

■表1 抗PD-1抗体の開発状況

薬剤名	臨床試験相	状況/NCT番号	対象疾患	症例数	研究デザイン	臨床効果	生存期間	治療関連有害事象(≧グレード3)	文献番号
Nivolumab (BMS-936558/ ONO-4538)	I	進行中 (エントリー完了) (NCT730639)	メラノーマ	107	エンドポイント: 安全性/効能 レジメン:5群	ORR:30.8% MDR:104カ月 SD(≧24週): 6.5%	OS:16.8mOS, PFS:3.7mOS	22.4%; 疲労感1.9%, 下痢 1.9%, 腹痛1.9%, リンパ球減少2.8%	10)
	I	エントリー募集中 (NCT01176461)	メラノーマ	90	エンドポイント: 安全性/効能 レジメン:3群	ORR:25% SD(≧24週): 21%	PFS(24週): 46%	5.6%; 皮膚障害2.2%, 間質性肺炎2.2%	11)
Pidilizumab (CT-011)	II	終了 (NCT01435369)	メラノーマ	103	エンドポイント: 安全性/効能 レジメン:2群	ORR:5.9%	OS(1年): 64.5%	NA	20)
Pembrolizumab (MK-3475)	I	進行中 (エントリー完了) (NCT01295827)	メラノーマ	135	エンドポイント: 安全性/効能 レジメン:3群	ORR: 38%(RECIST) 37%(irRC)	mPFS:>7mOS	13%; 甲状腺機能低下1%, 下痢1%, 疲労感1%, AST↑1%, 腎不全 1%, 皮膚障害2%, 掻痒症1%	22)
	I	進行中 (エントリー完了) (NCT01295827)	未治療 NSCLC	57	エンドポイント: 安全性/効能 レジメン:3群	ORR: 26%(RECIST) 47%(irRC)	mOS:NR OS(1年):80% mPFS:45.6% PFS(24週): 70%	2%; CK↑2%, 心膜液貯留 2%, 肺臓炎2%, 急性 腎障害2%	23)
	I	エントリー募集中 (NCT01848834)	頭頸部がん	60	エンドポイント: 安全性/効能 レジメン:1群	ORR: 19.6%(全症例) 20.0%(HPV <sup>+</sup> ) 19.4%(HPV <sup>-</sup> )	NA	グレード3~5; 16.7% 皮膚障害3.3%	24)

MDR: median duration of response (持続期間中央値), mOS: median overall survival (全生存期間中央値), mPFS: median progression-free survival (無増悪生存期間), ORR: objective response rate (奏効率).

された<sup>21)</sup>. その結果, すべての用量で安全性が認められ, MTDは同定されなかった. 臨床効果もすべての用量で観察された. 別の第I相臨床試験において, 進行性メラノーマ患者に対して3つのレジメン(2mg/kgで3週間ごと, 10mg/kgで2~3週間ごとに投与)で評価された<sup>22)</sup>. 有害事象は概して軽度だが, 13%の患者にグレード3/4の有害事象を認めた. RECISTによる評価では10mg/kg隔週投与のコホート研究で, 奏効率は38~52%の範囲であり, 有意な差を認めなかった. 3つすべてのレジメンにおけるmPFSは, 7カ月を超え, 臨床効果が持続していることが観察された. 既治療の進行性メラノーマに対してICC (investigator's choice chemotherapy; 治験責任医師が選んだ化学療法)と, 2つの用量のMK-3475を比較する第II相臨床試験(NCT01704287)が現在進行中で, 結果が待たれている. 2013年4月, MK-3475は米国FDAから進行性メラノーマに対してBreakthrough Therapyの指定を受け, 現在, 生物製剤認可申請がFDAの迅速承認プログラムの下で審査中である. 最近, 未治療のPD-L1陽性非小細胞肺癌(NSCLC)におけるMK-3475の効果を評価する別の第I相臨床試験のpreliminaryの結果が報告された. RECISTによる評価では,

全体の奏効率は25% (2mg/kg 3週ごとの投与群33%, 10mg/kg 3週ごとの投与群20%, および10mg/kgの2週ごとの投与群31%)であった. 有害事象は, おおむね軽度であったが, グレード3~4の有害事象は, 治療中止を必要とする肺炎を含めて3例発生した<sup>23)</sup>. もう1つは, 転移・再発頭頸部がん60例に対して, MK-3475単剤2mg/kgを2週ごとに投与する第I相臨床試験が行われ, preliminaryの結果が報告された. 16.7%の症例でグレード3~5の有害事象が報告された. すべての症例における最良奏効率(RECIST1.1で評価)は20%であった. ヒトパピローマウイルス(HPV)陽性群とHPV陰性群での検討では奏効率は, それぞれ20.0%と19.4%を示し, 両群で同等の結果であった<sup>24)</sup>.

### III 抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の併用療法

最近, 他の薬剤との免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせることで, 相乗効果の可能性を検証する臨床試験が積極的に行われている. 併用療法のパートナーとして, 他のチェックポイント阻害剤, 細胞傷害剤, がんワクチン, サイ

トカイン療法, および放射線療法などが含まれる。

進行性メラノーマ患者におけるIpilimumabとNivolumabの併用療法の第I相試験が行われ, 毒性は高まるものの, 著しい臨床効果を認めることが報告された<sup>25)</sup>。エントリー患者は, Ipilimumabを3週ごとに4回投与, Nivolumabを3週間ごとに8回同時併用投与された。その後, 適格患者は12週ごとに両抗体の同時併用投与を計8回まで行われた。同時併用投与の患者ではグレード3および4の有害事象は53%の患者に認められた。MTDは, Ipilimumab 3mg/kg, Nivolumab 1mg/kgであった。53%の患者で奏効(CR/PR)を認めた。最近のフォローアップ調査では, このコホート研究の全生存率(1年)94%, 全生存率(2年)88%と, このコホート研究における2年の時点で88%であった。現在, 第II/III相臨床試験でIpilimumab 3mg/kgとNivolumab 1mg/kgを3週ごとに4回投与された後, Nivolumab 1mg/kgを増悪(progressive disease; PD)まで2週ごとに投与するスケジュールが検証され<sup>26)</sup>, この組み合わせによる併用療法の第III相試験が準備されている(NCT01844505)。

