

2016年版

もっと

知ってほしい

がんの免疫療法 のこと

監修

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

河上 裕

Know [≠No] More Cancer

ANSWER CANCER IMMUNOTHERAPY

がん免疫療法を受ける前に担当医に質問しておきましょう



がん免疫療法およびその治療に使う薬について理解することが大切です。次のような質問を担当医にしてみましょう。

私のがんのタイプについて教えてください。ほかの臓器に広がっていますか

治療の選択肢について説明してください

私が受けるがん免疫療法はどのような治療法ですか

がん免疫療法の目的と利点、この治療が効く可能性を教えてください

がん免疫療法とほかの薬剤、またはほかの治療法を併用する必要がありますか

がん免疫療法で使用する薬剤はどのように投与するのですか

治療に伴う副作用にはどのようなものがありますか

副作用や後遺症への対処法、予防法を教えてください

治療は日常生活（仕事、学業、家事、育児、趣味）にどのように影響しますか

質問があるときや副作用が出たときにはどこに連絡すればよいですか

私が参加できる臨床試験はありますか

治療費はどのくらいですか。経済的なことはどこで相談したらよいですか

私や家族が精神的なサポートを受けたいとき、どこに相談すればよいですか

私がほかに聞いておくべきことはありますか

「免疫療法」について知りたいあなたへ

がんの免疫療法は、三大標準治療と呼ばれる、手術、放射線療法、抗がん剤や分子標的薬などによる薬物療法に続く「第4の治療法」として、免疫を担う細胞を活性化する薬剤や、患者さんの体内から取り出した免疫細胞を活性化して体内に戻す方法など、多くの治療法が研究されてきました。

しかし、これまでの免疫療法は、残念ながら「第4の治療法」として、三大標準治療のように十分に確立した治療法になっていませんでした。なかには科学的根拠のレベルの低い治療法も含まれ、有効性がはっきりしないにもかかわらず、免疫療法の名のもとに患者さんが高額の治療費を支払うということも起こっています。

このような状況の中、「免疫チェックポイント阻害療法」という新しい概念の治療法が登場したことで、免疫療法は新しい時代に入ったといわれています。これは免疫にブレーキをかける物質を邪魔して免疫を活性化する薬を使う方法で、日本でも2014年と2015年に相次いで新薬が承認されました。患者さん自身が持つ免疫をパワーアップし効果が長く続くことが特徴の1つで、多くのがんの効果があるのではないかと期待されています。免疫療法を学びたいあなたに、この冊子が一助になることを願っています。



【取材協力(五十音順)】

国立がん研究センター中央病院先端医療科
北野滋久
九州大学大学院医学研究院
臨床医学部門内科学講座 教授
中西洋一
国立がん研究センター中央病院
皮膚腫瘍科科長
山崎直也

CONTENTS

免疫の仕組みとがんとの関係について教えてください	4
がんの免疫療法とは、どのような治療法ですか	6
免疫チェックポイント阻害療法とは、どのような治療法ですか	8
免疫チェックポイント阻害療法はどのようながんに行われていますか	10
免疫チェックポイント阻害薬にはどのような副作用がありますか	13
苦痛を和らげてくれる専門家がいいます	15

免疫の仕組みとがんとの関係について教えてください

A. 私たちの体を守る免疫は、細菌やウイルスだけでなく、がん細胞も排除しようとします。一方で、がん細胞も免疫に感知されないようにしたり、免疫を抑制したりして生き残りを図り、増殖していきます。

免疫を担当する白血球が

二段構えでがん細胞と闘う

免疫とは、病気を引き起こす細菌やウイルス、がん細胞などの異物から体を守る仕組みの総称です。免疫で活躍するのは白血球です。白血球には好中球、マクロファージ（大食細胞）、好塩基球、マスト細胞、好酸球、樹状細胞、NK細胞（ナチュラルキラー細胞）、T細胞、B細胞などがあり、それぞれが大切な役割を果たしています。

免疫には、もともと体内に備わっていて、異物と闘う「自然免疫」と、自然免疫からもらった情報を用いて、ある異物を特定して強力に闘い、さらにその異物を記憶して再度の侵入に備える「獲得免疫」があります（図表1）。自然免疫にも獲得免疫にも自己と非自己（異物）を見分け、異物でも食べ物のように体に必要なものは攻撃しないシステムが備わっているのも特徴です。

その仕組みについて説明しましょう。最初に異物が入ってきたとき、体内を流れている食細胞と呼ばれる好中球やマクロファージが異物（抗原）を食べて、それ以上の害が広がらないようにします（自然免疫）。好中球やマクロファージは自分で処理できないときには抗原の情報を樹状細胞に伝えます。

こうして抗原の情報をを持った樹状細胞が近くのリンパ節に移動して、まだ抗原に出会ったことがないナイーブT細胞やナイーブB細胞に抗原の情報を渡します。すると、ナイーブT細胞やナイーブB細胞は活性化して、自らが異物を攻撃したり免疫の司令塔となるヘルパーT細胞、攻撃力を持つキラーT細胞、抗体を出すB細胞、2回目以降の抗原の攻撃に備えて抗原の情報を記憶する記憶T細胞や

記憶B細胞などに変わったりして、次に同じ異物が侵入してきたときに備えるのです（獲得免疫）。

食細胞やT細胞は、さまざまな物質（サイトカイン）を出して、ほかの白血球に情報を伝えたり、ほかの白血球を呼び寄せたり、活性化させたり、自ら異物を攻撃したりします。こうして異物などが侵入した部位には、さまざまな細胞が集まってきて活動し、その結果、炎症が起こります。

半面、免疫が働きすぎると自分の細胞を攻撃することがあるため、免疫をコントロールする制御性T細胞などが免疫の働きにブレーキをかけて、自分の細胞を攻撃しないようにするシステムや異物の処理後に活性化した免疫を元に戻すシステムが備えられています。

免疫から逃れるための細工を施しながら増殖するがん細胞

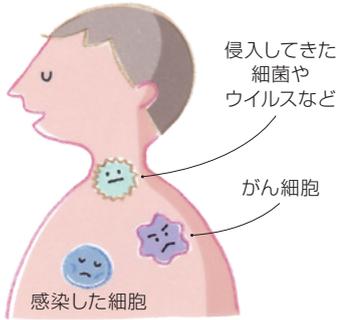
誰の体内でもがん細胞が発生していますが、それが免疫によって排除されることで健康を保っていると考えられています。がん細胞は正常細胞から発生するものの、正常細胞とは異なる物質を出しており、それをT細胞などが感知して攻撃することがわかっています（免疫細胞が認識する物質は抗原と呼ばれる）。

