

複合免疫療法

第2回 免疫抑制解除を軸とした複合免疫療法について

北野滋久

Shigehisa KITANO

国立がん研究センター中央病院先端医療科

はじめに

近年、複数のがん種において免疫チェックポイント阻害剤の臨床開発が成功し、がん薬物療法の1つとしてがん免疫療法が実臨床に導入されてきている。同剤の単独療法において、ホジキンリンパ腫では80%以上もの奏効割合(response rate: RR)を示しているとの報告はあるものの、その他のがん種ではRRは15~40%程度に止まり、さらなる治療成績の向上が望まれる¹⁾。現在、早期臨床試験として、開発が先行している免疫チェックポイント阻害剤を軸とした併用療法が行われている。免疫チェックポイント阻害剤同士の併用^{2,3)}、免疫賦活剤との併用⁴⁾、既存の抗腫瘍薬(殺細胞性抗がん剤、分子標的薬)、代謝阻害薬、エピジェネティックス修飾薬、放射線治療などとの併用療法が積極的に試みられている。本稿では主に免疫抑制解除を目的とした複合免疫療法を取り上げる。

複合免疫療法(併用療法)の考え方について

従来の抗がん剤や分子標的剤は原則的に薬剤自身ががん細胞に直接作用して殺傷するのに対して、がん免疫療法は宿主の免疫系細胞を用いてがん細胞に作用しがんを制御しようとするものであり、異なる作用機序をもつ。複合免疫療法(併用療法)によって効果を高めるためには、理想的には、①immunogenic cell death⁵⁾を引き起こすこと、②抗原提示細胞の機能を高めること、③T細胞の活性化を持続し疲弊を防止すること、④腫瘍局所へのT細胞の浸潤を高めること、⑤免疫抑制細胞(制御性T細胞[Treg]、骨髄由来抑制細胞[MDSC]、腫瘍関連マク

ロファージ[M2])および、それらに関連する免疫抑制物質・サイトカインなどの液性因子を抑えること(図1)⁶⁾などが重要と考えられている。さらに、基礎研究の成果からは、従来の殺細胞性の抗がん剤や分子標的薬の中には投与量や投与のタイミングによっては免疫系細胞を賦活する作用があることも明らかになってきているため、今後これらが免疫調整剤としての見直しがなされる余地があり、免疫療法との併用によって相加・相乗効果が得られる可能性がある。毒性のプロファイルも両者では異なるため、併用の組み合わせによっては忍容性を保ちつつ治療効果を高めることも期待される。

複合免疫療法の実際(表1)

現時点で開発が成功している免疫チェックポイント阻害剤を軸として、他の治療を組み合わせる形で併用療法の開発が行われている。海外では2015年に進行悪性黒色腫に対してニボルマブとイピリムマブの併用療法が食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)の承認を得ており、2018年5月25日に国内承認を得た。併用療法は進行腎細胞癌に対して2018年8月に国内承認を得た。非小細胞肺癌に関しては、根治切除不能局所進行非小細胞肺癌に対して、放射線化学療法後の抗PD-L1抗体デュルバルマブ療法が2018年7月に国内承認を得ている。さらに、進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して、カルボプラチン+ペメトレキセド+ペムブロリズマブの併用療法および、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブの併用療法が国内承認申請中である。