



看護師さんもおきたい話題の薬

— 免疫チェックポイント阻害薬とがん治療 —

広島文化学園大学看護学部

土 肥 敏 博

広島文化学園大学大学院看護研究科博士前期課程

北 木 弥 生, 藁 科 真 吾, 川 本 雪 江

要旨

免疫チェックポイント阻害薬とがん免疫療法が注目を集めている。免疫チェックポイント分子は、免疫系を活性化するか、抑制するかを決める。この中、CTLA-4およびPD-1は細胞障害性Tリンパ球（T細胞）に発現している受容体で、抗原提示細胞に発現する分子からの刺激を受けて自身の細胞活性が低下する仕組みがある。がん細胞はこの仕組みをうまく利用して、T細胞を働かなくしてT細胞からの攻撃を回避して増殖する。この抑制性チェックポイントをマスクする抗体が開発され、これらを投与するとがん細胞はT細胞を抑制できず、劇的な抗腫瘍効果が得られた。このような薬物は免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれ、その治療効果はがん免疫療法で最も高い奏効率を示し、がん治療戦略にパラダイムシフトを起こしつつある。免疫チェックポイントを標的としたがん治療戦略は、世界的な革命技術とまで称され（“Breakthrough of the year” Science 2013）、Nature 誌が選ぶ世界の10人（2014年）の一人に免疫チェックポイント阻害薬の優れた臨床試験成績を報告した Suzanne Topalian 教授（Johns Hopkins 大）が選ばれた。

一方、膠原病や関節リウマチなどの自己免疫疾患の治療においては免疫抑制薬が用いられ、このとき易感染性や腫瘍発現性が問題になるのに対し、免疫チェックポイント阻害薬では逆に過剰な免疫応答が問題になる。これらの免疫関連有害事象の適切なマネジメントが臨床現場では重要であり、看護師さんもおきたい点について理解を深めることが望まれる。

省略表題：看護師さんもおきたい話題の薬

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬, CTLA-4, PD-1, 制御性T細胞

■ はじめに

ヒトの体には、侵入してきた細菌やウイルスなどの病原体、体内にできたがん細胞などを攻撃しようと働く免疫応答機能が備わっている。免疫には、もともと体内に備わっていて、異物と闘う「自然免疫」と、自然免疫からもらった情報を用いて、ある異物を特定して闘い、さらにその異物を記憶して再度の侵入に備える「獲得免疫」がある。病原体やがんの排除には免疫の司令塔であるTリンパ球を活性化する免疫応答が不可欠である。しかし、免疫系の細胞が活発になりすぎれば、自らの身体を攻撃しかねない。そこで過度の免疫応答による組織障害を防ぐために抑制性免疫応答も備わっている。こうした免疫系を活性化するか抑制するか決定に関わる分子は総称して免疫チェックポイントと呼ばれるようになった¹⁾。免疫チェックポイントは、活性化されたリンパ球を抑制する機能において特に重要な役割を果たしている。現在がん免疫療法として注目されている狭義の免疫チェックポイント分子は抑制性の共

刺激分子と考えられている。本庶 佑教授（京都大学）がT細胞の表面に免疫活動のブレーキ役である免疫チェックポイント分子PD-1があることを発見し、この発見をもとに新しいタイプのがん治療薬ニボルマブ（オプジーボ®）が開発された。

一方、異物でも体に必要なもの（食物タンパク質や腸内常在菌など）は攻撃しないシステムが備わっている。この状態を免疫寛容という。免疫チェックポイント分子の本来の役割は、自己寛容の維持やいったん生じた免疫応答の収束である。このような抑制性免疫応答の発揮には坂口志文教授（大阪大学）が発見した制御性T細胞（Treg）の役割が最近特に注目されている。

がん細胞の中にこの免疫チェックポイントの抑制機構を活用してT細胞をはたらかなくし、免疫逃避を行い、生きながらえるものがある。そこで、免疫チェックポイント阻害薬が開発され、がん細胞による免疫チェックポイント分子への情報伝達を遮断してT細胞を活性化し、がん細胞に対する殺細胞能力を高めることにより優れた抗腫瘍効果が得られている。

しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬に対する過剰な期待とその有効症例を選定するためのバイオマーカーの必要性、免疫関連有害事象と安全性などについては新たな課題も見えてきている。さらに、あまりにも高額な医薬品であることから患者さんおよび社会経済学的、医療論理的な諸問題まで提起されるに至っている。

本稿では、免疫チェックポイント阻害薬によるがん治療におけるケアを実践するに際し、その作用と副作用に関する正しい知識および諸問題を理解するために概説する。

■ 免疫チェックポイント分子とは

抗原特異的T細胞の応答には、樹状細胞など抗原提示細胞の主要組織適合複合体（MHC）/ ペプチドとT細胞受容体（TCR）からの第1シグナルが抗原特異性を決定する（図1）。しかし、クロスリンカー（EDCT）で処理された抗原提示細胞は、抗原があってもT細胞の増殖を促進することができない（抗原特異的不応答）状態になる。このことは、第1シグナルの他に抗原提示細胞とT細胞との直接相互作用

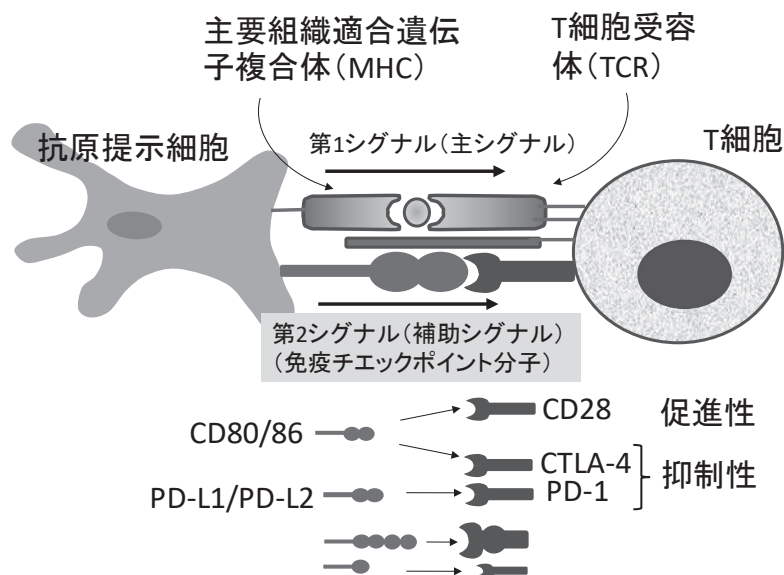


図1 免疫チェックポイント分子による細胞障害性T細胞の活性調節

T細胞の活性化もしくは抑制には、抗原提示細胞との間で、第1シグナルによる抗原認識と、第2シグナルによる免疫促進性もしくは抑制性補助シグナルが必要である。図では、CD80/86とCD28間の相互作用は促進性、CD80/86とCTLA-4あるいはPD-L1/PD-L2とPD-1の間の相互作用は抑制性の調節をもたらす（濱西¹⁾らの図を改変）。この他に多数の補助シグナルが知られている。

による第2シグナルが必要であることを示している（Schwartzら、1987年）。それから30年を経て抗原提示細胞の発現する分子CD80がT細胞に発現する受容体CD28に結合することでT細胞の活性化がもたされることがわかり、CD28は共刺激分子としてとらえられた。同時にCD80はT細胞上に発現するもう一つの受容体CTLA-4にも結合することがわかり、CD80/CTLA-4結合はT細胞の活性を抑制することが分かった。またCD28とCTLA-4の第2リガンドとしてCD86が発見された（図1）。このようにして免疫チェックポイント分子の実態が明らかになった¹⁾。すなわち、第2シグナルはT細胞の活性化の入/切スイッチを調節する。

誰の体内でもがん細胞が発生しているが、それが免疫によって排除されることで健康を保てていると考えられる。がん細胞は正常細胞から発生するものの、正常細胞とは異なる物質を出しており、それをT細胞などが感知して攻撃する。一方がん細胞も生き残りをかけて巧妙な細工を仕掛けてくる。T細胞に認識されるたんぱく質を出さずに獲得免疫を逃れたり、免疫にブレーキをかけるたんぱく質PD-L1を作って、T細胞上にあるたんぱく質PD-1に結合して免疫にブレーキをかける²⁾。

