

## 特集 変化する肺癌治療

## Topics 6

肺癌における免疫療法の  
新展開

高 遼 / 宿谷 威仁 / 高橋 和久

要旨：近年の腫瘍免疫学の進歩に伴い、癌に対する免疫療法は目覚ましい発展を遂げている。肺癌領域においては、特に免疫チェックポイント分子を標的とした抗体療法、抗腫瘍ワクチン療法の開発が進んでいる。なかでも抗CTLA-4抗体、抗PD-1/抗PD-L1抗体といった免疫チェックポイントを標的とした抗体療法は、近年の臨床試験において有望な臨床的効果と安全性が示されており、今後の動向が注目される。実臨床への応用にはまだまだ臨床試験による検討が必要であるが、今後免疫療法がさらに発展を遂げ、多くの患者に恩恵がもたらされることを期待したい。

キーワード：肺癌、免疫療法、CTLA-4、PD-1、抗腫瘍ワクチン  
Lung cancer, Immunotherapy, CTLA-4, PD-1,  
Antitumor vaccine

連絡先：高 遼  
〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1  
順天堂大学医学部呼吸器内科  
(E-mail: rkou@juntendo.ac.jp)

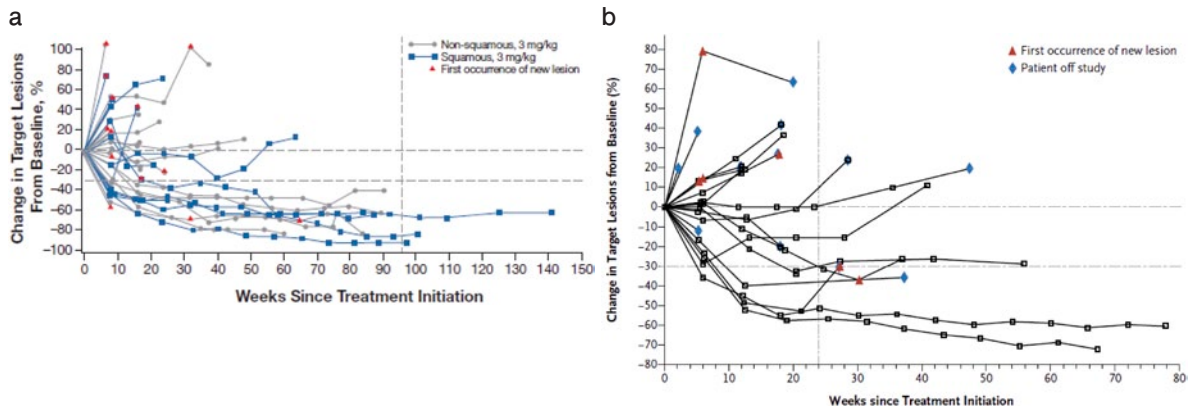


図1 (a) 非小細胞肺癌における nivolumab の効果 (スパイダープロット). いったん増大した後に腫瘍縮小効果が得られる症例も認められる. (b) 非小細胞肺癌における抗 PD-L1 抗体の効果 (スパイダープロット). nivolumab と同様に, 奏効前に一過性の腫瘍増大が生じる症例も認められる. (Brahmer ら<sup>9)10)</sup>より改変)

## はじめに

従来のがんに対する免疫療法といえば, 免疫賦活剤による非特異的免疫療法が中心であり, その効果はきわめて限定的であった. しかし 1991 年に細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes : CTL) の標的となる腫瘍抗原 MAGE-1 (melanoma antigen-1) 遺伝子が同定<sup>1)</sup>されて以来, 腫瘍免疫学は著しい進歩をたどり, 数多くの腫瘍抗原が同定され, 腫瘍免疫のシステムが解明されていった. それに伴いそれらを標的とした特異的免疫療法が開発され, 癌腫によっては臨床的有効性を示すものもみられるようになった. その結果, 2010 年には自己樹状細胞を用いた抗腫瘍ワクチン Provenge<sup>®</sup> が前立腺癌に対する治療ワクチンとして, 2011 年には抗 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) 抗体であるイピリムマブ (ipilimumab) がメラノーマの治療薬としてそれぞれ米国食品医薬品局 (FDA) に承認される (<http://www.fda.gov/default.htm>) など, 免疫療法

は本格的な臨床応用の時代を迎つつある. 肺癌についてもいくつかの薬剤・ワクチンで有望な効果が報告されており, 近年この分野の発展には目覚ましいものがある.

