

非小細胞肺癌の最新治療

～免疫チェックポイント阻害薬による治療を中心に～ 呼吸器内科部

・はじめに

- ・ 肺にできる癌には、肺の細胞から発生した**原発性肺癌**と、他の臓器から転移してきた**転移性肺癌**があります。原発性肺癌は呼吸器内科で治療しますが、転移性肺癌の治療は最初に発生した臓器を担当する科で行います。
- ・ 原発性肺癌には、細胞の種類によって大きく**非小細胞肺癌**と**小細胞肺癌**に分けられ、非小細胞肺癌はさらに腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、その他に分けられます。
- ・ 原発性肺癌の治療は、**癌細胞の種類**と、その**広がり**（転移の程度）によって決まります。

★顕微鏡で見た細胞の形（組織型）で分類

非小細胞肺癌（85%）

腺癌：女性の肺腺癌患者さんの2/3は非喫煙者

扁平上皮癌：喫煙との関連が強い

大細胞癌

その他（肉腫様癌、分類不能癌、）

小細胞肺癌（15%）：喫煙との関連が強い

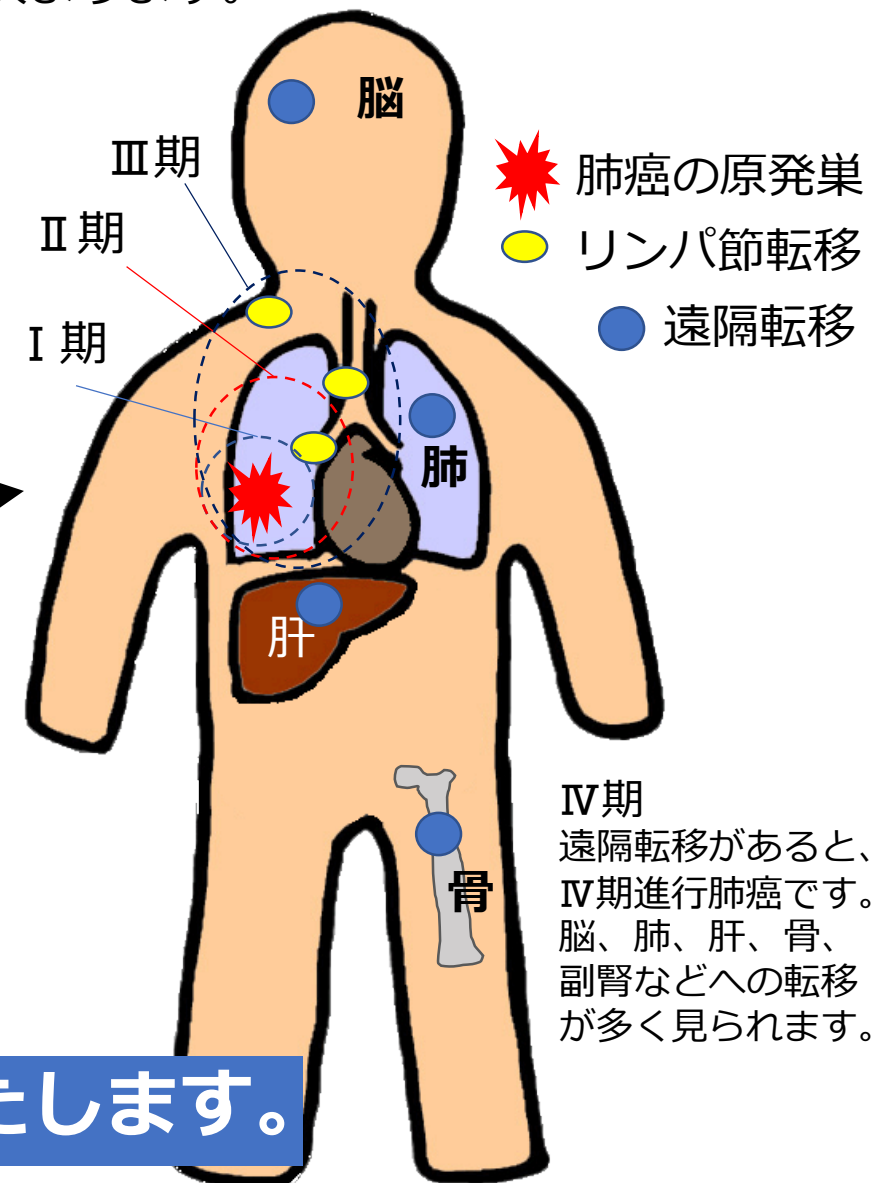
★がんの広がり具合で分類

非小細胞肺癌では、

手術でとれる範囲にとどまる（I期～II期）

放射線があてられる範囲にとどまる→局所進行（III期）

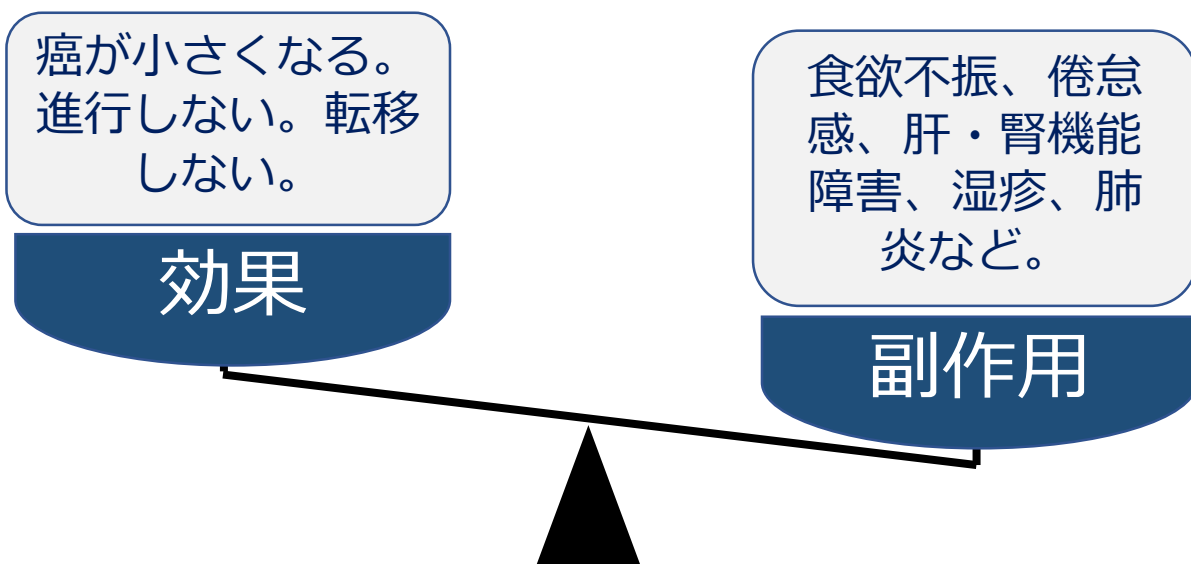
手術や放射線ができない範囲に拡大→**進行（III期～IV期）**



