

<特集「免疫療法の進歩と課題」>

免疫チェックポイント阻害剤の効果と副作用

内野 順治^{1*}, 竹内 真弓², 高山 浩一¹¹京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学²宇治徳洲会病院呼吸器内科

Efficacy and Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors

Junji Uchino¹, Mayumi Takeuchi² and Koichi Takayama¹¹*Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*²*Respiratory Medicine, Uji-Tokushukai Medical Center*

抄 録

近年、進行癌の有効な治療法として免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) および Programmed death 1 (PD-1) 等の免疫チェックポイント分子は、T 細胞の免疫機能に対して負の調節因子であり、これらの標的分子への阻害は、癌細胞への免疫系の活性化をもたらす、新たな抗癌治療として臨床応用されるに至っている。本邦においても CTLA-4 の阻害剤であるイピリムマブは、進行性または切除不能の悪性黒色腫において、また PD-1 阻害剤であるニボルマブは、悪性黒色腫、進行期非小細胞肺癌およびその他の癌種においてすでに承認されている。一方でこれらの免疫チェックポイント阻害剤はその作用機序から免疫関連有害事象 (irAE) を発症することがあり、発見が遅れた場合は重篤になる恐れもある。本稿では免疫チェックポイント阻害剤の効果に加え、副作用についても解説を行う。

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤, CTLA-4, PD-1, 免疫関連有害事象。

Abstract

In recent years, immune checkpoint inhibitors have emerged as effective therapies for advanced cancer. The cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed death 1 (PD-1) as immune checkpoints are negative regulators of T-cell immune function. Inhibition of these targets, resulting in increased activation of the immune system, has led to new immunotherapies for melanoma, non-small cell lung cancer, and other cancers. Ipilimumab, an inhibitor of CTLA-4, is approved for the treatment of advanced or unresectable melanoma. Nivolumab, PD-1 inhibitor, is approved to treat patients with advanced or metastatic melanoma and patients with metastatic, refractory non-small cell lung cancer, and other cancers. On the other hand, their immune-related adverse events (irAE) are reported affecting the endocrine system, lung, liver, digestive tract, muscle, skin et al. Oncologists may face to complex toxicities and some of which may be life-threatening if not recognized. This manuscript reviews efficacy and immune-related adverse events associated to immune checkpoint inhibitors available to date.

Key Words: Immune checkpoint inhibitor, CTLA-4, PD-1, Immune-related adverse events.

平成29年 5月10日受付

*連絡先 内野順治 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
uchino@koto.kpu-m.ac.jp

免疫チェックポイントの概要

免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイント分子である抑制性受容体またはリガンドに作用し、抑制性シグナルを遮断することにより免疫系のブレーキを解除する薬剤である。主な免疫チェックポイント阻害剤とその対象疾患を表1に示す。古くは1890年代に外科医のColeyが丹毒を併発した患者の肉腫が解熱後に消失したことからがん組織へ溶連菌の局注を試みたことが癌免疫療法の始まりとされる¹⁾。その後1980年代後半から1990年代前半まではインターフェロン治療や、患者リンパ球を体外で腫瘍抗原やサイトカインなどで刺激して増幅させる養子免疫療法が行われ、これらも症例によっては有効であったが標準治療として認識されるには至らなかった。しかし、近年免疫反応のアクセラとブレーキに関する機序が明らかにされ、癌細胞による免疫回避機序が解明されてきた。生体内で遺伝子変異などが原因となって変異した細胞は、免疫監視システムにより監視され排除されている。しかし、癌細胞が増殖する過程においてこの免疫監視システムを回避することで増殖が可能となり、癌として顕在化する。この機序は癌免疫編集機構と呼ばれ、排除相、平衡相、逃避相の3つのphaseに分けられる²⁾。

