



# がん免疫療法ガイドライン 改訂版作成にあたって

## 1) がん免疫療法のガイドラインが求められた背景

がんに対する免疫を介在した治療方法は以前より大きな期待を持たれてきた。しかしながら、数年前までは、多くの領域で実際の患者に還元できるほどのエビデンスは得られておらず、実験的治療方法としての臨床試験等が継続されていた。

しかしながら、2011年3月に、FDA（米国食品医薬品局）が抗CTLA-4抗体を進行悪性黒色腫に対する治療薬として承認して以降、CTLA-4やPD-1/PD-L1といった免疫チェックポイントを標的とした複数の薬剤が、承認薬として日常臨床で使用されるようになった。その適応は、今や悪性黒色腫にとどまらず、非小細胞肺癌、膀胱癌、リンパ腫などに急速に拡大してきており、既に標準的治療方法として確立されているものも多い。

その一方、さまざまな問題点が浮き彫りにされつつある。有害事象に関しては、比較的頻度は少ないものの、これまでの抗がん剤とは異なる種類のものが出現し拡大していること、また同じ有害事象であったとしてもその対処方法が全く異なること等、腫瘍内科医のこれまでの経験では対応困難であることが明らかになっている。また、免疫療法はその治療体系が複雑であるにもかかわらず、医療現場では詳しく区別されることなくどの治療方法も一括して論じられることが多かったため、エビデンスを発信している免疫チェックポイント阻害剤とその他の治療方法の区別が曖昧になり、日常診療に混乱が生じている場合もあると聞いている。さらには、免疫チェックポイント阻害剤は、高額な薬剤費により日本の医療保険制度への影響も懸念されている。

がん免疫療法は未だ発展途上であり、2016年12月の初版発刊後も多くのエビデンスが報告されてきた。今回のガイドライン改訂版の発刊後も、新たな改訂を要する可能性が高い。ただ、まだ不完全であったとしても、今この時点で、上記のような問題が生じているがん免疫療法に関して学会として一定の指針を示すことは、大きな意義があると考えている。

## 2) ガイドラインの利用対象者

主にはがん免疫療法に携わる全ての医療関係者。専門的表現が多いため十分にご理解いただくことは難しいかもしれないが、がん免疫療法を受けることを考えている、もしくは実際受けているがん患者とその関係者にも参考にしていただければ幸いである。

## 3) 作成の手順

### (1) がん免疫療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループの設立

日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会の下部組織としてがん免疫療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループを設置し、その専門性、地域性を考慮し、20名の作成委員

および6名の評価委員を選出した。作成委員には、日本がん免疫学会、日本臨床免疫学会からご推薦いただいた2名が含まれている。さらに各委員の推薦により2名の協力委員を選出した。

全28名の作成委員・協力委員・評価委員は日本臨床腫瘍学会利益相反問題管理委員会での審査を受け、利益相反に問題がないことが確認された。

## (2) 作成形式および文献収集

本ガイドラインに含まれる内容が、がん免疫療法の定義、副作用対策、各種癌に対するエビデンス等、広範囲にわたるため Clinical Question 形式としなかった。

癌腫別エビデンスの項に関しては、以下の手順により文献を収集した。

- ①NPO 法人日本医学図書館協会に協力を依頼し、PubMed を使用
- ②本ガイドライン改訂版の第1章で規定した免疫療法のカテゴリーごとに、新たに [Clinical Trial] Phase II, Phase III, [Publication date] from 2016/01/01 to 2017/09/30, Humans で Filter をかけて1次スクリーニングを実施
- ③1次スクリーニングで収集された文献の内容を確認し、初版で掲載された文献を加え、本ガイドライン改訂版で取り上げる文献を確定
- ④さらにハンドサーチにて必要な文献を収集
- ⑤上記にあたっては、作成時に薬事承認されている薬剤のみを取り上げた。

