

Theme ● 免疫療法の新しい展開

免疫療法を含む併用療法 免疫療法と分子標的薬の併用

Combined treatment with molecular targeted drug and immunotherapy

小山 隆文¹ / 清水 俊雄²

Takafumi Koyama / Toshio Shimizu

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院先端医療科¹ / 医長²

KEY WORDS

◆免疫療法

immunotherapy

◆血管新生阻害薬

angiogenesis inhibitor

◆抗 PD-1/PD-L1 抗体

anti-PD-1/PD-L1 antibody

◆チロシンキナーゼ阻害薬

tyrosine kinase inhibitor

◆分子標的薬

molecular targeted drug

SUMMARY

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)は, 多くのがん腫で使用されるようになった。しかし, さらなる抗腫瘍効果の改善が期待されており, 分子標的薬との併用も有効な選択肢として考えられる。免疫増強が期待され

る薬剤, または対象となるがん腫に対して有効性が示されている薬剤が併用薬として選択されている。免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬の併用療法は, 有望な治療の選択肢となる可能性があるが, 毒性も増強される。最適な患者群を選択するためのマーカーを探索していく必要がある。

Immune checkpoint blockade with monoclonal antibodies directed against CTLA-4, PD-1, and PD-L1 has shown striking anti-tumor activity in an increasing number of solid tumors and hematologic malignancies, including tumors previously not considered immunoresponsive. However, many patients with advanced cancer still do not receive clinical benefit from these treatments. Combinations with molecular targeted therapies could be promising. There are two patterns of scientific rationale for combinations with molecular targeted therapies, such as preclinical evidence or clinical data on the standard therapy for each cancer. Combination therapies with immune checkpoint inhibitors and molecular targeted therapies in cancer patients resulted in encouraging anti-tumor activity and showed beneficial effects on host anti-tumor immune responses. These therapies may be effective; however, more adverse effects were seen with combination therapies. There is therefore a need to explore predictive factors for combination therapies.

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬(抗 programmed death-1 (PD-1) 抗体, 抗 PD-1 ligand (PD-L) 1 抗体, 抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 (cytotoxic T-lymphocyte antigen : CTLA)-4 抗体)は, 多くのがん腫で使用されるようになった。KEYNOTE-024 試験や KEYNOTE-021 試験の結果から, 今後は非小細胞肺がんの 1 次治療での使用が増加すると予想される。悪性黒色腫やホジキンリンパ腫では免疫チェックポイント阻害薬単剤で 50% 以上の奏効率 (RR) を示しているが, ほかがん腫では 50% には遠く及ばない。ほかがん腫も 1 次治療で使用される可能性があるが, 抗腫瘍効

果の向上が望まれる。がん細胞は免疫システムから逃れる (escape) ための 1 つの方法として, PD-1/PD-L1 経路を利用する。この経路をブロックすることで, 免疫チェックポイント阻害薬は, がん細胞に対する T 細胞を動員し, 抗腫瘍効果を示す。免疫チェックポイント阻害薬を軸として抗腫瘍効果の改善を考えると, ほかの免疫チェックポイントを阻害する方法, 免疫をさらに強化する方法 (アクセルを踏む), ほかの機序を組み合わせる方法が考えられる。具体的には, 免疫チェックポイント阻害薬同士の併用¹⁾²⁾, 免疫賦活剤との併用³⁾, 既存の抗がん剤 (殺細胞性抗がん剤, 分子標的薬) との併用が試されている。

免疫チェックポイント阻害薬と併

用する分子標的薬の選択は, 下記の 2 つのいずれかの基準で行われていることが多い (表 1)。

① 分子標的薬自身に免疫の活性を起こす論理的根拠があるもの

② 対象とするがん腫に対して標準治療となっているもの

血管新生阻害薬 (マルチチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) を含む) は ① に該当し, 上皮成長因子受容体 (EGFR)-TKI は ② に該当する。この 2 剤が最も多く試されており, 血管新生阻害薬, EGFR-TKI, その他の順に本稿では概説する。