癌細胞を認識したマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞はその細胞表面に主要組織適合抗原 (major histocompatibility antigen, MHC) と抗原ペプチドの複合体を提示する。ナイーブT細胞はそのT細胞受容体(T cell receptor, TCR)を介してこの複合体と結合して細胞表面にCD40Lを発現させる。CD40Lは抗原提示細胞上のCD40を介してシグナルを伝え、抗原提示細胞の活性化を促進する。さらに、T細胞はもう一つのシグナルであるB7 (CD80/CD86) とT細胞表面のCD28が結合して初めて活性化に至る。T細胞が活性化されると、CTLA-4が細胞表面に出現し、CTLA-4はB7と結合することで逆にT細胞の活性化にブレーキを掛ける働きをする(図1)。この機構は免疫の調整に重要な役割を持っており、CTLA-4欠損マウスは、リンパ増殖性疾患を発症し短期間で死に至ることから過剰な免疫応答の抑制をもたらしている。

活性化したT細胞によって炎症反応が始まると、活性化T細胞表面にはPD-1が発現してくる。一方で、リンパ球の攻撃を受けると癌細胞表面にはPD-L1 (programmed cell death ligand-1)、PD-L2 (programmed cell death ligand-2)を発現するが、このリガンドと活性化T細胞表面のPD-1との結合はT細胞の活性化を抑制する(図1)。このnegative feedbackも自己免疫を防ぐために重要な役割を担っており、PD-1

表1 主な免疫チェックポイント阻害剤と対象疾患

分類	治療薬	対象疾患
CTLA-4阻害剤	イピリムマブ	悪性黒色腫、肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌
	tremelimumab	非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、膵癌、胃癌、肝臓癌
PD-1阻害剤	ニボルマブ	悪性黒色腫、肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、胃癌、食道癌、肝細胞癌、膠芽腫、悪性胸膜中皮腫、多発性骨髄腫、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胆道癌、軟部肉腫、血
	ペムブロリズマブ	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、乳癌、胃癌、多発性骨髄腫、食道癌、大腸癌
	MEDI0680	悪性腫瘍
	atezolizumab	肺癌、尿路上皮癌、乳癌、腎細胞癌
PD-L1阻害剤	durvalumab	非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、膵癌、胃癌、肝臓癌
	avelumab	メルケル細胞癌、肺癌、胃癌、腎細胞癌、卵巣癌、膀胱癌、頭頸部癌、固形癌、造血器腫瘍

のノックアウトマウスにもループス腎炎や関節炎などの自己免疫疾患が発症することがわかっている³⁾.

抗CTLA-4抗体の抗腫瘍効果

イピリムマブは、CTLA-4に対するIgG1の完全ヒト型モノクローナル抗体であり、CTLA-4と結合し、CTLA-4と抗原提示細胞上のB7との相互作用を遮断することにより、腫瘍に対するT細胞の活性化を維持させる働きがある。既治療進行悪性黒色腫においてイピリムマブと癌ワクチンであるgp100との併用群、イピリムマブ単独群、gp100単独群を比較した第III相試験が行われ、全生存期間(OS)においてそれぞれ10.0ヶ月、10.1ヶ月、6.4ヶ月とイピリムマブはgp100よりも有意に優れており、一方でイピリムマブにgp100を追加することでの延長効果は認められないことが示された⁴⁾。次いで、未治療進行悪性黒色腫においてダカルバジンへの

イピリムマブの上乗せ効果が第III相比較試験で示され⁵⁾、これらの結果を踏まえ本邦においても進行悪性黒色腫の標準治療薬として承認された。極めて予後不良である進行悪性黒色腫は免疫チェックポイント阻害剤の登場により飛躍的に生命予後を延長していることが図2からも見て取れる。肺癌に関しては抗PD-1抗体であるニボルマブとの併用に関して臨床研究が進んでいる。CheckMate012試験では、進行非小細胞肺癌の1次治療として、ニボルマブ単剤療法とニボルマブとイピリムマブの併用療法を各試験治療群で検討しており、ニボルマブ単剤群で奏効率(ORR)は23%、無増悪生存期間(PFS)は3.6ヶ月に対し、併用群ではORRは43%、PFSは8.0ヶ月と有意に優れていた⁶⁾。この結果を受けて、ニボルマブ単剤療法とイピリムマブとの併用療法の第III相比較試験が検討中である。また、再発小細胞肺癌に対するCheckMate032試験では、ニボルマブ単剤のORRは