・今回は、進行非小細胞肺癌の治療について解説いたします。

・ 進行非小細胞肺癌の治療目標

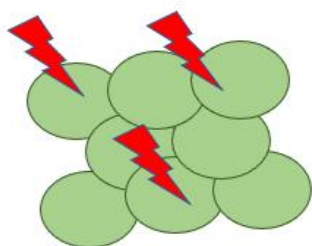
- ・ 症状を和らげる（支持療法・緩和治療）
痛み止めなどの薬、酸素、緩和的な放射線治療（骨転移や脳転移に）などを症状に合わせて使用します。
- ・ 進行を遅らせる（癌の縮小、転移の抑制）
薬物療法を行います。（効果と副作用のバランスが重要です）
- ・ 結果として、これまでどおりの生活をできるだけ長く過ごすことが目標です。



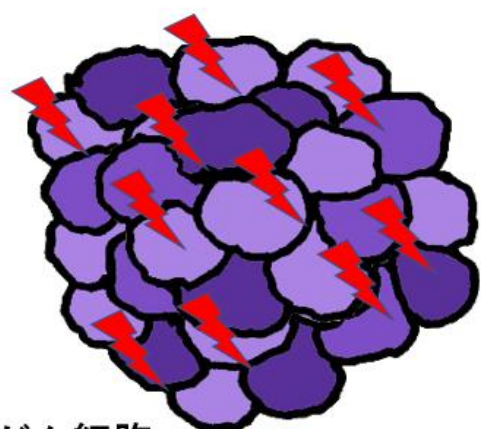
・ 薬物療法の種類

進行非小細胞肺癌に使用する薬剤には、①細胞障害性抗癌剤（いわゆる抗癌剤）、②分子標的治療薬、③免疫チェックポイント阻害薬があります。

① 抗癌剤



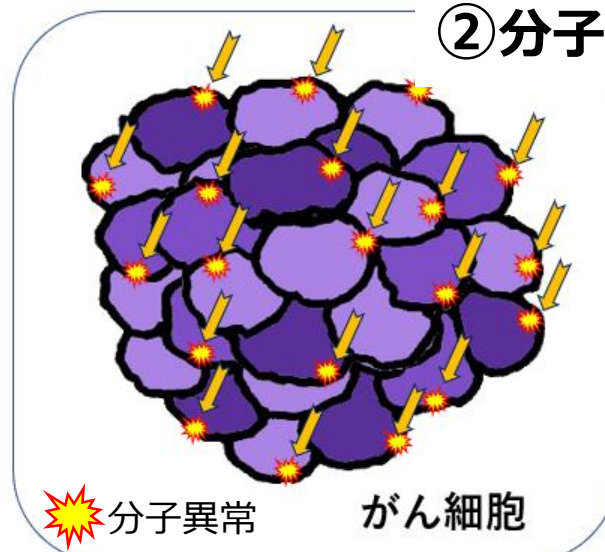
正常細胞



がん細胞

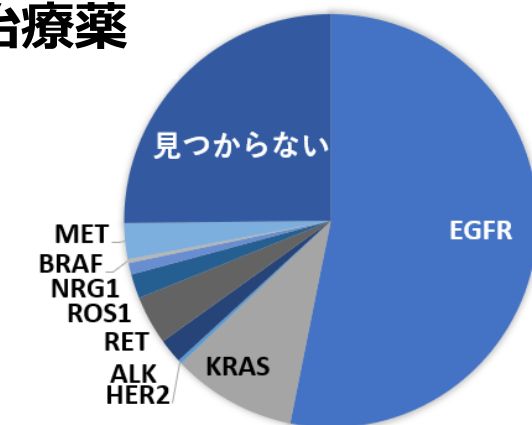
- ・ 細胞障害性抗癌剤は、正常細胞にもがん細胞にも作用します。がん細胞は抗癌剤に弱いので正常細胞が踏ん張っている間に減っていきます。
- ・ 分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が登場しましたが、依然として進行非小細胞肺癌治療において重要な薬剤です。