**IV 臨床効果予測および毒性予測のバイオマーカーの現況**

抗免疫チェックポイント阻害剤についての安全性と臨床効果が確かめられてきているが, 重篤な有害事象を伴う場合もあり, 長期生存を認める患者の割合は限られている。

臨床効果を予測するバイオマーカーが見つければ, 患者ごとの個別化治療の選択につながり, 臨床効果を最大限発揮することにつながるであろう。すなわち, 治療前の段階で治療効果や重篤な有害事象を予測できるバイオマーカーの探索は重要な課題である。抗免疫チェックポイント阻害剤投与患者の臨床効果とT細胞の増殖・活性化, がん抗原特異的免疫応答に関わるバイオマーカーの関連について検討されてきた。免疫組織染色における腫瘍組織でのPD-L1の発現は抗PD-1抗体, 抗PD-L1抗体の単剤投与における治療効果予測のバイオマーカーの有力な候補と考えられ, 臨床効果予測因子としての検討が進められている。Nivolumabの第I相試験において少数例での検討ではあるものの, 治療前の腫瘍検体を用いた免疫組織染色でPD-L1が陽性の患者のみで奏効を認めた<sup>9)</sup>。この結果を受けてPD-L1陽性患者のみを選択する治療戦略が検討されている。しかしながら, 腫瘍細胞におけるPD-L1の発現は腫瘍局所環境によって変化しうるものである上, PD-L1の免疫染色自体に技術的課題が残されている

状況である。また, 少数例での検討であるがNivolumabとIpilimumabの同時併用療法群においてはPD-L1の発現と臨床効果に相関を認めていない<sup>25)</sup>。2014年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)において, 進行性腎細胞がんにおいても抗PD-1抗体(Nivolumab)と抗CTLA-4抗体の併用療法や, 抗PD-1抗体(Nivolumab)とPazopanib/Sunitinibとの併用療法でも同様に腫瘍組織でのPD-L1の発現と臨床効果に相関がないと報告されている。治療前の腫瘍上のPD-L1の発現が治療効果予測のバイオマーカーとしての意義については, 現在進行中の第III相臨床試験(NCT01721746)を含めた前向きコホート試験での結果が待たれる。

興味深いことに, 抗PD-L1抗体単独療法(MPDL3280A)の第I相臨床試験の拡大コホート研究での解析では, 腫瘍自体に発現しているPD-L1分子よりも, むしろ腫瘍周辺に浸潤している免疫担当細胞におけるPD-L1分子の発現のほうが治療効果と相関する傾向を認めるとの報告がなされた<sup>27)</sup>。腫瘍組織上のPD-L1分子の発現のバイオマーカーとしての位置づけは, いまだ混沌としており, 引き続き慎重に検討をすべきものと考えられる。進行性メラノーマ患者において, 期待されている予後予測バイオマーカーとして, 治療前の末梢血での単球系骨髄由来免疫抑制細胞(monocytic myeloid-derived suppressor cells; m-MDSC)の頻度や数が挙げられる。後向きコホート研究から, Ipilimumab投与進行性メラノーマ患者において, 治療前の末梢血中m-MDSC(Lin<sup>-</sup>CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>low/-</sup>)の数が多いと予後不良との報告がなされた<sup>28), 29)</sup>。その他, 腫瘍組織の遺伝子発現プロファイル解析からあがったものや<sup>30), 31)</sup>, 血清LDH値が治療効果予測のバイオマーカーとして検討されており<sup>32)</sup>, さらなる研究結果が待たれる。

**おわりに**

抗免疫チェックポイント抗体療法の登場により, がん免疫療法は新時代を迎えている。2011年3月に米国FDAが進行性メラノーマ治療薬としてIpilimumabを承認して以来, 抗免疫チェックポイント抗体単独, もしくは同剤の併用療法の開発が進んでいる。さらに, 抗PD-1抗体については非小細胞肺癌, 腎細胞がん, 頭頸部がん, 胃がんなどの他のがん種についても第III相臨床試験が実施/計画されており, 臨床開発の期待が高まる一方である。

しかし, 現時点では抗免疫チェックポイント抗体の治療効果, 治療抵抗, 耐性のメカニズムが完全に理解されたわけで

はなく、また、治療に奏効する症例は限られているため、治療に対する感受性や毒性をあらかじめ予測できるバイオマーカーの探索が求められている。少なくとも今後数年間は、毒性に配慮したうえで併用療法の臨床試験が加速的に行われていくであろう。

今後も地道な基礎研究により、生体内での免疫応答と腫瘍との関係を明らかにしていくことが必要であることに変わりなく、臨床開発と連動した患者の免疫応答性解析をはじめとするTR (translational research) 研究の整備、免疫療法特有の臨床エンドポイントを適切に評価するためのガイドライン<sup>33)</sup>の整備が求められている。

#### PROFILE 北野滋久

- 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター／中央病院 先端医療科 免疫療法開発分野 (兼任)
- E-mail : skitano@ncc.go.jp
- 趣味 : 読書, 音楽鑑賞

1998年三重大学医学部卒業。同大内科学第二講座(現血液・腫瘍内科)入局。2001年より同大大学院医学研究科博士課程にてがん免疫療法臨床試験登録患者における免疫応答解析研究に携わる。2005年同大学院医学研究科遺伝子免疫細胞治療学助手、2008年同大学院医学研究科血液・腫瘍内科学助教、2009年より米国Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Visiting Investigatorを経て、2013年から現職、現在に至る。日本内科学会総合内科専門医、日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医・指導医、日本がん治療認定医機構がん治療認定医。