いわば、樹状細胞に指名手配された犯人（がん細胞）は、その似顔絵をもらってパトロール中の警察官（T細胞）に見つかり、“オッ！犯人がいたぞ！やっつけてしまえ！”と攻撃を受けようとしたとき、“待ってくれ！仲良くしようではないか”と手（PD-L1）を伸ばし、警察官の手（PD-1）をしっかりと握ると警察官はやる気をなくしておとなしくなり、そのまま委縮してしまう。また、別の手も使って警察官を大人しくさせたり、Tレグ嬢を使って警察官を懐柔してしまう（図2）。こうしてがん細胞は仲間を増やし（増殖）していく。

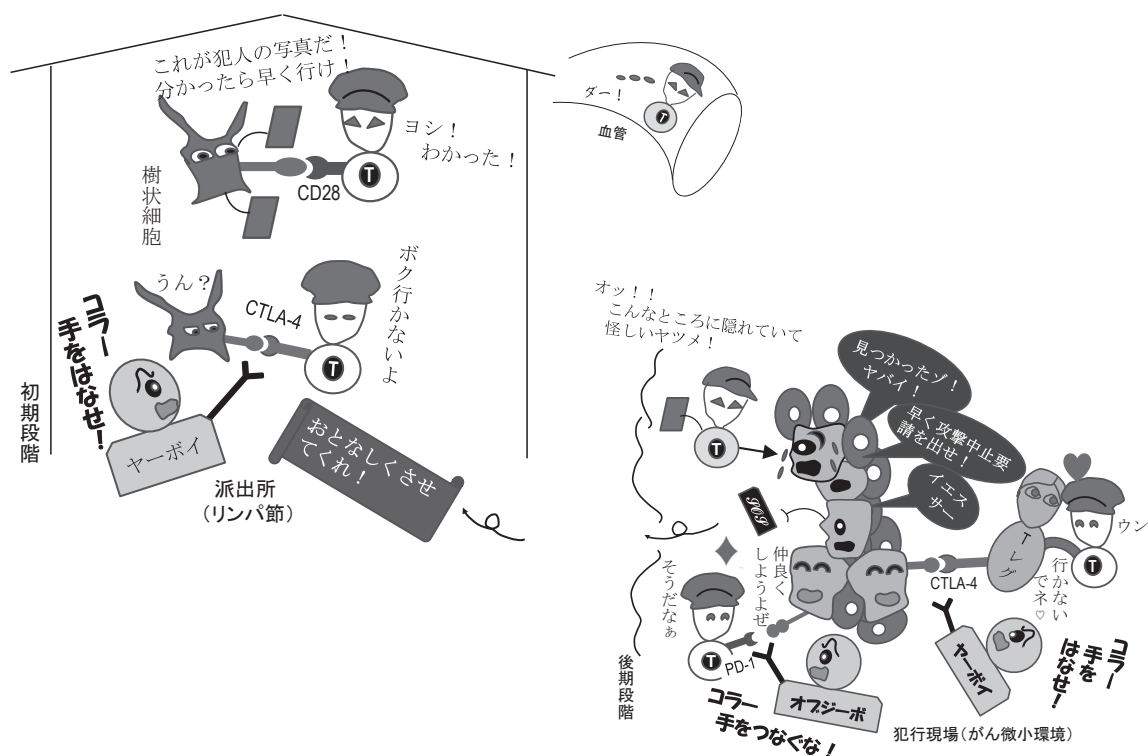


図2 免疫チェックポイントによるT細胞活性化，がん細胞による活性抑制，免疫チェックポイント阻害薬による活性化・抗腫瘍作用のイラスト

CTLA-4は比較的初期免疫段階（プライミング相）で、PD-1は後期の段階（作動期：エフェクター相）で免疫チェックポイントとして機能していると考えられている（図2）。現在、免疫細胞やがん細胞の表面にある10を超える分子が免疫チェックポイント分子として明らかになっている³⁾。

