

「婦人科悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害剤の使用経験」腫瘍研究部会 2023.10.15.第 149 回近畿産婦人科学会学術集会で、25 題が発表されました。その内の、進行・再発子宮頸がん、子宮体癌に対する、Pembrolizumab+Lenvatinib 療法の効果と障害に関する発表 14 題の抄録をまとめて表で表示しました。併せて、使用されている、免疫チェックポイント阻害剤（Pembrolizumab）と、各種受容体チロシンキナーゼ阻害剤（Lenvatinib）の作用を図示しました。2021 年 12 月に進行・再発子宮体癌に対する、Pembrolizumab + Lenvatinib 療法が健康保険承認されました。[基盤となった臨床試験は KEYNOTE-775 試験です。そこでの偽薬群 416 例を含めた対象者は 827 例で、内、日本人は 104 例(内、偽薬群 52 例です。)]

[KEYNOTE-775/309 試験（日本人集団） | 臨床成績 | MSD Connect](#)

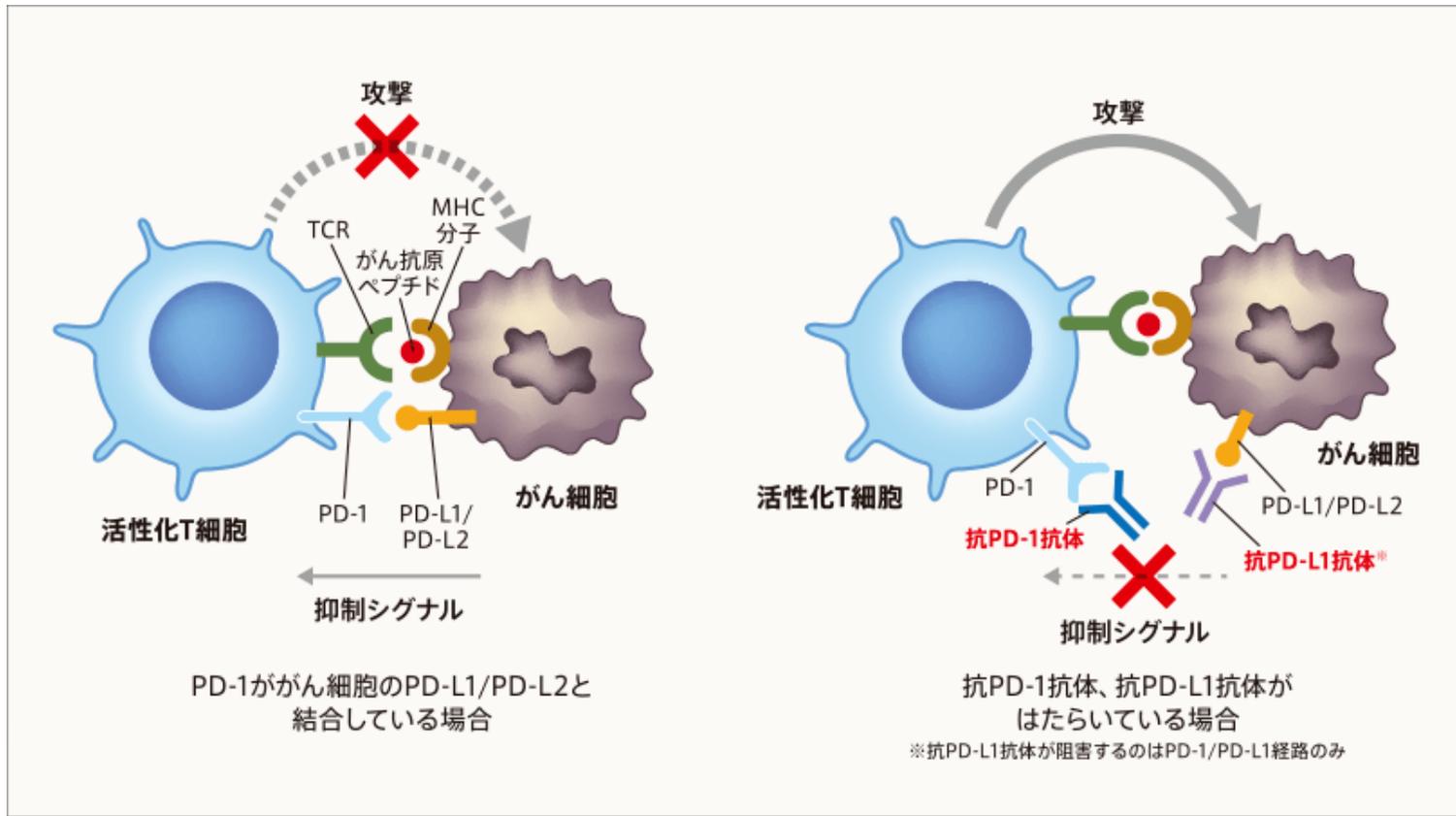
2022 年 9 月に進行・再発子宮頸がんに対する、Pembrolizumab +化学療法±Bevacizumab(商品名：アバスチン.血管新生阻害剤の一種)が追加承認されました。[基盤となった臨床試験は KEYNOTE-826 です。そこでの偽薬群 309 例を含めた対象者は子宮頸がん患者 617 例、内、日本人は 57 例（内、偽薬群 22 例）です。]