#### 文献

- 1) Chen L, et al: Nat Rev Immunol (2013) 13: 227-242
- 2) Schreiber RD, et al: Science (2011) 331: 1565-1570
- 3) Chen L: Nat Rev Immunol (2004) 4: 336-347
- 4) Barber DL, et al: Nature (2006) 439: 682-687
- 5) Francisco LM, et al: J Exp Med (2009) 206: 3015-3029
- 6) Nirschl CJ, et al: Clin Cancer Res (2013) 19: 4917-4924
- 7) Okazaki T, et al: Nat Med (2003) 9: 1477-1483
- 8) Topalian SL, et al: Curr Opin Immunol (2012) 24: 207-212
- 9) Topalian SL, et al: N Engl J Med (2012) 366: 2443-2454
- 10) Topalian SL, et al: J Clin Oncol (2014) 32: 1020-1030
- 11) Weber JS, et al: J Clin Oncol (2013) 31: 4311-4318
- 12) Brahmer JR, et al: J Clin Oncol (2010) 28: 3167-3175
- 13) Lipson EJ, et al: Clin Cancer Res (2013) 19: 462-468
- 14) Gettinger SN, et al: First-line Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. ASCO Meeting Abstracts (2014) 32: 8024
- 15) Hardy B, et al: Int J Oncol (2001) 19: 897-902
- 16) Hardy B, et al: Int Immunol (2005) 17: 615-619
- 17) Berger R, et al: Clin Cancer Res (2008) 14: 3044-3051
- 18) Armand P, et al: J Clin Oncol (2013) 31: 4199-4206
- 19) Westin JR, et al: Lancet Oncol (2014) 15: 69-77
- 20) Atkins MB, et al: Phase 2, multicenter, safety and efficacy study of pidilizumab in patients with metastatic melanoma. ASCO Meeting Abstracts (2014) 32: 9001
- 21) Sznol M, et al: Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). ASCO Meeting Abstracts (2013) 31: CRA9006
- 22) Hamid O, et al: N Engl J Med (2013) 369: 134-144
- 23) Rizvi NA, et al: Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting Abstracts (2014) 32: 8007
- 24) Seiwert TY, et al: A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. ASCO Meeting Abstracts (2014) 32: 6011
- 25) Wolchok JD, et al: N Engl J Med (2013) 369: 122-133
- 26) Sznol M, et al: Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of Nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and Ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). ASCO Meeting Abstracts (2014) 32: LBA9003
- 27) Powles T, et al: Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). ASCO Meeting Abstracts (2014) 32: 5011
- 28) Kitano S, et al: Cancer Immunol Res (2014) 2: 812-821
- 29) Meyer C, et al: Cancer Immunol Immunother (2014) 63: 247-257
- 30) Hamid O, et al: J Transl Med (2011) 9: 204
- 31) Ji RR, et al: Cancer Immunol Immunother (2012) 61: 1019-1031
- 32) Kelderman S, et al: Cancer Immunol Immunother (2014) 63: 449-458
- 33) Wolchok JD, et al: Clin Cancer Res (2009) 15: 7412-7420

## 特集

## 免疫療法の逆襲を現実化した免疫checkpointの修飾

Tregによる免疫反応の制御と  
immune checkpointによる免疫  
修飾の違い\*北野 滋 久\*\*\*\*  
塚崎 邦 弘\*\*\*\***Key Words**: regulatory T cell, immune checkpoint, immunosuppression, CTLA-4, PD-1, PD-L1

## はじめに

抗免疫チェックポイント抗体療法の登場により、がん免疫療法の開発は現実的なものとなってきている。2011年3月に米国食品医薬品局(FDA)による進行メラノーマに対してT細胞上の免疫抑制シグナルにかかわる免疫チェックポイント分子であるcytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)分子をブロックする抗体療法(抗CTLA-4抗体療法; ipilimumab)の承認に続き、同様の機序によるT細胞抑制をモノクローナル抗体によって解除する抗体療法の開発が加速し、2014年7月には進行悪性黒色腫に対してprogrammed death-1 (PD-1)分子をブロックする抗体療法nivolumabが世界に先立ち本邦で承認され、同年9月には pembrolizumabもFDAの承認を受けた。現在、抗PD-1抗体療法、programmed cell death ligand (PD-L1)分子をブロックする抗体療法(抗PD-L1抗体療法)については、進行非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がん、胃がん、膀胱がん等のがん種についても臨床第III相試験が実施/計画されており開発競争がますます激しさを増している。

しかしながら、免疫チェックポイント分子による抑制シグナルを解除する抗体療法によっても治療効果を認める患者が限られていることも事実である。その理由としてはさまざまな要因があげられるが、重要な原因の一つとして進行がん患者において制御性T細胞をはじめとする免疫抑制細胞が増加して抗腫瘍免疫応答を抑制していると考えられている。本稿では、T細胞抑制における制御性T細胞(regulatory T cells; Tregs)によるT細胞免疫反応の制御とimmune checkpointによる免疫修飾の違いについて述べる。

腫瘍反応性エフェクターT細胞の  
機能とその機能不全について

図1に細胞障害性T細胞によるがん細胞の認識と攻撃について示す。抗原提示細胞が自身の免疫プロテアソームでプロセッシングされたがん由来アミノ酸ペプチドとMHC(ヒト組織適合抗原)の複合体を細胞障害性T細胞に発現しているがん抗原ペプチドを認識できるT細胞受容体に介したシグナル(主刺激シグナル)と、副刺激(共刺激)シグナルを介して、細胞障害性T細胞を活性化・増殖し、最終的に細胞障害性T細胞は、同じがん由来アミノ酸ペプチドとMHC(ヒト組織適合抗原)の複合体を発現しているがん細胞を攻

\* Immunosuppression by regulatory T cells and immunomodulation via immune checkpoint molecules.

\*\* Shigehisa KITANO, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター中央病院先端医療科[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Department of Experimental Therapeutics, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

\*\*\* 独立行政法人国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター免疫療法開発分野

\*\*\*\* Kunihiro TSUKASAKI, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター東病院血液腫瘍内科