■ 免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍作用

1. 従来の抗がん薬との違い

従来の細胞傷害性抗がん薬はがん細胞と正常細胞の区別なく作用してしまうのに対し、免疫チェックポイント阻害薬は分子標的治療薬の一種である。がんの自己増殖のメカニズムのある特定の分子に対して選択的に作用して、自身の免疫機能を活発化して抗腫瘍効果が発揮されるように創薬された薬剤である。

2. 免疫チェックポイント阻害薬の概要

臨床応用として、CD28阻害薬 CTLA-4Ig (Abatacept) (T細胞活性化を抑制する) は関節リウマチの治療に、CTLA-4の細胞外領域の2アミノ酸を置換して、より強く CD80および CD86に結合できるように組換えた変異 CTLA-4Ig (Belatacept) (T細胞活性化を抑制) は腎移植患者に使用されている³⁾。

一方、免疫細胞やがん細胞の表面にある、免疫にブレーキをかける過程でチェックポイントとなる分子にピンポイントに働きかけて、免疫のブレーキを解除し、免疫を活性化する免疫チェックポイント阻害薬として、2011年初の免疫チェックポイント阻害薬として抗CTLA4抗体薬（抗完全ヒト型 CTLA-4 IgG1型抗体イピリムマブ：ヤーボイ®）が、2014年には日本で開発された世界初の抗PD1抗体薬（完全ヒト型抗PD-1抗体ニボルマブ：オプジーボ®）が臨床導入された。その後さらにペムブロリズマブ（キイトルーダ®）が導入されている³⁾。

3. 免疫チェックポイント阻害薬の治療効果の特徴⁴⁾

- ①抗腫瘍効果発現までに数か月を要する
- ②一時増大した（PD）後に抗腫瘍効果が現れることがある
- ③奏功率は3割弱程度で高くはないが、効果が出始めたら投与を中止しても長く効く（OS 延長）
- ④一律な効果発現でない状態（パラドキシカル反応 paradoxical reaction または複合反応：mixed response）が見られることがある

4. 免疫チェックポイント阻害薬の特徴

1) イピリムマブ（ヤーボイ®）/CTLA-4経路阻害について

(1) 作用機序

CTLA-4は、T細胞の表面に発現する免疫チェックポイント受容体の1つであり、長期免疫応答を抑制しT細胞の活性化を抑制する働きをしている。がん細胞はCTLA-4経路を利用して免疫応答の進行を抑制し、T細胞の活性化とともに増殖してメモリーT細胞になる能力を低下させ増殖をしている。通常の免疫応答では、抗原への曝露によってT細胞活性化のプロセスが始まるが、それに続く免疫チェックポイントは、免疫応答のプロセスをそのまま進行させるか、あるいは止めるのかを制御する。CD28は活性化を維持し、免疫応答を開始する。CTLA-4はCD28と拮抗して活性化を抑制し、免疫系が過剰に活性化しないようにバランスを維持する働きを持っている。CTLA-4はTreg上にもあり、T細胞活性抑制の重要推進因子となっている³⁾（図3）。

抗CTLA-4抗体イピリムマブは、Tリンパ球が腫瘍抗原を認識するプライミング相でCTLA-4の機能を抑制することで、免疫機能を活性化するものである。すなわち、抗CTLA-4抗体は、CTLA-4と抗原提示細胞上のCTLA-4結合分子CD80（B7.1）及びCD86（B7.2）との結合を競合して阻害することにより、T細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。またイピリムマブはTregの機能低下及び腫瘍組織におけるTreg数の減少をもたらし、Treg抑制を解除することにより腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられている（図2, 3）。

