

# 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)

## 基礎免疫学から最新臨床エビデンスまで

Immune Checkpoint Inhibitors: From Basic Immunology to Current Clinical Evidence

### 医学生・初期研修医 勉強会資料

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI

Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology  
University of California San Francisco (UCSF) School of Medicine

2026年4月版

## アブストラクト(要旨)

免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitors: ICI) は、がん細胞が免疫系の「ブレーキ機構」を悪用して回避する機序を遮断することで、宿主自身の抗腫瘍免疫を回復・強化する分子標的薬である。2011年のイピリムマブ (抗 CTLA-4 抗体) 承認に始まり、現在では抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、さらに抗 LAG-3 抗体が実臨床に導入されており、悪性黒色腫・非小細胞肺癌・泌尿器がんをはじめ多くの癌腫で標準治療の地位を確立している。

本資料では、①免疫チェックポイントの基礎生物学、②主要 ICI 分子の作用機序と承認薬一覧、③バイオマーカーによる患者選択戦略、④周術期・コンビネーション治療の最新エビデンス、⑤免疫関連有害事象 (irAE) の包括的管理、⑥次世代標的分子の動向、の6点を体系的に解説する。最新の臨床試験データ (EBM) と Clinical Pearls も収録し、医学生が臨床現場で即座に応用できる知識の習得を目的とする。

# 第1章 免疫チェックポイントとは何か

## 1.1 抗腫瘍免疫の基本原則

生体では毎日無数の変異細胞が生じるが、そのほとんどは免疫系によって排除される。この抗腫瘍免疫の主役は細胞傷害性 T 細胞 (CTL : Cytotoxic T Lymphocyte、CD8<sup>+</sup>T 細胞) であり、腫瘍関連抗原を MHC クラス I 分子上に提示したがん細胞を認識し、パーフォリン・グランザイム B 経路および Fas/FasL 経路を介してアポトーシスを誘導する。

免疫応答には「アクセル」と「ブレーキ」の両者が不可欠であり、自己組織への傷害を防ぐ「中枢性・末梢性トレランス」が精緻に制御されている。この制御機構の一翼を担うのが免疫チェックポイント (Immune Checkpoint) 分子群である。T 細胞表面に発現する CTLA-4・PD-1・LAG-3 などは、リガンドとの結合により活性化 T 細胞の機能を抑制し、免疫応答を「終息させる」役割を果たす。

### 【定義】免疫チェックポイント分子

免疫チェックポイントとは、T 細胞の過度な活性化を防ぐために存在する抑制性シグナル分子の総称である。生理的な役割は自己免疫の防止と炎症反応の制御であるが、腫瘍微小環境 (TME) ではがん細胞に「流用」され、抗腫瘍 T 細胞の機能を疲弊・消耗させる。ICI はこの「ブレーキ」を外すことで抗腫瘍免疫を再覚醒させる。

## 1.2 免疫チェックポイント分子の種類と役割

免疫チェックポイント分子は発現細胞・機能・シグナル伝達経路で分類される。

分子	発現細胞	リガンド	主な機能	対応 ICI
CTLA-4 (CD152)	活性化 T 細胞 Treg	CD80 (B7-1) CD86 (B7-2)	T 細胞活性化初期 (リンパ節) の制御	イピリムマブ トレメリムマブ
PD-1 (CD279)	活性化 T 細胞 B 細胞、NK 細胞	PD-L1 (CD274) PD-L2 (CD273)	末梢組織・腫瘍内での免疫抑制	ニボルマブ ペムブロリズマブ
PD-L1 (CD274)	腫瘍細胞 APCs、内皮細胞	PD-1 CD80 (B7-1)	腫瘍の T 細胞回避	アテゾリズマブ デュルバルマブ
LAG-3 (CD223)	活性化・疲弊 T 細胞 Treg	MHC-II Fibrinogen-like 1	T 細胞疲弊の促進	レラトリマブ (2022 年承認)
TIM-3	疲弊 CD8 <sup>+</sup> T 細胞 Th1 細胞	Galectin-9 HMGB1	抗腫瘍免疫の終息	開発中
TIGIT	T 細胞、NK 細胞	CD155 (PVR) CD112	NK・T 細胞機能抑制	開発中