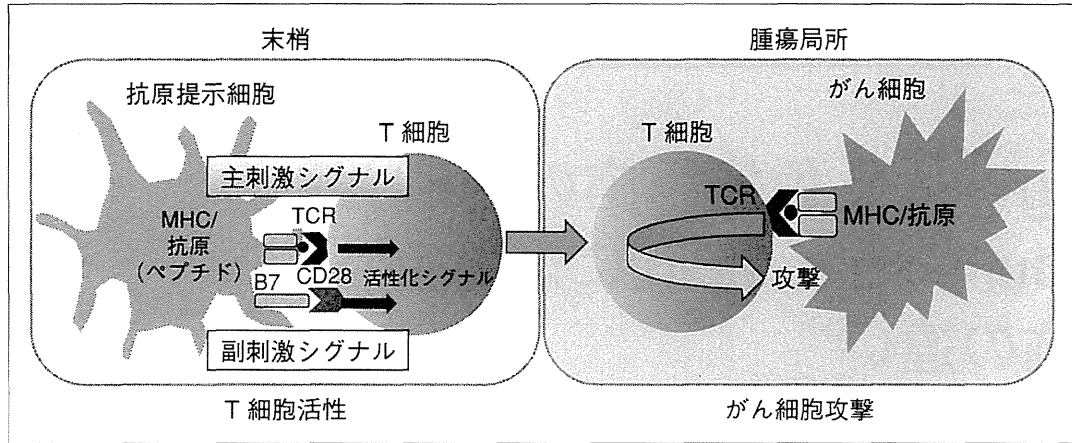


図1 細胞障害性T細胞によるがん細胞の認識と攻撃  
TCR：T細胞受容体，MHC：ヒト組織適合抗原

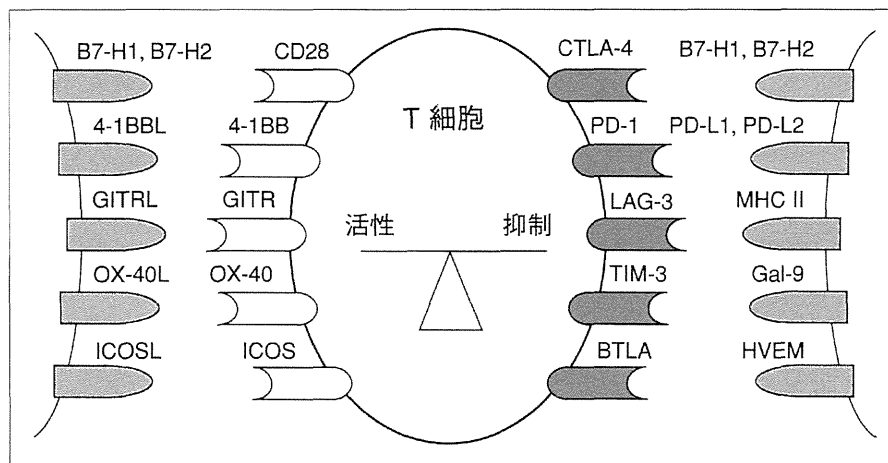


図2 T細胞の活性化を制御する補助刺激(活性, 抑制)分子群  
活性化と抑制シグナルには多様性があるが、T細胞活性化の過程を調節するように統合されている。CTLA-4やPD-1をはじめ、T細胞活性化を調節する多くのチェックポイント阻害分子が多数同定されている。4-1BB：cluster of differentiation 137/CD137, 4-1BBL：4-1BB ligand, B7.1：cluster of differentiation 80/CD80, B7.2：cluster of differentiation 86/CD86, BTLA：B- and T-lymphocyte attenuator, CD28：cluster of differentiation 28, Gal-9：galectin 9, GITR：glucocorticoid-induced TNFR-related protein, GITRL：GITR ligand, LAG-3：lymphocyte-activation gene 3, ICOS：inducible T-cell costimulator, ICOSL：ICOS ligand, MHC class II：major histocompatibility complex class II, OX40：cluster of differentiation 134/CD134, OX40L：Ox40 ligand, PD-1：programmed death 1 or cluster of differentiation 279/CD279, PD-L1：programmed death ligand 1, PD-L2：programmed death ligand 2, TIM-3：T cell immunoglobulin mucin-3, HVEM：herpesvirus entry mediator

撃する。実際のがん患者では、がん細胞は個々に示すような免疫系による攻撃をすり抜けてエスケープした状態である。がん細胞と宿主の免疫応答の関係については、近年「cancer immunoediting」という概念が提唱されているので参照されたい<sup>1)</sup>。

### 免疫チェックポイント分子を介した免疫修飾

近年、臨床開発が進んでいる抗免疫チェックポイント分子抗体療法であるが、図2に示すようにそれらの治療ターゲットはT細胞上の免疫チェックポイント分子(共抑制分子；co-inhibitory

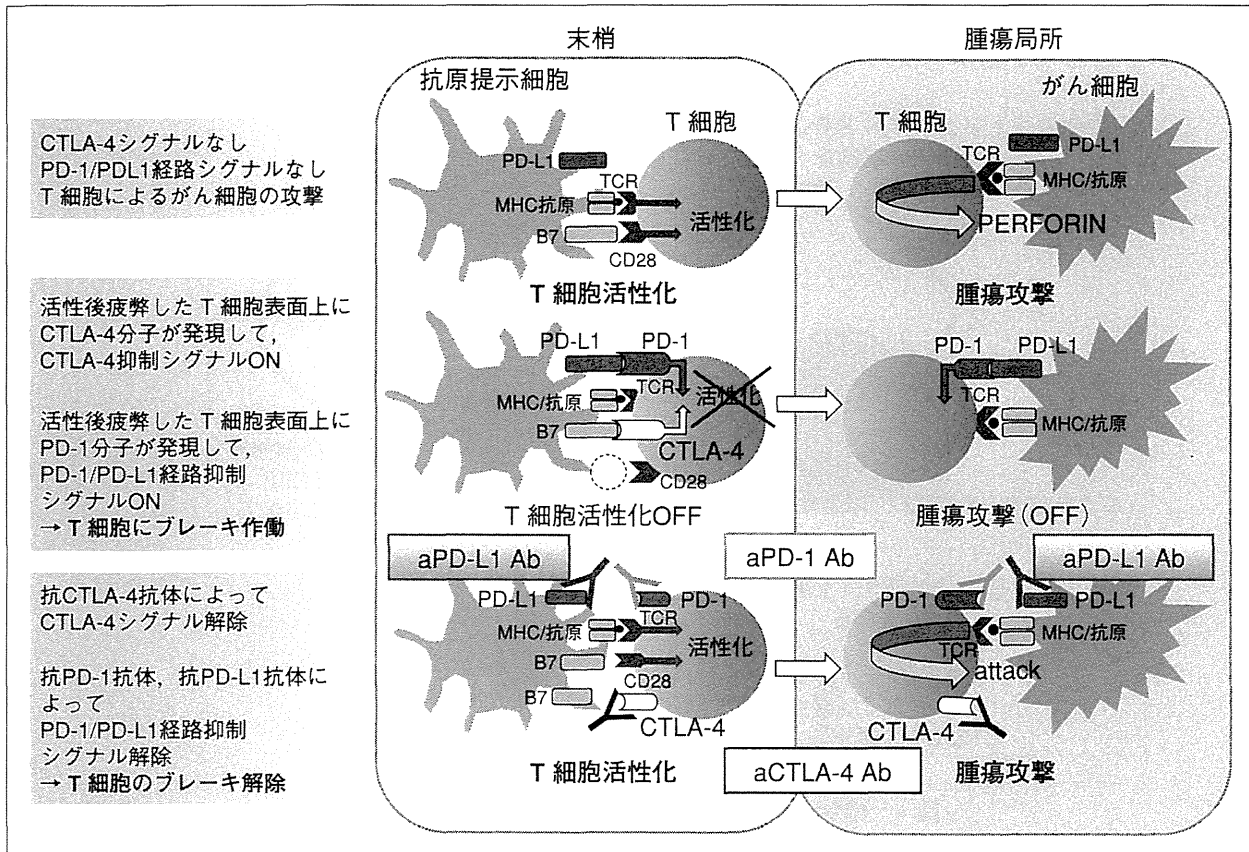


図3 抗免疫チェックポイント抗体療法の作用機序

TCR : T cell receptor (T細胞受容体), MHC : major histocompatibility complex (主要組織適合遺伝子複合体)

