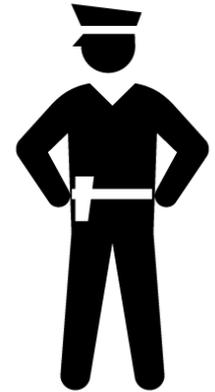
何が起きているのか？



PD-L1



PD-1



「悪者ではないですよ」 「なら許してやろう」

がん細胞までがPD-L1を発現し、  
免疫機構を誤魔化すようになってしまっている





# 免疫チェックポイント阻害薬

おまけに

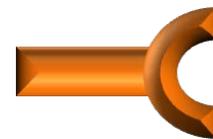
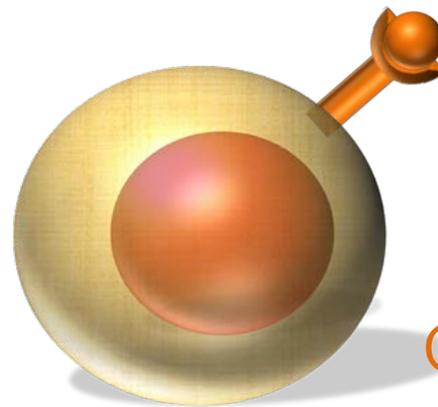


がんの周りの  
制御性 Tリンパ球も  
ブレーキをかける

おまえ  
やりすぎだぞ



「やりすぎですよ」



CTLA-4

不活性 Tリンパ球

制御性 Tリンパ球





# 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント

ブレーキ



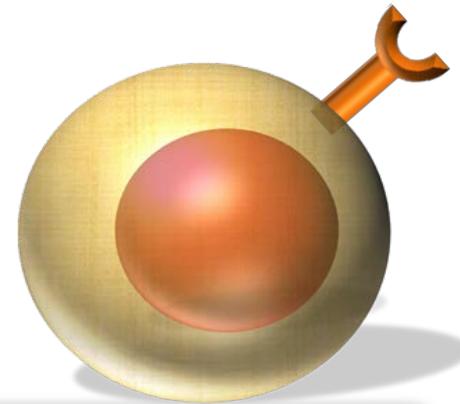
不活性 Tリンパ球



PD-1



CTLA-4



制御性 Tリンパ球

このブレーキを外せば、  
再び がんに対する免疫機能が働くのではないか？





# 免疫チェックポイント阻害薬

OPDIVO  
(nivolumab) オプジーボ®



抗PD-1抗体  
ニボルマブ

2014年7月  
世界に先駆けて国内承認

