

2019年3月2日

平成30年度 市民公開講座

国立がん研究センター東病院 講堂

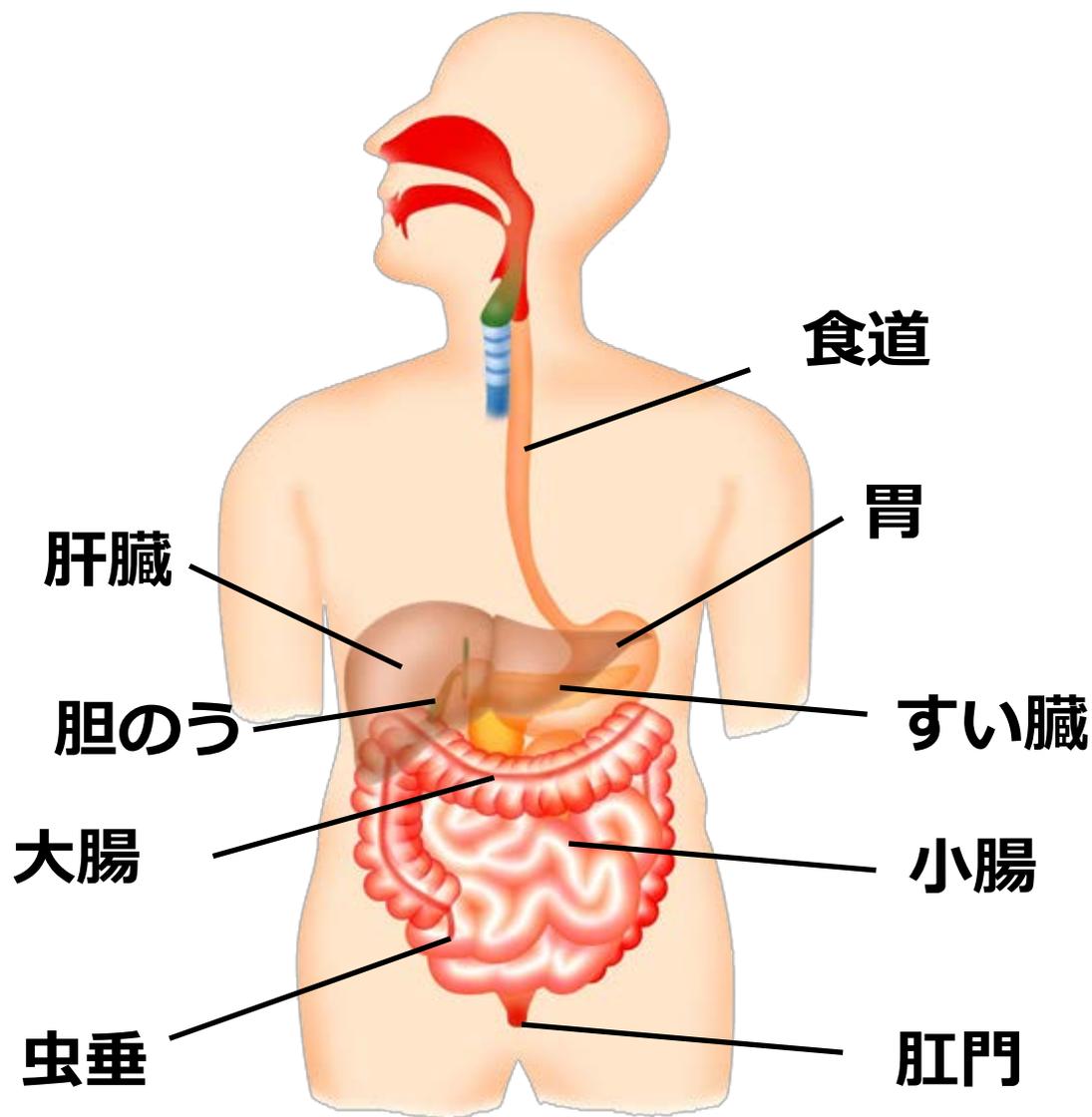
# 消化器がんにおける 免疫チェックポイント阻害薬

小谷 大輔

国立がん研究センター東病院 消化管内科



# 消化器がん



# 消化器がん

## 2014年罹患数

	男性	女性	合計
第1位	胃がん	乳がん	大腸がん
第2位	肺がん	大腸がん	胃がん
第3位	大腸がん	胃がん	肺がん
第4位	前立腺がん	肺がん	乳がん
第5位	肝臓がん	子宮がん	前立腺がん

## 2017年死亡数

	男性	女性	合計
第1位	肺がん	大腸がん	肺がん
第2位	胃がん	肺がん	大腸がん
第3位	大腸がん	すい臓がん	胃がん
第4位	肝臓がん	胃がん	すい臓がん
第5位	すい臓がん	乳がん	肝臓がん