一方、がん細胞も生き残りをかけて巧妙な細工を仕掛けてきます。T細胞に認識されるタンパク質を出さずに獲得免疫を逃れたり、免疫にブレーキをかけるタンパク質を作って、免疫の働きを抑えたりします（図表1）。こうして、がん細胞は増え続け、がんが増殖していきます。さらに、がんが増殖するにつれて、がんの組織内でがん細胞自体が変化していくため、免疫による排除や治療が難しくなっていくます。

図表1 免疫の仕組みと免疫から逃れようとするがんの働き

自然免疫

1 異物の侵入・不要な細胞の発生



2 自然免疫チームの細胞が体内をパトロールし、見つけた異物を攻撃



3 自然免疫チームの一員である樹状細胞が獲得免疫チームに異物の目印である「抗原」の情報を伝える



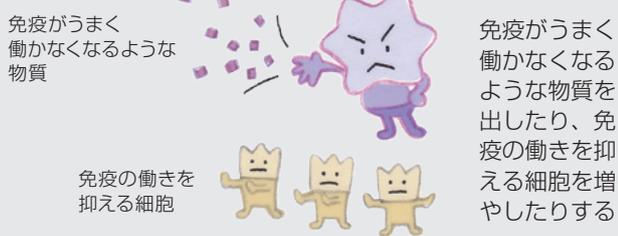
がん細胞生き残り作戦①



4 獲得免疫チームは自然免疫チームから「抗原」の情報を受け取って活性化し、異物の目印を記憶し、次の攻撃に備える

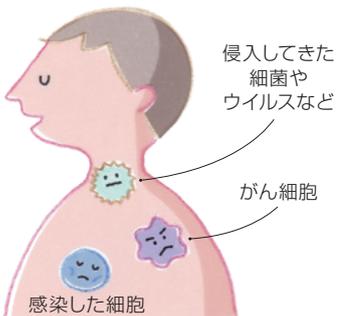


がん細胞生き残り作戦②



獲得免疫

5 異物の再侵入・不要な細胞の再発生



6 獲得免疫チームは記憶している異物と同じものを見つけて素早く攻撃する



慶應義塾大学河上裕氏 提供資料などを参考に作成

2 がんの免疫療法とは、どのような治療法ですか

A. がんの免疫療法は、手術、放射線療法、薬物療法に続く第4の治療法として開発されてきました。体内の免疫を活性化させるための研究がいろいろ行われてきましたが、その効果や副作用に関する科学的根拠はまちまちです

効果や作用、副作用について よく説明を受けたうえで選択を

がんの主な治療法には、手術、放射線療法、抗がん剤などによる薬物療法があり、三大標準治療といわれています。さらに、第4の治療法として、免疫の力を活用する方法が長年にわたり研究されてきました。

がんの免疫療法には、本来備わっている自分の免疫を体内で増強する方法として、がんワクチンなどの「能動免疫療法」と、免疫のブレーキをはずす「免疫チェックポイント阻害療法」があり、さらに、がんを攻撃するT細胞や抗体といった免疫の主役を体外で増やして投与する方法として、「養子免疫療法」や「抗体療法」があります(図表3)。

ただし、免疫療法は三大標準治療に比べると発展途上にある治療法で、①臨床試験を経て医薬品として承認されたもの、②臨

床試験中のもの、③先進医療として研究されているもの、④標準治療との比較がなされていないものと、その効果や副作用に関する科学的根拠はまちまちです。また、公的健康保険が適用されている治療法はごく一部で、適用されていないものは自己負担になるため、効果が科学的に証明されていないにもかかわらず、高額の治療費がかかる免疫療法も少なくありません。手術ができないといわれるなど、治療が難しい状況に置かれたときほど、患者さんや家族は免疫療法に対して強い期待を持ってしまう傾向があるようですが、公的健康保険制度に基づいて行われる治療は薬機法などの法律に則り、安全性と有効性が科学的に確認された治療法であり、まずはそれらの治療法から検討することが重要です。

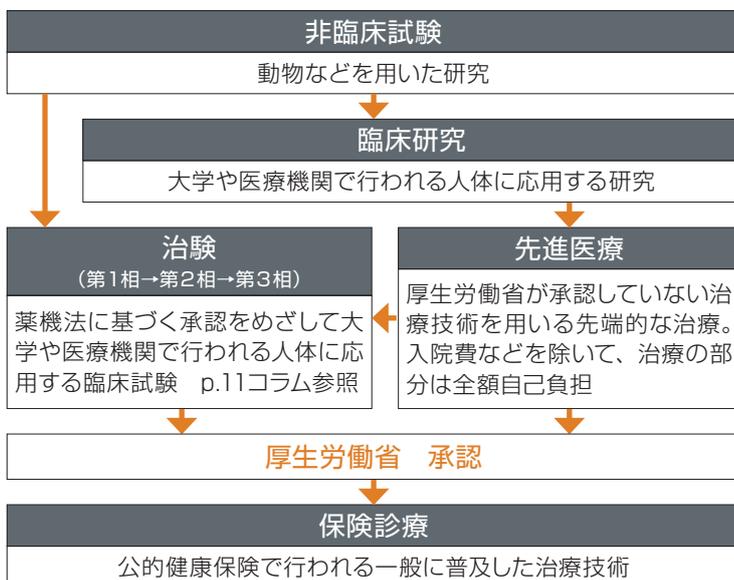
免疫療法を希望する場合には、その治療を提供する医療機関の医師に、効果や副作用、費用についてよく説明を受けると同時に、別の医師にセカンドオピニオンを取ることをおすすめします。

自分の免疫を体内で増強する 免疫療法の種類と効果

能動免疫療法は、これまでに4つの治療法が開発されています。このうち臨床試験を経て医薬品として承認されたものはサイトカインと一部の非特異的免疫賦活薬です。

サイトカイン療法はもともと体内にある生理活性物質を合成して薬として使うもので、腎臓がん、白血病、悪性黒色腫などで使われるインターフェロン、血管肉腫や腎臓がんに使われるインターロイキンなどが知られています。ただし、いずれも治療の最初に使われる第1選択薬ではありません。