APCs : 抗原提示細胞、Treg : 制御性 T 細胞、NK 細胞 : ナチュラルキラー細胞

## 1.3 T細胞の「疲弊(Exhaustion)」という概念

慢性ウイルス感染や腫瘍環境に持続的に曝露された T 細胞は、エフェクター機能を段階的に喪失する「疲弊状態 (T cell exhaustion)」に陥る。疲弊 T 細胞は PD-1・LAG-3・TIM-3・TIGIT を複数同時に発現 (共発現) しており、サイトカイン産生 (IFN- $\gamma$ ・TNF- $\alpha$ ・IL-2) と増殖能が著しく低下している。

腫瘍微小環境 (TME) では、制御性 T 細胞 (Treg) や骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) も加わって多層的な免疫抑制が形成される。ICI はこの疲弊 T 細胞を「再活性化」させることが治療効果の核心であり、複数チェックポイント分子の同時遮断 (併用 ICI) がより強力な効果を発揮する根拠となっている。

## 第 2 章 主要 ICI:作用機序と承認薬

### 2.1 抗 CTLA-4 抗体

#### 【機序解説】CTLA-4(Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)

T 細胞活性化には「シグナル 1 (TCR-MHC)」と「シグナル 2 (CD28-B7 共刺激)」の両者が必要である。CTLA-4 は CD28 と同じリガンド (CD80/86) に競合結合するが、親和性が CD28 より高く、結果として T 細胞活性化を抑制 (共刺激シグナルを奪取) する。さらに、Treg 上の CTLA-4 は APC から CD80/86 を除去する (trans-endocytosis) ことで免疫抑制を強化する。

抗 CTLA-4 抗体 (イピリムマブ) はこの抑制機構を遮断し、T 細胞の初期活性化 (主にリンパ節内) を増強させる。作用部位はリンパ節主体であり、腫瘍局所への効果は抗 PD-1 薬と比べ間接的である。

### 2.2 抗 PD-1/PD-L1 抗体

#### 【機序解説】PD-1/PD-L1 経路

PD-1 (Programmed Death-1) は活性化 T 細胞表面に発現し、腫瘍細胞や腫瘍浸潤 APC が発現する PD-L1 (B7-H1) と結合することで SHP-1/SHP-2 フォスファターゼを介して TCR シグナルを減衰させる。この経路は腫瘍局所 (末梢組織) での免疫制御に特化しており、「末梢トレランス」の中心的機構である。

腫瘍細胞は IFN- $\gamma$  刺激に応答して PD-L1 を誘導発現し (適応免疫耐性: adaptive immune resistance)、T 細胞の攻撃から回避する。抗 PD-1/PD-L1 抗体はこの腫瘍局所での抑制シグナルを遮断し、腫瘍浸潤 T 細胞 (TIL) の機能を直接回復させる。

## 2.3 抗LAG-3抗体(第3の標的)

### 【機序解説】LAG-3(Lymphocyte-Activation Gene 3)

LAG-3 (CD223) は CD4 に構造類似した膜タンパクで、疲弊 T 細胞に高発現する。MHC-II 分子への高親和性結合 (CD4 より数百倍高い) を介して T 細胞活性化シグナルを抑制する。PD-1 と共発現する疲弊 T 細胞では、LAG-3 と PD-1 が相加的に機能抑制を深化させるため、両者の同時遮断が相乗効果をもたらす。

2022 年 3 月、FDA 初承認の抗 LAG-3 抗体レラトリマブ (Relatlimab) がニボルマブとの固定用量配合製剤 (Opdualag™) として悪性黒色腫に承認された。RELATIVITY-047 試験 (N Engl J Med 2022) で PFS 中央値 10.1 か月 vs 4.6 か月 (HR 0.75) と有意な改善を示した。