# 消化器がんにおける薬物療法

## 周術期化学療法（術前・術後）

手術をやりやすくする  
転移・再発の危険性を減らす

## 化学放射線療法

薬物療法と放射線治療を組み合わせることで、完治を目指す

**免疫チェックポイント阻害薬の効果を検証中**

## 緩和的薬物療法

手術や放射線治療による完治が難しいときに、薬物療法によりがんの進行を抑える

**免疫チェックポイント阻害薬の効果が実証されている**

# 日本で承認されている 免疫チェックポイント阻害薬

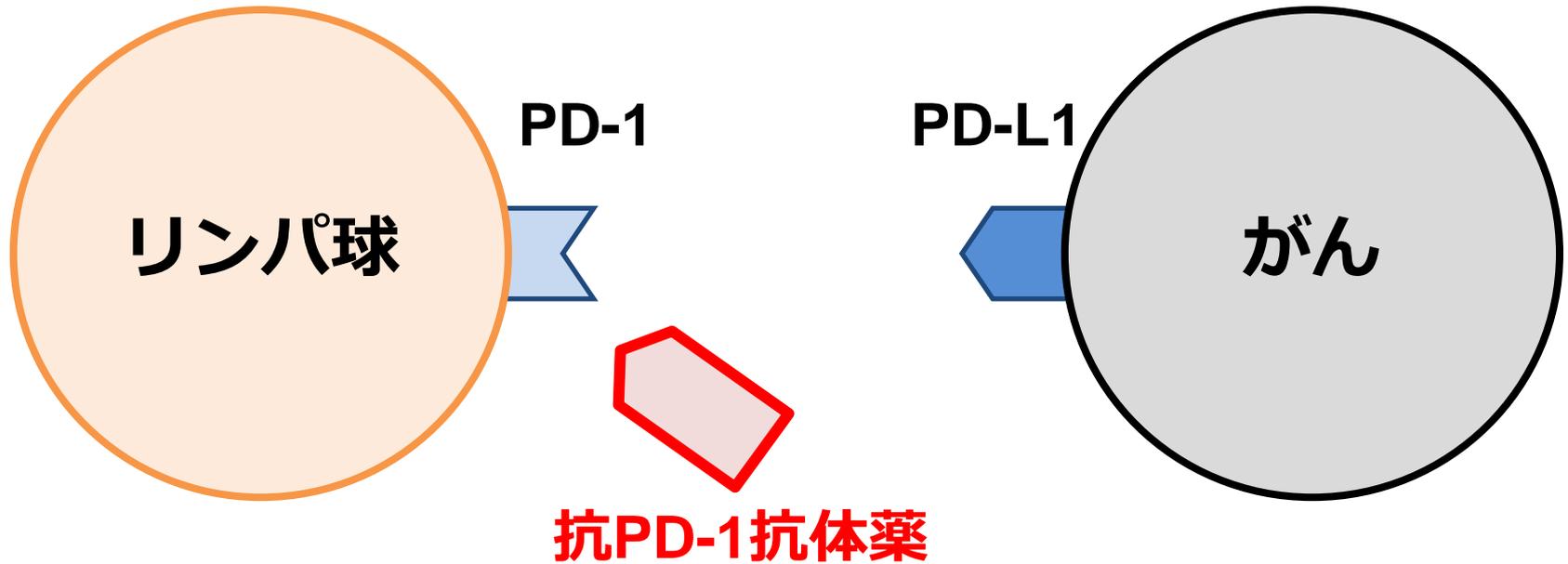
- オプジーボ（ニボルマブ）
- キイトルーダ（ペムブロリズマブ）
- ヤーボイ（イピリムマブ）
- イミフィンジ（デュルバルマブ）
- テセントリク（アテゾリズマブ）
- バベンチオ（アベルマブ）

# 消化器がんで承認されている 免疫チェックポイント阻害薬

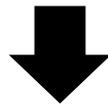
- オプジーボ（ニボルマブ）
- キイトルーダ（ペムブロリズマブ）
- ヤーボイ（イピリムマブ）
- イミフィンジ（デュルバルマブ）
- テセントリク（アテゾリズマブ）
- バベンチオ（アベルマブ）