YERVOY®  
(ipilimumab) ヤーボイ®



抗CTLA-4抗体  
イピリムマブ

2015年7月  
国内承認

Retrieved from pharmaceutical websites

● 現時点ではこの2剤が国内承認されています





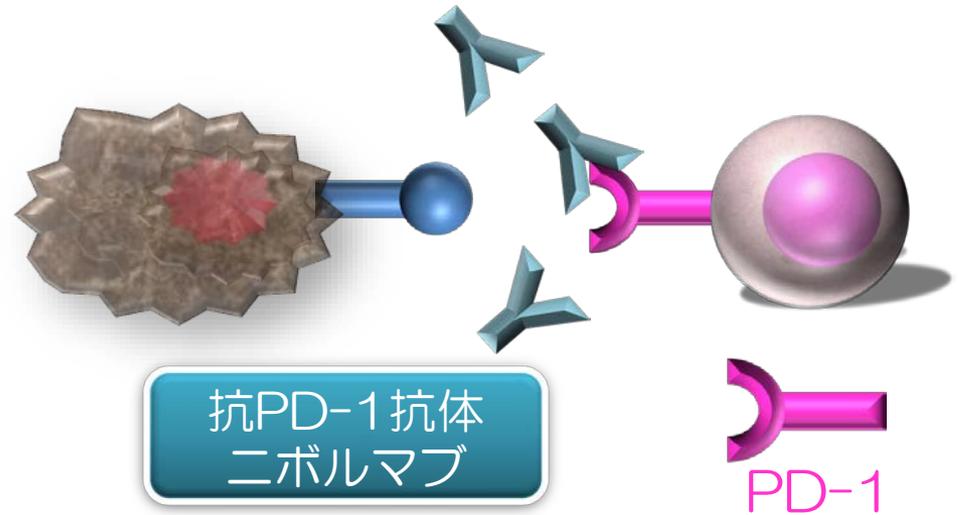
# 免疫チェックポイント阻害薬

OPDIVO (nivolumab) オプジーボ®

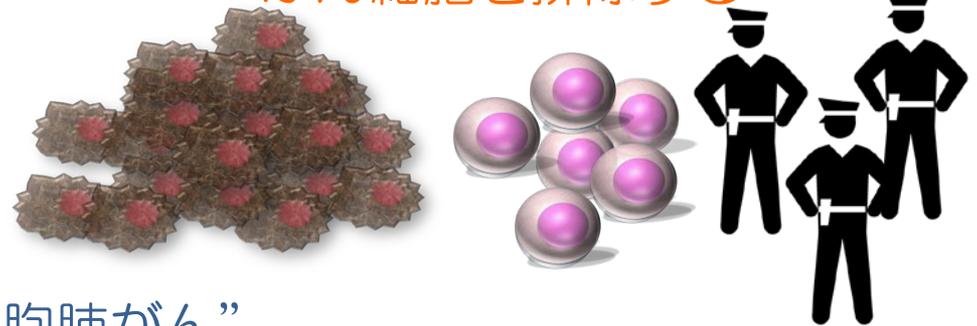


Retrieved from pharmaceutical websites

抗PD-1抗体  
ニボルマブ



免疫の抑制を解除し  
がん細胞を排除する



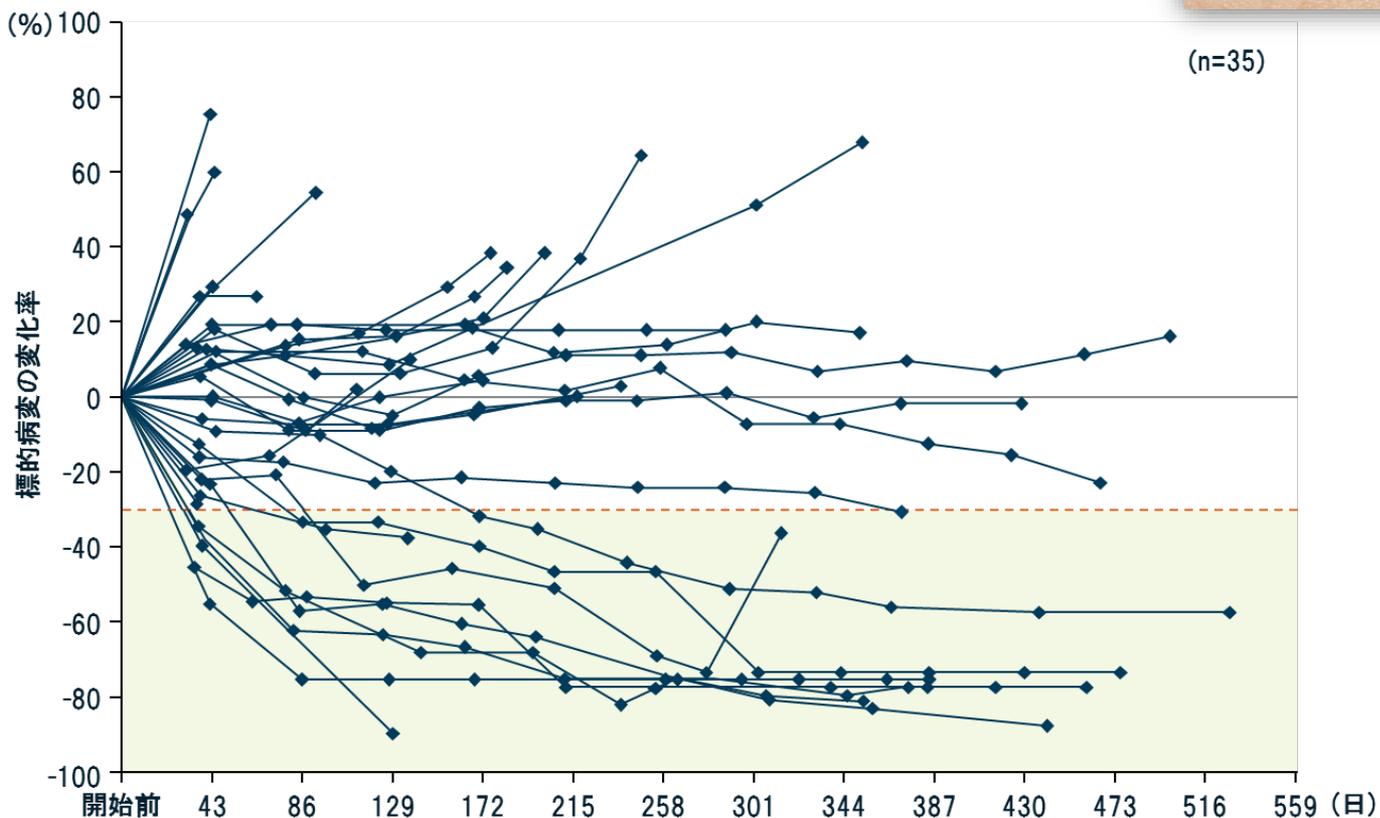
2015年12月17日  
“切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん”  
にも適応が拡大されました。



# 免疫チェックポイント阻害薬

## 効果

これまで効果の高い治療のなかった悪性黒色腫（メラノーマ）を対象とした国内試験



小野薬品工業資料: 第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02)