[国際共同第Ⅲ相試験：KEYNOTE-826 試験（日本人集団） | 臨床成績 | MSD Connect](#)

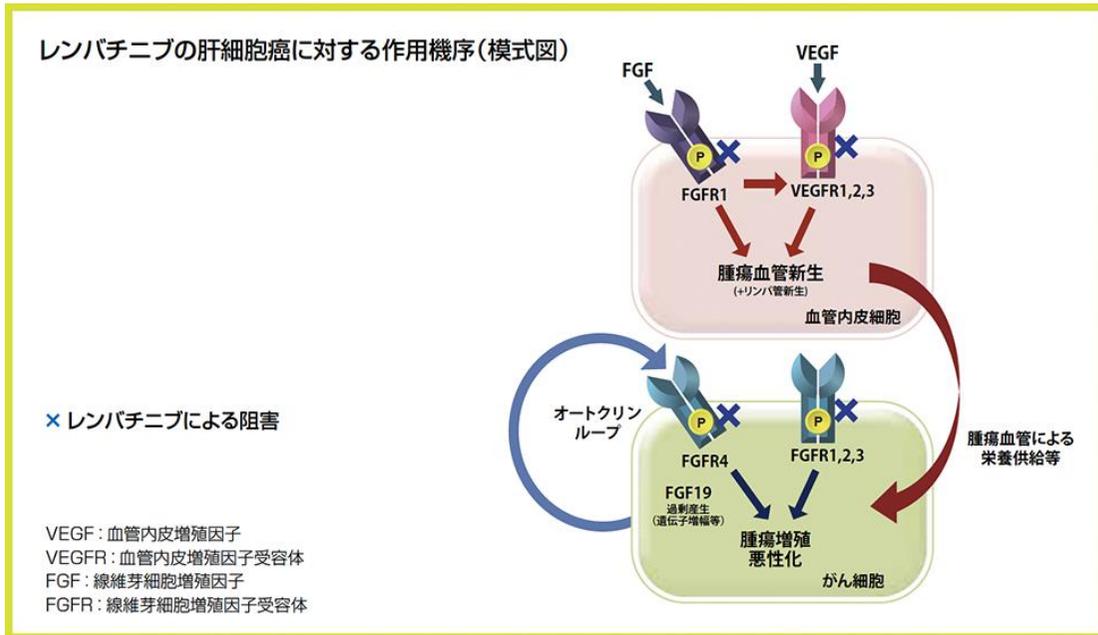
治療対象になっている患者様は、どなたも進行がんとか、術後・放射線治療後残存・再発の状態なので、これまででしたら積極的な化学療法の対象ではありませんでしたが、その治療基準を打ち破ろうとする治療が行われているという事です。しかし、副作用の強い事と、腫瘍抑制効果のある患者様率が 40%前後と不満足な数値です。やはり、白血病や絨毛性腫瘍での化学療法の根治性とは異なり、子宮体部ガンや子宮頸がんでは、今回の化学療法で腫瘍が根治されるということはほとんどないと考えられました。記述者（荒木常男）の考えでは、副作用を抑える対策及び副作用の少ない腫瘍増殖抑制治療の併用の研究が必要です。

Pembrolizumab (商品名: Keytruda injection.) は抗PD-1抗体の一種で、いわゆる免疫チェックポイント阻害剤です。細胞障害性T細胞を含む、人体の細胞のPD-1に結合して、癌細胞が有するPD-L1, PD-L2タンパク質(リガンドという)と細胞障害性T細胞が提示しているPD-1とが結合するのを阻害します。その結果、癌細胞から細胞障害性T細胞への抑制信号が送られないので、細胞障害性T細胞が癌細胞を攻撃します。薬価: 20mg注 76491円/瓶、100mg注 371352円/瓶 (2022年)

(下図はがん免疫.JP 医療関係者向け 小野薬品工業株式会社 のホームページより引用。活性化T細胞は細胞障害性T細胞と同じものです。)