② 分子標的治療薬



分子異常

がん細胞



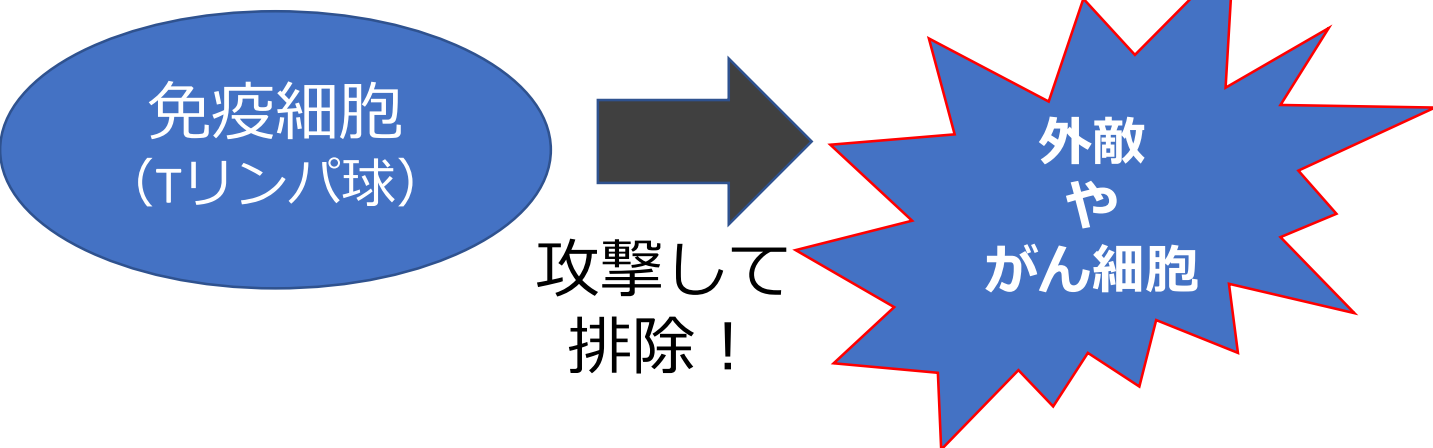
肺腺癌における遺伝子異常

- ・ 癌は多くの遺伝子異常の蓄積で発生しますが、肺腺癌では癌細胞にとってアキレス腱になるような遺伝子異常が報告されています。この異常な遺伝子から作られた分子異常は治療標的となります。
- ・ 癌細胞に起きた分子異常に対する分子標的治療薬は、正常細胞への影響が少なく、癌細胞を効率的に減らすことができます。
- ・ 使用できる分子標的治療薬がある場合は、初回治療で使うことが多いです。

③免疫チェックポイント阻害薬

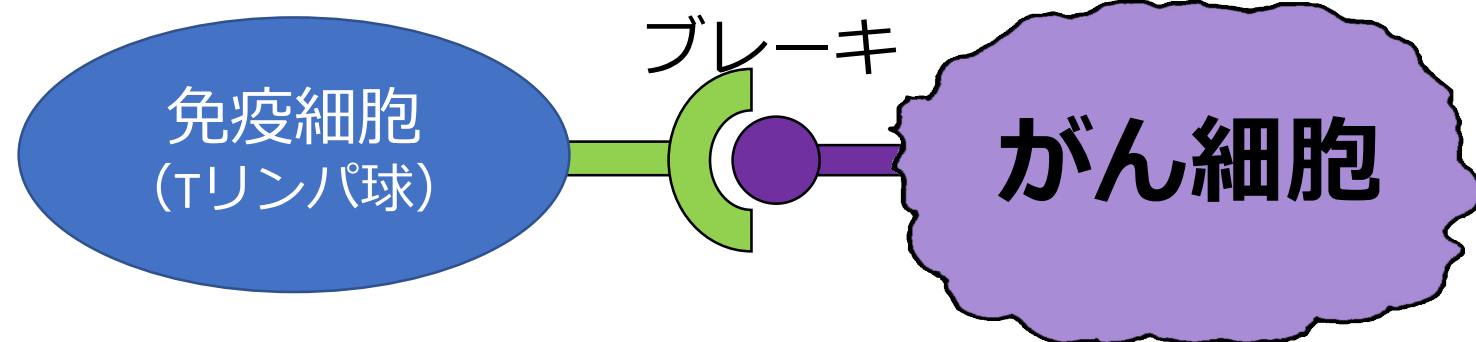
がん細胞に対する免疫のブレーキを解除することで、免疫細胞ががん細胞を攻撃する

1. 正常な免疫の働き



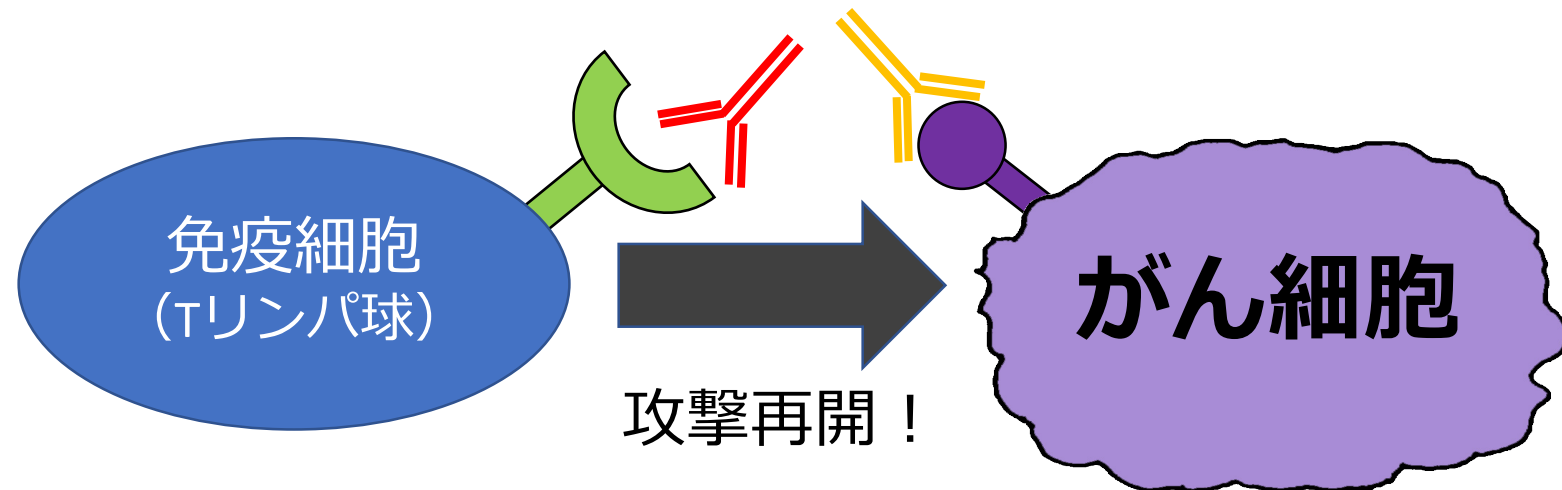
- 免疫は、体を守るためにヒトに備わっている重要なシステムです。
- 免疫は、細菌などの外敵や、初期のがん細胞を認識して攻撃することで体を守っています。
- 免疫が暴走すると、自分の体を攻撃してしまうので、免疫細胞の暴走を止めるブレーキ（免疫チェックポイント）があります。