図表2 医薬品の開発の流れ



慶應義塾大学河上裕氏への取材をもとに作成

図表3 がんの免疫療法の分類

		がんに対する免疫を増強する物質や細胞を投与する		がんによる免疫の抑制を解除する
体内で免疫を増強する	能動免疫療法	非特異的免疫賦活薬	免疫を活性化すると考えられる物質（微生物やキノコの抽出物など）を体内に入れる	免疫チェックポイント阻害療法 がん細胞が免疫に対抗して発現するタンパク質など免疫をストップさせる物質と免疫細胞が結合しないようにする薬を使う。抗PD-1抗体薬ニボルマブ、抗CTLA-4抗体薬イピリムマブが承認されている（p.8）
		サイトカイン療法	免疫細胞を集めたり、異物を攻撃したりするサイトカインを合成し、体内に入れる（インターフェロン、インターロイキンなどが使われている）	
		がんワクチン療法	免疫ががん細胞を異物と認識する目印であるがん細胞のタンパク質「がん抗原」（患者さん自身のがん細胞か、合成されたがん抗原）をワクチンとして少量体内に入れ、それによってT細胞の活性化を導く	
		樹状細胞療法	がん抗原の情報をT細胞に伝える樹状細胞を体外に取り出し、がん抗原を覚えさせた後、体内に戻す	
体外で増やした免疫細胞や抗体を入れる	養子免疫療法	非特異的リンパ球療法	患者さんの血液からT細胞やNK細胞を取り出し、サイトカインを加えて活性化しうえで体内に戻す	—
		がん抗原特異的T細胞療法	がん組織内にあるがん抗原特異的T細胞（腫瘍浸潤リンパ球：TIL）を抽出して増殖させ、体内に入れる。あるいは、がん抗原を特異的に認識する受容体遺伝子を入れて作ったT細胞を体内に入れる（CAR導入T細胞、TCR導入T細胞）	
		抗体療法	B細胞が作って異物を攻撃する抗体を人工的に作製して体内に入れる。がんの薬物療法で使われる分子標的薬の一部は、抗体療法である	

慶應義塾大学河上裕氏 提供資料等を参考に作成

また、非特異的免疫賦活薬には胃がんや大腸がんに使われるカワラタケ抽出物のクレスチンなどがあります。臨床試験を経て、その効果が確認されているのはその一部で、手術や放射線療法、薬物療法と組み合わせで使われることがあります。

一方、臨床試験中の能動免疫療法には、がんワクチン療法や樹状細胞療法があります。現状は安全性や有効性を確認する初期段階で、標準治療との比較においてより有効であるかどうか確認されるまでには相当時間がかかります。現在、日本では承認された治療法はありません。

免疫のブレーキをはずし、結果として体内の免疫を増強する免疫チェックポイント阻害療法は、ここ数年、世界中で次々と治療薬が承認されている注目の治療法です。詳しくはQ3（p.8）で解説します。

免疫の主役を体外から投与する

免疫療法の種類と効果

がんを攻撃する細胞を体外で増やして投与

する養子免疫療法では、がん抗原特異的T細胞療法と非特異的リンパ球療法の2つがあります。がん抗原特異的T細胞療法は、これまでの臨床研究で、効果が認められる場合があることがわかっています。現在では、人工的ながん抗原特異的T細胞を作製できるようになったため、治験や臨床試験が始まっています。非特異的リンパ球療法は、長い間、試行錯誤しながら研究されてきたものの、今のところ、その効果は十分には確かめられていません。

抗体療法は人工的に作製した抗体を体外から入れるものです。乳がんに使われるトラスツズマブや悪性リンパ腫のリツキシマブ、大腸がんのベバシズマブ、成人T細胞白血病リンパ腫のモガムリズマブなどが挙げられます。

現在、これらの免疫療法を組み合わせる、あるいは三大標準治療と組み合わせることによって効果を上げる複合がん免疫療法の臨床試験が行われています。

免疫チェックポイント阻害療法とは、 どのような治療法ですか

A. もともと免疫に備わっている、免疫が過剰に働かないように制御する仕組みを緩めて免疫を活性化し、がん細胞を間接的に攻撃する治療法です。
免疫にブレーキをかける鍵となるタンパク質にピンポイントで作用する薬を使います。

免疫のブレーキをはずす物質を がん治療薬として投与する

免疫は異物を見つけると排除する一方で、その作用が過剰になりすぎて炎症などで体を傷つけないように元に戻す仕組みも持っています。Q1 (p.4) で説明したように、がん細胞は、この免疫を抑制するブレーキを増強することで、免疫から逃げています。