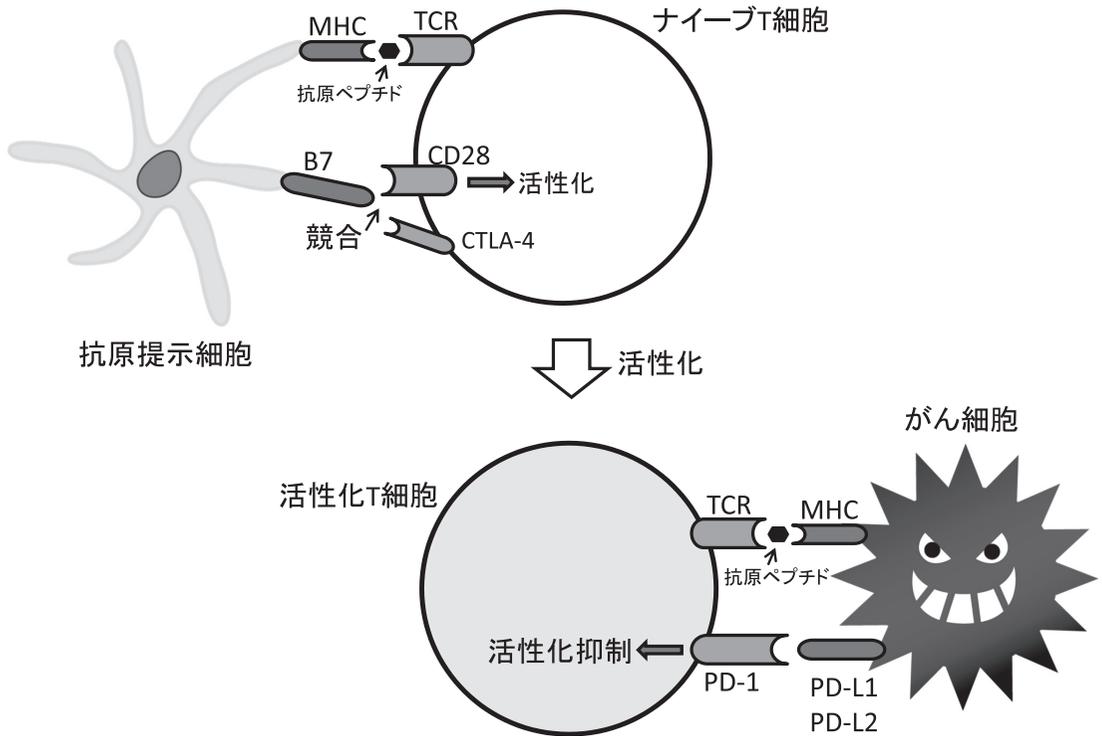


図1 腫瘍免疫における免疫チェックポイントの概要

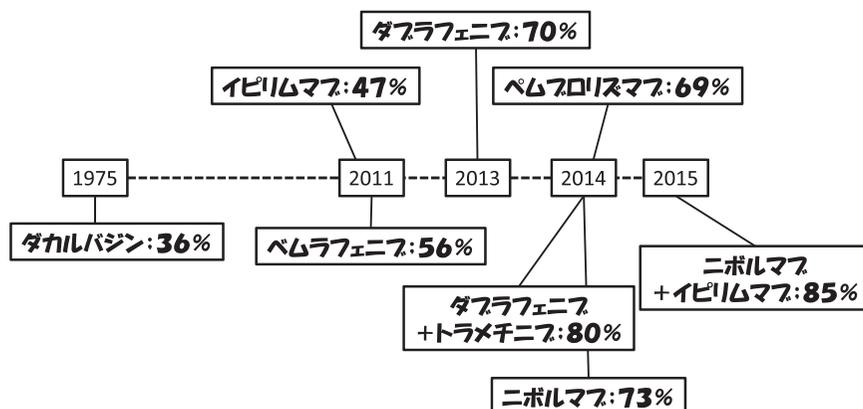


図2 進行期悪性黒色腫の1年生存率の変遷

10%, ニボルマブ 1 mg/kg + イピリムマブ 3 mg/kg では 23% と併用群での有用性が示唆され⁷⁾, 検証的試験が予定されている. その他, 腎細胞癌ではニボルマブと同様の抗 PD-1 抗体であるペムフロリスマブとの併用において, 尿路上皮癌ではカボザンチニブとの併用において有用性が期待されており, 今後多くの癌種における適応追加が予想される.