molecules もしくは 共刺激分子 ; co-stimulatory molecules) である . 免疫チェックポイント分子には , T細胞の活性化に働く共刺激分子と抑制に働く共抑制分子があり , MHC-TCR (主要組織適合遺伝子-T細胞受容体複合体) を介して T細胞に入る正/負のシグナルを調節し , その生存 , 増殖 , 分化 , または応答を調節する<sup>2)</sup> . T細胞活性化には共刺激シグナルが必須であり , 抗原提示細胞 (antigen presenting cell ; APC) 上で共刺激性リガンドなしで抗原に連絡した場合 , T細胞はアネルギーの状態 で不活性化された状態がつづく . 共抑制分子は , T細胞機能不全 (T細胞疲弊) またはアポトーシスを誘導する . この抑制経路を介した調節によって , 免疫系は過剰な反応を調節し , 免疫恒常性の維持にかかわる自己寛容を確保することができる . これらの機能を担う分子として , CTLA-4 , PD-1 , programmed cell death-1 ligand-1/2 (PD-L1/2) , lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) , T cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3) 等がある . 免疫チェックポイン

トのうち , 共抑制分子を介した T細胞免疫応答のブレーキを解除して T細胞を活性化・増殖させて抗腫瘍効果を発揮するとされる抗CTLA-4抗体 , 抗PD-1抗体 , 抗PD-L1抗体の作用機序を図3に示す .

このように , 免疫チェックポイント分子を介した免疫修飾は , 主にその受容体が発現している T細胞と , そのリガンドを発現している抗原提示細胞をはじめとする各種免疫担当細胞 [制御性 T細胞 , マクロファージ , 骨髄由来抑制細胞 (myeloid derived-suppressor cell ; MDSC) も含む] や一部の腫瘍細胞と免疫チェックポイント分子 (受容体とリガンド) を介した細胞と細胞とのコンタクトを介してなされる .

注意すべき点は , これらの分子 (受容体 , リガンド) の発現は局所環境に応じてダイナミックに変化する点である . たとえば , T細胞自身にも強い活性化状態では , PD-L1をはじめとするリガンド分子を発現することも確認されており , また , 反対に免疫担当細胞側にも受容体分子が

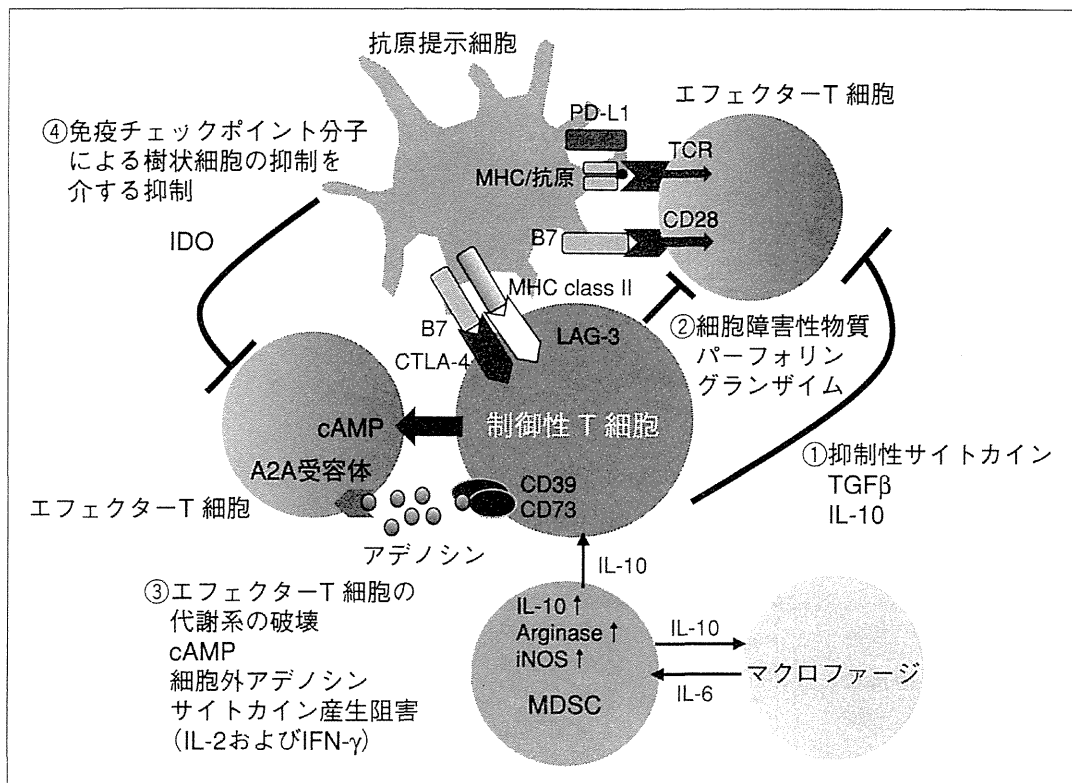


図4 制御性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制機構

状況により発現し、免疫系の恒常性の維持に働いていると考えられている。

### 制御性T細胞による エフェクターT細胞の抑制

制御性T細胞は、一般的にヒト末梢血CD4<sup>+</sup>T細胞ではほとんどみられないが、進行がん患者では末梢血および腫瘍局所でその頻度が高い傾向にある。腫瘍局所でのCD8<sup>+</sup>T細胞(細胞障害性T細胞)と制御性T細胞の比が低いと予後不良であることが各種がん患者(胃がん, 卵巣がん, 乳がん等)で報告されている<sup>3)~6)</sup>。