2. がん細胞は免疫細胞にブレーキをかけている

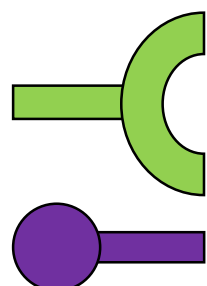


- PD-1やPD-L1などは、免疫チェックポイントの一種です。これらが手をつなぐことで免疫細胞にブレーキがかかってしまいます。
- がん細胞は細胞表面にPD-L1を発現することで、免疫細胞に攻撃されないようにしています。
- さらに、PD-1とPD-L1以外にも、ブレーキやアクセルになるチェックポイントがあって、単純ではありません。

3. ブレーキを外すと、免疫細胞ががん細胞を攻撃再開！



- 免疫チェックポイント阻害薬を使用すると、ブレーキを解除することができ、免疫細胞ががん細胞を攻撃できるようになります。



PD-1※

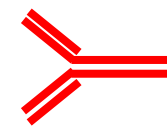
PD-L1

免疫チェックポイント

※祝ノーベル賞受賞



免疫チェックポイント阻害薬



抗PD-1阻害薬：ニボルマブ（オプジーボ）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ）が承認されています

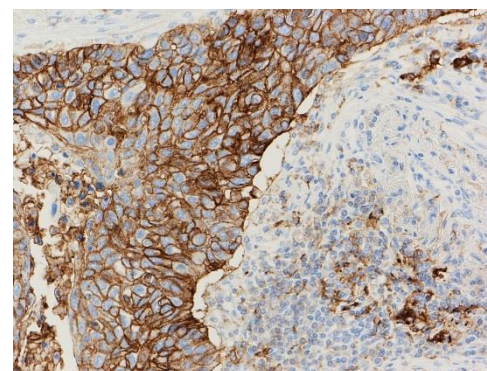


抗PD-L1阻害薬：アテゾリズマブ（テセントリク）、デュルバルマブ（イミフィンジ）が承認されています

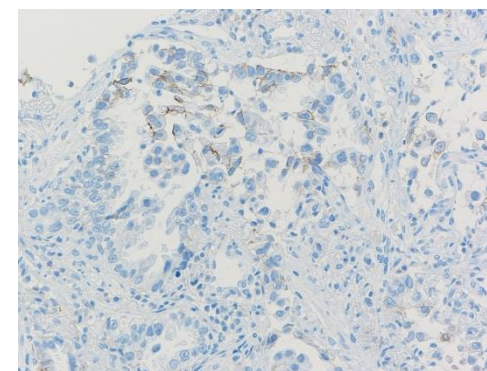
進行非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果

- がん細胞の表面にあるPD-L1は特殊な染色をするとみることができます。
- PD-L1の染まり具合は患者さん毎に違います。
- 100個のがん細胞中、50個以上の細胞でPD-L1が染まる場合は、PD-L1高発現、1-49個の場合はPD-L1低発現、1個未満の場合はPD-L1陰性と分類します。
- 非小細胞肺癌患者さんの3割程度はPD-L1高発現です。
- PD-L1高発現では、免疫チェックポイント阻害薬が良く効くことが分かっています。