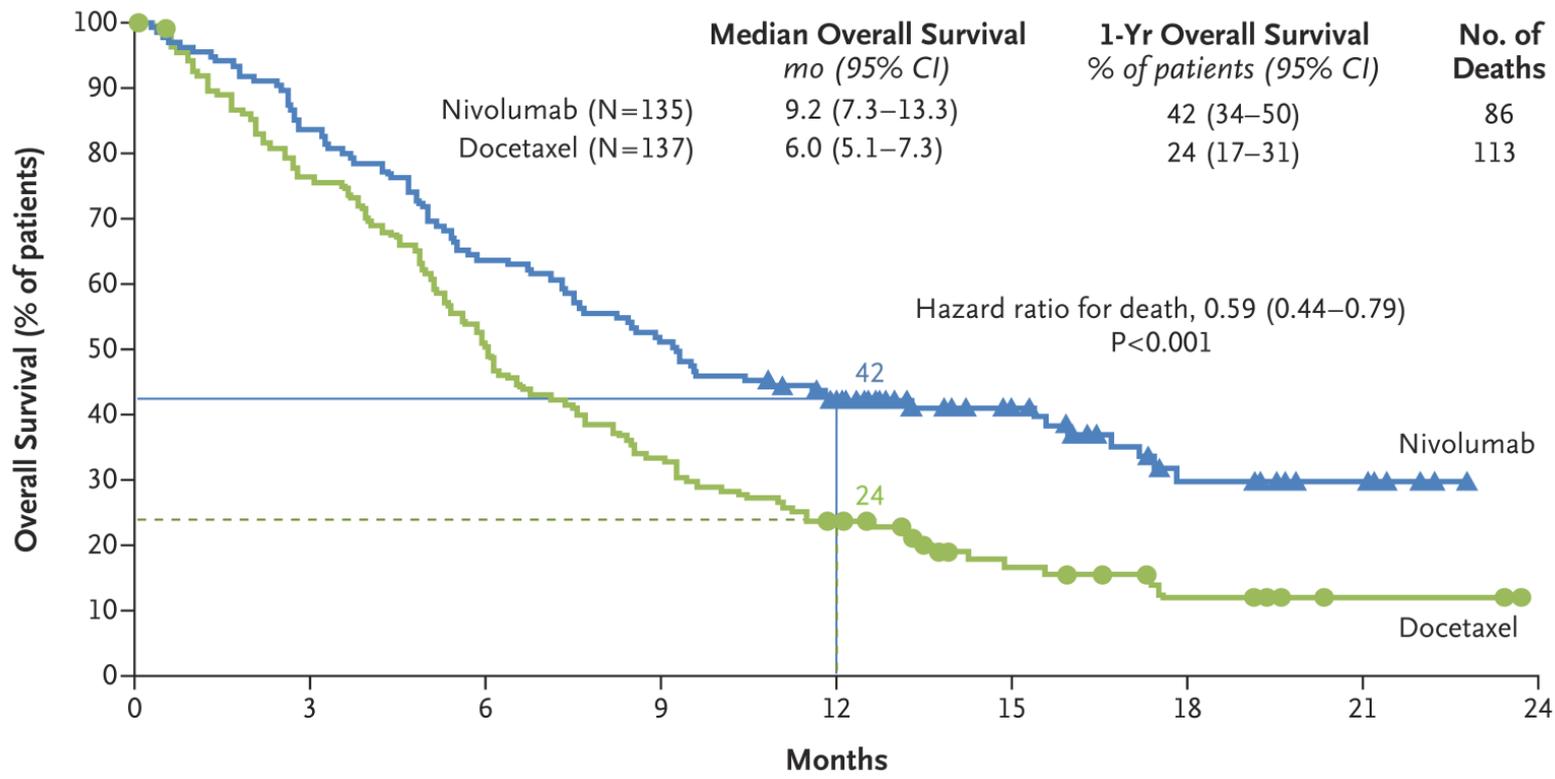


# 免疫チェックポイント阻害薬

## 効果

● 肺がん(扁平上皮がん)の従来の治療を上回りました

生存してる患者さんの割合



Brahmer J, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 123-35.

時間

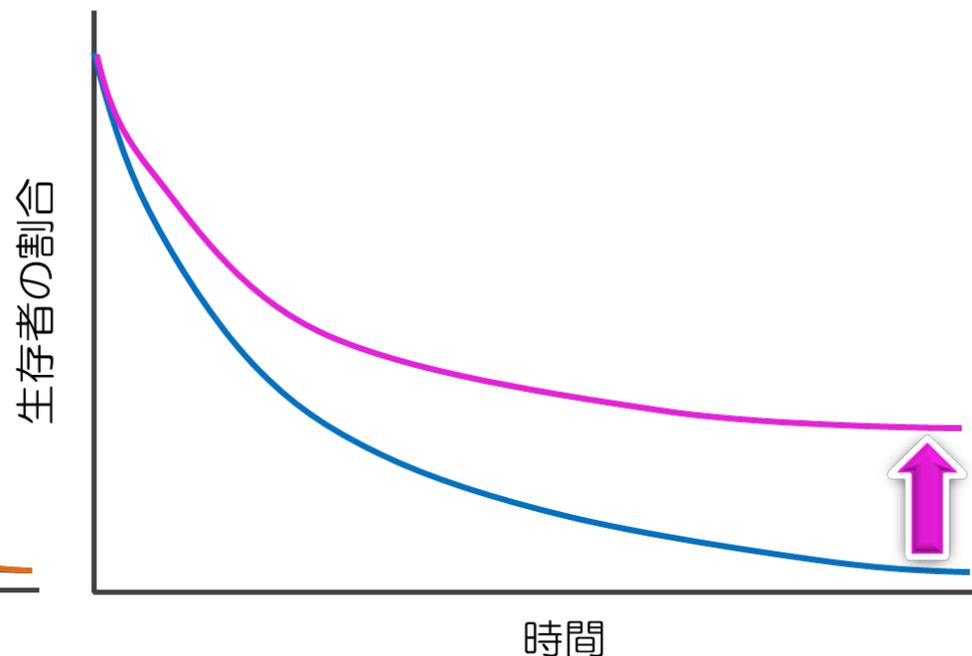
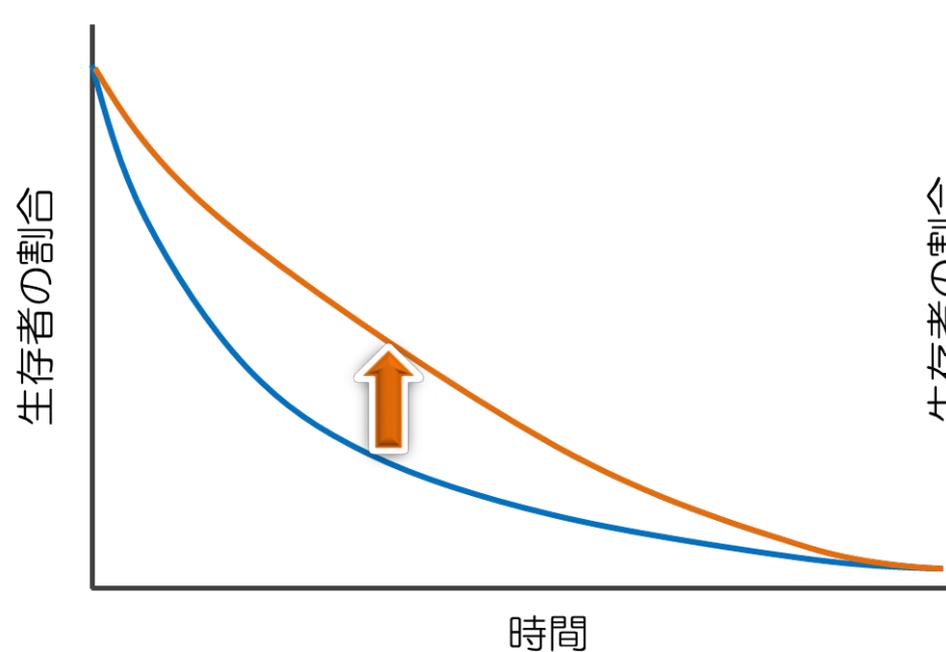