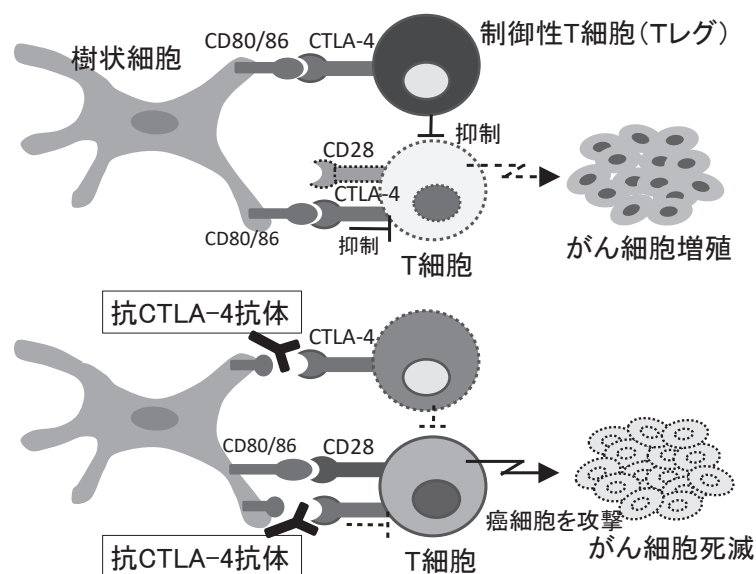


図3 イピリムマブのがん細胞によるT細胞抑制の解除と抗腫瘍作用

抗CTLA-4抗体イピリムマブ（ヤーボイ®）によるCTLA-4のブロックは、T細胞におけるCTLA-4抑制シグナル伝達を阻害してT細胞を活性化する。同時に、この阻害によりCD80/86は競合受容体であるCD28に結合し、活性化シグナルをさらに強化してT細胞を活性化する。また、CTLA-4阻害は、がん微小環境における抑制性T細胞（Treg）の集積を抑制し、CD80/86による抑制を解除する。このようにしてがん細胞にたいする攻撃力を高める。

(2) 臨床適応

イピリムマブは、2011年3月、米国で切除不能または転移性悪性黒色腫の適応で承認され、我が国でも2013年3月に悪性黒色腫に対して希少疾病用医薬品の指定を受けている。また、メラノーマに対して抗PD-1抗体ニボルマブとの併用で優れた相乗効果が報告されている。なお、トレメリムマブ（完全ヒト型CTLA-4 IgG2型抗体）は、2015年にFDAによる悪性中皮腫治療薬として希少疾病用医薬品に指定されている。

(3) 副作用

イピリムマブでは重大な副作用として大腸炎7%，消化管穿孔1%，重度の下痢4%，肝不全1%・肝機能障害3%，下垂体炎1%・下垂体機能低下症2%，甲状腺機能低下症1%，副腎機能不全1%，末梢神経障害（ギランバレー症候群）1%未満，腎障害1%，間質性肺疾患（急性呼吸窮迫症候群）1%未満，肺臓炎1%未満，インフュージョンリアクション1%などが報告されている（ヤーボイ添付文書⁵⁾より）。

1) ニボルマブ（オプジーボ®）/PD-1経路阻害について

(1) 作用機序

PD-1は細胞傷害性T細胞の表面にある免疫チェックポイント受容体の1つである。PD-1は、T細胞が活性化され過ぎた状態が続かないようにT細胞を抑えるシグナルを伝える。がん免疫では、T細胞に攻撃されたがん細胞は、自身の細胞膜上にPD-1と相互作用する分子PD-L1とPD-L2を発現させ、T細胞を抑える信号を流して、T細胞ががん細胞を攻撃できないようにしてしまう。すなわち、がん細胞が自らを守るために、チェックポイントでT細胞にブレーキをかけ、免疫を抑制し増殖する。