がん細胞の表面にあるPD-L1は特殊な染色で茶色く見えます

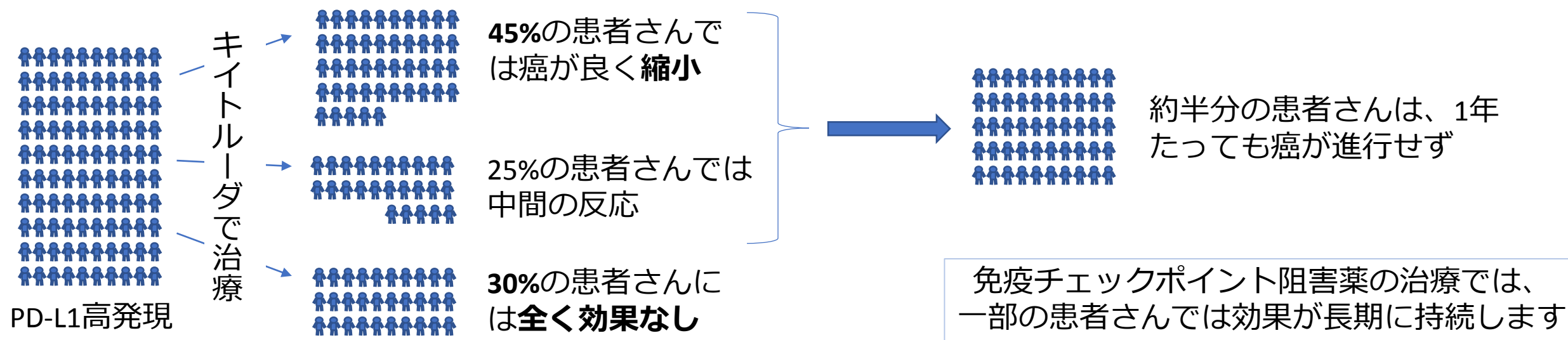


PD-L1高発現

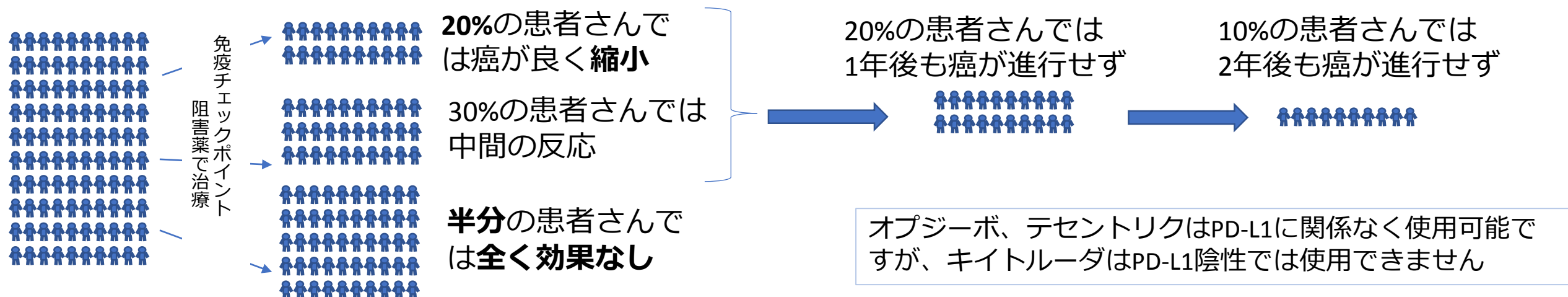


PD-L1低発現

PD-L1高発現の進行非小細胞肺癌患者さんでは、初めての治療でキイトルーダ治療を行うことが標準的です



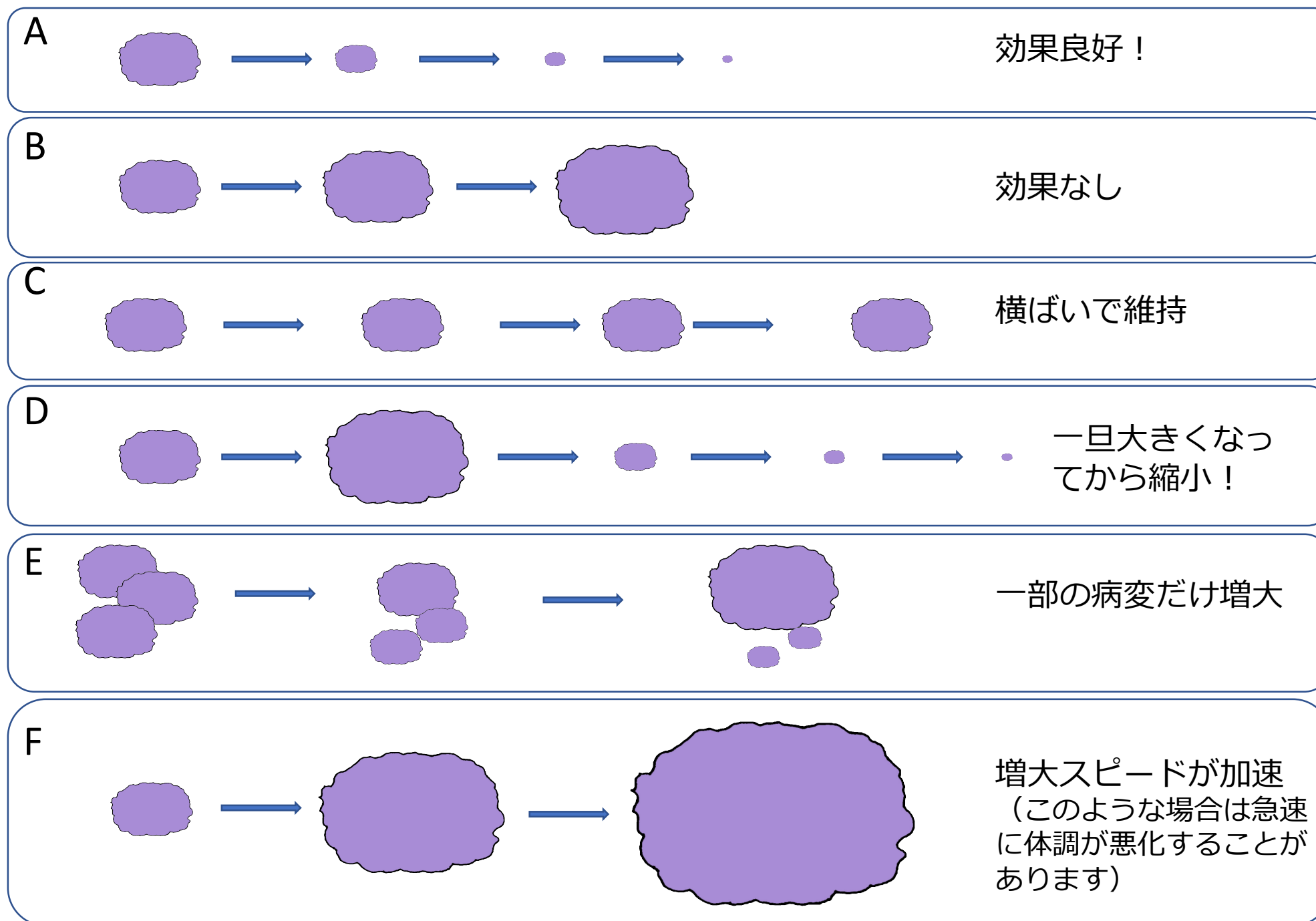
PD-L1高発現ではない患者さんでは、2番手もしくは3番手の治療で免疫チェックポイント阻害薬治療を行います



免疫チェックポイント阻害薬による効果の出方

- 免疫チェックポイント阻害薬の治療では、治療への反応の仕方が多彩です。
- 順調に癌が減っていく場合 (A)、効果なく増大する場合 (B)、増大せず横ばいを維持できる場合 (C) に加えて、いったん大きくなってから縮小する場合 (D)、一人の患者さんの中でも病変によって効果の出方が異なる場合 (E)、さらに効果がないばかりか急速に病変が増大する場合 (F) まであります。
- 効果不十分と判断した場合は、別の治療法を検討する必要があります。

治療開始からの時間経過



免疫チェックポイント阻害薬による副作用

免疫チェックポイント阻害薬は、がん細胞と免疫細胞の間のブレーキを解除することで治療効果を発揮しますが、がん細胞以外の場所で過剰な免疫反応を抑えて体を保護している場所のブレーキも解除してしまうことで、免疫反応に関連した副作用がでます。どの薬を使っても、ほぼ同様の副作用がみられます。