# 免疫チェックポイント阻害薬

## 効果

— 従来の抗がん薬

— 免疫チェックポイント阻害薬



- これまでの抗がん薬にない  
“治癒”に匹敵するような非常に長い効果がみられることがあります

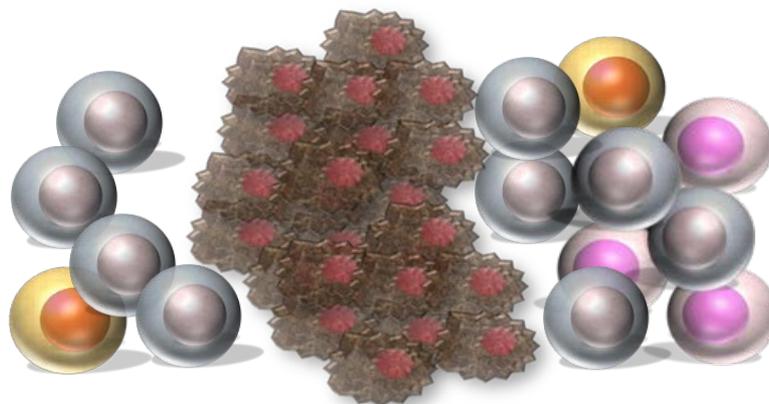




# 免疫チェックポイント阻害薬

## 効果 これから…

- 免疫逃避は普遍的な事象であり、がんの種類を問わず起きていると考えられます



どんな がんに対しても効果があるのでは？





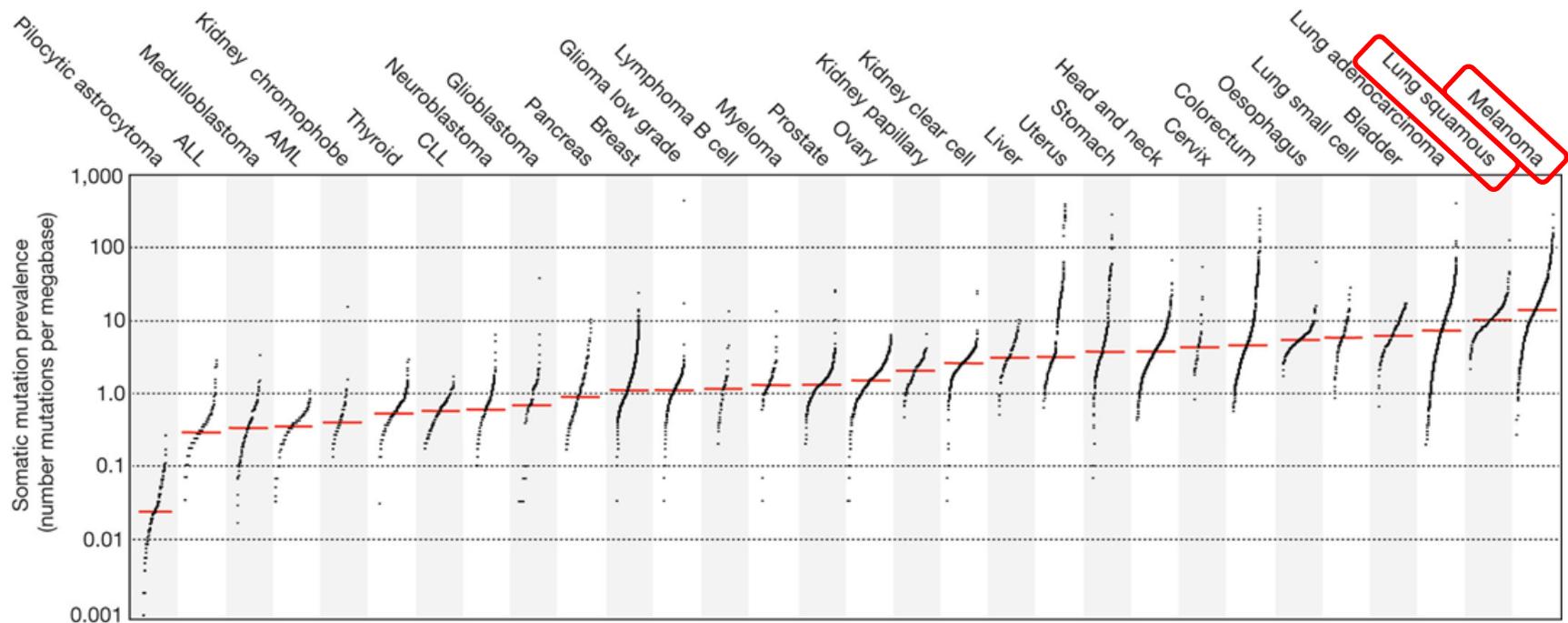
# 免疫チェックポイント阻害薬

## 効果 これから…

● 遺伝子変異が蓄積している がん で効果が高いのかもしれませんが

### がんの種類

遺伝子変異の頻度 → 耐



LB Alexandrov et al. Nature 000, 1-7 (2013) doi:10.1038/nature12477

nature





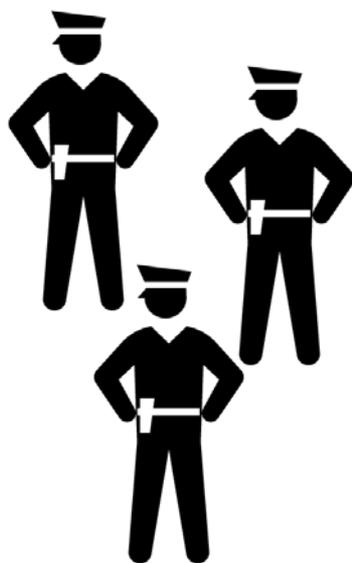
# 免疫チェックポイント阻害薬

## 効果 これから…

遺伝子変異 多い



遺伝子変異 少ない



● 効果の高い がん と、効果が得られにくい がん があるようです





# 免疫チェックポイント阻害薬

## 効果 これから…

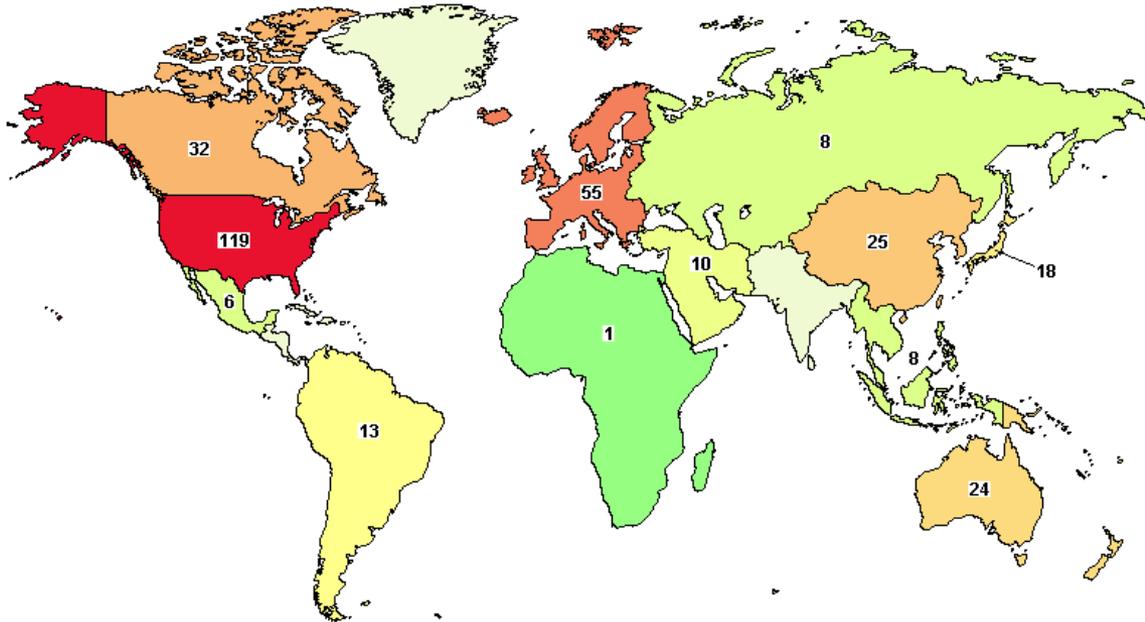


さまざまな がんを対象に  
さまざまな 状況で臨床試験による検証が行われています

162 studies found, shown on map.

A similar map is available for all studies in [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)

Click on the map below to show a more detailed map (when available) or search for studies (when map not available).



Colors indicate the number of studies with locations in that region  
Least Most  
Labels give the exact number of studies

“Nivolumab”  
で臨床試験を検索

Source: <http://ClinicalTrials.gov>





# 治療費について

## 薬剤費はととても高額ですが、自己負担額には上限があります

年齢や所得によって、負担額(自己負担限度額)が異なります

### 高額療養費の手続き

#### 手続きの窓口

- 国民健康保険の方は、市区町村の国民健康保険課
- 全国健康保険協会(協会けんぽ)の方は、職場または全国健康保険協会
- 健康保険組合や共済組合の方は、各職場

#### 手続き方法

① 上記の窓口に「限度額適用認定証」の交付申請手続きをしてください。また、非課税世帯の方は、「限度額適用・標準負担額減額認定証」の手続きをしてください。認定証の交付を受けたら、入院される方は入院時に入退院窓口にて、外来通院中の方は月の初回診察日に外来支払窓口にて認定証を提示してください。