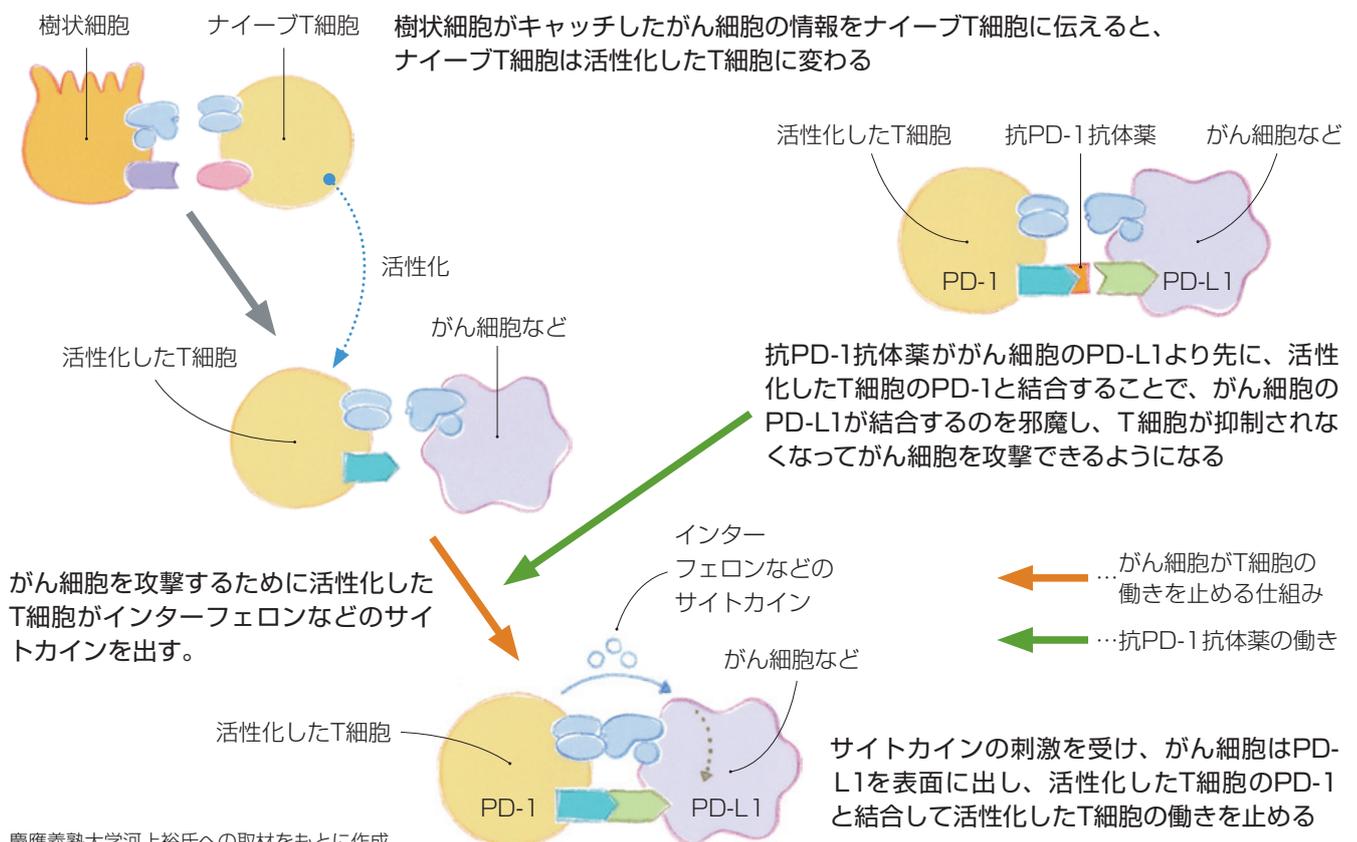
最近、注目を浴びている免疫チェックポイント阻害療法とは、免疫細胞やがん細胞の表面にある、免疫にブレーキをかける過程でチェックポイントとなる分子にピンポイントに働きかけて、免疫のブレーキを解除し、免疫

を活性化する治療法です。

その代表が、すでに日本で承認され、悪性黒色腫と非小細胞肺がんに使われている抗PD-1抗体薬（ニボルマブ）です。T細胞上にあるタンパク質PD-1が、がん細胞などが出すタンパク質PD-L1に結合すると免疫にブレーキがかかるため、PD-1がPD-L1に結合する前にこの抗PD-1抗体薬がPD-1に結合して、免疫のブレーキがかからないようにします（図表4）。なお、T細胞のPD-1側だけでなく、がん細胞のPD-L1側に結合するタイプの薬も開発中です。

また、もう一つの承認薬イピリムマブは、

図表4 がん細胞がT細胞の働きを止める仕組みと抗PD-1抗体薬の働き



慶應義塾大学河上裕氏への取材をもとに作成

活性化したT細胞が出すCTLA-4をターゲットとしています。T細胞が活性化するとCTLA-4が出てきて免疫にブレーキがかかります。そこで、イピリムマブがCTLA-4に結合して、ブレーキをはずし、T細胞の増殖や活性化を強化・持続します。さらに、がん組織に含まれ、免疫を抑える制御性T細胞にもCTLA-4が出ていて免疫が抑えられるため、ここでもイピリムマブが先にCTLA-4に結合して制御性T細胞を減らし、キラーT細胞の働きを高めます。

PD-1やPD-L1、CTLA-4のほかにも、免疫細胞やがん細胞の表面にある、10を超える分子が免疫チェックポイント分子として明らかになっています。そして、これらのチェックポイント分子に結合する物質が次々と開発されているところです。

このように免疫チェックポイント阻害薬そのものは、直接がん細胞を殺すことはありませんが、免疫を高めることでがん細胞を間接的に減らすため、がんの種類や大きさに限らず効果があると期待されています。

2015年12月現在、日本では、頭頸部がん、食道がん、乳がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、大腸がん、膀胱がん、尿路上皮がん、卵巣がん、子宮頸がん、悪性リンパ腫などで、主に手術での切除ができない患者さんや標準治療が効かなくなった患者さん、再発した患者さんを対象に、臨床試験が進行中です（図表5）。

免疫チェックポイント阻害薬は、使い終わった後もがんが大きくなる患者さん、長期生存の患者さんがみられるのも特徴です。この薬がいったんT細胞などに働きかけると、免疫が活発になり、免疫細胞ががん組織に入っていくと、がん細胞を間接的に排除する効果が持続すると考えられています。

免疫の行き過ぎによる副作用が懸念される

免疫チェックポイント阻害薬は、これまでがんの治療に用いられてきた抗がん剤や分子標的薬とはがんに対抗する仕組みが異なるだけでなく、開発されたばかりの薬であることから、効果や副作用、その使い方について、今後十分に検討される必要があります。

図表5 免疫チェックポイント阻害薬の日本や海外での開発状況

2015年12月現在

脳腫瘍	□
頭頸部がん	○
肺がん	◎ニボルマブ
悪性中皮腫	□
乳がん	○
胃がん	○
食道がん	○
肝臓がん	○
膵臓がん	□
腎臓がん	○
大腸がん	○
尿路上皮（腎盂尿管、尿道）がん	○
膀胱がん	○
前立腺がん	□
子宮体がん	□
子宮頸がん	○
卵巣がん	○
悪性黒色腫	◎ニボルマブ
	◎イピリムマブ
	□
悪性リンパ腫	○
サルコーマ	□