抗PD-1抗体の抗腫瘍効果

ニボルマブは完全ヒト型抗 PD-1 モノクローナル IgG4 抗体であり, T 細胞表面の PD-1 と結合し, PD-L1 や PD-L2 による T 細胞抑制性のシグナルをブロックする. 悪性黒色腫に対しての臨床研究が最も早く進められ, 国内での第 II 相試験 (ONO-4538-02) でダカルバジンによる既治療悪性黒色腫患者においてニボルマブの ORR は 23%, 奏効期間中央値は 172 日であった. この結果を受け世界に先駆けて本邦で 2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で製造販売承認を取得した. 以後 2015 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」, 2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」, 2016 年 12 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」および 2017 年 3 月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」と次々に適応領域を広げ, それぞれの癌腫における key drug となっている.

肺癌領域において Checkmate017 試験では, 272 人の既治療扁平上皮肺癌患者をニボルマブ群, またはドセタキセル群に無作為に割り付け, OS (ニボルマブ群 9.2 ヶ月, ドセタキセル群 6.0 ヶ月), PFS (各 3.5, 2.8 ヶ月), ORR (各 20%, 9%) はいずれもニボルマブ群がドセタキセル群より有意にすぐれていた⁸⁾. Checkmate057 試験では, 582 人の既治療非小細胞肺癌患者をニボルマブ群, またはドセタキセル群に無作為に割り付け, ニボルマブ群では主要エンドポイントである OS が改善し, ドセタキセル群と比べ有意に延長した (各 12.2 ヶ月, 9.4 ヶ月, ハザード比 = 0.73). PFS (各 2.3 ヶ月, 4.2 ヶ月) はニボルマブ群の方が短かったものの, 1 年 PFS 率 (各 19%, 8%), および ORR (各 19%, 12%) はニボルマブ群の方が有意に高かった. さらに, ニボルマブ群では腫瘍組織の PD-L1 発現が強いほど OS, PFS 期間が延長し, ORR も高かったことから PD-L1 の発現量がこの薬剤におけるバイオマーカーとなる可能性が示唆された⁹⁾. 本年, ニボルマブに続いて同じ PD-1 モノクローナル抗体であるペムフロリスマブが肺癌に対して承認された. KEYNOTE024 試験では腫瘍細胞の 50% 以上が PD-L1 を発現している未治療進行非小細胞肺癌患者 305 人を対象に, ペムフロリスマブ群とプラチナ併用化学療法群に無作為に割り付け, OS はペムフロリスマブ群で 10.3 ヶ月, 化学療法群で 6.0 ヶ月, ハザー

ド比は0.50 ($p < 0.001$) という結果であった。この結果を受け、本邦のガイドラインではPD-L1の発現が50%以上の未治療進行非小細胞肺癌の1次治療はペムブロリズマブがグレードAで推奨されている。一方で、PD-L1陰性においても効果が認められる患者も存在し、今後さらなるバイオマーカーの探索が重要な研究課題と思われる。

免疫チェックポイント阻害剤における副作用

抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体で認められるirAE(表2)には頻度の差は認められるが、いずれの薬剤においても自己免疫性と考えられる甲状腺、下垂体、副腎の内分泌機能異常や腸炎、肝炎などが認められる。最も注意が必要なものは抗PD-1抗体における肺障害であり、ニボルマブ開発時の臨床試験において死亡例も認められた¹⁰⁾。irAEは各臓器にそれぞれ特異的な自己免疫メカニズムが関与している可能性があり、今後その病態を明らかにすることが有害事象への対応策として重要であると思われる。

内分泌障害

自己免疫性の内分泌障害が生じるが、抗PD-1抗体でも抗CTLA-4抗体でも約10%未満の頻度と報告されており、比較的頻度が高いのは甲状腺炎と下垂体炎である⁴⁾¹¹⁾¹²⁾。発症する時期としては投与直後から2年近くとかなり幅広い。一過性に急性の甲状腺炎をおこし、甲状腺