## (3) エビデンス・推奨の強さの決定

推奨の強さの決定には GRADE システムの推奨の分類を参考にし、推奨の強さとエビデンスの強さを下記に示す表のように定義し、併記して記述した。

委員のなかの担当者が原案を作成し、委員全員一致を原則としてエビデンス・推奨の強さを決定した。

本ガイドラインでは推奨が付記されている全ての項目で委員全員の意見の一致が得られた。

推奨の強さ	
1	強く推奨する
2	弱く推奨する

エビデンスの強さ	
A	強い根拠に基づく
B	中程度の根拠に基づく
C	弱い根拠に基づく
D	とても弱い根拠に基づく

## 4) 評価

日本臨床腫瘍学会の評価委員会の評価を受けた。客観性を担保するため、その委員会には、日本臨床腫瘍学会の非会員を含めている。さらに、ガイドライン改訂版の暫定

完成版を日本臨床腫瘍学会のホームページ上に公開し、パブリックコメントを収集した。

## 5) 利益相反

本ガイドラインの作成にかかる費用は全て日本臨床腫瘍学会が拠出した。  
各委員の利益相反の詳細は巻頭の別表にて開示した。

## 6) 具体的な利用方法

本ガイドラインは臨床現場での意思決定を支援するものである。その記述内容については日本臨床腫瘍学会が責任を負うが、個々の治療結果に関しては日本臨床腫瘍学会および本ガイドライン改訂版作成ワーキンググループは責任を負わない。また、本ガイドラインの内容は、医療訴訟などの資料となるものではない。

## 7) 改訂と公開

本ガイドラインは、新たなエビデンスの出現、日常臨床の変化に応じて継続して改訂を行う。改訂内容については、随時日本臨床腫瘍学会ホームページ上で公開するとともに、適宜冊子化する予定である。

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会  
がん免疫療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ長  
馬場英司

1.

## がん免疫療法の分類と作用機序

# 1 免疫チェックポイント阻害剤

免疫システムには、免疫応答を活性化するアクセル（co-stimulatory molecule：共刺激分子）と、抑制するブレーキ（co-inhibitory molecule：共抑制分子）が存在する。後者は「免疫チェックポイント（immune checkpoint）」として機能し、自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制する。代表的な免疫チェックポイント分子として CTLA-4 や PD-1 などの抑制性受容体があり、T 細胞上に発現する。これらの抑制性受容体に生理的なりガンドが結合すると、T 細胞の増殖やエフェクター機能（サイトカイン産生や細胞傷害活性など）が抑制される。がんはこの抑制機構を利用して宿主の免疫監視から逃れている。

免疫チェックポイント阻害剤（表 1）は、免疫チェックポイント分子である抑制性受容体もしくはそのリガンドに結合して、抑制性シグナルを遮断することによって免疫系のブレーキを解除し、腫瘍に対する免疫応答を高める。

## 1) CTLA-4 阻害剤

CTLA-4 は T 細胞活性化初期（priming/activation phase）に働く免疫チェックポイント分子で、主にリンパ組織における抗原提示を制御する。CTLA-4 遺伝子は 1987 年に Golstein らによって単離された<sup>1)</sup>。Linsley らは 1991 年に CD28 のリガンドである CD80 (B7-1) および CD86 (B7-2) が CTLA-4 にも結合することを発見した<sup>2)</sup>。当初、CTLA-4 は活性化受容体と考えられたが、1994 年に Bluestone らのグループが、次いで 1995 年に Allison らのグループが、CD28 は T 細胞を活性化するのに対して CTLA-4 は抑制することを示した<sup>3,4)</sup>。CTLA-4 による強力な免疫抑制作用は、Mak らにより作成された CTLA-4 欠損マウスによって明らかとなった<sup>5)</sup>。CTLA-4 欠損マウスは T 細胞が全身の臓器に浸潤して、移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）様の症状を起こして若年齢で死亡する。また、1996 年に Allison らは動物モデルで CTLA-4 阻害による抗腫瘍効果を明らかにした<sup>6)</sup>。しかしながら、免疫原性の低い腫瘍モデルでは、抗 CTLA-4 抗体単剤では抗腫瘍効果がみられなかった<sup>7)</sup>。

開発された完全ヒト型抗 CTLA-4 抗体イピリムマブについて、gp100 ペプチドワクチンとの併用で悪性黒色腫を対象とした第 I 相臨床試験が開始された<sup>8)</sup>。第 III 相臨床試験で全生存期間の有意な改善が確認され<sup>9)</sup>、2011 年に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）により切除不能または転移性悪性黒色腫の治療薬として承認された。欧州では 2011 年、本邦では 2015 年に承認されている。