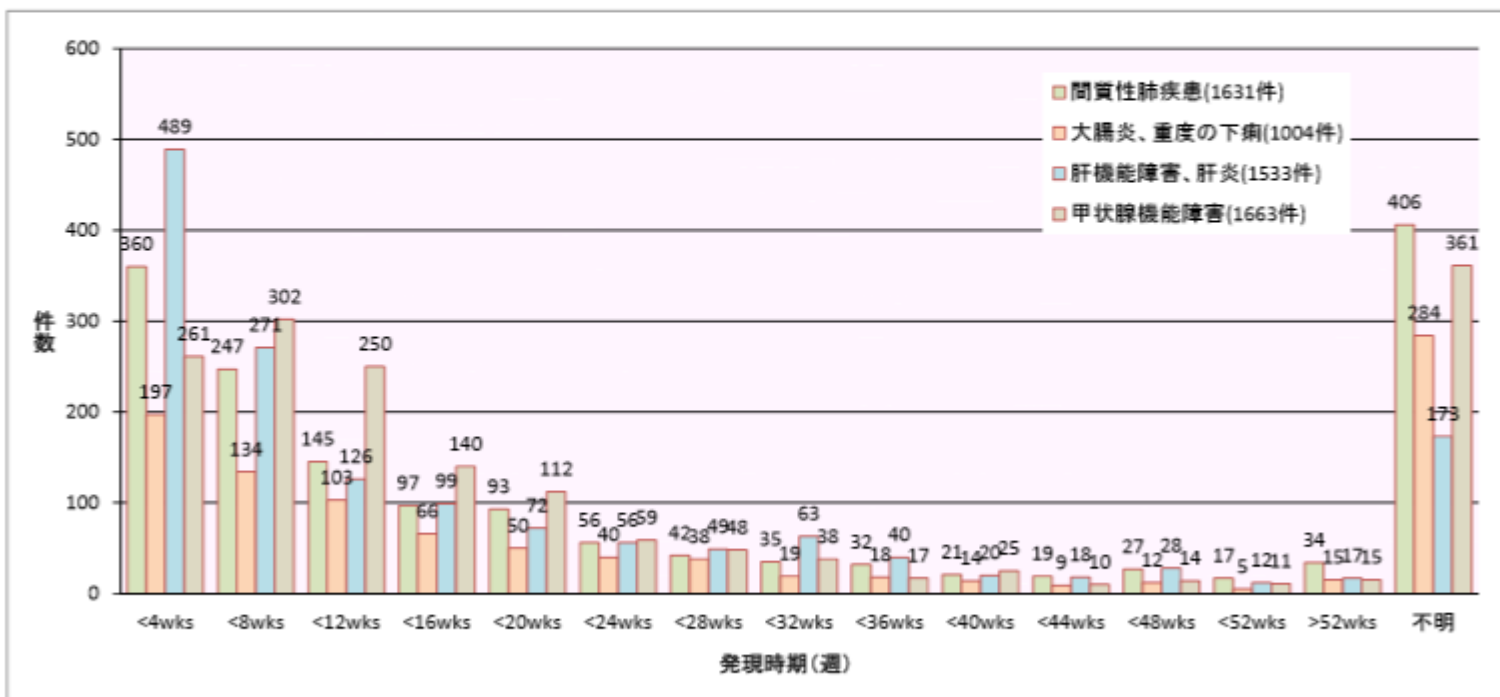
集計期間：製造販売承認(2014/07/04)～2018/10/19
集計方法：9364例の副作用報告をもとに集計
同一症例同一PT同一時期は1件として集計

キイトルーダ®の副作用として予測される症状

頭痛	下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎、心筋炎、点滴時の過敏症反応
意識障害	1型糖尿病、脳炎・髄膜炎
眼の動きが悪い	ギラン・バレー症候群、重症筋無力症
まぶたのむくみ	甲状腺機能障害
見え方の異常	下垂体機能障害、ぶどう膜炎
まぶたが重い・瞼の筋肉が動きにくくなる	重症筋無力症
口の中や喉が渇きやすい・多飲	1型糖尿病、下垂体機能障害
歯ぐきや口内の出血	免疫性血小板減少性紫斑病
くしゃみ	点滴時の過敏症反応
声のかすれ	甲状腺機能障害
くちびるのただれ	重度の皮膚障害
咳	間質性肺疾患、心筋炎
呼吸困難	間質性肺疾患、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、点滴時の過敏症反応、心筋炎、溶血性貧血、赤芽球病など
胸の痛み	心筋炎
吐き気やおう吐	大腸炎、肝機能障害、肝炎、副腎機能障害、点滴時の過敏症反応、肺炎、脳炎・髄膜炎、1型糖尿病、心筋炎
食欲低下	大腸炎、肝機能障害、肝炎、副腎機能障害
下痢	大腸炎、副腎機能障害など
ネバネバした便・血便	大腸炎
便秘	甲状腺機能障害、副腎機能障害
腹痛	大腸炎、肺炎、1型糖尿病、副腎機能障害、硬化性胆管炎
トイレが近い	下垂体機能障害、1型糖尿病
尿量の減少	腎機能障害
手足の筋力低下	ギラン・バレー症候群、重症筋無力症
手指のふるえ	甲状腺機能障害など
全身	
発熱	間質性肺疾患、腎機能障害、1型糖尿病、重度の皮膚障害、心筋炎など
疲れやすい・だるい	肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、副腎機能障害、溶血性貧血、赤芽球病など
黄疸	肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、肺炎、溶血性貧血
発疹などの皮膚症状	点滴時の過敏症反応、重度の皮膚障害、腎機能障害、免疫性血小板減少性紫斑病、硬化性胆管炎など
体重の減少	副腎機能障害、1型糖尿病など
体重の増加	甲状腺機能障害
むくみ	腎機能障害
しびれ	ギラン・バレー症候群
けいれん	脳炎・髄膜炎
月経がない・乳汁分泌	下垂体機能障害

http://www.keytruda.jp/side_effect/index.xhtml

オプジーボ点滴静注 投与開始から副作用発現までの時期：全体(単剤) (「間質性肺疾患」、「大腸炎、重度の下痢」、「肝機能障害、肝炎」、「甲状腺機能障害」)