腫瘍抗原に繰り返し曝露し、PD-1の発現が高まると、T細胞が疲弊し始め、時間とともに、疲弊した

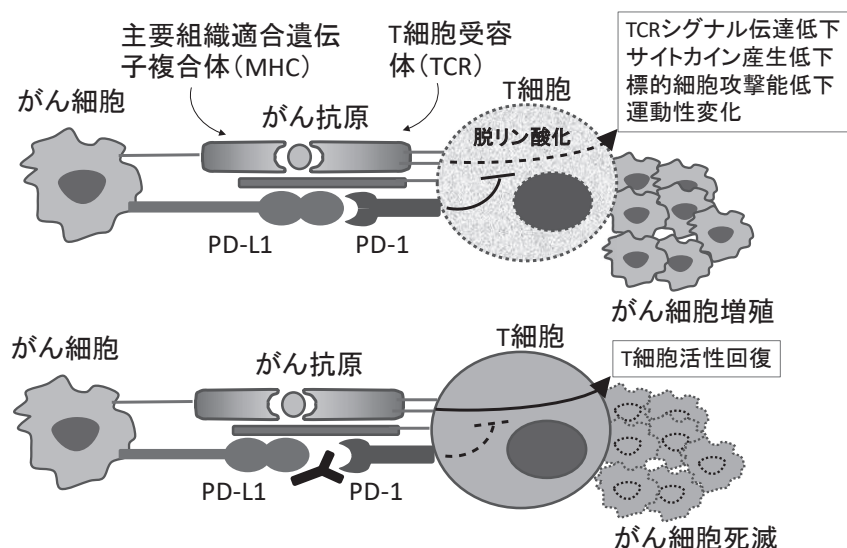


図4 ニボルマブのがん細胞によるT細胞抑制の解除と抗腫瘍作用

がん細胞に発現誘導されるPD-L1はがん微小環境に集積しているT細胞のPD-1と直接作用することによりMHC/TCR 情報伝達を阻害（脱リン酸化反応）によりT細胞の機能を低下させる。抗PD-1抗体ニボルマブ（オプジーボ®）は、がん細胞のPD-L1とPD-1陽性T細胞との直接作用を阻害してがん細胞によるT細胞抑制を解除して抗腫瘍効果を現す³⁾。

T細胞は複製能、がん細胞攻撃能を失い、最終的には生存能力といった重要な機能を失っていく。抗PD-1抗体は、PD-L1およびPD-L2とPD-1との結合を競合的に阻害し、がん細胞によるT細胞抑制に拮抗して、腫瘍抗原特異的なT細胞を増殖・活性化させ、腫瘍増殖を抑制する（図4）。ニボルマブは、Tリンパ球が腫瘍細胞を認識して攻撃するエフェクター相で作用してT細胞性リンパ球による免疫力を利用した抗がん薬で、薬自身が腫瘍を攻撃するわけではない。

（2）臨床適応

ニボルマブは世界に先駆けて、日本で最初に摘除不能悪性腫瘍を対象に認可された。2014年に2つの抗PD-1抗体ニボルマブとペンブロリズマブがメラノーマに対して日・米で薬事承認された。また、これまで有効な治療法がなかった進行非小細胞肺癌にたいしてニボルマブとペンブロリズマブが承認された。ニボルマブはさらに国内で根治切除不能または転移性腎細胞がんにたいしても適応が承認された。その他の多くのがんに対しても臨床試験が進められている。

（3）副作用

ニボルマブでは常に消化管障害、肝障害、皮膚障害、内分泌障害などの免疫介在性の副作用を念頭におく。自己免疫疾患の既往のある場合は増悪・顕在化することがある。重大な副作用として、間質性肺疾患4.2%、重症筋無力症、心筋炎、横紋筋融解症（頻度不明）、筋炎0.1%、大腸炎1.1%、重度の下痢0.7%、1型糖尿病（頻度不明）、炎症性血小板減少性紫斑病、肝機能障害1%、肝炎0.1%、甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症6.6%、甲状腺機能亢進症1.4%）、神経障害（末梢性ニューロパチー1.4%、多発性ニューロパチー0.1%、ギランバレー症候群）、腎障害（腎不全0.6%、尿細管間質性腎炎0.2%）、副腎障害（副腎機能不全1.1%）、脳炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）、多形紅斑（0.2%）、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症0.1%、肺塞栓症0.1%）、インフュージョンリアクション3.5%などが報告されている（オプジーボ添付文書⁶⁾より）。

■免疫チェックポイント阻害薬の副作用とケア

1. 副作用管理のポイント

免疫チェックポイント阻害薬は、従来のがん治療での副作用である消化器症状・骨髄抑制・脱毛などがないため身体への負担がすくない、効き始めたら一定の効果を維持することができる、今までの標準治療より2割ほど治療効果がよくなった等の結果がみられている⁷⁾。免疫チェックポイント阻害薬の作用機序は、これまで使われてきた抗がん薬や分子標的薬とは異なり、免疫の力を使う。そのため、免疫チェックポイント阻害薬における副作用は、免疫細胞が過剰にはたらくことで生じる炎症性の副作用や自己免疫反応が出現する場合がある。そのため、従来のがん治療薬の副作用とは異なる症状が出現する可能性があり、注意すべき点が異なる。そこで、本稿では免疫チェックポイント阻害薬での治療における注意点を「副作用とその看護」を中心に述べる。