## 2.4 承認済み ICI 一覧(2026 年現在)

一般名	標的分子	初承認年	主な適応がん種(代表例)
イピリムマブ	CTLA-4	2011	悪性黒色腫、腎細胞癌 (ニボルマブ併用)
トレメリムマブ	CTLA-4	2022	非小細胞肺癌 (デュルバルマブ+化学療法)
ニボルマブ	PD-1	2014	悪性黒色腫、NSCLC、胃癌、頭頸部癌、肝癌など
ペムブロリズマブ	PD-1	2014	悪性黒色腫、NSCLC、MSI-H 固形腫瘍、TMB-H 腫瘍など
セミプリマブ	PD-1	2018	皮膚扁平上皮癌、NSCLC、子宮頸癌
アテゾリズマブ	PD-L1	2016	膀胱癌、NSCLC、TNBC、小細胞肺癌
アベルマブ	PD-L1	2017	メルケル細胞癌、腎細胞癌 (アキシチニブ併用)
デュルバルマブ	PD-L1	2017	膀胱癌、NSCLC (術後・根治的 CRT 後)、胆道癌、SCLC
レラトリマブ+ニボルマブ	LAG-3+PD-1	2022	悪性黒色腫 (固定用量配合製剤 Opdualag™)

NSCLC : 非小細胞肺癌、TNBC : トリプルネガティブ乳癌、MSI-H : 高頻度マイクロサテライト不安定性、TMB-H : 腫瘍遺伝子変異量高値、SCLC : 小細胞肺癌、CRT : 化学放射線療法

## 第3章 バイオマーカーと患者選択戦略

ICI の効果には個人差が大きく、すべての患者が恩恵を受けるわけではない。治療開始前にバイオマーカーを評価することで、奏効率・生存期間の予測と治療選択の個別化が可能となる。

### 3.1 PD-L1 発現率(Combined Positive Score)

腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞の PD-L1 蛋白発現を免疫組織化学 (IHC) で評価する。スコアリング法は薬剤・がん種によって異なり、下記が代表的である：

スコア種別	評価対象	適用薬剤・癌種	臨床的意義
TPS (Tumor Proportion Score)	腫瘍細胞のみ	ペムブロリズマブ (NSCLC)	TPS $\geq$ 50% : ICI 単剤療法 TPS $\geq$ 1% : 化学療法併用
CPS (Combined Positive Score)	腫瘍細胞+免疫細胞	ペムブロリズマブ (胃癌・子宮頸癌)	CPS $\geq$ 10 : 有意な生存改善
IC Score (Immune Cell Score)	免疫細胞のみ	アテゾリズマブ (NSCLC・UC)	IC2/3 : 高発現として奏効予測

#### 【重要ポイント】PD-L1 の限界

PD-L1 発現率は効果予測の参考指標であるが、①腫瘍内空間的不均一性、②生検採取時点と治療時点のずれ (時間的不均一性)、③IHC 抗体・プラットフォームの差異 (22C3・28-8・SP142・SP263) により一貫性に乏しい面もある。PD-L1 陰性例でも ICI 有効例が存在し、単独バイオマーカーとしては不十分な場合がある。

### 3.2 MSI-H / dMMR(マイクロサテライト不安定性)

DNA 修復機構 (MMR : Mismatch Repair) の機能欠失 (dMMR : deficient MMR) により生じる高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H : Microsatellite Instability-High) は、腫瘍変異量の増大→新生抗原の増加→強い免疫原性という経路で ICI に対する高い感受性をもたらす。

2017 年、FDA は MSI-H という分子マーカーのみに基づく初の「がん種横断型 (tumor-agnostic)」承認をペムブロリズマブに対して付与した (固形腫瘍全般)。PCR 法または NGS 法で判定する。

### 3.3 TMB(Tumor Mutational Burden:腫瘍遺伝子変異量)

全エクソーム解析または comprehensive genomic profiling (CGP) パネルで算出される体細胞変異数 (mut/Mb)。変異が多いほど新生抗原が多く、免疫原性が高まる。TMB $\geq$ 10 mut/Mb でペムブロリズマブの FDA 承認 (腫瘍横断的)。ただし生物学的意味合いはがん種によって異なることに留意。