制御性T細胞は、その生存のために他のT細胞群よりも高濃度のIL-2に依存し、転写因子FoxP3を発現していることを特徴とする<sup>7)~9)</sup>。FoxP3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>の表現型を持つ制御性T細胞は、胸腺で産生され、末梢において他のCD4<sup>+</sup>T細胞群とは機能的に異なる亜集団を形成する。末梢においても高用量のTGF-βの存在下では抗原刺激によってナイーブT細胞から誘導される<sup>7)8)</sup>。また、腫瘍細胞は、末梢において未成熟骨髄性樹状細胞を刺激してTGF-βを分泌させ、ナイーブT細胞からFoxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性

T細胞に変換させる<sup>10)</sup>。

制御性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制は、いわゆる末梢寛容によるものに分類される。マウスモデルでの検討から制御性T細胞による免疫抑制機構として、①抑制性のサイトカイン(TGF-β, IL-10, IL-35)を放出して直接エフェクターT細胞の機能を低下させるもの<sup>11)~13)</sup>、②細胞障害性物質であるグランザイムB/Aやパーフォリンを放出して直接エフェクターT細胞の機能を低下させるもの<sup>14)</sup>、③エフェクターT細胞の代謝系を壊すこと(IL-2およびIFN-γなどのサイトカインの産生を阻害させる、アデノシン、ギャップ結合からcAMPを注入)<sup>15)~17)</sup>、④免疫チェックポイント分子(CTLA-4, PD-1, LAG-3, GITR等)を介して細胞同士の結合(cell to cell contact)によって樹状細胞を変容させ、樹状細胞からindoleamine 2,3-dioxygenase(IDO)を分泌させてエフェクターT細胞の機能を抑制するもの<sup>18)~21)</sup>などが報告されている(図4)。

④のように、CD25(IL-2 receptor α-chain), CTLA-4, PD-1, LAG-3およびGITR, OX-40などは通常のT細胞と制御性T細胞で共通して発現

表 1 抗免疫チェックポイント抗体によるエフェクター T 細胞と制御性 T 細胞の制御

抗免疫チェックポイント抗体	エフェクター T 細胞	制御性 T 細胞	抗腫瘍効果
抗CTLA-4抗体(ブロック)	↑	↓	↑
抗PD-1抗体(ブロック)	↑	↓	↑
抗OX40抗体(アゴニスト)	↑	↓	↑
抗GITR抗体(アゴニスト)	↑	↓?	↑?

抗GITR抗体の制御性 T 細胞における作用については諸説あり。

していることが知られている。これらの共通分子の細胞表面での発現強度はさまざまであり細胞の活性化状態等でダイナミックに変化する。が、これらの分子に特異的なモノクローナル抗体によって、抗腫瘍エフェクター T 細胞の機能を増強させるだけでなく、制御性 T 細胞上の表面分子もブロックしてその免疫抑制効果を低下させることが期待される(表 1)。たとえば、抗免疫チェックポイント抗体療法である抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体が細胞障害性 T 細胞を活性化させるとともに、制御性 T 細胞による免疫抑制も解除させることが重要な作用機序であると考えられている。ヒトCTLA-4分子を強制発現させたマウスモデルにおいて、抗CTLA-4抗体のブロックによって、エフェクター T 細胞の抑制が解除され、制御性 T 細胞の免疫抑制能も抑制される相乗効果による抗腫瘍効果が示されている<sup>20)</sup>。表 1 に、抗免疫チェックポイント抗体を介したエフェクター T 細胞と制御性 T 細胞の制御について示す。

### 今後の展望

本稿では制御性 T 細胞による免疫抑制と免疫チェックポイント分子による免疫修飾について述べた。抗免疫チェックポイント抗体療法がいくつかの単剤での成功がみえつつある中、今後、併用療法の開発競争が激しさを増すことに疑いの余地はないであろう。抗免疫チェックポイント抗体同士の併用、既存の標準化学療法や分子標的薬との併用がすでに開始されているが、毒性に十分な配慮が必要である。ほかに有望視される併用薬としては、免疫抑制の解除の働きを持つ薬剤があげられる。たとえば、ADCC活性によって制御性 T 細胞(およびTh2CD4<sup>+</sup>T細胞)を除去する効果のある抗CCR抗体、抑制性の樹状

細胞やミエロイド系の抑制細胞を制御することによって制御性 T 細胞の産生を抑えることが期待されるIDO阻害剤といったものが期待される。

制御性 T 細胞を介する免疫抑制の分子機構については未解明な点が多い。今後の治療戦略を考える点で、制御性 T 細胞に対する特異的な細胞表面マーカーおよび、免疫抑制に働く鍵となる分子を見つけるための努力が求められよう。

### 文 献

- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunotherapy: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011 ; 331 : 1565.
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : 227.
- Sato E, Olson SH, Ahn J, et al. Intraepithelial CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8<sup>+</sup>/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 18538.
- Sasada T, Kimura M, Yoshida Y, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies : possible involvement of regulatory T cells in disease progression. *Cancer* 2003 ; 98 : 1089.
- Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004 ; 10 : 942.
- Bates GJ, Fox SB, Han C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5373.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regula-



- tory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003 ; 299 : 1057.
- 8) Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003 ; 4 : 330.
  - 9) Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+ CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003 ; 4 : 337.
  - 10) Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, et al. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+ CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 919.
  - 11) Nakamura K, Kitani A, Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med* 2001 ; 194 : 629.
  - 12) Fahlen L, Read S, Gorelik L, et al. T cells that cannot respond to TGF-beta escape control by CD4(+) CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med* 2005 ; 201 : 737.
  - 13) Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007 ; 450 : 566.
  - 14) Cao X, Cai SF, Fehniger TA, et al. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance. *Immunity* 2007 ; 27 : 635.
  - 15) Gavin MA, Rasmussen JP, Fontenot JD, et al. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. *Nature* 2007 ; 445 : 771.
  - 16) Zheng Y, Josefowicz SZ, Kas A, et al. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells. *Nature* 2007 ; 445 : 936.
  - 17) Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 523.
  - 18) Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000 ; 192 : 303.
  - 19) Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008 ; 322 : 271.
  - 20) Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med* 2009 ; 206 : 1717.
  - 21) Tadokoro CE, Shakhar G, Shen S, et al. Regulatory T cells inhibit stable contacts between CD4+ T cells and dendritic cells in vivo. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 505.