## 2) PD-1 阻害剤

PD-1 は T 細胞活性化後期（effector phase）に働く免疫チェックポイント分子で、主に炎症局所でキラー T 細胞が標的細胞を攻撃する場面で作用する。PD-1 遺伝子は 1992

表1 主な免疫チェックポイント阻害剤とその開発状況（抜粋）（2018年5月14日現在）

分類	治療薬	承認状況 (国内)	対象疾患	開発段階	
				国内	海外
CTLA-4 阻害剤	イピリムマブ	承認	悪性黒色腫	販売	販売
		未承認	腎細胞癌	申請	1st line ニボルマブ との併用承認 (FDA)
		未承認	非小細胞肺癌, 小細胞肺癌, 頭頸部癌, 胃癌, 悪性胸膜中皮腫, 食道癌, 尿路上皮癌 (ニボルマブとの併用)	第Ⅲ相	第Ⅲ相 NSCLC 申請 (EMA)
	tremelimumab (MEDI1123)	未承認	ウイルス陽性・陰性固形癌	第Ⅰ/Ⅱ相	第Ⅰ/Ⅱ相
PD-1 阻害剤	ニボルマブ	承認	悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞癌, ホジキンリンパ腫, 頭頸部癌	販売	販売
		承認	胃癌	販売	第Ⅲ相
		未承認	悪性胸膜中皮腫	申請	第Ⅲ相
		未承認	尿路上皮癌	第Ⅲ相	販売
		未承認	食道癌, 食道胃接合部癌, 小細胞肺癌, 肝細胞癌, 膠芽腫	第Ⅲ相	第Ⅲ相 SCLC 申請 (FDA)
		未承認	卵巣癌	第Ⅲ相	第Ⅰ/Ⅱ相
		未承認	多発性骨髄腫	第Ⅱ相	第Ⅲ相
		未承認	中枢神経系原発リンパ腫/精巣原発リンパ腫, 子宮頸癌・子宮体癌, 軟部肉腫, ウイルス陽性・陰性固形癌, 胆道癌	第Ⅰ/Ⅱ相	第Ⅰ/Ⅱ相
	ペムプロリズマブ	承認	悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, ホジキンリンパ腫, 尿路上皮癌	販売	販売
		未承認	頭頸部癌, 胃癌	第Ⅲ相	販売
		未承認	乳癌, 食道癌, 大腸癌, 肝細胞癌, 腎細胞癌, 小細胞肺癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
		未承認	高頻度マイクロサテライト不安定性固形癌	申請中	販売
		未承認	固形癌, 卵巣癌, 前立腺癌	第Ⅱ相	第Ⅱ相
		未承認	鼻咽頭癌	—	第Ⅲ相
MEDI0680	未承認	固形癌**	—	第Ⅱ相	
PD-L1 阻害剤	アテゾリズマブ	承認	非小細胞肺癌 [二次治療]	発売	発売
		未承認	尿路上皮癌	第Ⅲ相	発売
		未承認	非小細胞肺癌 [一次治療]	申請	申請
	デュルマルマブ	未承認	非小細胞肺癌 [Adjuvant], 小細胞肺癌, 筋層浸潤尿路上皮癌 [Adjuvant], 乳癌, 腎細胞癌, 卵巣癌, 前立腺癌, 肝細胞癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
		未承認	非小細胞肺癌*, 小細胞肺癌*, 頭頸部癌*, 尿路上皮癌*, 肝癌*	第Ⅲ相	第Ⅲ相
		未承認	胃癌*	第Ⅱ相	第Ⅱ相
		未承認	固形癌*	第Ⅰ相	第Ⅰ相
		未承認	胆管癌*, 食道癌*	—	第Ⅱ相
		未承認	非小細胞肺癌***	申請中	販売
		未承認	固形癌***	—	第Ⅱ相
アベルマブ	未承認	尿路上皮癌***	—	販売	
	未承認	MEDI0680 との併用で開発中	—	第Ⅱ相	
	承認	メルケル細胞癌	販売	販売	
	未承認	尿路上皮癌	第Ⅲ相	販売	
		未承認	非小細胞肺癌, 胃癌, 腎細胞癌, 卵巣癌, 頭頸部癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
		未承認	固形癌, 造血管腫瘍など	第Ⅰ/Ⅱ相	第Ⅰ/Ⅱ相