◎＝日本で承認済み

○＝日本で第2相臨床試験中あるいは第3相臨床試験中あるいは臨床試験終了

□＝海外で第2相臨床試験中あるいは第3相臨床試験中あるいは臨床試験終了

国立保健医療科学院 臨床研究情報ポータルサイト、

米国国立衛生研究所（NIH）ClinicalTrials.govを参考に作成

薬が免疫のブレーキをはずすと免疫が暴走して、自己免疫反応が起こります。実際、薬が活性化させた免疫の作用によって、皮膚、甲状腺、大腸、肝臓などが攻撃を受けて、いろいろな症状が出現するほか、間質性肺炎や下垂体炎などの重篤な副作用がまれに起こることがあります（p.14、図表10）。

さらに、国内において臨床試験に参加した患者さんの人数も比較的少ないことから、承認後に薬を使用した患者さんの全例について、効果や副作用、用法や用量を調べる使用成績調査（市販後の調査）を行うことになっています。また、薬が効かなくなるメカニズムについての研究も行われているところです。

なお、副作用の多くはコントロールできません。詳細については、Q5（p.13）を参考にしてください。

免疫チェックポイント阻害療法は どのようながんに行われていますか

A. 日本では2014年以降、2つの免疫チェックポイント阻害薬が承認され、皮膚がんのうちの悪性黒色腫と非小細胞肺がんの、いずれも手術ができないケースで使われ始めています。

1 皮膚がん

悪性黒色腫で2つの新薬が
使えるようになった

免疫チェックポイント阻害薬の中でも、抗PD-1抗体薬ニボルマブは、皮膚がんの一種である悪性黒色腫（メラノーマ）の治療薬として、2014年7月に世界で初めて日本で承認され、使われるようになっていきます。

また、2015年7月には、抗CTLA-4抗体薬のイピリムマブが同じく悪性黒色腫で承認されました。いずれも対象は、手術で切除できない成人の患者です。

悪性黒色腫は皮膚のほくろの細胞（母斑細胞）や色素細胞（メラノサイト）ががん化するもので、足の裏、体幹部、顔、爪などに黒や褐色のほくろのようながんが発生します。日本では皮膚がんのうちの1割強が悪性黒色

腫です。

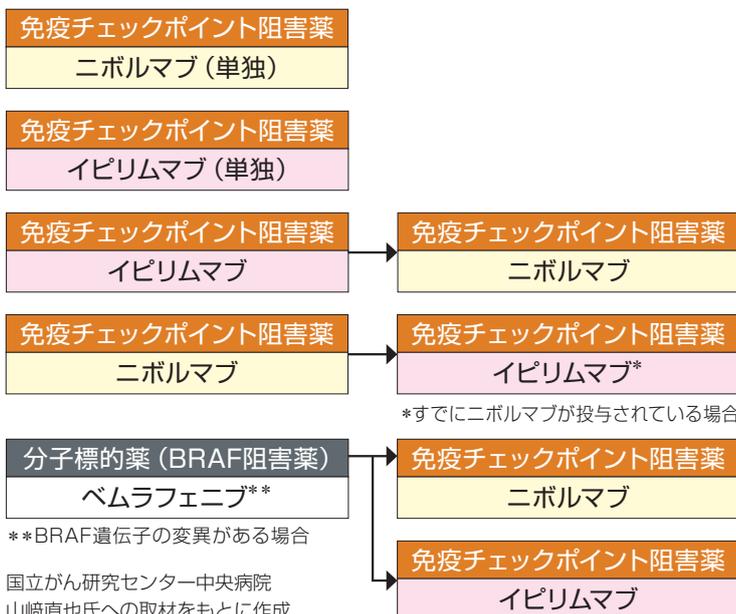
治療は原則として手術で、黒色腫とその周辺を切除します。進行している場合には、手術後にインターフェロンを注射したり放射線を照射したりして、再発予防を行うことがあります。効果はそれほど高くありません。

しかし、2014年以降、前述の2種類の免疫チェックポイント阻害薬に加え、BRAF遺伝子に変異がある場合に有効な分子標的薬のベムラフェニブ（BRAF阻害薬）が承認されて、手術ができない場合の治療法が大きく変わり、生存率が上がっています。2015年11月現在、日本では手術ができない悪性黒色腫の薬物療法は、BRAF遺伝子に変異があれば原則としてベムラフェニブ、変異がなければイピリムマブが第1選択薬、ニボルマブが第2選択薬となっています（図表6）。

ニボルマブとイピリムマブは、黒色腫がいったん大きくなったり、別の部位に新たにできたりしても効くことが明らかになっています。一方で、患部から採取したがん細胞を調べてみると、がん細胞にPD-L1が発現していない人、また、腫瘍の周囲にT細胞が少ない人には効果が低いことがわかっています。今後、免疫チェックポイント阻害薬を使うかどうかを決めるにあたり、がん組織中のPD-L1やT細胞の量が目安になるかどうかの研究が行われる見込みです。

悪性黒色腫に対しては、現在、別の抗PD-1抗体薬であるペンブロリズマブ、分子標的薬のBRAF阻害薬ダブラフェニブやMEK阻害薬トラメチニブなども日本で臨床試験が終わり、承認について検討中です。ほかにも、それぞれの組み合わせや用量、使うタイミングなどを検討する、さまざまな臨床

図表6 手術で切除できない悪性黒色腫の
新しい薬物療法の治療例（2015年11月現在）



国立がん研究センター中央病院
山崎直也氏への取材をもとに作成

図表7 悪性黒色腫の免疫チェックポイント療法のスケジュール



ニボルマブとイピリムマブの添付文書、適正使用ガイドを参考に作成

試験が行われているところです。

**ニボルマブは使い続け、
イピリムマブは4回で終了**

2種類の免疫チェックポイント阻害薬は、使い方と使う量が異なります。ニボルマブは、患者の体重に合わせて算出した必要量を点滴で1時間以上かけて入れます。これを3週間間隔で効果のあるかぎり続けます。イピリムマブの場合は、ニボルマブと同様に患者の体重に合わせて算出した必要量を3週間間隔で4回点滴しますが、そこで終了して、経過を見ます（図表7）。

それぞれを単独で使うほか、組み合わせて使うことで、1年生存率が80%以上と効果

が上がるものの、肝障害などの副作用も強く出ることがわかっています。

そのほかの副作用としては、皮疹・かゆみ、下痢、甲状腺機能低下、間質性肺炎などがあり、またとくに効果が強い人には2割程度に白斑ができます。現在、自己免疫疾患や間質性肺炎のある人、これらの既往歴のある人には慎重な投与が必要とされています。詳しくはQ5（p.13）を参照してください。