本稿では肺癌領域における免疫療法の現状について, なかでも特に開発の進んでいる免疫チェックポイント分子を標的とした抗体療法, 抗腫瘍ワクチン療法を中心に概説する.

## 免疫療法の評価

具体的な免疫療法の各論に入る前に, 免疫療法独特の治療効果判定や, 副作用について概説する.

### 1. 効果の評価

免疫応答を制御することにより抗腫瘍効果を得る免疫療法では, 臨床的な効果の発現までに時間を要することがあり, 治療開始直後には病勢の進行を認めながら, 後に腫瘍の縮小を認める症例が報告されている (図 1). そのため従来の RECIST 基準や WHO 基準の評価では

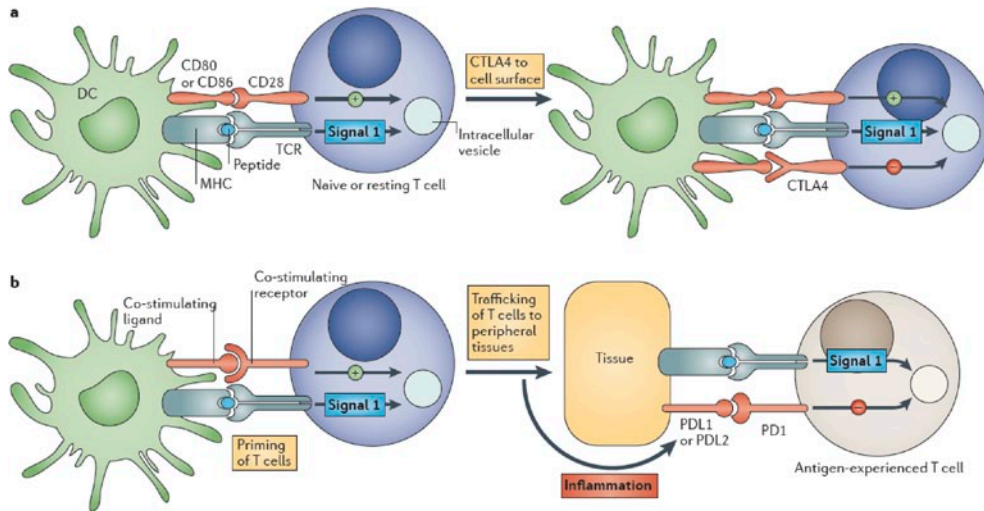


図2 免疫チェックポイント分子の働き。(a) 抗原認識段階でのT細胞の制御。シグナル1とCD28-CD80/86の結合による補助シグナルにより、T細胞が活性化すると、T細胞表面にCTLA-4が発現する。これがCD80/86と結合することによりT細胞が不活化される。(b) 末梢組織段階でのT細胞の制御。実際に末梢組織で免疫応答が起こり炎症が生じると、組織細胞の表面などにPD-1に対するリガンドが発現する(PD-L1/PD-L2など)。これらがPD-1と結合することでT細胞が不活化される。(Pardollら<sup>4)</sup>より改変)

その効果が過小評価される可能性があることが指摘されており、免疫療法の新たな効果評価基準として immune-related response criteria (irRC) が提唱されている<sup>2)</sup>。これはWHO基準をもとに、新病変の出現を認めてもそれだけでは progressive disease とせず、新病変の二方向積を既知の標的病変の二方向積の合計に加えたものを全体的な腫瘍量として、効果判定をするという点が増えられたものである。これはまだ確立したのではなく、評価基準についてはまだまだ検討が必要と思われるが、免疫療法の臨床試験では irRC に準じた効果判定基準が用いられることがある。