### 3.4 ctDNA(circulating tumor DNA):リキッドバイオプシーの実用化

血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) は腫瘍細胞から血中に放出された DNA 断片であり、NGS により体細胞変異パターンを解析する。非侵襲的・定量的・繰り返し評価可能な利点から以下の 3 つの用途で急速に普及している：

1. ① 微小残存病変 (MRD) モニタリング

術後・治療後の ctDNA クリアランスが達成された場合、再発リスクが著しく低下することが示されており、補助化学療法の「デエスカレーション」の根拠となりうる。逆に ctDNA 上昇は画像診断より先行して再発を予測する。

2. ② ICI 治療効果の早期判定

治療開始後 4～8 週の ctDNA 変化量は客観的奏効率・PFS と強く相関する。偽性増悪 (Pseudoprogression) と真の進行を鑑別するための補助的ツールとしても研究されている。

3. ③ 耐性変異のリアルタイム同定

獲得耐性出現時の ctDNA 解析により、次治療の戦略立案 (追加標的の同定) が可能となる。

## 第 4 章 周術期治療とコンビネーション療法

### 4.1 周術期 ICI:「治癒」を目指す新しいパラダイム

従来、ICI は進行・転移がんの治療に限られていたが、近年は早期がんの根治を目指した周術期 (術前・術後) への適応が急速に拡大している。周術期 ICI の理論的根拠は以下の通りである：

#### 【理論的根拠】周術期 ICI が有効な理由

- 術前 (ネオアジュバント) ICI : 腫瘍抗原が豊富な状態で T 細胞を活性化 → より多彩な TCR レパートリーを持つ抗腫瘍 T 細胞クローンが誘導される。
- 微小転移の早期排除 : 術前に微小転移 (MRD) を免疫応答で排除することで、術後再発率を低下させる。
- 術後 (アジュバント) ICI : 手術による腫瘍抗原放出と炎症環境を利用し、残存がん細胞を排除する。病理学的完全奏効 (pCR) を達成した症例でも再発防止に寄与する。

## 4.2 主要周術期 ICI エビデンス

試験名	がん種	治療法	主要結果
CheckMate 816 (N Engl J Med 2022)	NSCLC IB-III期	術前ニボルマブ + 化学療法	pCR 24.0% vs 2.2% (化学療法単独) EFS HR 0.63
KEYNOTE-522 (N Engl J Med 2022)	TNBC II-III期	術前ペムブロリズマブ + 化学療法 → 術後ペムブロ	pCR 64.8% vs 51.2% EFS HR 0.63
IMpower010 (Lancet 2021)	NSCLC IB-III期	術後アテゾリズマブ (切除後)	PD-L1 $\geq$ 1%集団 DFS HR 0.66
PACIFIC (N Engl J Med 2018)	NSCLC III期 根治的 CRT 後	術後デュルバルマブ 2年間	OS 中央値 47.5 vs 29.1 か月 HR 0.68
CheckMate 274 (N Engl J Med 2021)	膀胱癌 (高リスク) 根治的切除後	術後ニボルマブ 1年間	DFS (PD-L1 $\geq$ 1%) HR 0.53

pCR : 病理学的完全奏効、EFS : 無イベント生存、DFS : 無病生存、CRT : 化学放射線療法、TNBC : トリプルネガティブ乳癌

## 4.3 コンビネーション療法の戦略

### ICI + 化学療法 (化学免疫療法)

化学療法は腫瘍細胞を破壊して DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) を放出させ、「免疫原性細胞死 (ICD : Immunogenic Cell Death)」を誘導する。これにより APC への腫瘍抗原供給が増加し、ICI の効果を増強させる。現在、NSCLC や TNBC 等の多くのがん種で ICI + 化学療法が標準 1 次治療となっている。

### ICI + ICI (デュアルチェックポイント遮断)

CTLA-4 阻害 (リンパ節での活性化増強) と PD-1 阻害 (腫瘍局所での機能回復) は作用部位が異なるため相加・相乗効果を発揮する。ニボルマブ + イピリムマブは悪性黒色腫・NSCLC で有意な長期生存改善を示した (CheckMate 067 等)。一方で irAE の頻度・重症度が単剤より顕著に増加するため、リスク・ベネフィットの慎重な評価が必要である。