② 月の自己負担限度額に合わせ、請求書が発行されますので、そのままお支払ください(保険適用外の費用がかかった場合は、その費用も合算して請求書が発行されます)。

#### 「限度額適用認定証」の申請手続きが事前にできなかった方

- ① 3割負担の請求書が発行されますので、そのままお支払ください。
- ② 領収書・保険証・印鑑・被保険者名義の預金口座を準備の上、市区町村の国民健康保険課または勤務先などを通じて、払い戻しの手続きをしてください。支払額から高額療養費の自己負担限度額と保険適用外の費用を引いた金額が、3~4か月後に払い戻されます。

### 70歳以上の方の場合(自動的に負担が上限額に留められます)

所得区分		外来(個人ごと)	1か月の負担の上限額
現役並み所得者(月収28万円以上などの窓口負担3割の方)		44,400円	80,100円+(医療費-267,000円)×1%
一般		12,000円	44,400円
低所得者 (住民税非課税の方)	Ⅱ(Ⅰ以外の方)	8,000円	24,600円
	Ⅰ(年金収入のみの方の場合、年金受給額80万円以下など、総所得金額がゼロの方)		15,000円

### 70歳未満の方の場合(上記の手続きが必要です)

所得区分	1か月の負担の上限額	3か月以上ご負担いただいた方 <sup>(※2)</sup>
年収約1,160万円~の方 健保:標準報酬月額83万円以上の方 国保:年間所得 <sup>(※1)</sup> 901万円超の方	252,600円+(医療費-842,000円)×1%	140,100円
年収約770~約1,160万円の方 健保:標準報酬月額53万円以上83万円未満の方 国保:年間所得600万円超901万円以下の方	167,400円+(医療費-558,000円)×1%	93,000円
年収約370~約770万円の方 健保:標準報酬月額28万円以上53万円未満の方 国保:年間所得210万円超600万円以下の方	80,100円+(医療費-267,000円)×1%	44,400円
~年収約370万円の方 健保:標準報酬月額28万円未満の方 国保:年間所得210万円以下の方	57,600円	44,400円
住民税非課税の方	35,400円	24,600円

※1 ここでの「年間所得」とは、前年の総所得金額及び山林所得金額並びに株式・長期(短期)譲渡所得金額等の合計額から基礎控除(33万円)を控除した額(ただし、控除後の繰越控除額は控除しない)のことを指します(いわゆる「目安」を参照)。

※2 高額療養費を申請される月以前の直近12か月の間に高額療養費の支給を受けた月が3か月以上ある場合は、4か月目から「多数該当」という扱いになり、自己負担限度額が軽減されます。

注 ①の医療機関等における自己負担(院外処方代を含みます)では上限額を超えないとせよ、同じ月の複数の医療機関等における自己負担(70歳未満の場合は2万1千円以上であることが必要です)を合算することができます。この合算額が負担の上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となります。