Lenvatinib (商品名：レンビマ カプセル 4 mg,10mg) は各種受容体チロシンキナーゼ阻害剤です。その受容体は、血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体 (VEGFR1~3), 繊維芽細胞増殖因子 (FGF) 受容体 (FGFR1~4)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α , 幹細胞因子受容体(KIT), Rearranged During Transfection がん原遺伝子 (RET) などです。レンバチニブは、他のキナーゼ阻害薬では標的とならなかった FGFR に対する阻害活性を有し、かつ VEGFR も阻害することで、FGFR と VEGFR が協同的に働いて惹起される腫瘍血管新生を強力に阻害します。また、多くの甲状腺癌の発症と増殖に関わる RET を阻害することで、DTC (分化型甲状腺癌) をはじめとするほとんどの甲状腺癌に対して治療効果を期待できると考えられています。(下図は MSD connect からの引用です。オートクリンループとは細胞が産生し分泌した物質がその細胞自身に作用を及ぼすこと、その回路のことです。) 薬価 レンビマカプセル 4mg 4025.5 円/1 カプセル 同 10mg 9517.6 円。(2022 年)



列 1	name2021.12 月-2023	case number (P embrolizumab+ Lenvatinib)	MSI- high(dMM R)	CR 完全 奏功 例数	CR%	PR部 分奏 功例 数	PR%	SD 安定 例数	SD%	PD 進行 例数	PD%	早期 中止 例数	早期中 止%	未判 定例 数	未判 定%	障害(irAE:免疫関連有害事象 Immune-Related Adverse Events など)
1	近大	子宮内膜ガン13例	7%			5.85	45									高血圧、甲状腺機能異常、皮疹、関節痛、倦怠感、下痢
2	和歌山医大	再発子宮体癌4例	1例			1	25			1	25			2	50	高血圧、甲状腺機能低下、好中球減少、血小板減少、蛋白尿
3	神戸中央市民	進行・再発子宮体 癌9例				4	42	0	0	5	55.5					高血圧、手足症候群、心不全、骨髄抑制、
4	大阪医科薬科大	子宮体癌14例	1例(13例 はMSS)	1	7.1	4	28.6	4	28.6	1	7.1			4	28.6	高血圧、甲状腺機能低下、蛋白尿、口内炎、倦怠感、筋肉痛
5	大阪公立大	子宮体癌14例				4	28.6	2	14.3	5	35.7	3	21.4	0		高血圧7、甲状腺機能低下8、手足症候群7、LEN中止5、減量8
6	京都府立大北部	子宮体部ガン2例		1	50									1	50	血小板減少性紫斑病、高血圧
7	市立貝塚	進行再発子宮体癌 8例														高血圧、蛋白尿、手足症候群、下痢、口腔粘膜炎
17	滋賀医科大	再発・進行体部ガ ン10例	4例(頸癌5、 くも15例 中)	4	40	2	20	1	10	3	30					
17	滋賀医科大	再発・進行頸癌5例				2	40	1	20	2	40					間質性肺炎3、破壊性甲状腺炎1、副腎皮質機能不全1、筋炎1
18	神戸大学	子宮頸癌5例、体 癌9例	3例(6例 は陰性)													甲状腺機能異常6、
20	京都府立大	15例(体癌7、頸 部7、卵巣1)		1	6.6	3	20			5	33.3	2	13.3	4	26.6	皮疹2、甲状腺機能低下症2、副腎機能不全2、間質性肺炎1.
21	大阪市立セン ター	16例(子宮体癌 7、頸がん7、卵巣 悪性黒色腫1、外 陰癌悪性黒色腫1)								6	37.5	2	12.5	8	50	腎機能低下、発疹、
22	関西医大	体部ガン15										1				
22	関西医大	頸癌10														薬剤性肺炎
23	市立池田、大阪 医科	9例(体部6、頸癌 3)				6				3						(3コース終了時点) IrAE:7(大腸炎1、下垂体副腎不全1、間質性肺炎1において、pem中止)
24	阪大	進行・再発子宮頸 がん19例		5	26.3	8	42.1					4	21.1			(pem+何か不明)の検討、中止した4例の重篤な副作用(下垂体機能不全、腸炎と肝炎、腸穿孔、肺塞栓)、従来のTC療法69例と比較。
25	京大	再発子宮体癌14例 (pem単独8、 Lenva併用6)	6例													奏成功率:初発診断1/2期0%(0/3例)、3/4期でL/M+で88%(7/8)、L/M以外の転移+で0%(0/3例)。分子遺伝学的サブタイプ別の奏成功率:dMMR例50%(3/6例)、p53aberrant例60%(3/5例)、NSMP例0%(0/2例)、POLEmut例0例、分類不能1例。