## 2. irAE (immune-related adverse event)

免疫療法では、従来の抗癌剤治療では比較的まれであった免疫に関連した有害事象 (irAE) が生じることが報告されている<sup>3)</sup>。これは治療薬以外の原因が否定された炎症性の有害事象を指す。腸炎、肝炎、皮膚炎、下垂体炎、強膜炎、膵炎、神経炎などの自己免疫疾患様の多彩な疾患・症状が報告されており、対症療法でコントロール困難な症例ではステロイドの全身投与が必要とな

ることもある。

## 免疫チェックポイント分子を標的とした抗体療法

リンパ球をはじめとする免疫担当細胞の細胞膜上には、外部からの刺激を受け免疫反応を調整する種々の分子が存在している。そのなかでも免疫抑制シグナルを伝達する分子を免疫チェックポイント分子と呼び、CTLA-4、PD-1 (programmed death 1) などが知られている。これらは自己寛容の維持や、感染時の過剰な免疫応答を抑制する働きをしていると考えられている<sup>4)5)</sup>。生体内で癌細胞が発生した場合、通常は免疫システムにより排除される。しかしそのなかで、免疫システムから逃避しえた癌細胞が増殖することにより、臨床的に癌が生じる。この免疫逃避の機序については複数のメカニズムが存在することが近年の研究で明らかにされつつあるが、その一つにこの免疫チェックポイント分子を介した免疫逃避経

路があり、それを標的とした抗体療法の有効性が近年報告されている。

### 1. 抗 CTLA-4 抗体

癌が発生すると、NK 細胞、マクロファージなどの自然免疫が反応し、一部の癌細胞を壊し、腫瘍抗原が放出される。それを樹状細胞などの抗原提示細胞 (antigen-presenting cell : APC) が捕捉し、その腫瘍抗原ペプチドを主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex : MHC) 上に提示する。T 細胞は T 細胞抗原受容体を介してその抗原を受容・認識する (シグナル 1)。ただしそれだけでは T 細胞は活性化せず、それに加え T 細胞表面の CD28 (補助受容体) が APC に発現している CD80/CD86 (B7 と呼ばれる補助刺激分子) と接着し、活性化型補助シグナルが伝達されることで T 細胞の活性化がもたらされる。その一方で、抑制性のシグナル受容体として活性化した T 細胞表面に誘導されるのが CTLA-4 である。CTLA-4 は CD28 と比して CD80/CD86 との親和性が高く、CD28 に代わり CD80/CD86 と結合することで抑制型補助シグナルが伝達され、T 細胞が不活化することで免疫応答が収束する (図 2a)<sup>4)5)</sup>。

この CTLA-4 の機能を阻害することで、T 細胞の活性化を維持し、腫瘍に対する免疫応答を高めることをねらって開発されたのが、抗 CTLA-4 抗体である。そのなかでも最も臨床開発が進んでいるのが、CTLA-4 に特異的な完全ヒト型免疫グロブリンである ipilimumab である<sup>4)~7)</sup>。同薬剤は進行メラノーマに対し有意な生存期間延長効果が示されており、治療薬としてすでに米国、欧州で承認を得ている。肺癌領域では 2 つの第 2 相試験の結果が報告されている。一つは 204 人の無治療進行非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) 患者に対し、カルボプラチン (carboplatin) + パクリタキセル (paclitaxel) 療法に ipilimumab を早期併用する群、晩期併用する群、化学療法単独群 (プラセボ群) の 3 群で比較する第 2 相試験である。この試験では irRC を用いて効果判定がなされており、主要評価項目である immune-related progression-free survival (irPFS) はプラセボ群の 4.6 ヶ月に対し、同時併用群では 5.5 ヶ月 [ハザード比 (HR) : 0.81, 95% 信頼区間 (95% CI) : 0.55~1.17,  $p=0.13$ ]、逐次併用群では 5.7 ヶ月 (HR : 0.72, 95% CI : 0.50~1.06,  $p=0.05$ ) と、逐次併用において ipilimumab の上乗せ効果が示唆される結果が示された。また逐次併用群のサブセット解析において、扁平上皮癌が非扁平上