ホルモン値が上昇することもあるが、多くの場合は、その後甲状腺機能低下に陥り、長期間ホルモン補充療法が必要となる。下垂体炎は抗CTLA-4抗体で頻度が高く、MRIで下垂体の腫脹を認めることがあるので診断に有用である。症候性の下垂体炎では、免疫チェックポイント阻害剤の投与は延期し高用量ステロイドの投与および適切なホルモン補充療法が必要になる。

また、頻度は低いものの注意が必要な副作用として劇症1型糖尿病の発症が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。劇症1型糖尿病は、極めて急激な発症経過をたどり、糖尿病症状出現から早ければ数日以内にインスリン分泌が完全に枯渇して、重篤なケトアシドーシスに陥る病態であるため直ちにインスリン治療が必要となる。免疫チェックポイント阻害剤使用中は血糖値や尿糖を緊密にモニタリングし、急激な血糖値の上昇、もしくは口渇・多飲・多尿・全身倦怠感などの糖尿病症状の出現を見た際には、劇症1型糖尿病の可能性を考慮し、糖尿病専門医との緊密な連携のもと早急な対処が必要である。

自己免疫性腸炎

下痢や腸炎は、抗CTLA-4抗体で出現頻度が高く、第III相試験でイピリマブの投与をうけた511人の患者のうち、全グレードを合わせると約30%に下痢が生じた⁴⁾⁵⁾。一方、抗PD-1抗体では、抗CTLA-4抗体に比べて自己免疫性腸炎の発症は少なく、ステロイドの全身投与を要した症例は1~2%であった¹¹⁾¹⁵⁾。自己免疫性腸

表2 免疫関連有害事象のまとめ

分類	有害事象の種類
皮膚障害	皮疹、白斑、乾癬
肺障害	間質性肺障害
肝・胆・膵障害	肝障害、高アマラーゼ血症、高リパーゼ血症、自己免疫肝炎
胃腸障害	下痢、腸炎、悪心、嘔吐、腸穿孔
腎障害	自己免疫性糸球体腎炎、間質性腎障害
神経筋障害	ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、末梢運動性神経障害、神経症、多発神経炎、血管炎症性神経障害、無菌性髄膜炎、多発筋炎など
内分泌障害	甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能障害、下垂体不全、1型糖尿病、低血圧症、脱水、高ナトリウム血症、高カリウム血症
眼障害	ぶどう膜炎、結膜炎、上強膜炎
その他	血小板減少、血友病A、infusion reaction

炎の副作用対策において、最も重要な点は、下痢の回数をモニタリングすることである。ロペラミドなどの止痢剤を安易に使用した場合、有害事象の評価が不明瞭になる恐れがあるので使用に関しては十分注意を要する。ベースラインに比較して4~6回/日の排便数増加、腹痛、粘血便などが見られればグレード2となり、免疫チェックポイント阻害剤投与は延期、そのまま回復すれば再開可能であるが症状が継続するときは、経口プレドニゾロン0.5~1 mg/kg/dayの投与が必要となる。さらに重症の場合はインフリキシマブ等の免疫抑制剤の投与を考慮する必要があるが、現時点で同副作用に対する使用は保険未収載であり今後の課題となっている。

自己免疫性肝炎

抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の両者ともに投与開始から約8~12週後に肝酵素の上昇を認めることがある¹⁶⁾。出現頻度は、複数の臨床試験において5%程度と報告されており、両薬剤ともほぼ同等の頻度である¹¹⁾¹²⁾。免疫チェックポイント阻害剤投与中に肝酵素が上昇を来した場合は、まず感染症や肝転移などの自己免疫性以外の原因を除外し、グレード1であれば免疫チェックポイント阻害剤は継続のままモニタリングを頻回に行う。グレード2では免疫チェックポイント阻害剤投与は延期し、異常値が1週間以上持続する場合は、経口プレドニゾロン0.5~1 mg/kg/dayの投与を考慮する。グレード3~4の肝障害の場合は、免疫チェックポイント阻害剤は中止し、高用量ステロイドの静脈投与(1~2 mg/kg/day)を行うが、改善が乏しい場合はミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制剤の投与を考慮する。ただしインフリキシマブ同様に保険上は適応とならないので注意を要する。