免疫チェックポイント阻害薬の治療は1回1時間程度の点滴治療になる。初回治療は、副作用観察等の為、1週間程度の入院が必要である。その後は、患者のQOL等を考慮し外来治療となることが多い。

入院中は医療チームによる24時間の観察と即時対応が可能であるが、外来治療に移行すると患者自身が副作用に気づき、病院に連絡するなどの対応が必要となる。免疫チェックポイント阻害薬治療では患者自身が「いつもと違う」と自身の身体に起こった変化（副作用）に気付くことが必要であり、セルフケア能力を持つことが重要となる。その為の教育的関わりは看護師を含む医療チーム（医師・病棟、外来看護師・薬剤師など）の役割である。免疫チェックポイント阻害薬の治療が決定した時点で、どのような副作用があるのか、また副作用はどのように発現するのかを十分に説明し理解してもらう必要がある。

2. 副作用の特徴

副作用面での特徴は自己免疫疾患関連障害であり、全身性で長期化する可能性がある。最も頻繁に認められるものとして、皮膚障害33%（発疹、白斑、掻痒など）であり、次いで胃腸障害14%（下痢、大腸炎など）、内分泌障害8%（甲状腺機能低下症など）、肝・胆道系障害、ときに重篤な障害には呼吸障害2%（間質性肺炎など）、まれに重症筋無力症、劇症Ⅰ型糖尿病、神経障害などがある⁴⁾。

3. ケアのポイント

以下は、主な副作用と観察ポイント（患者自身の気づきポイント）、生活上の助言・指導内容を一覧表で示したものである（表1）。（文献^{8,9)}を参考に作成）

治療により上記の副作用出現の可能性はあるが、副作用発現の早期に適切な対処（ステロイド投与など）を行えば、重症化を防止し治療継続が可能であることも併せて説明することが必要である。しかし、副作用によっては免疫チェックポイント阻害薬の休薬・中止が必要な場合がある¹⁰⁾。いずれにしても患者本人、家族などがより早期に副作用に気付くことができるようにすることが重要であろう。

副作用の有無をより早期に発見するために治療経過や症状の変化を経時的にチェックする「モニタリングシート」の記載が非常に有効であると考ええる。モニタリングシート（発行元により呼称は異なる）は製薬会社から発行されていたり、免疫チェックポイント阻害薬治療ができる医療機関で作成されていたりするので、ぜひ活用して頂きたい。