皮癌に比して irPFS、WHO 基準の PFS いずれも良好である傾向が示されている<sup>6)</sup>。もう一つ同様のデザインの第 2 相試験が、進展型小細胞肺癌 (small cell lung cancer : SCLC) 患者 130 人を対象に行われており、irPFS はプラセボ群の 5.26 ヶ月に対し、同時併用群で 5.68 ヶ月 (HR : 0.75, 95% CI : 0.48~1.19,  $p=0.11$ )、逐次併用で 6.44 ヶ月 (HR : 0.64, 95% CI : 0.40~1.02,  $p=0.03$ ) と、SCLC においても同様に逐次併用での上乗せ効果が示された<sup>7)</sup>。これらの結果をふまえ、現在扁平上皮肺癌 (NCT01285609) および進展型 SCLC (NCT01450761) を対象とし、化学療法単独群に対する ipilimumab の逐次併用の上乗せ効果を検証する第 3 相試験がそれぞれ進行中である。

その一方で安全性については、カルボプラチン + パクリタキセルの毒性に加え、Grade 3 以上の irAE がプラセボ群の 5~6% に対し、ipilimumab 併用群では 15~21% と高頻度に発生することが報告されており<sup>6)7)</sup>、その管理が重要となる。

### 2. 抗 PD-1 抗体/抗 PD-L1 抗体

活性化・増殖した T 細胞は、末梢組織で腫瘍細胞を認識し攻撃する。ここでもさまざまな補助刺激によって免疫反応が調整されているが、そのなかで免疫抑制性シグナルを伝達する役割を果たしている分子の一つに、T 細胞などに発現している PD-1 がある。この PD-1 にリガンドである PD-L1 もしくは PD-L2 が結合することで、抑制型の補助シグナルが伝達され、T 細胞が不活化される (図 2b)<sup>4)5)</sup>。PD-L1 と PD-L2 の大きな違いはその発現パターンにある。PD-L1 はリンパ系細胞のほか、心臓、肺、肝臓などの末梢実質臓器にも発現が認められる一方で、PD-L2 はマクロファージ、肥満細胞などに限られる<sup>5)</sup>。

抗 PD-1 抗体はこの PD-1 を阻害し、リガンドとの結合を防ぐことで T 細胞の活性化を維持し、腫瘍免疫を惹起し抗腫瘍効果を発揮する。一方の抗 PD-L1 抗体は、リガンドである PD-L1 を阻害することによって同様の効果をもたらす<sup>4)5)</sup>。両剤とも肺癌領域においては、第 1 相試験の結果が報告されている。

抗 PD-1 抗体のなかでも、最も開発が進んでいるニボルマブ (nivolumab : BMS-936558) では、既治療進行固形癌患者 296 人を対象に単剤治療での第 1 相試験の結果が報告されている。うち 74 例の NSCLC 患者で効果が評価され、奏効割合は扁平上皮肺癌患者で 33% (6/18 人)、非扁平上皮 NSCLC 患者で 12% (7/56 人) と、標準治療終了後の症例に対し有望な効果が示された (図