オプジーボによる治療 高額療養費制度について(非小細胞肺癌) 小野薬品工業 2015年12月

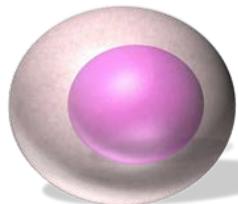
## 各医療機関に御相談ください



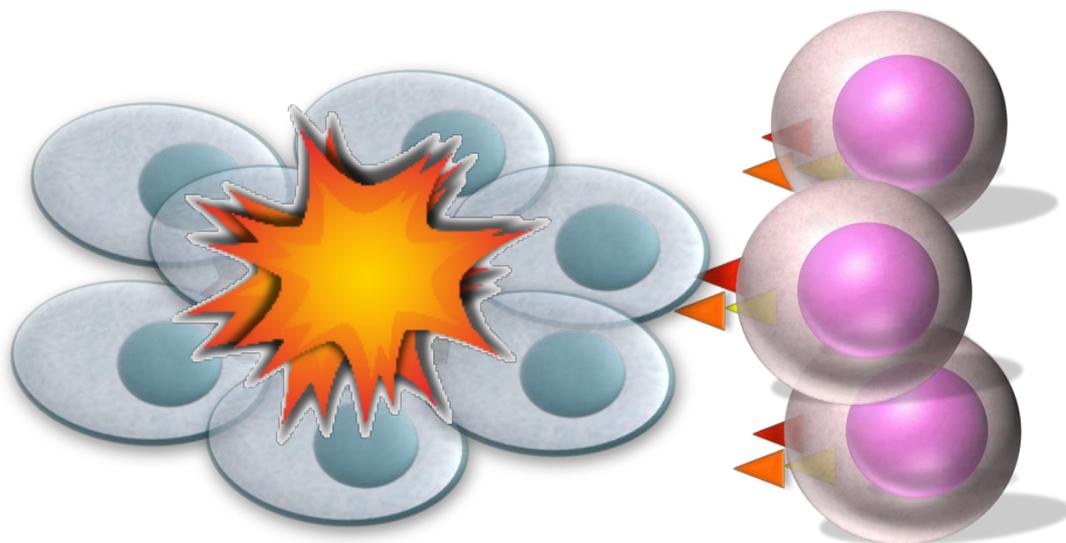


# 免疫チェックポイント阻害薬

## 細胞傷害性Tリンパ球



悪者(非自己)  
を認識し排除する



免疫の反応が  
がん細胞以外に及べば  
正常組織への障害  
**自己免疫疾患**を発症する



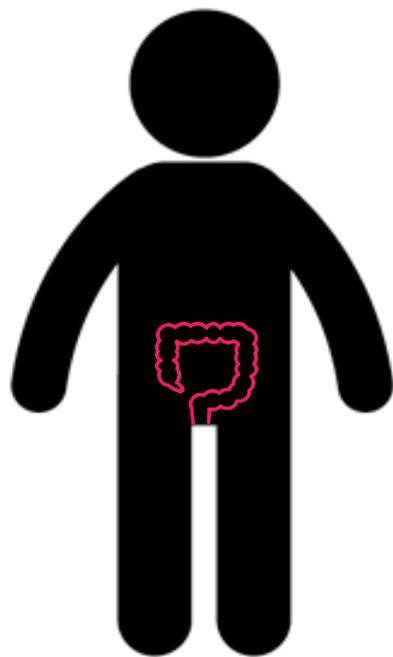


# 免疫チェックポイント阻害薬

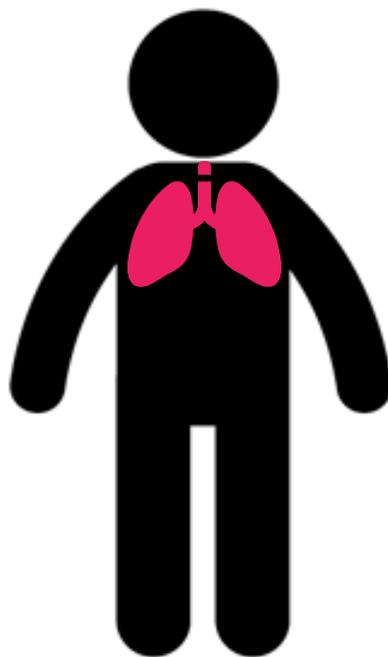
## 副作用

● どの臓器にも 自己免疫疾患が生じる可能性があります

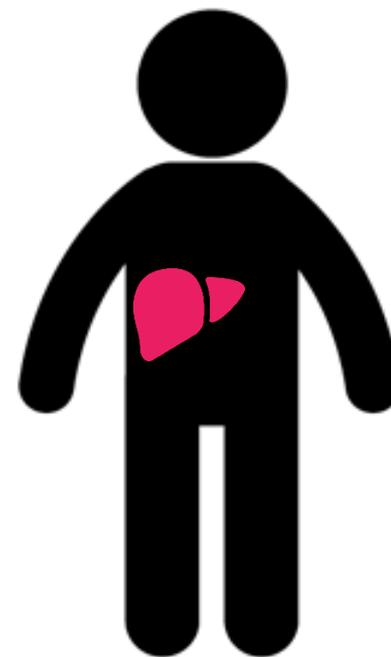
### 主なもの



腸炎



間質性肺炎



肝障害





# 免疫チェックポイント阻害薬

日本肺癌学会会員の皆様  
肺癌薬物療法に関わる皆様

抗PD-1抗体薬ニボルマブ（オプジーボ®）についてのお願い（追加）

標記につきましては平成27年12月11日に既にお知らせしたところ

（<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/1078.pdf>）ですが、平成27年12月17日に承認されたことを受け、日本における同薬治験中の副作用情報を入手することができましたので、追加のお知らせをお願いを致します。

国内ではセカンドラインとして、扁平上皮癌（Sq）を対象とした05試験（n=35, 年齢中央値=65.0）と非扁平上皮癌（non-Sq）を対象とした06試験（n=76, 年齢中央値=64.0）の2つの第II相試験が行われました。Sq症例では35例中2例、non-Sq症例では76例中6例に間質性肺合併症（間質性肺炎+肺障害）の有害事象を認め、両組織型をあわせると7.2%（8/111）の高率な発症率でした。CTCAE 4.0版による重症度では、grade 4（1例）、grade 3（3例）、grade 2（3例）、grade 1（1例）であり、grade 4の1例はその後死亡しております。8例中7例にステロイドパルス療法、4例に酸素投与が行われ、死亡1例、軽快6例、回復1例の転帰でした。発症時期はニボルマブ投与2週後が1例、3週後が2例、5週後が2例、24週後が2例、31週後が1例であり、投与後早期から長期間にわたっていることが分かります。危険因子は明確ではありませんが、既存肺疾患についての画像委員による判定では、既存の間質性肺炎を認めるもの1例、完治していない放射線肺肺炎を認めるもの1例、完治していない肺炎を認めるもの1例、気腫性変化を認めるもの3例でした。死亡例では気腫性変化のみを認めました。

上記国内治験に先立ち進行メラノーマに対する安全性情報、非小細胞肺癌に対する米国での安全性情報が既に報告されています。一方、これまでの殺細胞性抗癌薬、EGFR-TKIなどの経験から、外国人に比べ日本人において薬剤性肺傷害のリスクが高いことが繰り返し報告されてきたことより、ニボルマブにおいても同様の懸念がありました。また同じ日本人でもメラノーマ患者に比べ肺癌患者では既存の肺疾患によるリスクが増加することも懸念されておりました。症例数が少なく確定的な判断はできないものの、今回新たに入手した情報はこれらの懸念をある程度裏打ちするものとも言えます。