表1 免疫チェックポイント阻害薬の副作用とケア

副作用	患者自身の気付きのポイント	生活上の助言・指導内容
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚の乾燥・発赤・ほてり ・痒み・いつもと違う皮膚の異常感覚 	<ul style="list-style-type: none"> ・スキンケアの指導（保湿、清潔の維持が重要）をする
大腸炎	<ul style="list-style-type: none"> ・血便、黒い便がでる ・腹痛を伴う下痢がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・排便状態など腹部の状態が治療前と変化していないかに注意するよう説明する ・1日4回以上の下痢は問題であるので早期に受診が必要であると説明する
甲状腺機能障害	<ul style="list-style-type: none"> ・いつもより疲れやすい ・食事量は変化しないのに体重が増減する ・体がだるい・動悸・発汗 ・性欲減少・物忘れ・イライラする 	<ul style="list-style-type: none"> ・身体の新陳代謝をつかさどる甲状腺機能の異常として現れる ・機能低下症の場合、自分のことに無関心になったりするので周囲の人にも注意してもらうよう助言する
下垂体機能障害	<ul style="list-style-type: none"> ・疲れやすい・だるい ・口やのどが渇く ・頭痛 	<ul style="list-style-type: none"> ・様々なホルモンの働きをコントロールする下垂体の障害なので症状がでたら放置しないよう助言する
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> ・初期は自覚症状を感じにくい ・だるさ、発熱、右季肋部の痛み食欲不振など 	<ul style="list-style-type: none"> ・だるさ、発熱、右季肋部の痛みや、食欲不振、白目や皮膚の黄染、身体の痒みなどがなければ注意を促す ・初期段階では自覚症状に乏しいので肝機能検査結果に注意が必要である
間質性肺炎	<ul style="list-style-type: none"> ・痰がからまない乾いた咳がでる ・歩くときなどに息切れがする 	<ul style="list-style-type: none"> ・息切れ、息が苦しい、咳が出るなど風邪に似た症状がでるので「風邪だろう」と自己判断せずに病院に相談してほしいと説明する
1型糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> ・口が乾きやすく水分摂取量がいつもより増える ・トイレが近くなり、尿量が普段より多い ・疲れやすい、だるい 	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病は急激に進行することがあるので、症状が続く時はそのままにしないように助言する ・糖尿病の既往がある患者は特に注意を促す
重症筋無力症 筋炎	<ul style="list-style-type: none"> ・脛が重い感じがする ・脛が垂れ下がる ・物が二重に見える ・顔の筋肉が動きにくい ・話しにくい感じがする ・手足に力が入りにくい 	<ul style="list-style-type: none"> ・筋力の低下や筋肉の炎症によって起こるため、休むことで症状が一時的に回復したり、朝夕で症状の程度が異なる場合がある。しかし、早期に対応しないと進行することを説明し、放置しないように指導する
静脈血血栓症	<ul style="list-style-type: none"> ・胸苦しさ、息苦しさ、手足が冷える感じがする（肺の血管に影響する場合） ・足がむくむ（足の血管に影響する場合） 	<ul style="list-style-type: none"> ・静脈にできた血の塊が血管を塞ぐことで起きるので、塞がれた部位によって症状が異なることを説明する ・進行すると命にかかわるのでそのままにしないように助言する
副腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> ・食欲低下・吐き気・眠気 ・不安感などの精神状態変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・機能低下により血糖値の低下を起こすことがあるので症状がでたら早期に対応するように説明する

略語・用語解説

MHC (major histocompatibility complex：主要組織適合遺伝子複合体)

TCR (T cell receptor T細胞受容体)

EDCI (ethylenecarbodiimide)

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4：細胞傷害性 T リンパ球抗-4)

PD-1 (programmed cell death 1)

PD-L1 (programmed cell death-1 ligand-1 プログラム細胞死リガンド-1)

PD-L2 (programmed cell death-1 ligand-2 プログラム細胞死リガンド-2)

リガンド (細胞の表面に存在する特定の受容体に特異的に結合する物質のこと)

制御性 T 細胞 (regulatory T cell, Treg, T レグ)

CD80及びCD86はCD80 (B7.1) 及びCD86 (B7.2) とも表記

初期免疫段階 (プライミング相)

作動期 (エフェクター相)

引用文献

- 1) 濱西潤三, 万代昌紀, 小西郁生：免疫チェックポイントの基礎とがん免疫療法への開発 実験医学 33, 2193-2200, 2015.
- 2) 原弘之：がんの免疫逃避機構のメカニズム, 日大医誌, 75, 152-155, 2016.
- 3) 東みゆき：免疫チェックポイント阻害薬 基礎から臨床まで 特集 躍進するがん免疫療法 ファルマシア53, 25-29, 2017.
- 4) 遠藤久美・本山清美 (編)：がん看護実践ガイド 分子標的治療薬とケア 一般社団法人日本がん看護協会 医学書院, 74-183, 2016.
- 5) ヤーボイ添付文書 2016年4月改定 (第4版).
- 6) オプジーボ添付文書 2017年7月改定 (第15版).
- 7) 野村美幸：知っておきたいトピック「免疫チェックポイント阻害薬投与時の注意」エキスパートナース：33, 21, 2017.
- 8) 川上裕監修：「もっと知ってほしい がんの免疫療法のこと」制作 NPO 法人キャンサーネットジャパン 2016年版.
- 9) 小野薬品工業株式会社 プリストル・マイヤーズ株式会社発行：「オプジーボ」2015年12月作成.
- 10) 厚生労働省：「最適使用推進ガイドライン ニボルマブ～非小細胞肺がん～」別添 2017年2月.