### ICI + 分子標的薬 (VEGF/VEGFR 阻害薬)

腫瘍血管新生は VEGF を介した免疫抑制的微小環境を形成し、T 細胞の腫瘍浸潤を妨げる。抗 VEGF 薬 (ベバシズマブ等) との併用は血管正常化・免疫細胞浸潤の促進を通じて ICI との相乗効果をもたらす。腎細胞癌 (ペムブロリズマブ + アキシチニブ : KEYNOTE-426) では標準 1 次治療として確立されている。

## 第5章 免疫関連有害事象(irAE)の包括的管理

### 5.1 irAE の病態生理

ICI が免疫「ブレーキ」を解除すると、抗腫瘍免疫とともに自己組織に対する免疫応答も活性化される。irAE は本質的に「医原性自己免疫疾患」であり、組織傷害の機序として以下が関与する：

4. ① 自己反応性 T 細胞の活性化（分子的模倣・クロスリアクティビティ）
5. ② 自己抗体産生（甲状腺・膵島・抗 AChR 等）
6. ③ 腸管・皮膚等の常在菌叢（microbiome）の変化による炎症誘発
7. ④ 炎症性サイトカイン（IFN- $\gamma$ ・IL-6・IL-17）の全身的増加

#### 【神経・内分泌・免疫ネットワーク(NEI Network)の観点から】

irAE は単なる局所炎症ではなく、「免疫系の過剰活性化が全身の神経・内分泌・免疫（NEI）ネットワークを広く障害する病態」として理解すべきである。下垂体炎（CTLA-4 阻害薬で多い）が生じると視床下部-下垂体-副腎軸（HPA 軸）が障害され、副腎皮質機能低下・中枢性甲状腺機能低下・中枢性性腺機能低下が複合的に発症し得る。これは単一臓器疾患ではなく、ネットワーク障害として診断・管理しなければならない。

### 5.2 主要 irAE の臓器別概要

臓器系	主な irAE	発症時期	頻度	特記事項
皮膚	皮疹・白斑・乾癬	早期（数週）	最多：30～50%	重症例は Stevens-Johnson 症候群
消化管	下痢・大腸炎	数週～数ヶ月	抗 CTLA-4 で多い 10～30%	穿孔リスク：要緊急対応
内分泌	甲状腺機能異常 下垂体炎 劇症 1 型糖尿病	数週～数ヶ月	甲状腺：10～20% 下垂体炎：抗 CTLA-4 で 3～10%	劇症 1 型 DM：DKA 初発あり生命危険
肺	肺臓炎（免疫性）	数週～数ヶ月	2～5%（致死的）	抗 PD-1/L1 で多い CT：GGO パターン
肝臓	免疫性肝炎（AST/ALT 上昇）	数週～数ヶ月	5～10%	AIH との鑑別要
神経	末梢神経障害 脳炎 ギラン・バレー症候群	多様	1～5%	致死的 irAE；早期神経科コンサルト必須
腎臓	尿細管間質性腎炎	数週～数ヶ月	2～3%	NSAIDs 等薬剤性との鑑

	AKI			別
心臓	心筋炎	早期 (数週)	<1% (致死率 20 ~ 40%)	高死亡率 ; TnI・心臓 MRI・迅速対応

### 5.3 irAE のグレーディングと管理アルゴリズム

irAE の重症度は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 に準じて Grade 1~4 に分類し、管理方針を決定する :

Grade	定義	ICI 継続可否	治療
G1 (軽症)	無症状~軽度症状、経過観察のみ	原則継続可 (密な観察下)	対症療法のみ
G2 (中等症)	中等度症状、ADL 軽度制限	一時中断 (回復後再開考慮)	プレドニゾロン 0.5~1 mg/kg/日
G3 (重症)	重度症状、ADL 高度制限、入院適応	永久中止 (多くの場合)	プレドニゾロン 1~2 mg/kg/日 (高用量ステロイド)
G4 (生命危機)	生命の危機的状態、緊急入院要	永久中止	メチルプレドニゾロン 1~2 mg/kg 静注 インフリキシマブ考慮 (大腸炎) ミコフェノール酸 (肝炎)