間質性肺障害

抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体いずれにおいても、間質性肺障害(ILD)は起こりうる。ニボルマブ投与によるILDの発症率は、海外での臨床試験のまとめで全グレード4.3%、グレー

ド3以上が1.7%、国内試験のまとめではそれぞれ7.2%、3.6%であった。またKEYNOTE010試験においてペムブロリズマブ投与群では全グレード4.5%、グレード3以上が2%と報告されている¹⁷⁾。他のirAEと同じく、ILD発症時の症状も非特異的であるが、発熱、咳嗽、呼吸困難が主症状で、重症例では酸素化の悪化をきたす。画像所見としては、一般的に非区域性の陰影分布で両側びまん性または広範囲な浸潤影ないしスリガラス陰影が多い。ATS/ERS分類に基づいて解析された報告では、ニボルマブまたは併用療法が施行された170例中20症例(11.8%)にILDが発症していた。そのうちCOPが13例(65%)と最も多く、以下NSIP(3症例:15%)、HP(2症例:10%)、AIP/ARDS(2症例:10%)であった¹⁸⁾。また、ScottらはニボルマブによるILDの25症例を解析した結果、ILD発症症例において抗腫瘍効果も高い傾向にあったと報告しておりILDの発症と予後には相関がある可能性も示唆されている¹⁹⁾。対処および治療法としてILDが疑われた場合には、グレードによらず免疫チェックポイント阻害剤を中止する。原因薬剤の中止で軽快する例もみられるが、重症例には副腎皮質ステロイドが投与される。グレード2ではプレドニゾロン換算で1.0 mg/kg/dayを、グレード3以上では2~4 mg/kg/dayを投与して反応をみながら漸減する。ステロイドの効果が乏しい場合は前述と同様に適応外使用になるがインフリキシマブ等の免疫抑制剤の投与を考慮する。また、ニボルマブ投与後に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)を使用した症例においてILD発症の増加が報告されており、抗PD-1抗体の前治療歴がある症例に対してEGFR-TKI使用する際は十分注意が必要である。

その他の副作用

皮膚障害、重症筋無力症、腎機能障害、神経障害、infusion reactionなどが頻度の差は認めるが報告されている。重症筋無力症は稀ではあるが重篤な有害事象であり、投与前のスクリーニングとして抗アセチルコリンレセプター抗体の

測定も有用と言われている。

ま と め

免疫チェックポイント阻害剤は抗がん治療の第4の柱として治療戦略を大きく変える薬剤であることが明らかになってきた。悪性黒色腫を皮切りに多くの癌種において高い効果が証明されてきており、今後は併用療法などの新たな治療戦略の開発や、適切なバイオマーカーの発見が重要となってくる。しかし、その強い効果と相まってこれまでの薬物療法とは全く異なるirAEに関してまだ不明な点も多く、その特徴や頻度について今後もさらなる情報の蓄積が必要

不可欠である。免疫チェックポイント阻害剤をより効果的に使用していく上で、それぞれの副作用および相互作用について十分に習熟することが重要である。

内野順治はアストラゼネカ(株)、日本イーライリリー(株)より研究費を受領している。竹内真弓は開示すべき潜在的利益相反状態はない。高山浩一は小野薬品工業(株)、アストラゼネカ(株)、ベーリンガー・インゲルハイム(株)、中外製薬(株)、日本イーライリリー(株)およびファイザー(株)より講演料を、中外製薬(株)より研究費を受領している。

