

## TOPICS



## 婦人科がんにおける免疫チェックポイント阻害薬 開発の現状と今後の見通し

### Current status and perspective of immune checkpoint inhibitors in gynecologic cancers

長谷川 幸清<sup>1</sup> / 新谷 大輔<sup>2</sup> / 藤原 恵一<sup>1</sup>

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター婦人科腫瘍科教授<sup>1</sup> / 助教<sup>2</sup>

#### はじめに

1991年にBoonらのグループが、がん患者自身のT細胞ががん抗原を介して自己のがん細胞を認識していることを明らかにして以来<sup>1)</sup>、特異的がん免疫療法についての研究が飛躍的に進歩することになった。しかし、ペプチドワクチンをはじめとする多くの特異的がん免疫療法では十分な臨床的有用性を示すには至らなかった。これまでの免疫を“より活性化させる”治療とは逆の発想である“抑制された免疫を解除する”という免疫チェックポイント阻害薬の登場により、がん免疫療法の本当の意味での1ページ目がようやく開かれることになった。免疫チェックポイント阻害薬はすでに悪性黒色腫や肺がんをはじめ多くのがんで承認されている。しかし、婦人科がん領域での免疫チェックポイント阻害薬は一部のサブタイプでは非常に有望と考えられているが、いまだ開発段階である。本稿では、その現状および今後の展望について解説する。

#### 卵巣がんに対する免疫チェックポイント阻害薬

卵巣がんはこれまで、免疫がアクティブに働いている腫瘍の1つであると考えられてきた。代表的な報告として、2003年に腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte; TIL)が卵巣がんの独立した予後因子となることをCoukosらのグループが報告している<sup>2)</sup>。TILの存在が卵巣がんの予後と相関するということは、患者自身の免疫システムが何らかのかたちで自己から発生したがんに対して抗腫瘍効果を発揮していることを間接的に証明していると考えられた。このため卵巣がんでは抗腫瘍免疫がアクティブに働いており、免疫療法が有望であると考えられてきた。ところが、ペプチドワクチンや活性化リンパ球移入療法など多くの免疫療法の臨床試験が卵巣がんで行われてきたが、残念ながら十分な成果は得られなかった。

近年登場した免疫チェックポイント阻害薬は、抗programmed death-1 (PD-1)抗体を中心にこれまでに複数のがんでその有用性が証明されている。しかし、婦人科がん領域における免疫チェックポイント阻害薬はいまだ開発段階である(表1<sup>3)-10)</sup>。前述のとおり、婦人科がんでは卵巣がんが免疫療法のターゲットとして期待されていたため、早期から

卵巣がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の開発が始まっていた。すでにいくつかの臨床試験の結果が公表されており、そのほとんどはPD-1/PD-1 ligand (PD-L)1経路阻害によるものである。卵巣がんに対する抗PD-1/PD-L1抗体単剤の臨床試験結果を表1に示す<sup>3)4)</sup>。進行・再発卵巣がん患者が対象で、その奏効率は最も高いものでも15%程度であった。しかし、一部の奏効した患者では長期間にわたり効果が持続する、いわゆるdurable responseが確認され、しかも化学療法抵抗性とされる卵巣明細胞がん患者においても奏効例が確認されている。このことはPD-1/PD-L1経路阻害療法が卵巣がんに対する新規の治療法として十分に期待できる結果であると考えられた。現在プラチナ製剤抵抗性の再発卵巣がんに関して、主要評価項目を全生存期間とした、標準化学療法に対するニボルマブの優越性を検証する第Ⅲ相臨床試験(ONO-4538-23試験)の症例集積が完了し、解析段階である。また、現在も多くの卵巣がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験が計画されているが、その多くは標準化学療法との併用、poly[ADP-ribose] polymerase (PARP)阻害薬との併用あるいは血管新生阻害薬との併用である。今後卵巣がんにおける免疫チェックポイント阻害薬は、併用療法での開発が中心になると考えられる。

#### 子宮頸がんに対する 免疫チェックポイント阻害薬

子宮頸がんの発生にはヒトパピローマウイルス(human papillomavirus; HPV)が関わっており、ウイルス関連がんの1つとされている。そのため、いわゆるがん抗原だけでなく、ウイルス抗原も免疫療法の標的となる。子宮頸がんに対してこれまでは主に、HPVを標的にした特異的がん免疫療法の研究が多く行われてきた。子宮頸がん予防に関してはHPVワクチンプログラムがすでに多くの国で施行されている。一方、HPVを標的にした子宮頸がんあるいは前がん病変に対する免疫療法はいまだに実臨床では成果を上げていない。近年蓄積されてきた免疫チェックポイント阻害薬の主な試験データを表1に示す<sup>5)-8)</sup>。KEYNOTE-028試験<sup>5)</sup>の子宮頸がん拡大コホートでは、PD-L1陽性進行・再発子宮頸部扁平上皮がんに対するペムブロリズマブの奏効率は17%、続くbasket trialであるKEYNOTE-158試験<sup>6)</sup>の98例の子宮頸がんコホートでは奏効率は12.2%であった。このう