間質性肺炎以外にも全身多臓器にわたる免疫学的有害事象への対策が重要なことは前回のお願い（平成27年12月11日）の通りであり、ニボルマブの使用にあたっては、ニボルマブの副作用とその対策を十分理解している医師が治療にあたること、アレルギーあるいは膠原病内科、消化器内科、代謝・内分泌内科、神経内科などの専門医との協働が可能な施設、または地域連携によりこれらの専門的支援が直ちに得られるような施設において行うことなどを十分ご留意のうえ治療されるようお願い致します。患者に対する情報提供と同意が重要なことは言うまでもありません。

繰り返しになりますが、薬は常に諸刃の剣であることをあらためて肝に銘じ、肺癌治療においての大きなブレークスルーとして期待されているニボルマブが安全に適切に使用され、多くの患者の福音となるよう、皆様のご理解とご協力をお願い致したく存じます。

2016年1月12日

特定非営利活動法人日本肺癌学会  
理事長 光富徹哉  
渉外委員会委員長 滝口裕一

日本肺癌学会 websiteより





# 免疫チェックポイント阻害薬

## 抗CTLA-4抗体 イピリムマブ (ヤーボイ®) 副作用

## 下痢・大腸炎について

下痢、大腸炎の副作用発現率

n=151, n(%)

基本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全Grade
下痢	21(13.9)	10(6.6)	6(4.0)	0	0	37(24.5)
大腸炎	2( 1.3)	1(0.7)	7(4.6)	0	0	10( 6.6)

GradeはCTCAE v3.0に基づく

### Grade 3-4

下痢(Grade 3\*\*)：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；24時間以上の静脈内輸液を要する；日常生活に支障あり

大腸炎(Grade 3\*\*)：腹痛、発熱、イレウスを伴う腸管運動の変化、腹膜刺激徴候

- 本剤投与を中止
- 高用量のステロイドの静脈内投与(例：メチルプレドニゾン1～2mg/kg/日)
- 内視鏡検査を考慮

- 症状が改善した場合
- Grade 1へ回復するまでステロイド投与(同用量)を継続
  - 回復後、ステロイドは1ヵ月以上かけて漸減
- 症状が3～5日間を超えて持続、又は症状改善後に再発した場合
- インフリキシマブ5mg/kgを1回\*\*\*追加投与(禁忌でない場合)

ヤーボイ®適正使用ガイドより

自己免疫疾患と同様にステロイドで治療する場合や  
適応外の薬剤による治療が必要となることがあります





# 免疫チェックポイント阻害薬

がんの治療戦略

4本柱



外科治療



抗がん治療

抗がん薬治療

免疫チェックポイント  
阻害薬



放射線治療



緩和ケア

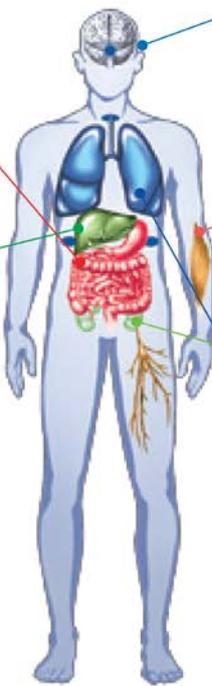




# 免疫チェックポイント阻害薬

## 重篤で多彩な副作用の可能性

### 注意すべき副作用

- 
- **下痢、大腸炎、消化管穿孔** (P.10、11)  
発熱の有無を問わない下痢  
排便回数の増加 腹痛  
血便 など
  - **肝障害** (P.12、13)  
無症候性の肝機能検査値異常  
(全身倦怠感、食欲不振、  
黄疸などを伴う場合もある)
  - **皮膚障害** (P.14、15)  
発疹 そ痒 など
  - **下垂体炎、下垂体機能低下症、  
甲状腺機能低下症、副腎機能不全**  
(P.16、17)  
頭痛 倦怠感 視野欠損 行動変化  
電解質異常 低血圧 など
  - **末梢神経障害** (P.18)  
脱力感 感覚異常 知覚障害  
感覚性あるいは運動性ニューロパチー  
重症筋無力症様症状 など
  - **腎障害** (P.19)  
腎炎 など
  - **間質性肺疾患** (P.20、21)
  - **Infusion reaction** (P.22~24)
  - **過度の免疫反応** (P.25、26)  
眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など

