

免疫チェックポイント阻害薬の可能性と副作用対策



朴 成和 [司会]

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
消化管内科科長
Narikazu Boku

北野 滋久

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
Shigehisa Kitano

河上 裕

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所
細胞情報研究部門教授
Yutaka Kawakami

鈴木 重明

慶應義塾大学医学部神経内科専任講師
Shigeaki Suzuki

(発言順)

免疫チェックポイント阻害薬は悪性黒色腫をはじめ、肺がん、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がんでも承認され、すでに日常診療で使われている。従来の化学療法や分子標的薬にはない間質性肺炎や重症筋無力症(MG)などの免疫関連有害事象(irAE)があり、なかには投与を中止して数ヵ月後に発現するケースも報告されている。

MGは自己抗体によって神経筋接合部に起こる自己免疫疾患であるが、免疫チェックポイント阻害薬投与後に起こるMGは、従来のMGとは異なる病態を示すことが最近の臨床データからわかってきた。病態のメカニズムを解明し、適した治療方法を検討することが急務であり、それには多施設共同研究によって検体や臨床情報を集積できる体制も必要である。

現在、免疫チェックポイント阻害薬は単剤で用いられているが、さらなる効果を期待して併用療法が数多く試みられている。免疫チェックポイント阻害薬同士の併用、既存薬との併用、またIDOや血管内皮増殖因子(VEGF)に対する薬剤との併用、放射線療法との併用も検討されている。有望な抗腫瘍効果を示す組み合わせもあるが、副作用が増強する併用療法も多い。副作用リスクを下げ、かつ抗腫瘍免疫は維持されるような併用療法の開発が待たれる。

はじめに

朴 免疫チェックポイント阻害薬は2014年に悪性黒色腫に対して承認されて以降、肺がん、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がんでも承認され、すでに日常診療で使われています。今まさに臨床経験が積みあがっている状況ですが、それに伴い、副作用のマネジメントについての疑問点が出てきています。

そこで本日は免疫チェックポイント阻害薬の副作用とその機序、副作用への対応、ならびに免疫チェックポイント阻害薬を用いた併用療法の開発についてご紹介いただきたいと思います。

免疫チェックポイント阻害薬の副作用

朴 まず免疫チェックポイント阻害薬の副作用について、機序や特徴などに関して、北野先生にご説明いただきます。

北野 免疫チェックポイント分子である cytotoxic T-lymphocyte antigen(CTLA)-4や programmed death-1(PD-1)は活性化したCD8陽性T細胞やCD4陽性T細胞などに発現してくる受容体で、対応するリガンドと結合するとそれらの細胞の機能を低下させる働きをもちます。

細胞傷害性T細胞を活性化する場合、自己抗原を認識するT細胞受容体(TCR)をもつCD8陽性T細胞が自分自身の組織を攻撃することが、免疫関連有害事象(immune-related adverse event; irAE)の主たる機序と考えられています。