※本集計後に追加情報等があった場合、件数変更されることがあります。

https://www.opdivo.jp/drug_info_files/drug_info/opdivo/tekisei/20000137/se_graph.pdf

- 通常、副作用は軽度で、治療によって回復しますが、時に致命的になったり継続した治療が必要になったりすることがあります。
- 例えば、オプジーボの試験では、何らかの副作用は68%の患者さんにみられましたが、入院を要するような重篤な副作用の頻度は10%程度でした。多かったものは、倦怠感、食欲不振、下痢、湿疹、皮膚掻痒症、甲状腺機能低下症、肝機能障害、肺炎などで、ほとんどが軽症でした。
- 一方、稀ながら重症筋無力症や、1型糖尿病、心筋炎や重篤な大腸炎、湿疹、肺炎などで致命的になったり、集中治療が必要になったりした患者さんも見られており、注意が必要とされています。

2017年8月31日
小野薬品工業株式会社
ブリistol・マイヤーズ スタッフ株式会社

オプジーボ点滴静注 適正使用に関するお願い
～重症筋無力症について～

このたび、慶應義塾大学医学部内科学（神経）教室の鈴木重明専任講師を中心とした全国の病院、大学病院、研究機関等による共同研究「オプジーボにおける重症筋無力症の特徴」が、米国神経学会機関誌「Neurology」に2017年8月18日（米国東部時間）に掲載されました。またその内容は慶應義塾大学医学部より報道関係者に配信されました（<https://www.keio.ac.jp/press-release/2017/8/21/28-23189/>）。

このプレスリリースでは、2016年8月までの重症筋無力症の発症状況（推定使用患者数9,809人、発症12例、うち死亡2例）が示されています。なお、死亡2例は、1例が重症筋無力症による死亡、もう1例は併発した心筋炎による死亡と報告されています。その後、2017年7月3日時点での日本におけるオプジーボの推定使用患者数は19,414人であり、重症筋無力症の発症は24例報告され、うち重症筋無力症による死亡は上記1例に加え計2例、心筋炎による死亡は上記1例です。

産経ニュース 東京 2017年8月20日

「免疫性血小板減少性紫斑病」が4例、「免疫性血中減少性紫斑病」が3例あったことも明らかになった。

厚労省は同日、発売元の小野薬品工業に対して薬の添付文書の使用上の注意を改訂し、「重大な副作用」の項目に心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、横紋筋融解症を追加するよう求めた。

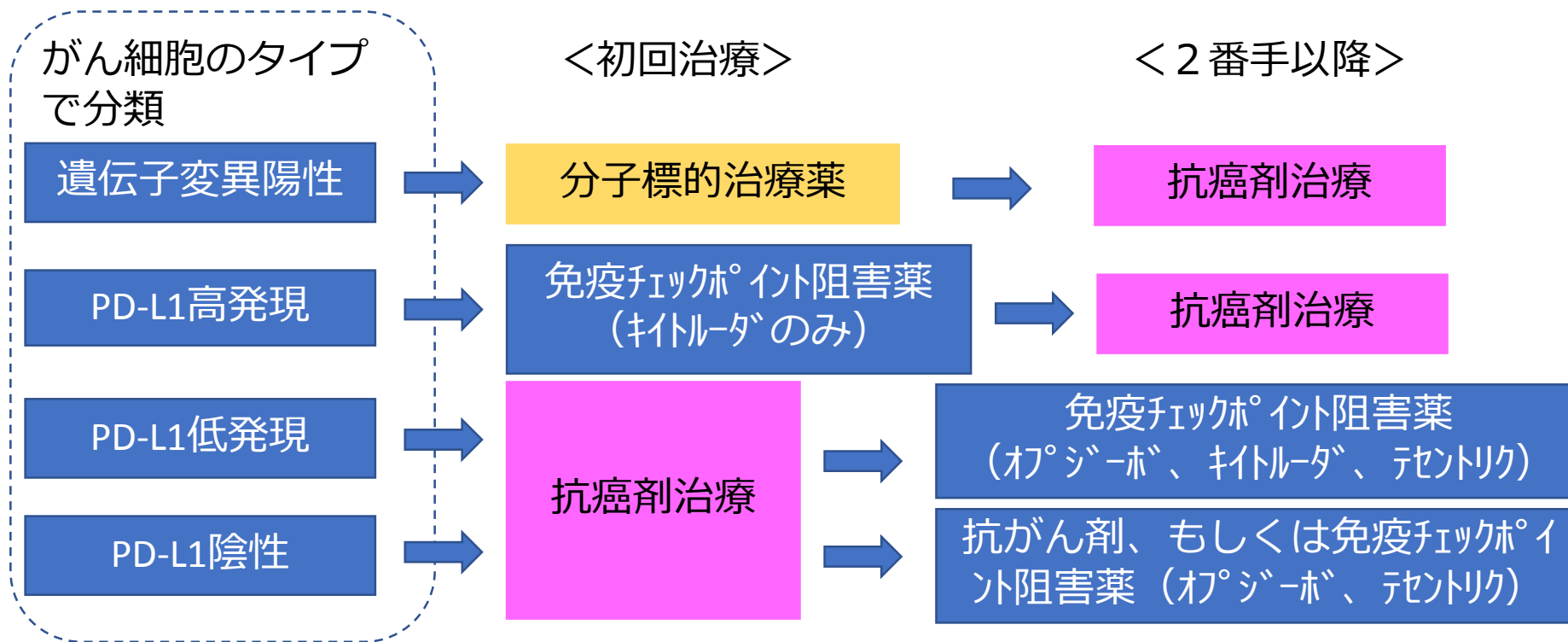
日本糖尿病学会

免疫チェックポイント阻害薬に関連した1型糖尿病と合併した1型糖尿病の発症について

近年、PD-1阻害薬をはじめとする免疫チェックポイント阻害薬が上市され、また多量投与されています。免疫チェックポイント阻害薬は、がん細胞に多く発現するPD-1と結合するPD-L1を阻害することで、がん細胞に対する免疫反応を活性化させ、がん細胞の増殖を抑制する効果が期待されています。しかし、免疫チェックポイント阻害薬の使用に伴って、免疫関連の副作用が報告されています。免疫チェックポイント阻害薬に関連した1型糖尿病の発症について、本学会が「免疫チェックポイント阻害薬と合併した1型糖尿病」の報告書を発表しました。また、日本糖尿病学会でもこの報告書について、同学会の会員に対して告知の文書が発行されると見られます。