なお、現時点ではニボルマブやイピリムマブを使用できる医療機関は限定されています。これらの薬剤による治療を実施している医療機関を知りたいときは、担当医などに問い合わせてください。

臨床試験とは？

新しい薬や治療法は、臨床試験を通じて開発されます。これは、人間（患者）を対象に有効性と安全性を科学的に調べ、有効で安全な薬や治療法を選び出す手続きです。臨床試験には、主に安全性の確認を行う第1相試験、有効性を確認する第2相試験、標準治療との有効性や安全性を比較する第3相試験の3段階があります。

このような手続きを経て、有効性と安全性が確認された薬や治療法が厚生労働省の承認を受け、公的健康保険制度上で価格がついた段階で、保険診療として治療で使えるようになります。

その後はさまざまな条件の患者さんに使うこととなりますが、臨床試験では予測できなかった副作用が起こる可能性があるため、市販後の調査が行われます。

すでに標準治療となっている薬や治療法のほ

とんどは、このような臨床試験や市販後の調査を経ており、その有効性と安全性が確かめられ、製造から流通、使用までが厳しく管理されているものです。臨床試験に参加することは、自身の病気の治療になるだけではなく、同じ病気の未来の患者さんのための標準治療を作っていくことにも貢献しています。

なお、多くの病気の薬や治療法については、学会や厚生労働省科学研究の研究班などが薬の種類、使う順番や用量、組み合わせなどを整理して標準治療（ガイドライン）として発表しています。標準治療を決めるまでには時間がかかるため、新薬や新しい治療法がすぐに反映されるわけではありませんが、標準治療は現状で最も信頼できる治療法なので、治療を受ける際に参考にしたいものです。

2 肺がん

手術ができない非小細胞肺がんも 抗PD-1抗体薬が使用可能に

肺がんでは、非小細胞肺がんが2015年12月に抗PD-1抗体薬ニボルマブが承認されました。対象は手術で切除ができない成人患者です。薬剤は、図表8のようなスケジュールで投与されます。

非小細胞肺がんの治療は原則として手術をした後、薬物療法や放射線療法などが行われます。手術ができない場合の薬物療法はがんのタイプによって大きく異なります。がんの組織を取って検査した結果、ALK遺伝子、EGFR遺伝子の変異があれば、これらの遺伝子変異に対応した分子標的薬、またはこれらの遺伝子変異がない人にも使われる従来からの抗がん剤（化学療法）が第1選択薬となります。そして、それらの効果が小さいとき、また治療が続けられないときに、ニボルマブやそのほかの抗がん剤が使われます。

臨床試験で高い効果上げたニボルマブ

ニボルマブの臨床試験では、扁平上皮がん（非小細胞肺がんの1つ）で、別の薬による最初の治療が終わった、あるいはその薬の効果がなかった人に、ニボルマブと抗がん剤のドセタキセルの比較試験をしたところ、ニボルマブの効果が明らかに高いことがわかりました。この試験の結果から、悪性黒色腫とは異なり、肺がん組織のPD-L1の発現量にかかわらず効果があるという可能性が示唆されています。

また、非小細胞肺がんのうち患者数が多い腺がん（肺がん全体の6～7割を占める）で

セカンドオピニオンとは？

担当医から説明された診断や治療方針に納得がいかないとき、さらに情報がほしいときに別の医師に意見を求めることを「セカンドオピニオン」といい、希望する場合は担当医に紹介状や検査記録、画像データなどを用意してもらいます。利用にあたっては担当医の意見をまずはしっかり聞くこと、セカンドオピニオンの内容を担当医に伝え、もう一度治療方針についてよく話し合うことが大切です。

セカンドオピニオン外来のある病院の情報は、近隣のがん診療連携拠点病院の相談支援センターで得られます。要予約、有料の病院が多いので、事前に受診方法と費用を確認しましょう。

も、これまでの標準治療であるドセタキセルに比べてニボルマブが有効であることが明らかになりました。ただし、こちらはPD-L1の発現量が多い人に効く傾向がみられました。

海外の臨床試験ではイピリムマブとの併用においても奏効率が50%を超えており、さまざまな組み合わせによる治療効果が期待されています。一方、多くの臨床試験から、ニボルマブがまったく効かない患者群があることもわかり、その理由を突き止める研究が進められる予定です。また、甲状腺機能低下や肝機能障害など自覚症状に乏しい副作用が顕著で、注意が必要です。

なお、ニボルマブは現時点では肺がん治療を行っているすべての医療機関で使えるわけではありません。この治療を希望する場合は担当医に尋ねてください。

図表8 非小細胞肺がんの免疫チェックポイント阻害療法のスケジュール

ニボルマブ（抗PD-1抗体薬）単独療法



ニボルマブの添付文書、適正使用ガイドを参考に作成

免疫チェックポイント阻害薬にはどのような副作用がありますか

A. 免疫チェックポイント阻害薬は、これまでがんの治療に使われてきた抗がん剤や分子標的薬とは作用が異なり、自己免疫反応に注意が必要です。

副作用について知っておき、自身の体調の変化に気をつけましょう。

さまざまな部位に自己免疫反応が起こる

免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ、イピリムマブなど）は、免疫そのものを増強するため、副作用として、自分の体を攻撃する自己免疫反応が起こることがあります（図表9、10）。

このタイプの反応は全身のどこにでも起こる可能性があり、また、出現する症状や時期、強さも個人差が大きいのが特徴です。そのため、患者さんも医療スタッフも、出現した症状が免疫チェックポイント阻害薬の副作用なのか、がんそのものの進行に伴う症状なのか、別の治療の副作用や感染症などによる症状なのか、区別しにくいのです。とくに下垂体や甲状腺、副腎など内分泌に関連する臓器や神経、筋肉系統の副作用は症状に特徴が乏しく、また、治療開始後しばらくしてから、さらには薬をやめてからも出てくることがあります。

また、抗体薬などでもみられる使用直後の発熱、悪寒、かゆみ、発疹、血圧の上昇・低下、呼吸困難などは、免疫チェックポイント阻害薬を使ったときにも起こることがあります。