**抗PD-1抗体薬の2剤が消化器がんで承認**

# 抗PD-1抗体薬

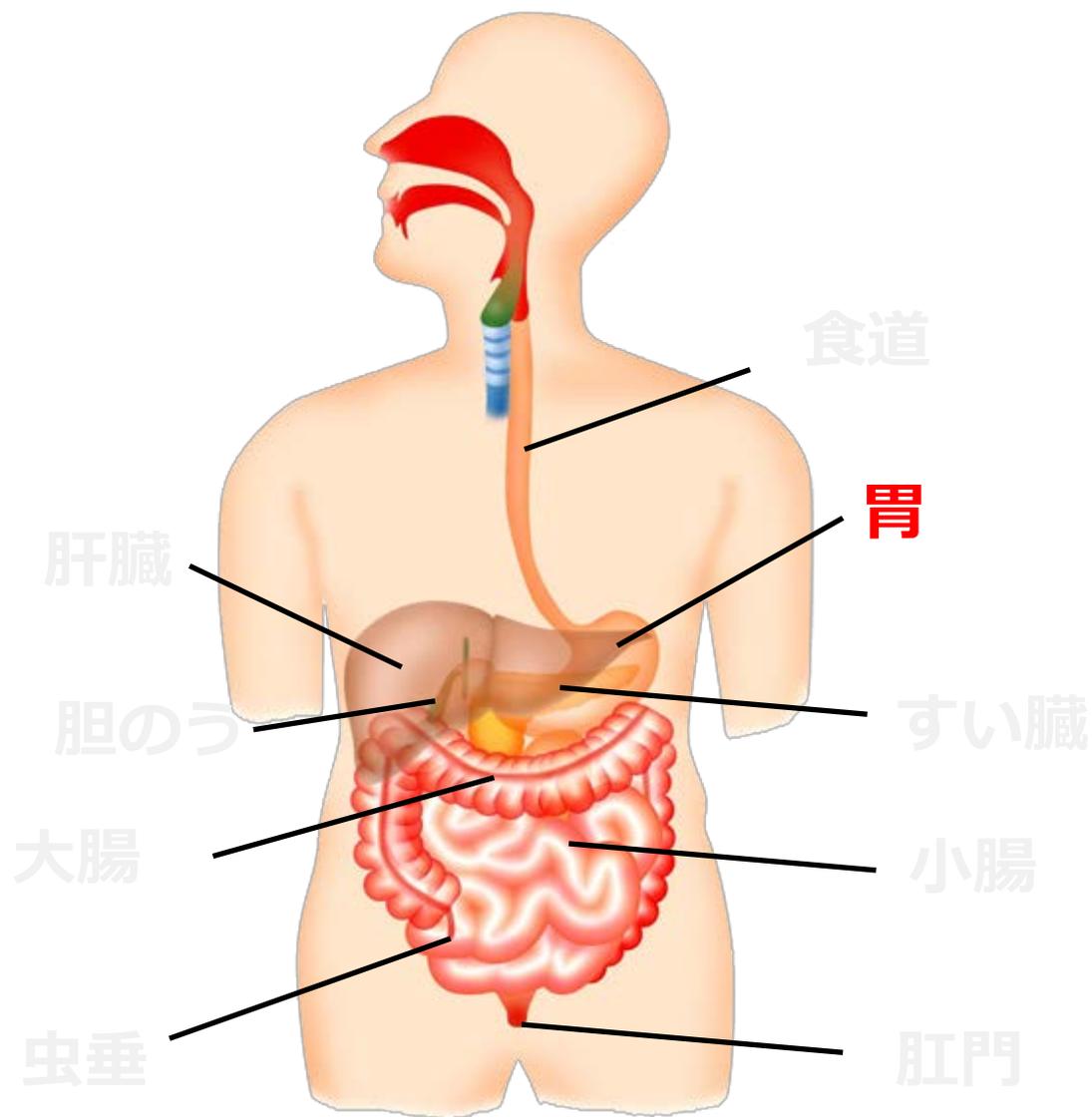


“がん”はPD-1を介してリンパ球の攻撃から逃れている



抗PD-1抗体薬により  
リンパ球が“がん”を攻撃しやすくする

# 消化器がん



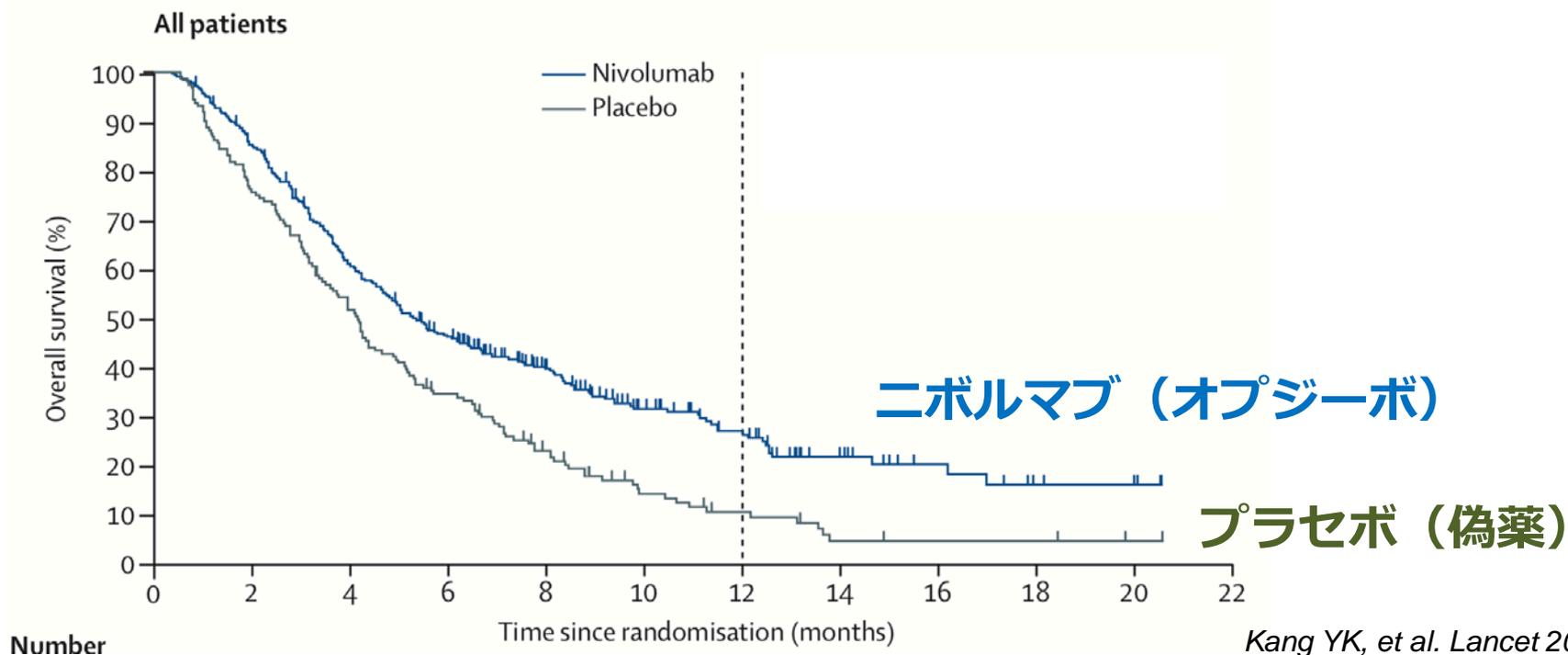
# 胃がんで承認されている 免疫チェックポイント阻害薬

- オプジーボ（ニボルマブ）
- キイトルーダ（ペムブロリズマブ）
- ヤーボイ（イピリムマブ）
- イミフィンジ（デュルバルマブ）
- テセントリク（アテゾリズマブ）
- バベンチオ（アベルマブ）