文 献

- 1) Wiemann B, Starnes CO. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: A historical perspective. *Pharmacol Ther* 1994; 64: 529-564.
- 2) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoeediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570.
- 3) Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; 11: 141-151.
- 4) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Eng J Med* 2010; 363: 711-723.
- 5) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain J-F, Testori A, Grob J-J, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen T-T, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 2517-2526.
- 6) Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, Ready NE, Gerber DE, Chow LQ, Juergens RA, Shepherd FA, Laurie SA, Geese WJ, Agrawal S, Young TC, Li X, Antonia SJ. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 31-41.
- 7) Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, Jäger D, Pietanza MC, Le DT, de Braud F, Morse MA, Ascierto PA, Horn L, Amin A, Pillai RN, Evans J, Chau I, Bono P, Atmaca A, Sharma P, Harbison CT, Lin C-S, Christensen O, Calvo E. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 883-895.
- 8) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaia E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Eng J Med* 2015; 373: 123-135.
- 9) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado

- E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Eng J Med* 2015; 373: 1627-1639.
- 10) Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, Heist RS, Carvajal RD, Jackman DM, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Carbone DP, Pinder-Schenck MC, Topalian SL, Hodi FS, Sosman JA, Sznol M, McDermott DF, Pardoll DM, Sankar V, Ahlers CM, Salvati M, Wigginton JM, Hellmann MD, Kollia GD, Gupta AK, Brahmer JR. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2004-2012.
- 11) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob J-J, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015; 16: 375-384.
- 12) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Eng J Med* 2015; 372: 320-330.
- 13) Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, Herold KC. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care* 2015; 38: e55-57.
- 14) Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, Hagopian WA, Martins R, Palmer JP, Hirsch IB. Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 2015; 38: e137-138.
- 15) Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Lena H, Minenza E, Menneccier B, Otterson GA, Campos LT, Gandara DR, Levy BP, Nair SG, Zalcman G, Wolf J, Souquet P-J, Baldini E, Cappuzzo F, Chouaid C, Dowlati A, Sanborn R, Lopez-Chavez A, Grohe C, Huber RM, Harbison CT, Baudelet C, Lestini BJ, Ramalingam SS. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257-265.
- 16) Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Trans Lung Cancer Research* 2015; 4: 560-575.
- 17) Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-1550.
- 18) Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, Hatabu H, Ott PA, Armand PF, Hodi FS. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 6051-6060.
- 19) Scott NG, Zhang X, Robert H. Pneumonitis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with programmed death 1 (PD1) axis inhibitors. *J Clin Oncol* 2016; 34: abstr 9030-abstr 9030.

著者プロフィール



内野 順治 Junji Uchino

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学・講師

略 歴：1999年3月 長崎大学医学部 卒業

1999年4月 九州大学医学部付属病院

2000年5月 九州厚生年金病院

2001年4月 北九州市立医療センター

2002年4月 九州大学大学院医学系学府臓器機能医学専攻博士課程

2006年4月 九州大学病院呼吸器科

2008年4月 北九州市立医療センター

2010年4月 福岡大学病院 呼吸器内科

2012年4月 Division of Cancer Biology, Department of Radiation Oncology,
Washington University School of Medicine in St. Louis

2014年4月 福岡大学病院 呼吸器内科

2016年4月 京都府立医科大学 呼吸器内科

2017年4月 現職

専門分野：肺癌の診断と治療

興味あること：京都を中心とした新たな臨床研究グループの立ち上げとテーラーメイド治療の追求

- 主な業績：1. Harada A, Uchino J, Harada T, Nakagaki N, Hisasue J, Fujita M, Takayama K. VEGF promoter-based conditionally replicative adenoviruses effectively suppress growth of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci* 2017; 108(1): 116-123.
2. Yamada K, Azuma K, Takeshita M, Uchino J, Nishida C, Suetsugu T, Kondo A, Harada T, Eida H, Kishimoto J, Eriguchi G, Takayama K, Nakanishi Y, Sugio K Phase II Trial of Erlotinib in Elderly Patients with Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer: Results of the Lung Oncology Group in Kyushu (LOGiK-0802). *Anticancer Res* 2016; 36(6): 2881-7.
3. Uchino J, Curiel DT, Ugai H. Species D Human Adenovirus Type 9 Exhibits Better Virus-Spread Ability for Antitumor Efficacy among Alternative Serotypes. *PLoS One*. 2014 Feb 4; 9(2): e87342. doi: 10.1371/journal.pone.0087342. eCollection 2014.