1a)<sup>8)</sup>。さらに2013年のアメリカ臨床腫瘍学会 (ASCO) ではその後の生存解析についても報告され、median overall survivalは扁平上皮肺癌患者で9.2ヶ月、非扁平上皮 NSCLC 患者で9.6ヶ月と、こちらも有望な効果が示された<sup>9)</sup>。この結果をふまえ、二次治療として nivolumab とドセタキセル (docetaxel) の効果を直接比較する第3相試験が扁平上皮肺癌患者 (NCT01642004)、非扁平上皮 NSCLC 患者 (NCT01673867) を対象にそれぞれ進行中である。また化学療法との併用療法については、nivolumab とプラチナ併用化学療法の安全性を評価する第1相試験 (NCT01454102) が行われている。いずれの試験も今後の肺癌診療における免疫療法の立ち位置をはかるうえで意義深い試験と思われる。

一方の抗 PD-L1 抗体としては BMS-936559 と MPD-L3280A の開発が進んでいる。BMS-936559 でも nivolumab と同様に既治療進行固形癌患者 207 人を対象に単剤治療の第1相試験が行われ、扁平上皮肺癌患者 13 人中1人 (8%)、非扁平上皮 NSCLC 患者 36 人中4人 (11%) で奏効例が認められた (図 1b)<sup>10)</sup>。MPDL3280A においては NSCLC 患者 53 例を対象にした第1相試験の結果が ASCO2013 で報告され、奏効割合 24% とこちらも有望な結果が示されている<sup>11)</sup>。

抗 PD-1 抗体は前述のように受容体側を阻害するため、PD-L1、PD-L2 いずれのリガンドからのシグナルもブロックするのに対し、抗 PD-L1 抗体はリガンド側を阻害するため、PD-L2 からのシグナルはブロックしない。また両剤では PD-L1 と CD80 間のシグナル伝達への影響も異なる<sup>4)</sup>。これらの差が効果や副作用に影響をきたすことが予想されるが、現時点ではデータが少なく、両剤の臨床的効果の差は不明である。また腫瘍組織の PD-L1 発現の有無がこれらの薬剤の効果予測因子となりうる可能性が指摘されている<sup>8)11)</sup>が、これについても症例数が少なく、今後のデータの蓄積が待たれる。

抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体ともに副作用はいずれも軽微と報告されているが、抗 PD-1 抗体では間質性肺炎の発生も報告されており<sup>8)9)</sup>、今後蓄積されるであろうアジア人、特に日本人におけるデータにも注目したい。一方の抗 PD-L1 抗体においては、現時点では間質性肺炎の報告はきわめて少ない<sup>10)11)</sup>。症例数が少ないため確定的ではないが、前述のブロック部位の差が間質性肺炎の発症率に影響している可能性も指摘されている。

## 抗腫瘍ワクチン

抗腫瘍ワクチンは患者の免疫システムに腫瘍抗原を認識させ、T細胞の抗腫瘍作用を高めることを目的としている。現在主に開発が進んでいる抗腫瘍ワクチンとしては、腫瘍細胞ワクチンと、特異的腫瘍抗原ワクチンの2種類があげられる。腫瘍細胞ワクチンは患者自身もしくは他者の腫瘍細胞を用いて作られるワクチンで、腫瘍細胞に含まれる多彩な腫瘍抗原を免疫システムに提示できるメリットがある。しかし一方で、特に自身の腫瘍細胞を用いて製造するには多くの設備が必要で、一般化するうえでの障壁となる。特異的腫瘍抗原ワクチンは、腫瘍細胞に発現している特定の抗原をもとに作製されるワクチンである。そのため、その抗原を発現している腫瘍にしか効果は期待できず、適用される患者が限られる<sup>12)</sup>。なお、多くの抗腫瘍ワクチンで、APCの免疫反応を高めるため、アジュバントと呼ばれる免疫賦活剤が付加されている。肺癌領域に限らず数多くの抗腫瘍ワクチンが開発中であるが、なかでも比較的开发が進んでいるものを中心に概説する。