# 胃がんにおけるニボルマブ（オプジーボ）

## ATTRACTION-2試験

2パターン以上の抗がん剤治療を行っても、  
胃がんが進行してしまった方が対象



無治療と比較して

**オプジーボ**を使った方が**長生き**につながる

# 胃がんにおけるニボルマブ（オプジーボ）

## ATTRACTION-2試験

がんが**縮小**する患者さん **11%**

がんの**進行が止まる**患者さん **40%**

*Kang YK, et al. Lancet 2017*

## 当院の治療成績

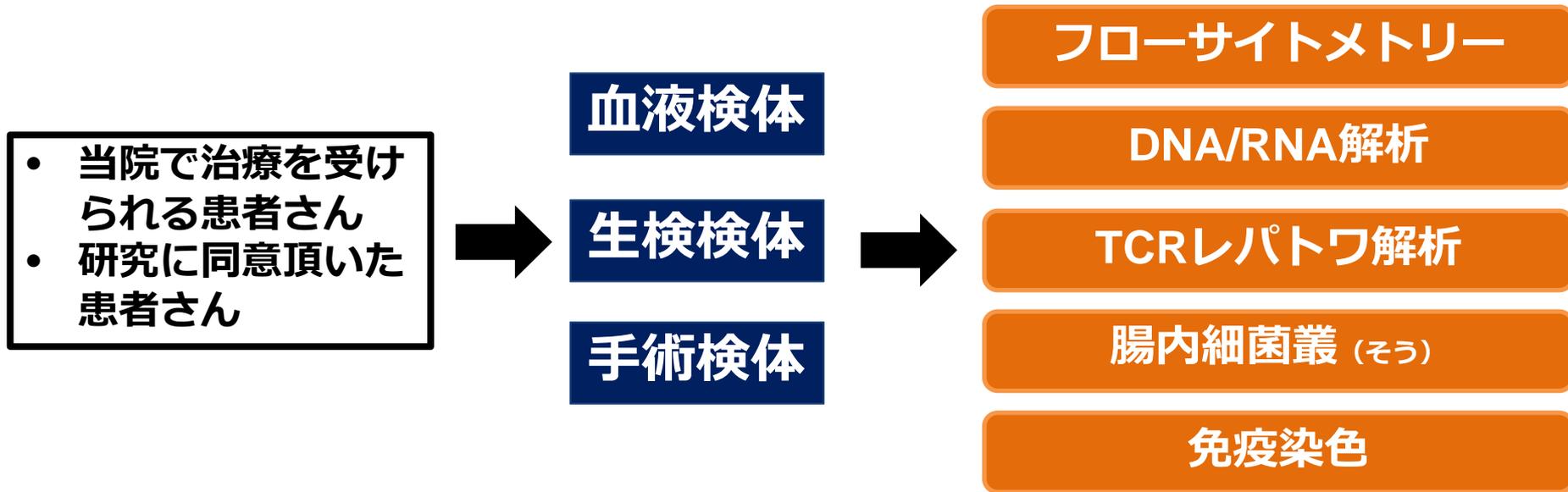
がんが**縮小**する患者さん **19%**

がんの**進行が止まる**患者さん **47%**

がんが**急速に進行**する患者さん **21%**

*Sasaki A, et al. Gastric Cancer 2018*

# 免疫モニタリング研究



- がんの進行が早い患者さん・遅い患者さんの違い
- 治療が効いた患者さん・効かなかった患者さんの違い



- **免疫チェックポイント阻害薬が効きやすい患者さんの同定**
- **新規治療法の開発**

# 胃がんに対するオプジーボの効きやすさ

## オプジーボが効きやすい方

- ミスマッチ修復機能欠損
- がん遺伝子変異数が多い
- EBウイルス陽性
- がん細胞におけるPD-L1が陽性

*Mishima S, et al. J Immuno Cancer 2018*

## オプジーボによって急速にがんが進行する危険性がある方

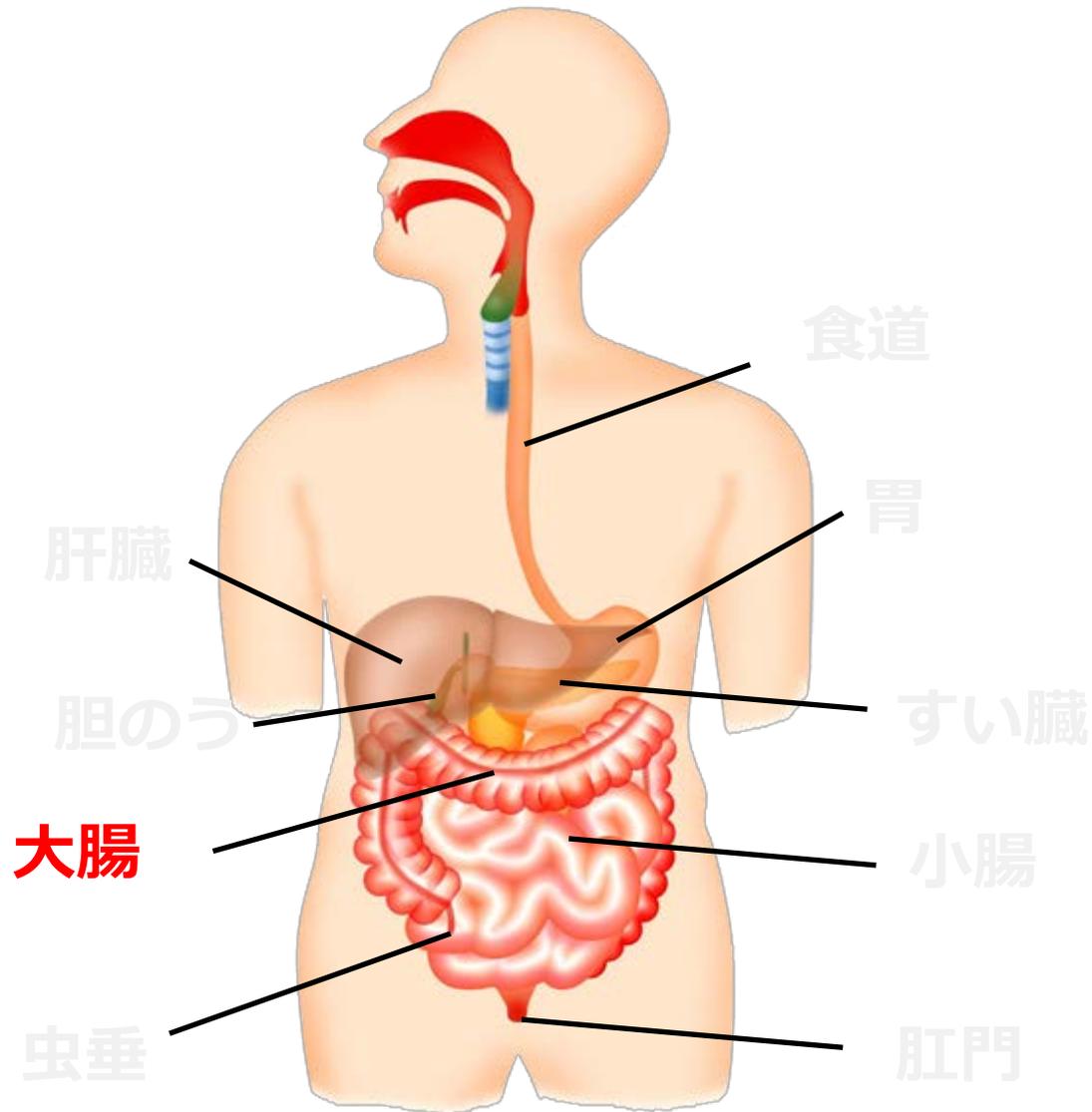
- 肝転移がある
- あまり元気ではない（ECOG PS 1-2）
- がんが大きい

*Sasaki A, et al. Gastric Cancer 2018*

# オプジーボの注意すべき副作用

- 間質性肺疾患
- 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症（おうもんきんゆうかいしょう）
- 大腸炎、重度の下痢
- 1型糖尿病
- 免疫性血小板減少性紫斑病（しはんびょう）
- 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
- 甲状腺機能障害
- 神経障害
- 腎障害
- 副腎障害
- 脳炎
- 重度の皮膚障害
- 静脈血栓塞栓症
- 注入時過敏反応