#### 【重要】irAE 管理の 3 原則

- ① 「ICI 特有の有害事象」として常に念頭に置く : 原因不明の倦怠感・発熱・臓器機能異常は必ず irAE を鑑別に挙げる。
- ② 「早期発見・早期介入」が生命予後を決定する : 特に心筋炎・劇症 1 型糖尿病・脳炎は発見遅延で死亡リスクが急増。
- ③ 「多職種チーム医療 (MDT)」が不可欠 : 腫瘍内科医・各専門科医・薬剤師・看護師が一体となった管理体制を構築する。看護師による初期症状の察知 (フィジカルアセスメント) が最前線となる。

### 5.4 ステロイド治療と ICI 再開の判断

irAE に対するステロイド治療では、まず高用量で炎症を制御した後、4~6 週かけて漸減 (テーパリング) する。急速な減量は irAE の再燃を招く。免疫抑制は抗腫瘍免疫にも影響するため、必要最小限の期間・量にとどめる。ICI 再開は①G1 以下への回復、②ステロイド 10 mg/日以下への漸減完了、③担当医・専門医の協議を経て決定する。

## 第6章 次世代免疫チェックポイント標的と今後の展望

### 6.1 TIM-3(T-cell Immunoglobulin and Mucin domain-3)

TIM-3 は疲弊 CD8<sup>+</sup>T 細胞・Th1 細胞に高発現する抑制性受容体であり、Galectin-9・HMGB1・CEACAM-1 などに結合して T 細胞アポトーシスおよび機能抑制を誘導する。PD-1 と TIM-3 の共発現 T 細胞は最も疲弊が重篤であり、PD-1 遮断後に TIM-3 が代償的に上昇する (ICI 耐性機序の一つ)。複数の抗 TIM-3 抗体が第 I/II 相試験中であり、抗 PD-1 との併用効果が注目されている。

### 6.2 TIGIT(T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domains)

TIGIT は T 細胞・NK 細胞に発現し、腫瘍細胞や樹状細胞上の CD155 (PVR)・CD112 (Nectin-2) と結合して ITIM ドメインを介した抑制シグナルを伝達する。PD-1・TIGIT 二重遮断は多くの前臨床モデルで強力な抗腫瘍効果を示したが、NSCLC 大規模第 III 相試験 (SKYSCRAPER-01) では主要評価項目を達成できず、単純な相乗効果が期待どおりに発揮されるがん種の絞り込みが課題である。

### 6.3 ICI と腸内マイクロバイオームの関連

腸内細菌叢 (マイクロバイオーム) が ICI 奏効率と強く関連することが複数の観察研究・前向き研究で示されている。Faecalibacterium prausnitzii や Akkermansia muciniphila 等の特定菌種の存在が奏効率向上と相関し、広域抗菌薬使用による菌叢攪乱 (dysbiosis) は ICI 効果を減弱させる。糞便微生物移植 (FMT) によるマイクロバイオーム最適化が ICI 抵抗性例に対して第 I/II 相試験で検討されており、今後の個別化医療の重要軸となる可能性がある。

### 6.4 次世代アプローチ:がん種横断的・マルチモーダル戦略

個別化がん免疫療法の方向性として、①ネオ抗原ワクチン (mRNA プラットフォーム) と ICI の組み合わせ (KEYNOTE-942 試験でメラノーマに有効性示唆)、②抗体薬物複合体 (ADC) と ICI、③CAR-T 細胞療法と ICI のシーケンシャル投与、④がん種横断的バイオマーカー (TMB・MSI-H) に基づく basket trial による薬剤開発が進んでいる。腫瘍免疫は今後もがん治療の中核的領域であり続ける。