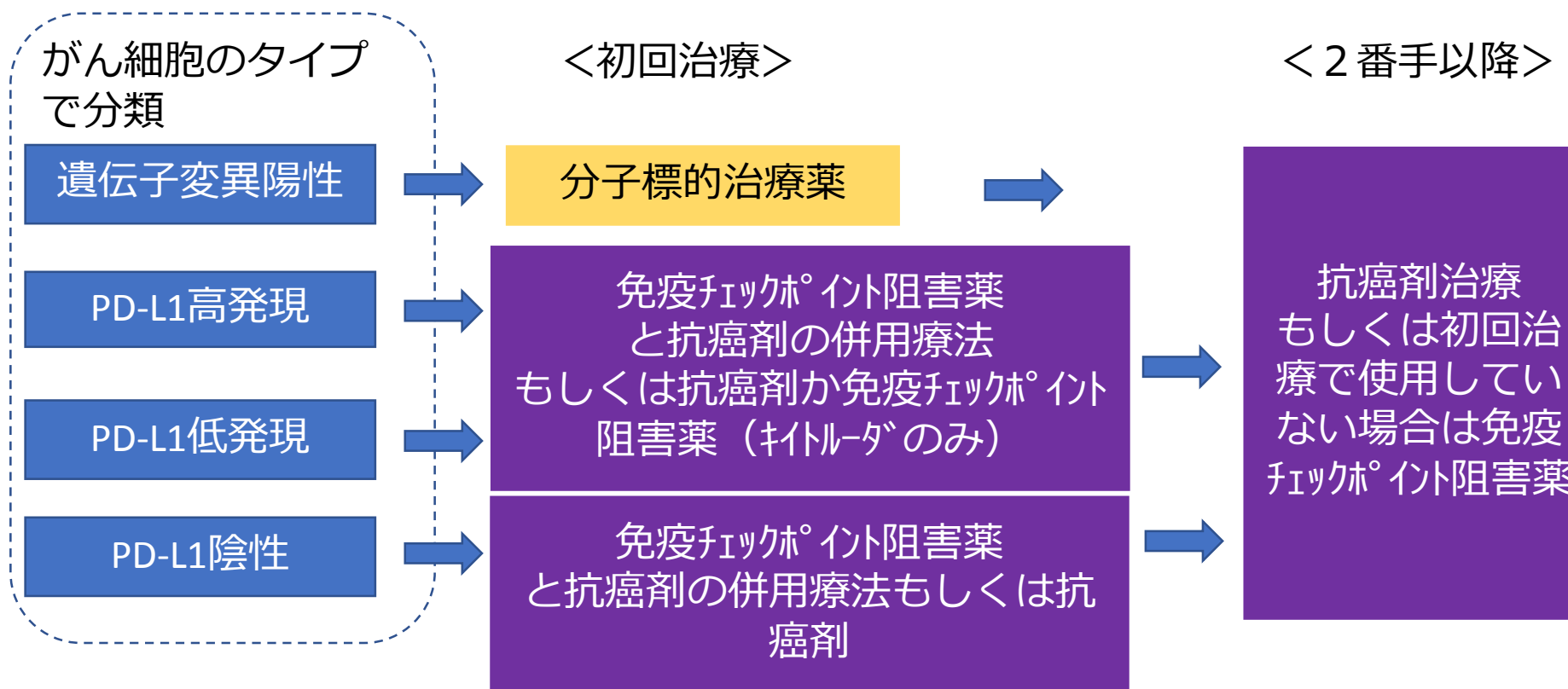
・2019年からの免疫チェックポイント阻害薬による進行非小細胞肺癌治療

2018年まで



- 2018年までは、がん細胞の種類に応じて、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬、抗癌剤治療が使い分けられていました。
- 初回治療では、特に免疫チェックポイント阻害薬がよく効きそうなPD-L1高発現の患者さんのみにキイトルダが使用できました。

2019年から



- 2019年からは、免疫チェックポイント阻害薬と抗癌剤の併用療法が使用できるようになりました。
- この併用療法では、免疫チェックポイント阻害薬単剤のときに見られた、全く効かない患者さんの割合が減って、効果が長く持続することが分かっています。
- ただし副作用は増加します。
- 免疫チェックポイント阻害薬で見られる2年を超えて進行を抑制する割合が増えるかどうかまでは分かっていません。

・免疫チェックポイント阻害薬治療の今後

- 免疫チェックポイント阻害薬の登場により進行非小細胞肺癌患者さんの治療選択肢が増え、一部の患者さんでは効果が非常に長く持続するようになりました。
- 現在では、体の遠くへの転移（遠隔転移）はないものの、外科切除ができる範囲を超えている“局所進行”と呼ばれる状態の非小細胞肺癌患者さんにも、免疫チェックポイント阻害薬であるイミフィンジが使用されています。
- 外科切除後の患者さんや、切除前の患者さんに対する免疫チェックポイント阻害薬の効果も検討されています*。
- 残念ながら、効果が得られる患者さんは一部に限られるため、効果を増強する試みとして抗癌剤治療の併用が始まりましたが、その他にも様々な薬剤との併用療法が試みられています*。
- より適切な治療が行えるように、呼吸器内科では①治療前の効果予測、②治療中の正確な効果評価、③免疫に関連した副作用の予測・早期発見・適切な治療法などの検討を続けています。

※これらの治療は、将来的に適応を取得するために企業が実施する試験（治験）として実施しており、参加できる患者さんの条件などそれぞれの試験で厳密に規定されています。個別の治療については担当医、もしくは相談支援室にご確認ください。