\*                    \*                    \*

## 研究者主導未承認薬開発試験の実施 および規制上の諸問題<sup>\*,1)</sup> —アカデミアの立場から—

佐藤 暁 洋\*\*

**Key Words** : clinical trial, early development, GCP, investigator initiated trial, investigational drug

### はじめに

国立がん研究センター早期・探索臨床研究センターは、厚生労働省の早期探索的臨床研究拠点整備事業への採択を受けて、2012年9月に設立され、2013年4月から病院・研究所と並列の独立セグメントとして正式に発足した。臨床試験支援室は、早期・探索臨床研究センターの3つのミッションである、「first in humanの医師主導治験・企業治験」「first in human終了後未承認薬での医師主導治験」「付随するトランスレーショナルリサーチ」の中で、研究者が主導する医師主導治験・臨床試験(investigator initiated trial; IIT)の支援を担っている。2013年度は、医師主導治験9試験、未承認・適応外の薬剤・医療機器を用いた臨床試験5試験(うち2試験が先進医療B)のデータセンター/モニタリング・治験調整事務局/監査/統計解析/薬事などの支援を実施し、年度内にさらに医師主導治験1試験、臨床試験2試験程度の開始が予定されており、これらを東病院のIITの臨床試験コーディネーター(clinical research coordinator; CRC)業務を含めて約35名のスタッフが支えている。

### アカデミア側からみた諸問題

本稿では、アカデミア側からみた諸問題とし

て、以下の4つをあげ、以下に述べる。

1. アカデミア開発での出口戦略: 医師主導治験か先進医療Bか?
2. 医師主導治験の効率化
3. 民間企業とのコラボレーション・利益相反(conflict of interest; COI)管理
4. アクセス充実対策事業

#### 1. アカデミア開発での出口戦略

未承認もしくは適応外の医薬品を使用して臨床試験を行う場合、最終的には承認(適応拡大を含む)を取得することを目的とする。そのための方法としては、その臨床試験の結果を申請資料の一部として使用して申請するか、試験の結果をエビデンスとして公知申請(適応拡大の場合のみ)を行うかの2つが現時点で取りうる選択肢である。また、アカデミアの臨床試験で、未承認もしくは適応外の医薬品を混合診療で使用可能な制度としては、医師主導治験と先進医療Bが存在するが、これらはいくつかの部分で異なっている(表1)。一番大きな違いとしては、医師主導治験の場合にはその結果を申請資料の一部として使用することが可能であるが、先進医療Bの場合には現時点で使用できるか不明であることである。筆者の私見にはなるが、可能であるならば申請資料に使用可能な医師主導治験の

\* Challenges in investigator initiated clinical trial in Japan.

\*\* Akihiro SATO, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター臨床試験支援室 [☎277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1]; Clinical Trial Section, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center, Kashiwa, Chiba 277-8577, JAPAN

<sup>1)</sup> 2013年11月29日(金), ステーションコンファレンス東京 5F 501ABS (サピアホール), 東京

表 1 製造販売承認・保険適応への道

	医師主導治験	先進医療 B
保険外併用療養費	可能(同種同効薬は×)	可能(同種同効薬もOK)
規制要件	省令GCPに従って実施	先進医療通知(non-GCP)に従って実施
製造販売承認申請	申請資料(CTD)の一部 「臨床試験の試験成績に関する資料」 (モジュール5 臨床試験報告書)	参考資料?
承認区分	新規を含めて可能	薬事承認申請の効率化? 公知申請(適応拡大)?
治験薬(機器)	First in humanを含め, 未承認薬の使用が可能	First in humanを除く, 未承認薬の使用が可能

表 2 先進医療 B の活用方法(私見)

- ・ 治験を実施する前のエビデンス作り
  - 未承認医療機器において, 治験実施前にPOC取得/機器改良などを目的とした臨床試験
  - 希少がんに対する未承認医薬品/医療機器開発において, オフファン指定要件「有効性または安全性が期待されること」のためのエビデンスを得る
  - 未承認医薬品において, phase I など用量設定試験(phase II より治験を実施)
- ・ 治験を実施せずに製造販売承認を得る
  - 公知申請(適応拡大)
  - 「臨床試験の試験成績に関する資料」として活用?
    - 「希少疾病用医療機器等に関する臨床試験データの取り扱いの明確化について」(医食機発0329第1号)
    - 医療機器であれば「先進医療により実施されるなどその実施にかかわる倫理性, 科学性および信頼性が確認しうる試験成績がある場合」には「新たな治験を行う必要がない場合があると考えられる」と記載

方が現時点では優れていると考えられる。また、先進医療 B の活用方法の案を表 2 に示す。

## 2. 医師主導治験の効率化

医師主導治験は、公的資金などで実施され予算を含めてリソースは企業治験の数分の 1 で実施せざるをえない場合が多い。一方、企業治験と比べ(オーバーではない)適切なくオリティで実施することが、アカデミアで実施されるからこそチャレンジ可能である。また、運用面に関して、規制緩和や新しい手法の開発について規制当局に対して提言していくことが重要となる。この数年で、医師主導治験の制度面での効率化はかなり進んでいるが、いまだ残っているいくつかの部分について次に述べる。

### (1) 同種同効薬

「療担規則」(保医発0326第5号平成24年3月26日)では、「自ら治験を実施する者による治験においては、治験に係る診療のうち、当該治験の対象とされる薬物の予定される効能または効果と同様の効能または効果を有する医薬品に係る投薬および注射に係る費用については、保険外併用療養費の支給対象とはしないものとす

る。」とある、「同様の」の解釈が分かれる場合もあるようだが、一般的には抗がん剤同士の併用ではもう一方の薬は同種同効薬に当たると解釈される場合が多い。最近では分子標的薬同士の併用など併用薬が高価になる場合も多く、資金の少ないアカデミア発の医薬品開発においては併用薬を研究費で購入するのが困難な場合も多い。

### (2) 治験薬のラベル

GCP(Good Clinical Practice; 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)(平成24年12月28日厚生省令第161号)には治験薬の管理について表 3 で示すような規定がされている。医師主導治験で用いられる治験薬は、国内企業から提供される場合、グローバル企業の本社から提供される場合、海外の市販薬がそのまま治験薬として提供される場合など、さまざまな場合が想定される。その場合に、提供される治験薬バイアルのラベルが英語名、バイアル本体に会社のマークが入っている・販売名がプリントされている、などの場合があり、これを治験薬GCP下でラベルを貼り替えるとなると高額な外注費用が発生