### 1. MAGE-A3 ワクチン

MAGE-A3は癌精巣抗原と呼ばれる分子で、さまざまな癌細胞での発現頻度が高いにもかかわらず、精巣以外の正常組織では発現を認めないため抗腫瘍ワクチンの標的として選択された。NSCLCにおいては30~35%に発現が認められると報告されている。MAGE-A3ワクチンはMAGE-A3の組換え蛋白にAS02Bアジュバントを添付した特異的腫瘍抗原ワクチンである。MAGE-A3ワクチンについてはMAGE-A3の発現が切除組織検体で確認されたIB期、II期のNSCLC術後患者182人を対象に、術後補助療法としてMAGE-A3ワクチン投与群とプラセボ群を比較した第2相試験の結果が報告された。手術より44ヶ月後の再発率は、プラセボ群の43%に対し、ワクチン投与群は35%と再発率が低く、また無再発生存期間も長い傾向にあったものの、有意差は認められなかった<sup>13)</sup>。しかしサンプルサイズが小さいこと、また副作用が非常に軽度であることより、より大規模な試験での評価が計画され、現在完全切除されたIB期、II期、IIIA期のNSCLCに対しMAGE-A3ワクチン投与群とプラセボ群での無再発生存期間を比較する第3相試験が進行中である (NCT00480025)。さらに術後化学療法とMAGE-A3ワクチンの併用、あるいは放射線化学療法後

のMAGE-A3ワクチンの投与などの、効果・安全性を検討する第1相試験も開始されている(NCT00455572)。

## 2. L-BLP25 ワクチン

MUC-1 (mucin-1) は粘液性の糖蛋白であり、肺癌を含む多くの悪性腫瘍で過剰発現が認められる。L-BLP25 はアジュバントであるモノホスホリルリピッド A を結合させたMUC-1 のペプチドをリボソームで包埋した特異的腫瘍抗原ワクチンである。2013年のASCOにおいて、根治的化学放射線療法後のIII期NSCLCを対象に、L-BLP25投与群とプラセボ群を比較した第3相試験(START試験)の結果が報告された。主要評価項目である全生存期間においては、L-BLP25投与群で中央値25.6ヶ月、プラセボ群で22.3ヶ月とL-BLP25投与群で長い傾向を認めたが、有意差は認めなかった<sup>14)</sup>。しかしサブセット解析において、化学放射線療法を同時併用で行った患者に絞ると有意にL-BLP25群で生存期間が長い結果が示されており、今後は同時併用患者を対象にさらなる開発がなされるものと予想される。そのほか、アジア人を対象とした同様のデザインの第3相試験(NCT00409188)、III期NSCLCの放射線化学療法後のL-BLP25とベバシズマブ (bevacizumab) の併用療法の効果をみた第2相試験(NCT00828009)などが進行中である。副作用は軽微であり、前述のSTART試験では51%にGrade 1の注射部の皮膚反応がみられているものの、明らかなirAEの発生はなかったと報告されている。

## 3. TG4010

TG4010はL-BLP25と同じくMUC-1を標的とし、ヒトMUC-1遺伝子とIL-2遺伝子を内在したウイルスベクターを用いて作製された、特異的腫瘍抗原ワクチンである。TG4010は化学療法との併用で開発が進められている。MUC-1陽性進行NSCLCを対象に、シスプラチン (cisplatin) + ゲムシタビン (gemcitabine) へのTG4010の上乗せ効果を比較検討した第2B相試験の結果が報告されており、主要評価項目の6ヶ月時点での無増悪生存割合はワクチン併用群で43.2%、化学療法単独群で35.1%と、ワクチン併用群で良好な傾向を認めたが有意差は認めなかった<sup>15)</sup>。現在MUC-1陽性IV期NSCLCを対象に化学療法へのTG4010の上乗せ効果を検証する第2B/3相試験(NCT01383148)が進行中である。