## 第7章 EBM(Evidence-Based Medicine):最新臨床試験 2 選

### EBM-1:RELATIVITY-047 試験(LAG-3+PD-1 二重遮断)

#### 試験の背景と概要

- 試験名: RELATIVITY-047 (第2/3相ランダム化比較試験)
- 対象: 未治療進行性悪性黒色腫 (Stage III/IV) 患者 714例
- 介入: レラトリマブ (抗LAG-3) 160 mg + ニボルマブ 480 mg 4週毎 (固定用量配合製剤 Opdualag™) vs ニボルマブ単剤
- 主要評価項目: 中央判定によるPFS (無増悪生存期間)

#### 結果

- PFS 中央値: 10.1 か月 (レラトリマブ+ニボルマブ) vs 4.6 か月 (ニボルマブ単剤)
- HR: 0.75 (95%CI: 0.62-0.92)、p=0.0055 (有意差あり)
- ORR: 43.1% vs 32.6%
- 安全性: G3/4 irAE率はレラトリマブ+ニボルマブ群 18.9% vs ニボルマブ単剤群 9.7%。増加しているが抗CTLA-4併用と比べ忍容性は良好であった。

#### 臨床的意義

LAG-3はPD-1に次ぐ第3の主要免疫チェックポイントとして臨床的に検証された。LAG-3高発現群でより顕著な効果が見られ (PFS HR 0.65)、「LAG-3発現率」が新たな予測バイオマーカーとなりうることを示した。本試験はPD-1単剤の「壁」を破った最初の第3相成功例であり、二重チェックポイント遮断の有効性と安全性のバランスが良好であることを証明した点で画期的である。

出典: Tawbi HA, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34.

### EBM-2:CheckMate 816 試験(術前ニボルマブ+化学療法によるNSCLC根治手術)

#### 試験の背景と概要

- 試験名: CheckMate 816 (第3相ランダム化比較試験)
- 対象: 切除可能NSCLC (IB~IIIA期) 患者 358例
- 介入: ニボルマブ + プラチナベース化学療法3サイクル (術前) → 切除手術 vs 化学療法

### 3 サイクル（術前） → 切除手術

- 共同主要評価項目：病理学的完全奏効（pCR）と無イベント生存期間（EFS）

### 結果

- pCR 率：24.0%（ニボルマブ＋化学療法） vs 2.2%（化学療法単独）、OR：13.94
- EFS 中央値：31.6 か月 vs 20.8 か月（HR：0.63、95%CI：0.45-0.87）
- pCR 達成例では手術の実施率・R0 切除率も化学療法群と同等かそれ以上であり、術前 ICI が手術の安全性を妨げないことを確認した。

### 臨床的意義

術前 ICI によって NSCLC の pCR 率が約 10 倍以上に向上し、EFS も有意に改善した。pCR 達成が長期生存のサロゲートエンドポイントとなりうることが示唆されており、「治癒」を目指した早期介入の有効性を支持する最初の第 3 相試験となった。本試験結果は 2022 年 FDA の術前ニボルマブ承認の根拠となっており、切除可能 NSCLC の標準治療を大きく塗り替えた。

出典：Forde PM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985.

## 第8章 Clinical Pearls(臨床の要点)

### Clinical Pearl 1:「PD-L1 陰性でも ICI は効く」

PD-L1 発現率は ICI の必須条件ではなく、予測精度も完全ではない。MSI-H・TMB-H・腫瘍浸潤リンパ球(TIL)数・腸内マイクロバイオームなど複合的バイオマーカーの評価が重要であり、PD-L1 単独での判断は避ける。NSCLC でも PD-L1 陰性例に抗 PD-1 + 化学療法の有効性が確立している。

### Clinical Pearl 2:「irAE は治療開始直後だけでなく、投与終了後も発症する」

irAE は多くが投与開始後数週～数ヶ月以内に発症するが、ICI 中止後数ヶ月経過してから出現する遅発性 irAE も報告されている。また、1 種類の抗体で多臓器に同時または逐次的に irAE が生じることもある。治療終了後も長期的フォローアップと患者への継続教育が必須である。