表3 治験薬のラベル

<p>・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成24年12月28日厚生省令第161号) (治験薬の管理)</p> <p>-第二十六条の二 自ら治験を実施する者は、治験薬の容器または被包に次に掲げる事項を邦文で記載しなければならない。</p> <p>一. 治験用である旨</p> <p>二. 自ら治験を実施する者の氏名および職名ならびに住所</p> <p>三. 化学名または識別記号</p> <p>四. 製造番号または製造記号</p> <p>五. 貯蔵方法、有効期間等を定める必要があるものについては、その内容</p> <p>-2 自ら治験を実施する者は、治験薬に添付する文書、その治験薬またはその容器もしくは被包(内袋を含む)には、次に掲げる事項を記載してはならない。</p> <p>一. 予定される販売名</p> <p>二. 予定される効能または効果</p> <p>三. 予定される用法または用量</p>
--

することとなる。これに関しても、被験者に直接バイアルが渡らない注射薬の場合などでは、ラベルへの販売名・会社名の記載を許容する、non-GMP(Good Manufacturing Practice; 医薬品等の製造品質管理基準)でのラベル貼りを許容する、国際共同治験でなくとも海外から治験薬が提供される場合には英文ラベルを許容するなどの規制緩和が望まれる。

### (3) リスクベースドモニタリング

近年、リスクベースドモニタリングという概念が提唱され、3極の規制当局からもそれぞれガイダンスが出されている。わが国でも「リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について」(平成25年7月1日事務連絡)が示されているところではあるが、サンプリングSDV(source data verification; 原資料との照合)などのリスクベースドモニタリングを実際に行う場合に必要となる具体的な基準は、規制当局からは現在示されていない。国内では、少なくともがんの分野での治験への導入は行われておらず、実際の医師主導治験のデータや実施を通じてアカデミアからその基準などについて提案していくことが求められる。

### 3. 民間企業とのコラボレーション・COI管理

新しい医薬品を世の中に出すためには、最終的には市販することが必要である。市販するためには製造販売承認を得ることが必要であり、そのためには製造販売業の許可を取得した企業が必要となる。これはアカデミア発のシーズであっても変わりはなく、アカデミア自らが製造

販売業の許可を取得しない限りにおいては、どの段階かで必ず民間企業との共同作業が発生する。そして、アカデミアと民間企業との関係については、昨今さまざまなスキャンダルが報じられているように透明性の確保が求められる。

特に、企業が開発中の薬剤に関して、研究者が独自のアイデアで別のがん種での開発を行う場合などでは、企業から治験薬の無償提供を受けて行う医師主導治験等が行われる。また、公的資金が獲得できず、企業戦略にもある程度合致する場合には、治験薬のみではなく、試験実施の実費程度の資金提供を受ける場合もある。その場合に重要となるのは、(1)試験の独立性の確保、(2)COIの適切な管理、(3)透明性の確保、などがあげられる。次にそれらについて、国立がん研究センター早期・探索臨床研究センターでの取り組みを述べる。

#### (1) 試験の独立性の確保

早期・探索臨床研究センターでは、プロトコル・SOPの作成、モニタリング、治験調整事務局、データセンター・登録センター、統計解析、安全性情報管理、監査、総括報告書の作成など、ほとんどすべての医師主導治験のプロセスを自前の組織もしくは自らが外注業者に直接委託する形で実施し、治験薬提供者である企業は最低限必要となる治験薬の製造・提供、国内外の他治験の情報提供等のみを担う。また、契約も企業との契約は早期・探索臨床研究センターが各施設を代表して行う形式としている。このことによって、企業は治

験薬・資金提供、最初の段階の試験計画の承認は行うが、試験の実施・結果の解釈には関与しない体制としている。

### (2) COIの適切な管理

国立がん研究センターでは、公的研究費を受けるすべての研究者が年1回COI委員会に申告書を提出して審査を受けている。それに加えて、早期・探索臨床研究センターで医師主導治験を実施する治験責任医師/分担医師が試験の開始時に別途COI委員会に審査を依頼することとしている。また、企業からの資金提供については、その内容をIRB(治験審査委員会)資料に含めることによってIRBの審査も受けている。

### (3) 透明性の確保

企業からの薬剤・資金の提供に関しては、プロトコルおよび説明同意文書に明記するとともに、早期・探索臨床研究センターのホームページにも試験の内容とともに資金提供について明記することによって情報公開を行っている。

### 4. アクセス充実対策事業

2013年の7月に厚生労働省の企画競争「平成25年度医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬のアクセス充実対策等事業」に採択されて委託事業を開始している。

本事業は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に対して、治験の参加基準に外れるなどの理由で治験に参加できない患者に対してアクセスを可能とするために、医師主導治験を実施し、それに必要となる文書モデルの作成や問題点の洗い出しを行うことを目的としている。まずは、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議でリストアップされており、開発企業が第III相試験を実施中もしくは承認申請中の薬剤から候補薬を選定し年度内に第1号の医師主導治験を開始すべく準備を行っている段階である。本事業では医師主導治験の効率化のための問題点を洗い出すことも目的の一つとしており、上記「2. 医師主導治験の効率化」で述べたような問題点も規制当局に提案して行きたいと考えている。

### おわりに

本稿では、アカデミア発の開発、特に医師主

導治験などによる臨床開発での諸問題についてある程度具体的な対応策とともに提起した。本稿が、われわれと同様にアカデミア発の治療開発を行う研究者、それと協働する製薬企業や規制当局の担当者の間でのディスカッションの促進や医師主導治験等の効率化へ向けての一助となることを祈念する。

### <Abstract>

#### Challenges in investigator initiated clinical trial in Japan.

by

Akihiro SATO, M.D., Ph.D.

from

Clinical Trial Section, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center, Kashiwa, Chiba, JAPAN

Corresponding author : Akihiro SATO, M.D., Ph.D., Clinical Trial Section, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa-shi, Chiba 277-8577, JAPAN

National Cancer Center Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center (EPOC) was established on April 2013 as an Academic Research Organization (ARO) for early clinical trial development. One of the missions of the EPOC is investigator initiated clinical trials (IITs) using investigational new drug.

To promote early drug development from ARO, a credible development strategy planning, promotion the efficiency of IIT operations, and appropriate conflict of interest management and collaboration with pharmaceutical companies are required.

Here we show commentaries on these topics and new expand access program in Japan. The section of development strategy shows the differences of research IND and senshiniryō B. The section of IIT operations shows unsolved regulatory problems of research IND in Japan. The section of COI management gives an example of actual COI management and col-

laboration with pharmaceutical companies in EPOC.  
The section of expand access program introduce a

new system of early access to new investigational  
drug for patients in clinical trial setting.

\* \* \*