## 4. CIMAvax EGF

CIMAvax EGFはepidermal growth factor (EGF) を標的とし、組換えヒトEGFにアジュバントである担

体蛋白P64Kを加えた、特異的腫瘍抗原ワクチンである。CIMAvax EGFについては、初回プラチナ併用化学療法完遂後のNSCLC患者を対象に、CIMAvax EGFを投与する群とbest supportive care (BSC) 群で比較した第2相試験が行われている。主要評価項目の生存期間中央値は、CIMAvax EGF群で6.5ヶ月、BSC群で5.3ヶ月とCIMAvax EGF群で長い傾向を認めたものの、有意差は認めなかった。しかしサブセット解析の結果、60歳以下の若年者群ではCIMAvax EGF群で有意に生存期間の延長を認めた<sup>16)</sup>。現在ほぼ同様のデザインでの第3相試験(NCT01444118)が進行中である。

## 5. Belagenpumatucel-L

Belagenpumatucel-LはNSCLCの細胞株4種を用いて製造されたワクチンで、腫瘍細胞ワクチンである。NSCLC患者を対象に行われた第2相試験では、61人のIIIB期・IV期患者において、低用量投与群での1年生存率39%に対し、高用量投与群では68%と、有意に予後良好である結果が示された<sup>17)</sup>。現在初回放射線化学療法でstable disease以上の効果の得られた進行NSCLCを対象に、Belagenpumatucel-L群とプラセボ群を比較する第3相試験が進行中である(NCT00676507)。

## おわりに

免疫療法のなかでも、特に開発の進んでいる分野・薬剤につき概説した。上記以外にも数多くの治療の臨床試験が進行中であり、さらに新たな免疫チェックポイント、あるいは腫瘍抗原を標的とした治療が次々と開発されるものと思われる。ただし多くの有望な結果が報告されているものの、現時点ではまだほとんどの免疫療法でエビデンスが不十分であり、その有効性はconfirmされたものではない。まずは真の有効性を、引き続き臨床試験で確認していくことが必要である。また症例ごとに腫瘍免疫逃避経路や腫瘍抗原は当然異なっているものと予想され、各免疫療法のバイオマーカーの確立も重要である。

今後これらの免疫療法がさらに発展し、手術療法・放射線療法・化学療法に次ぐ第4の肺癌治療の柱となり、多くの患者に恩恵がもたらされることを期待したい。

## 引用文献

- 1) van der Bruggen P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a

- human melanoma. *Science* 1991; 254: 1643-7.
- 2) Wolchok JD, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-20.
  - 3) Weber JS, et al. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2691-7.
  - 4) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
  - 5) Ceeraz S, et al. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease. *Trends Immunol* 2013. doi: 10.1016/j.it.2013.07.003. [Epub ahead of print]
  - 6) Lynch TJ, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2046-54.
  - 7) Reck M, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 75-83.
  - 8) Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
  - 9) Brahmer JR, et al. Survival and long-term follow-up of the phase I trial of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 15) : abstract 8030.
  - 10) Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-65.
  - 11) Spigel DR, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 15) : abstract 8008.
  - 12) Brahmer JR. Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1021-8.
  - 13) Vansteenkiste J, et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2396-403.
  - 14) Butts CA, et al. START: A phase III study of L-BLP25 cancer immunotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 15) : abstract 7500.
  - 15) Quoix E, et al. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1125-33.
  - 16) Vinageras EN, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1452-8.
  - 17) Nemunaitis J, et al. Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta-2 anti-sense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4721-30.

## Abstract

### Novel development for immunotherapy in patients with lung cancer

Ryo Ko, Takehito Shukuya and Kazuhisa Takahashi

Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

The treatment of cancer by harnessing immune responses has long been pursued; however, the effect has met with limited success. But recently, increasing knowledge about how the immune system is activated has brought on new strategies of immunotherapy. The latest trials of therapeutic vaccines and immune checkpoint inhibitors have yielded promising results. In particular, the immune checkpoint inhibitors targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and the programmed death 1 (PD-1) pathway have shown meaningful clinical responses with manageable toxicities. In the near future, immunotherapies will be able to provide great benefits to many patients.