# 消化器がん



# 大腸がん承認されている 免疫チェックポイント阻害薬

- オプジーボ（ニボルマブ）
- **キイトルーダ（ペムブロリズマブ）**
- ヤーボイ（イピリムマブ）
- イミフィンジ（デュルバルマブ）
- テセントリク（アテゾリズマブ）
- バベンチオ（アベルマブ）

# 大腸がんに対するキイトルーダの効果

## ミスマッチ修復機能欠損のない大腸がん

がんが**縮小**する患者さん **0%**

がんの**進行が止まる**患者さん **11%**

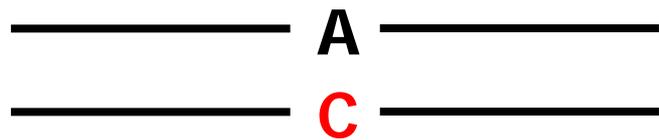
## ミスマッチ修復機能欠損のある大腸がん

がんが**縮小**する患者さん **40%**

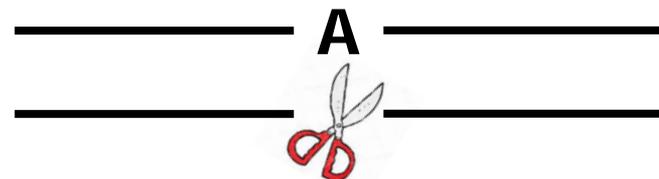
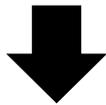
がんの**進行が止まる**患者さん **90%**

# ミスマッチ修復機能とは？

遺伝子は、**T, C, G, A**の4種類の塩基配列で成り立っている。



本来は、**A**の相棒は**T**  
**A**の相棒が**C**になってしまった



間違いの**C**を切り取る

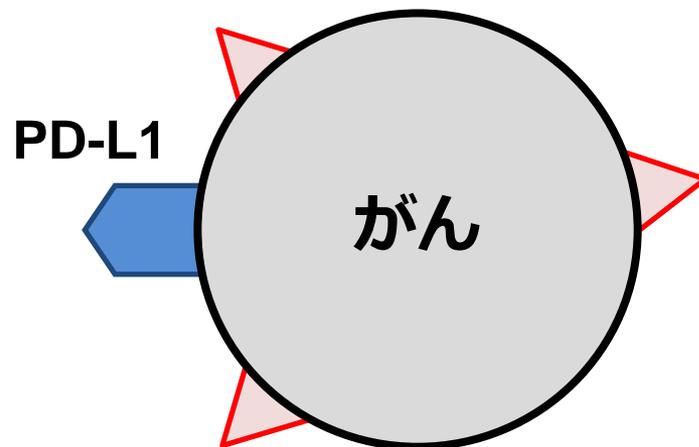
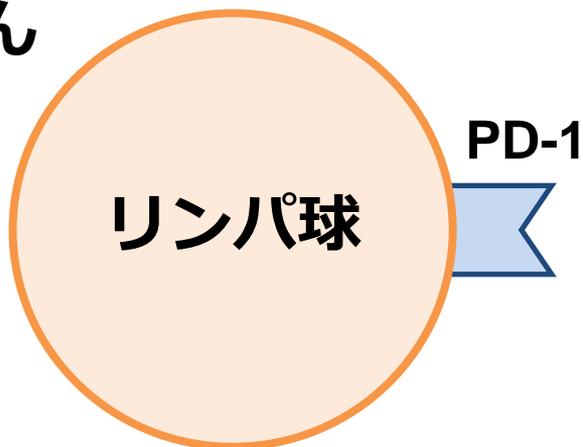


正しい**T**に置き換える

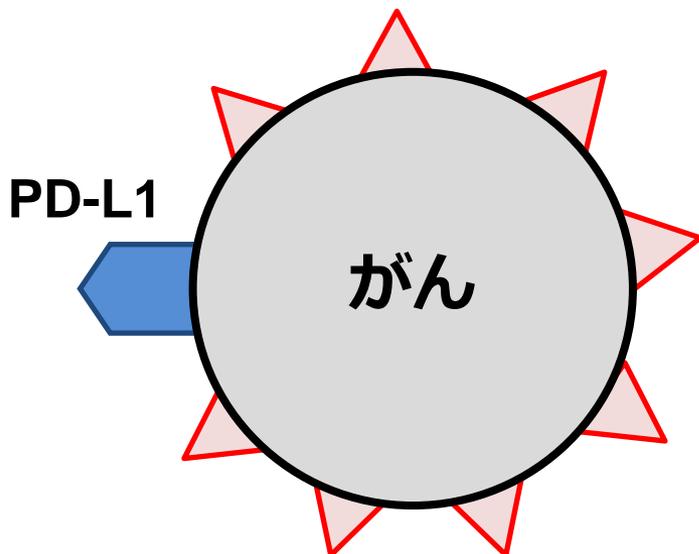
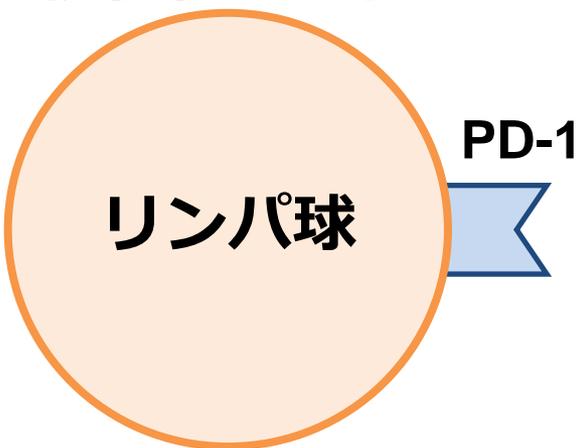
**この修復機能が失われると”発がん”につながる**

