

## 変容する進行期悪性黒色腫の化学療法

(文責 京都大学医学部附属病院 皮膚科 藤澤章弘)

近年、基礎研究の進展とともに、癌細胞が抗腫瘍免疫を回避する機構に着目したCTLA-4抗体(ipilimumab)、悪性黒色腫の増殖にかかわる遺伝子変異を標的としたBRAF変異阻害剤(vemurafenib)といった新規抗癌剤が開発されていることを第97号(2012年6月)のメルマガでご報告しましたが、当時はいずれの薬剤も国内未承認でした。それらの薬剤がこの1年間で立て続けに承認され、進行期悪性黒色腫の化学療法は転換期を迎えています。2014年のnivolumab承認に始まり、今年に入ってvemurafenib、ipilimumabも承認され、国内で使えるようになりました。本邦で長らくつづいていたDTICを中心とした化学療法から脱却し、これまでになかった治療の選択肢が広がったといえます。本稿では現在治療に用いることのできる3つの抗癌剤についてご紹介します。

### 1. Nivolumab

悪性黒色腫は昔から腫瘍抗原性が高いといわれ、免疫療法の標的腫瘍として治療法の開発が行われてきました。Nivolumabは1992年に京都大学の本庶佑教授が発見したPD-1をターゲットとした免疫チェックポイント阻害薬であり、世界に先駆けて日本で承認されました。PD-1は免疫細胞に広く分布し、免疫にブレーキをかける働きをします。このことは抗腫瘍免疫と密接に関係しており、癌細胞はPD-L1という物質を発現し、T細胞が発現するPD-1にPD-L1が結びつくことで、T細胞による癌細胞攻撃を回避してしまいます。NivolumabはこのPD-1をブロックすることで抗腫瘍免疫の誘導を促すことが期待されています。その奏効率は20%程度といわれ、決して高いわけではありませんが、一旦奏効すると長く効果を発揮することが報告されています。投与法は3週間に一度、2mg/kgを点滴します。施設によっては外来での投与も可能であり、患者のQOLに配慮した治療が可能です。副作用としては、甲状腺機能異常、肝障害、間質性肺疾患が報告されており、ときに重症筋無力症、血小板減少症などの重篤な副作用も報告されています。先日、重症筋無力症による死亡例が報道されたのは、記憶に新しいところです。使用にあたってはこれらの副作用の発現に注意してフォローすることが重要です。

### 2. Vemurafenib

2002年に白人の悪性黒色腫において、その60%にBRAF遺伝子変異があることが報告されました。BRAF遺伝子は細胞の増殖シグナルにつながっており、ここに変異があることで、腫瘍の異常な増殖が誘導されることがわかっています。BRAF遺伝子変異のうちV600Eに着目して開発されたのが、Vemurafenibです。すでに海外で使用されており、約50%の高い奏効率が報告されています。また、Vemurafenibは960mgを1日2回内服という、悪性黒色腫に対するはじめての経口薬である点も、特記すべき点です。BRAF変異(V600E)

を認める場合にしか適応がないため、日本人で使用可能な割合は悪性黒色腫のうち2割程度と推定されていますが、従来の抗癌剤になかった高い奏効率に期待が寄せられています。その副作用としては、扁平上皮癌、関節痛、光線過敏症などが報告されています。

### 3. Ipilimumab

Ipilimumabはnivolumab 同様に免疫チェックポイント阻害剤の1つです。米国では2011年に承認されました。IpilimumabはT細胞上のCTLA4に対する抗体製剤です。CTLA4は、活性化したT細胞上に発現して、抗原提示細胞のCD80/86と結合することで、T細胞の活性を抑えるブレーキとして働きます。IpilimumabはCTLA4を阻害することにより悪性黒色腫に反応するT細胞の活性を持続させる働きがあると考えられています。Ipilimumabは3mg/kgを3週おきに4回点滴静注します。単剤での奏効率は5-10%程度と高くはありませんが、効果が出た症例では長期にわたってその効果が持続するとされています。その副作用としては、腸炎、下痢、皮膚炎、肝炎、甲状腺炎、下垂体や視床下部の炎症も報告されています。

### 今後の展開

現在、国内で進行期悪性黒色腫に使える薬剤は、DTIC 以外では上記の3剤となりますが、海外ではすでにほかの分子標的薬である dabrafenib や trametinib が承認されており、国内でも治験がはじまっています。また現在、国内では単剤療法に限られていますが、Ipilimumab と nivolumab の2剤併用で単剤療法よりもさらに高い奏効率を示す報告もでており、今後、抗癌剤の併用療法による治療法の検討も進むことが予想されます。ただし、併用療法では重篤な副作用も高頻度で報告されており、また、いずれの薬剤も非常に高額なことから医療費の面でも併用はそう簡単ではないようです。