す（投与時の急性反応）。とくに初回や2回目の投与では注意が必要です。

使い始めてから異変を感じたら

すぐに医師や薬剤師に相談する

免疫チェックポイント阻害薬は承認されてからそれほど時間が経っていない薬です。臨床試験では綿密な管理体制のもとに使われていましたが、市販後は臨床試験では観察されなかった副作用も含めて注意しなければなりません。それだけに患者さん自身も、そして家族も、使用前に効果や副作用について詳しく説明を受けて理解しておくことが大切です。

副作用をできるだけ早期に発見し、適切に対処するために、毎回薬剤を点滴注射する前の診察で、問診や血液検査に加え、胸部X線検査、甲状腺機能検査、肝機能や腎機能の検査などが行われています。しかし、薬を使い始めてから体調が急激に悪化したと感じたら、診察日を待たずに担当医や薬剤師、看護師にすぐに相談しましょう。

自己免疫反応にはステロイドで対応

抗がん剤や分子標的薬と同様に、免疫チエ

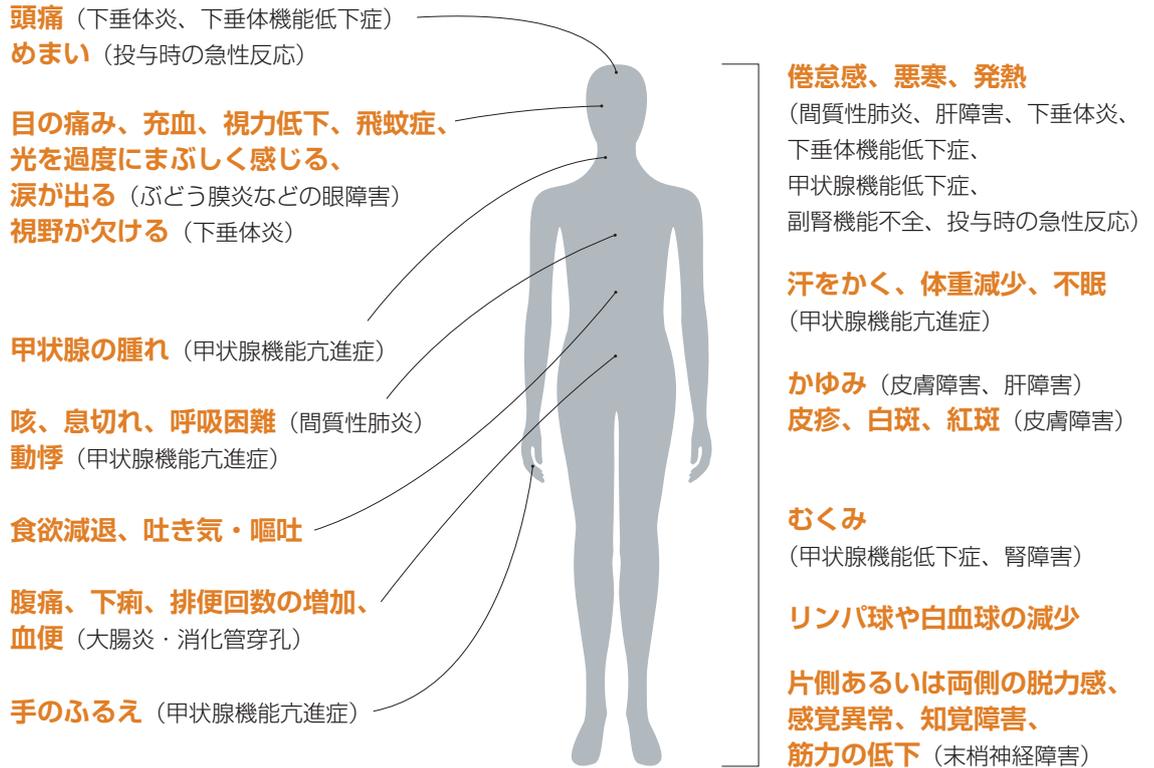
図表9 免疫チェックポイント阻害薬の主な副作用

	ニボルマブ	イピリムマブ
頻度の高いもの*	●リンパ球や白血球の減少 ●下痢 ●疲労 ●白斑、皮膚の色素減少、かゆみ	●食欲減退 ●吐き気・嘔吐、腹痛 ●大腸炎 ●疲労、発熱 ●かゆみ、発疹
頻度は高くないが重大なもの	●間質性肺炎 ●重症筋無力症、筋炎 ●大腸炎 ●肝機能障害、肝炎 ●甲状腺機能障害 ●投与時の急性反応 ●眼障害(ぶどう膜炎、視力低下など) ●1型糖尿病	●下痢、消化管穿孔 ●肝不全、肝機能障害 ●皮膚障害 ●下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全 ●末梢神経障害 ●腎障害 ●間質性肺炎 ●投与時の急性反応 ●眼障害(ぶどう膜炎、視力低下など)

* 頻度の高いものとは、ニボルマブで10%以上、イピリムマブで5%以上発現している副作用。

ニボルマブとイピリムマブの添付文書、適正使用ガイドを参考に作成

図表10 免疫チェックポイント阻害薬の副作用として予測される症状



ニボルマブとイピリムマブの添付文書、適正使用ガイドを参考に作成

ックポイント阻害薬も副作用が強く出ている場合は使用を延期し、程度が強い場合には中止します。

自己免疫反応に対しては、副腎皮質ホルモン（ステロイド）などの免疫を抑える薬を使います。ステロイドを服用した場合に免疫チェックポイント阻害薬のがんに対する効果が低下するかどうかは明らかではなく、今のところ、安全性を重視して副作用対策としてス

テロイドを積極的に使用すべきだと考えられています。ただし、ステロイドの服用を急にやめると副作用がぶり返すことがあるので、担当医の指示に従い、徐々に量を減らすことが大切です。

ワクチンを接種する場合は 事前に担当医に相談を

免疫チェックポイント阻害薬の使用中有るいは使用後は、薬の効果によって免疫が増強されているため、ワクチンの副反応が強く出る可能性があります。生ワクチンあるいは弱毒性生ワクチン（麻疹、風疹、おたふく風邪、水痘、BCGなど）、不活化ワクチン（ジフテリアなどの4種混合・2種混合、日本脳炎、インフルエンザ、肝炎、肺炎球菌など）を接種しなければならない場合は、接種前にかん治療の担当医に相談しておきましょう。

なお、免疫チェックポイント阻害薬は、高齢者には慎重に使うこととされています。また、妊娠中や授乳中の女性、子どもについてはその影響が定かではないため、原則として使えません。

こんな症状が出たときには
すぐ病院へ連絡を！

- 高血圧に吐き気、頭痛、胸・背部痛、呼吸苦を伴うとき
- 38℃以上の発熱、息苦しさ、咳が続く
- 下痢がひどく、水分も取れない
- 腹痛が続く
- 血便
- 視野が欠ける

夜間・休日の緊急時の連絡先と連絡方法を、わかりやすい場所に貼っておきましょう。

体の痛みや心のつらさを我慢しないで!