# リンパ球が“がん”を攻撃する目印

通常のがん



ミスマッチ修復機能欠損のがん



ミスマッチ修復機能欠損のがんには、攻撃の目印が多い

# キイトルーダの効果

## ミスマッチ修復機能欠損の大腸がん

がんが**縮小**する患者さん **40%**

がんの**進行が止まる**患者さん **90%**

## ミスマッチ修復機能欠損の大腸がん以外のがん

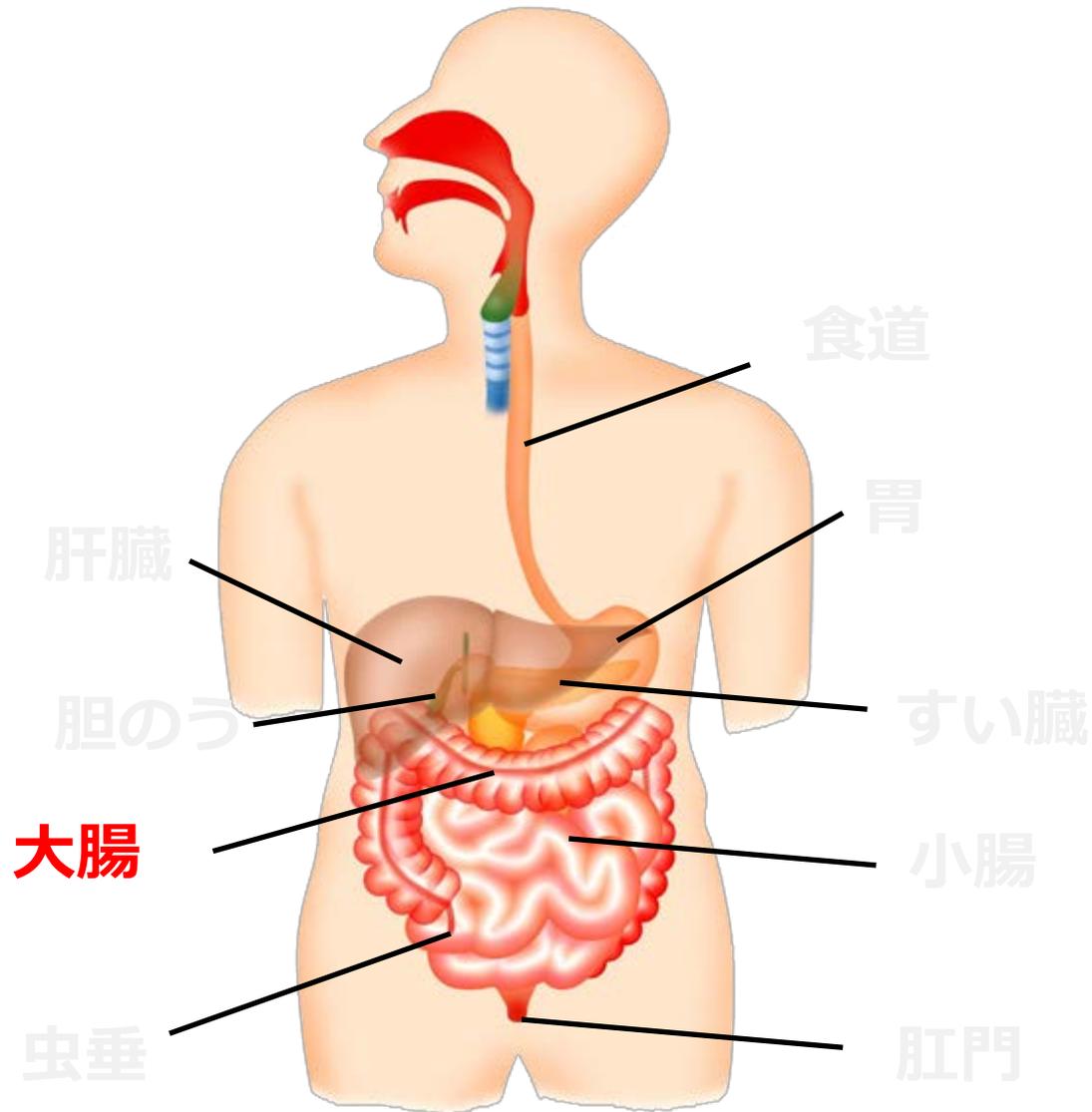
がんが**縮小**する患者さん **71%**

がんの**進行が止まる**患者さん **71%**

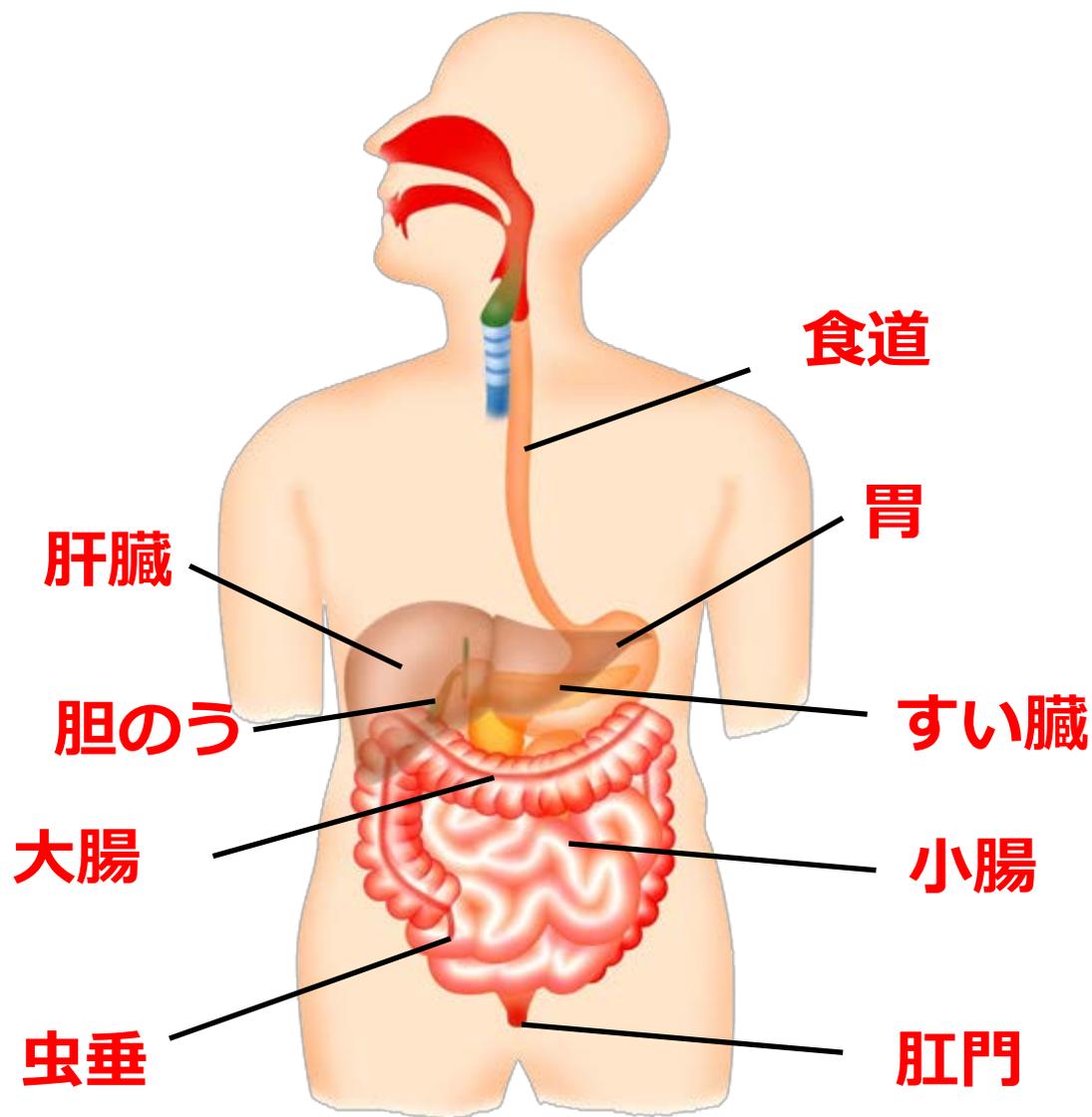
全体の  
1-5%程度\*

\* 進行した各種固形がんにおける正確な頻度はまだわかっていない。

# 消化器がん



# 消化器がん



# 2018年12月 キイトルーダが承認

## キイトルーダの適応

がん化学療法後に増悪した進行・再発の**高頻度マイクロサテライト不安定性\***を有する**固形癌**  
(標準的な治療が困難な場合に限る)