ヤーボイ適正使用ガイドより





## ImPACT

Immunotherapy Professional Action Team

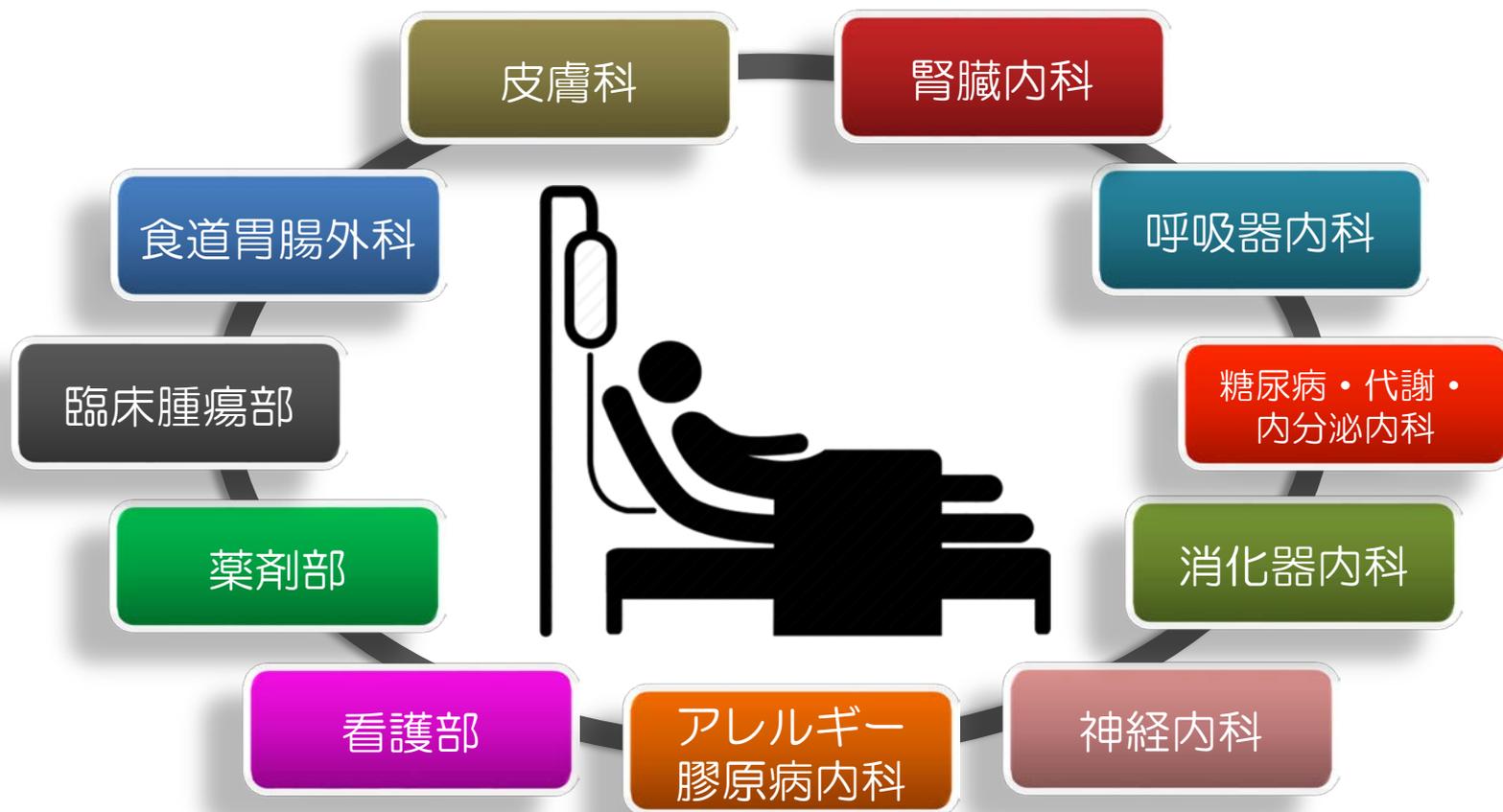
多彩な副作用に対応するため  
チーム医療態勢を整えました





# ImPACT

## Immunotherapy Professional Action Team



● 専門的でありながら、複数の視点からの対応が求められます





## Immunotherapy Professional Action Team

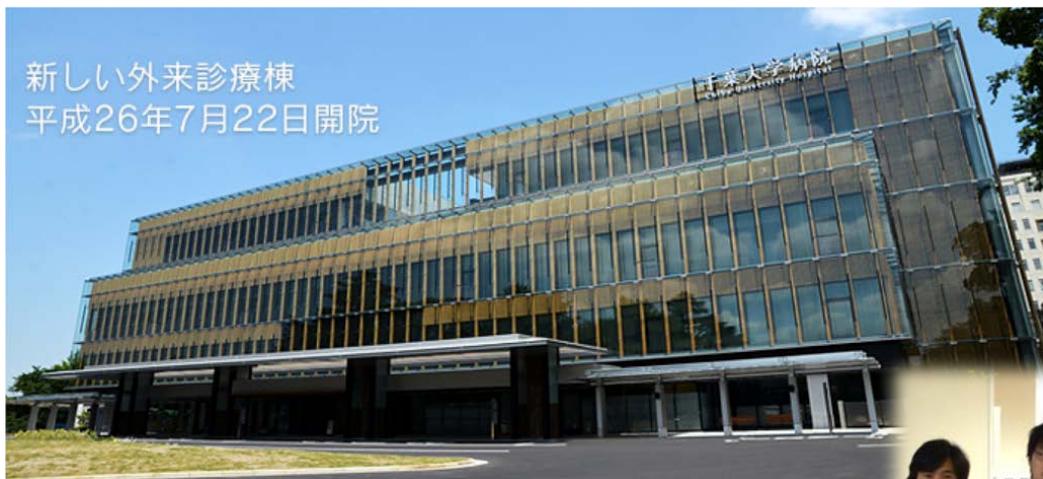
- この新しい治療に対応するには、各領域の専門家と患者さんの力も必要です



- 大学病院のような総合病院でないと対応が難しい状況にあります。



千葉大学病院には、  
その能力と責務があると考えています





# さいごに

- 免疫チェックポイント阻害薬は、

効果も

副作用も

これまでの抗がん薬とちがう点が多くあります。

- 免疫チェックポイント阻害薬は、  
他の治療法との併用、さまざまながんに対して  
広がってゆくことが想定されます。

- まだはじめたばかりの治療です。  
私自身も、経験はまだまだわずかです。  
みなさんと大事に育ててゆきたいと思っています。



# ご清聴いただき ありがとうございました

千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部  
千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学  
Medical Oncology, Chiba University Hospital

● サイトマップ

HOME 臨床腫瘍部のご紹介 患者の皆様へ 学生・若手医師の皆様へ 関連リンク お問い合わせ

各診療科の枠を超え、横断的ながんの診療・研究・教育を行う新しい組織。それが臨床腫瘍部です。

臨床腫瘍部とは？  
私たちの活動をご案内します。ぜひお気軽にお問い合わせください。

学生・若手医師の皆様へ  
臨床研修医、募集！  
新しい医療体系を創造する意義とやりがいがあります！

ニュース&トピックス

- 7月31日： 「取組中の治験薬（新薬）」を更新しました。 **NEW!**
- 7月30日： 第49回オンコロジーカンファレンス転移性脳腫瘍の治療を開催しました。 **NEW!**
- 7月26日： 粟本運太 先生が、千葉大学附属病院 教育コミュニティにおいて表彰されました。 **NEW!**
- 05月07日： 「対象疾患、取組中の治験薬」をリニューアルしました。
- 05月07日： 「学生・若手医師の皆様へ」をリニューアルしました。
- 03月30日： 4月9日 第48回オンコロジーカンファレンス 乳がんの治療戦略 up to date 2014 を行います。
- 02月01日： 『若手医師・学生のみなさまへ』を新規追加しました。
- 02月01日： 臨床腫瘍部サイトをリニューアルしました。

Copyright (C) Medical Oncology, Chiba University Hospital All Rights Reserved. ● Page Top

岩澤俊一郎

千葉大学大学院 先端化学療法学  
千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部

Shunichiro Iwasawa, M.D., Ph.D  
Department of Medical Oncology  
Graduate School of Medicine,  
Chiba University

<http://www.ho.chiba-u.ac.jp/oncol/>

