Theme●免疫療法の新しい展開

# 免疫療法を含む併用療法
# 免疫療法と殺細胞性抗がん剤の併用

Combined treatment with cytotoxic agents and immune checkpoint inhibitors

赤松 弘朗
Hiroaki Akamatsu
和歌山県立医科大学医学部呼吸器内科・腫瘍内科助教

KEY WORDS
◆ニボルマブ nivolumab
◆ペムブロリズマブ pembrolizumab
◆カルボプラチン carboplatin
◆ペメトレキセド pemetrexed

SUMMARY 免疫チェックポイント阻害薬と他剤の併用は数多くのがん腫において検討されており，殺細胞性抗がん剤との併用はそのなかでも期待される治療戦略の１つである。殺細胞性抗がん剤によってがん細胞の直接的な傷害が生じ，多くのがん抗原が放出されるため，免疫チェックポイント阻害薬を併用することで効果が増強すると考えられている。ニボルマブについては第Ⅰ相臨床試験，ペムブロリズマブについては無作為化第Ⅱ相臨床試験がすでに報告され，さらに多くのレジメンとの併用を検証する第Ⅲ相臨床試験が進行中である。一方，最適なレジメンや併用時期，対象集団に関しては今後解決すべき課題と考えられる。

Combinations with immune checkpoint inhibitors（ICIs）and other agents are being tested in numerous clinical trials across various types of malignancies. The combination of cytotoxic agents with ICIs is one of the most promising treatment strategies. Cytotoxic agents directly damage cancer cells and cancer antigens are released. The effects of ICIs may be enhanced under these circumstances. In the clinical setting, results of a phase Ⅰ study of nivolumab and a phase Ⅱ study of pembrolizumab have already been reported, and several phase Ⅲ studies are ongoing. On the other hand, unresolved issues regarding optimal regimens, the timing of combination, and the target population still remain.

## はじめに

免疫チェックポイント阻害薬は多くのがん腫で標準治療を塗り替え，すでに日本でも悪性黒色腫・非小細胞肺がん・ホジキンリンパ腫・腎細胞がん・頭頸部がんに対して使用可能である。その有効性もさることながら，従来の殺細胞性抗がん剤に比して有害事象が軽いこともまた重要な特徴である。よって，さらなる有効性の改善を期待して免疫チェックポイント阻害薬に他剤を併用する治療戦略が取られるまでにそう多くの時間は要さなかった。

Chenらの総説[1]で紹介されているように，現在多くのがん腫で幾多計画されている併用療法の治療戦略であるが，薬物療法との併用については①免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする免疫療法同士の併用，②分子標的薬との併用，③殺細胞性抗がん剤との併用に大別される。本稿では免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗がん剤の併用について述べる。

## 殺細胞性抗がん剤と併用する根拠

理論的な根拠としては，殺細胞性抗がん剤によるがん細胞の直接的な傷害によって多くのがん抗原が放出され，その状況下で免疫チェックポイント阻害薬を併用することで効果が増強する，と説明されている。併用する薬剤としては前臨床試験でさまざまな種類が検討されており，代表的なものとしてアントラサイクリン系抗がん剤やオキサリプラチンなどの薬剤によって免疫原性の細胞死がもたらされることが示されている[2]。

臨床的な観点からすると，上述した相乗効果だけでなく，従来個別に投与されてきた免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗がん剤を同時併用することによって，治療経過で重要ないずれの薬剤も使い切ることが可能になるという利点が挙げられる。ただしその場合，有効か否かの判断基準は同時併用レジメンと一方の薬剤の無増悪期間を比較しただけでは不十分であり，全生存期間（OS）の延長が求められる。

## これまでのエビデンス

ClinicalTrials.govなどで検索すると多くの試験が進行中であるが，最も進んでいるがん腫の１つが肺がんである。この領域における前向き試験の結果を紹介する。

最も早い第Ⅰ相臨床試験の結果はニボルマブによるものであった。化



SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.