## マイクロサテライト不安定性\*検査の適応

家族性非ポリポージス大腸癌又は局所進行若しくは転移が認められた標準的な治療が困難な**固形癌**

\*マイクロサテライト不安定性はミスマッチ修復機能とほぼ同義

# 消化器がんにおける薬物療法

## 周術期化学療法（術前・術後）

手術をやりやすくする  
転移・再発の危険性を減らす

## 化学放射線療法

薬物療法と放射線治療を組み合わせることで、完治を目指す

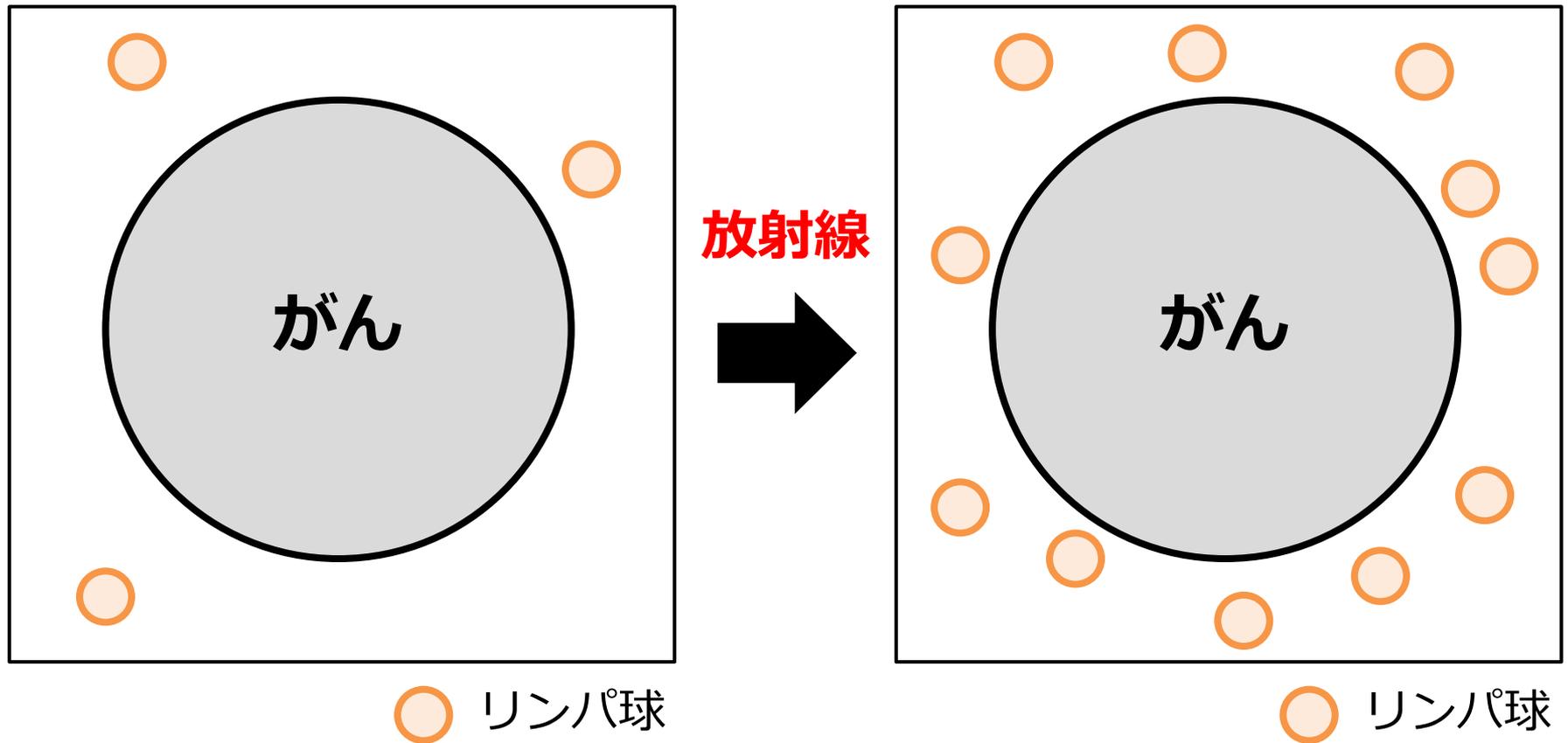
**免疫チェックポイント阻害薬の効果を検証中**

## 緩和的薬物療法

手術や放射線治療による完治が難しいときに、薬物療法によりがんの進行を抑える

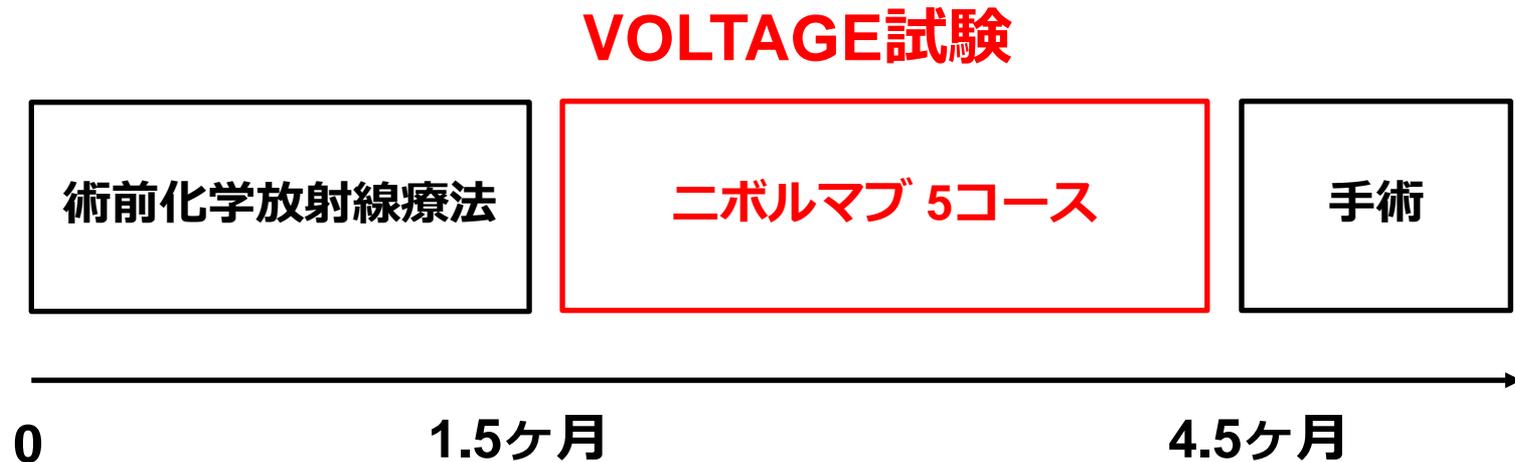
**免疫チェックポイント阻害薬の効果を実証されている**

# 放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬

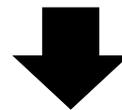


