



## 免疫チェックポイント阻害薬の登場と薬物治療の変化

**門野** 2014年7月、根治切除不能な悪性黒色腫 (malignant melanoma ; MM) に対する治療薬としてニボルマブが承認され、世界で初めて承認された抗PD-1抗体薬となりま

した(図1)。本日は、治験の段階からかかわってこられた宇原先生に、免疫チェックポイント阻害薬の使い方や将来展望について、お話をうかがいたいと思います。

まず始めに、免疫チェックポイント阻害薬登場の背景から、簡単にご説明ください。

**宇原** 転移のあるMMに対する治療は、1980年代に登場したダカルバジンが標準とされてきましたが、その奏効率は2割程度であり、腫瘍の完全消失は1~2%しか得られませんでした。その後も長い間、ダカルバジンを超える抗癌剤は出てこなかったのですが、最初の免疫チェックポイント阻害薬であるイピリムマブの臨床試験で、20%の患者さんが長期生存することが報告されました。そして、イピリムマブに続く免疫チェックポイント阻害薬として抗PD-1抗体薬が開発され、MMの治療成績はさらに向上しました。

**門野** 抗PD-1抗体薬の治験での3年生存率はおよそ40%、5年生存率はおよそ30%でしたね。

**宇原** はい。治験にエントリーできる条件に適合した患者さんでの成績ですから、実臨床とは少し違いますが、それでも従来の治療とは比べものにならない良い結果です。

**門野** 免疫チェックポイント阻害薬は、欧米と日本とで効果に差があるとも言われていますが、実際はどうかでしょうか。

**宇原** 日本人患者に対する効果は少し低い傾向はあるかもしれませんが、表在拡大型(superficial spreading melanoma ; SSM)が多い欧米と比較して、日本では末端黒子型(acral lentiginous melanoma ; ALM)と粘膜型が多いことが、可能性として考えられます。とくに粘膜原発のMMは、免

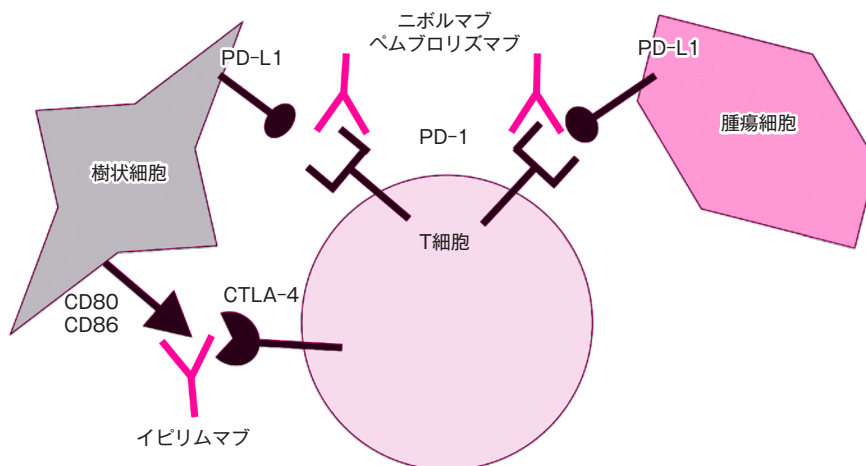


図1 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

T細胞の免疫を負に制御する代表的な分子がPD-1とCTLA-4である。抗PD-1抗体であるニボルマブやペムブロリズマブは樹状細胞や腫瘍細胞に発現するPD-L1とPD-1との結合を阻害することで、腫瘍免疫を高める。一方、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブは樹状細胞などに発現するCD80やCD86とCTLA-4との結合を阻害することで、腫瘍免疫を高める。(門野先生ご提供)