### Clinical Pearl 3:「心筋炎の致死率は 20～40%——ICI 関連 irAE の中で最も致命的」

ICI 関連心筋炎は発症頻度こそ 1%未満であるが、致死率が 20～40%と他の irAE と比べて際立って高い。倦怠感・胸痛・動悸・不整脈など非特異的な初期症状を示すため見逃されやすい。ICI 投与中に原因不明の心臓症状があれば直ちに心臓トロポニン測定・12 誘導 ECG・心臓 MRI を施行し、疑わしければ即時 ICI 中止・高用量ステロイド開始・ICU モニタリングを行う。

### Clinical Pearl 4:「偽性増悪(Pseudoprogression)と真の進行を区別せよ」

ICI 開始後に一旦腫瘍病変の増大・新病変の出現を認める「偽性増悪」が 5～10%の患者に生じる。これは T 細胞の腫瘍浸潤に伴う炎症性腫大であり、真の治療失敗ではない。患者の全身状態が保たれている場合は 4～6 週後の再評価を行い、ctDNA の推移・FDG-PET の代謝活性変化を参考に治療継続の可否を判断することが重要である。

### Clinical Pearl 5:「内分泌 irAE——特に下垂体炎は「ホルモン補充療法で生涯管理」が必要」

CTLA-4 阻害薬による下垂体炎は副腎皮質機能低下・甲状腺機能低下・中枢性性腺機能低下が複合して生じ、多くは不可逆的である。副腎クリーゼは生命危機となるため、副腎皮質機能低下が確認された場合はヒドロコルチゾンの生涯補充が必要となる。ストレス時のシックデイルール(用量増量)を患者・家族に指導することが重要。

### Clinical Pearl 6:「ICI と自己免疫疾患の既往——禁忌ではないが、慎重な管理が必要」

既存の自己免疫疾患(関節リウマチ・IBD・MS・SLE 等)は ICI の絶対禁忌ではないが、irAE のリス

クが高まり基礎疾患の増悪も生じうる。治療前にリウマチ科・膠原病科との多職種カンファレンスを行い、免疫抑制薬の調整計画・監視スケジュールを策定する。ステロイド等の免疫抑制薬が既存疾患コントロールのために必要な場合でも、低用量(プレドニゾロン $\leq$ 10mg/日相当)であれば ICI 効果への影響は限定的とされる。

### Clinical Pearl 7:「腸内マイクロバイームを「免疫系の第2の臓器」として管理せよ」

ICI 治療中の広域抗菌薬使用は dysbiosis を引き起こし、応答率・生存期間を低下させることが複数の後ろ向き研究で示されている。可能であれば、ICI 治療中の不必要な抗菌薬投与を避け、やむを得ない場合は治療後のプロバイオティクス・食事療法による菌叢回復を支援する。今後、糞便微生物移植(FMT)による「マイクロバイームの最適化」が ICI 治療戦略の一環として確立される可能性がある。

## 参考文献

1. Leach DR, et al. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-1736.
2. Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-2454.
3. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723.
4. Tawbi HA, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34.
5. Forde PM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-1985.
6. Mok TSK, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042). *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830.
7. Le DT, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-2520.
8. Marabelle A, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
9. Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer (KEYNOTE-522). *N Engl J Med*. 2022;387(7):587-598.
10. Antonia SJ, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (PACIFIC). *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.
11. Hellmann MD, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-2031.
12. Reck M, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-024). *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
13. Rini BI, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma (KEYNOTE-426). *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127.
14. Johnson DB, et al. Immune-Checkpoint Inhibitors in Cancer. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(6):1851-1864.
15. Wang Y, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728.
16. Salem JE, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-1764.
17. Gopalakrishnan V, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):97-103.
18. Nghiem P, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2542-2552.
19. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma (CheckMate 214). *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
20. Gandhi L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-189). *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092.
21. Brahmer JR, et al. SITC clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.
22. Larkin J, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma (CheckMate 067). *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-1546.
23. Powles T, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Lancet*. 2020;395(10242):1937-1951.
24. Janne PA, et al. ctDNA as a predictive biomarker for immunotherapy outcomes: emerging evidence and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(1):55-72.