**放射線治療により  
リンパ球が”がん”を攻撃しやすい状態になる**

# 局所進行直腸がんに対する術前治療

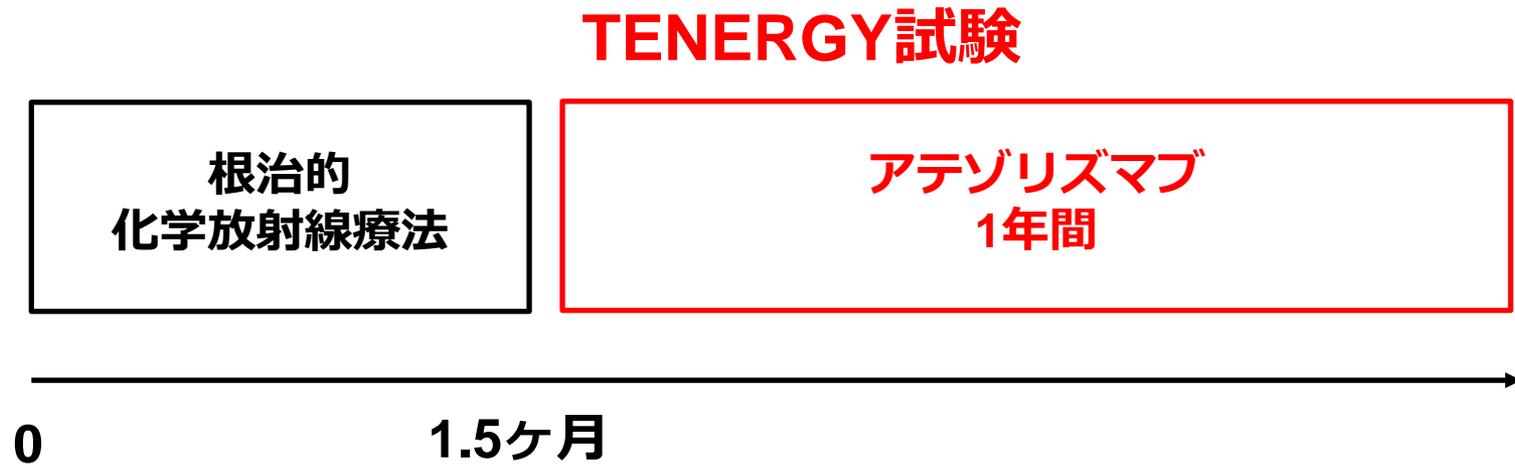


手術時にがんが消えている方の割合 10-20%  
 術前化学放射線療法でがんが消える=再発しにくい

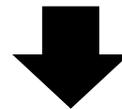


**ニボルマブ投与により  
 さらに多くの方で手術時にがんが消えていることを目指す！**

# 手術不能の局所進行食道がんに対する治療



化学放射線療法でがんが消える方の割合 15-25%



**アテゾリズマブ投与により  
さらに多くの方でがんが消えることを目指す！**

# 本日のまとめ

- オプジーボは、2パターン以上の抗がん剤治療を行っても進行してしまった胃がん患者さんに有効
- キイトルーダは、標準治療が困難な高頻度マイクロサテライト不安定性を有するがんの患者さんに有効
- より高い治療効果を目指して、免疫チェックポイント阻害薬を用いた様々な治療開発が進められている。

**御清聴ありがとうございました！**