苦痛を和らげてくれる 専門家がいます



体の痛みに対するケア

がんの痛みにはがんそのものが原因となる痛み、治療に伴う痛み、床ずれなど療養に関連した痛みなどがあります。がん対策基本法では「初期からの痛みのケア」の重要性が示されており、痛みのケアはいつでも必要なときに受けられます。痛みがあったら我慢せずに、まずは担当医や看護師に伝えましょう。在宅療養中も含め、痛みの治療を専門とする医師、看護師、薬剤師、リハビリの専門家などが、心の専門家（下欄）とも連携して、WHOのがん疼痛治療指針に沿ってがんに伴う苦痛を軽減するケアを行っています。

・緩和ケア外来

がんの治療中、またはがんの治療を中止、あるいは一段落した患者さんと家族を対象に、がんや治療に伴う苦痛のケアを行う外来です。

・緩和ケア病棟（ホスピス）

積極的治療が困難になり、入院して痛みや苦痛のケアを必要とする患者さんを対象にした病棟です。

・緩和ケアチーム

一般病棟の入院患者さんに対して担当医や病棟看護師と協力し、多職種チームで痛みの治療やがんに伴う苦痛の軽減を行います。

・在宅緩和ケア

痛みのケアは自宅でも入院中と同じように在宅医や地域の在宅緩和ケアチームから受けられます。

心のつらさに対するケア

「がんの疑いがある」といわれた時点から患者さんとその家族は不安になったり怒りがこみ上げてきたりと、さまざまな心の葛藤に襲われます。家族や友人、医師、看護師、相談支援センターのスタッフにつらい気持ちを打ち明けることで徐々に落ち着くことが多いものの、2～3割の患者さんと家族は心の専門家（下欄）の治療が必要だといわれています。眠れないなど生活に支障が出ているようなら担当医や看護師に相談し心の専門家を紹介してもらいましょう。

・精神腫瘍医

がん患者さんとその家族の精神的症状の治療を専門とする精神科医または心療内科医のことです。厚生労働省や日本サイコオンコロジー学会を中心に精神腫瘍医の育成や研修が行われています。

・心をケアする専門看護師

がん看護専門看護師や精神看護専門看護師（リエゾンナース）、緩和ケア認定看護師が、患者さんと家族の心のケアとサポートも行います。不安や心配ごとは我慢せずに伝えましょう。

・臨床心理士

臨床心理学にもとづく知識や技術を使って心の問題にアプローチする専門家のことです。がん診療連携拠点病院を中心に、臨床心理士は医師や看護師と連携して心のケアを行っています。

経済的に困ったときの対策は?

治療費や生活費、就労の問題などで困ったときはかかっている病院の相談室、または近くのがん診療連携拠点病院の相談支援センターに相談しましょう。相談支援センターでは、地域のがん患者さんや家族からの相談も受け付けています。

公的医療保険には、高額な治療費がかかったときの自己負担を軽減する高額療養費制度があります。公的医療保険の窓口申請して「限度額適用認定証」を受け取り、事前に病院に提出すれば、外来でも入院でも窓口の支払いが自己負担限度額の範囲内で済みます。

免疫療法 医学用語集

抗原

免疫細胞や抗体が認識する物質。

抗体

細胞が産生して抗原に反応するタンパク質。

自己免疫反応

自己と非自己を見分け、非自己を攻撃するはずの免疫が自分の体の細胞やタンパク質を攻撃する反応。自己免疫疾患の原因となる。

生存率

治療や臨床試験開始から一定期間（1年、5年など）経過したときに生存している患者の割合。

奏効率

薬物療法の効果判定基準。国際的な基準(RECISTガイドライン)では、4週間後に病変が消失した完全奏効(CR)と30%以上縮小した部分奏効(PR)の割合の合計と定義している。

有害事象

因果関係の有無にかかわらず、薬物を投与した後に生じた好ましくない症状。薬物との因果関係がある「副作用」と区別して使うことがある。

分子標的薬

がん細胞の増殖や転移にかかわる特定の分子に作用する新しいタイプの薬剤。従来の抗がん剤ががん細胞も正常細胞も攻撃するのに対し、分子標的薬はがん細胞の分子的特徴に応じて効果を発揮する。

EBM

過去の臨床試験や文献により、最適な治療を選択し実践する科学的根拠(エビデンス)に基づいた医療。

標準治療

臨床試験などの結果をもとに科学的に検討されたもので、現時点で最も効果が出る可能性が高い最善かつ最良の治療法のこと。

先進医療

将来的な保険導入のための評価を行うものとして、厚生労働省が保険診療との併用を認めた最新医療。先進医療の対象となる検査や治療は自費になる。

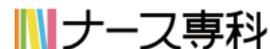
新薬の市販後の調査

実施基準(GPSP)に基づき、再審査までに①使用成績調査、②子どもや妊婦、高齢者などの特定使用成績調査が、再審査後に③製造販売後臨床試験を行う制度があり、薬によって①②③のいずれか、または複数が行われる。

メディアサポーター



- JUMP OVER CANCER
<http://www.mbs.jp/joc/>



- ナース専科
<http://nurse-senka.jp/>

後援



- 公益社団法人日本臨床腫瘍学会
<http://www.jsmo.or.jp/>



- 特定非営利活動法人日本肺癌学会
<https://www.haigan.gr.jp/>



- 日本がん免疫学会
<http://www.jaci.jp/>



- 一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会
<http://www.skincancer.jp/index.html>

制作：NPO法人キャンサーネットジャパン



※本冊子の無断転載・複写は禁じられています。
内容を引用する際には出典を明記してください。

2016年2月作成