\*デュルマルマブ単剤およびデュルマルマブと tremelimumab の併用で開発中

\*\*デュルマルマブと MEDI0680 の併用で開発中

\*\*\*デュルマルマブの単剤で開発中

年に京都大学の本庶らによってクローニングされ<sup>10)</sup>、同グループによって機能が明らかにされた。特に、PD-1 欠損マウスを用いた研究は PD-1 による免疫抑制作用を特徴づけた<sup>11,12)</sup>。PD-1 欠損マウスは遺伝的背景により多彩な自己免疫疾患を発症するが、その自己免疫症状は CTLA-4 欠損マウスに比べて遅発性で比較的軽症である。マウスの表現型の違いは、CTLA-4 および PD-1 阻害剤の副作用の違いと相関がみられる<sup>9,13)</sup>。

2000 年および 2001 年に PD-L1 (B7-H1, CD274) および PD-L2 (B7-DC, CD273) が PD-1 のリガンドとして同定され<sup>14,15)</sup>、PD-1 による免疫抑制の分子メカニズムが明らかとなった。リガンドが結合すると PD-1 の細胞質領域に SHP2 が会合し、T 細胞受容体シグナルの下流分子である ZAP70 や共刺激シグナル伝達分子である CD28 を脱リン酸化することにより、PD-1 は T 細胞の増殖やサイトカイン産生、細胞傷害活性を抑制する<sup>16,17)</sup>。PD-L1 は炎症により免疫担当細胞だけでなく、末梢組織にも発現が誘導され、さまざまながん細胞やウイルス感染細胞にも発現する。2002 年および 2003 年に本庶らのグループは、PD-1 シグナル阻害により、がんの増殖阻害とウイルス感染防御が可能なことを動物モデルによって示した<sup>18,19)</sup>。

これらの基礎医学研究を背景として、完全ヒト型抗 PD-1 抗体ニボルマブが開発され、2006 年に進行性がん（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌など）に対する第 I 相臨床試験が開始された<sup>13)</sup>。2014 年にニボルマブは、世界に先駆けて本邦で悪性黒色腫の治療薬として承認され、2015 年には非小細胞肺癌が適応となり、米国、欧州でも承認された。その後、国際的には腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、尿路上皮癌、胃癌、MSI-H (microsatellite instability-high: 高頻度マイクロサテライト不安定性) の大腸癌、肝細胞癌にも承認されており、その他にも現在、世界中でさまざまながんに対する第 III 相臨床試験が進められている。抗ヒト PD-1 抗体としてはニボルマブの他にペムブロリズマブなどがあり、米国ではペムブロリズマブが悪性黒色腫、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、尿路上皮癌、MSI-H の固形癌、胃癌の治療薬として承認されており、本邦でも悪性黒色腫、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌に対して承認されている。また、抗 PD-1 抗体は多くの治療法との併用効果が検討されており、抗 CTLA-4 抗体やその他のがん免疫療法剤、細胞障害性抗がん剤、分子標的薬、血管新生阻害薬、放射線治療などとの組み合わせによる臨床試験が実施され、その一部はすでに承認されている。

### 3) PD-L1 阻害剤

PD-L1 は PD-1 受容体のリガンドのひとつで、PD-1 に結合して T 細胞の活性化を抑制する<sup>14)</sup>。生体内で PD-1 は活性化した T 細胞に限局的に発現している一方で、PD-L1 は末梢組織の実質細胞や血管内皮細胞、活性化した免疫担当細胞（抗原提示細胞や T 細胞および B 細胞を含む）に広く発現しており、IFN- $\gamma$  などの炎症性サイトカインにより発現が増強する。さらに PD-L1 はさまざまな種類のがん細胞で高発現していることが知られている。また、1999 年に Chen らによりホモロジー検索で同定された B7-H1 は、PD-L1 と同一分子であることが判明した<sup>20)</sup>。2002 年に本庶らのグループは PD-L1 阻害剤により PD-1 シグナルを遮断することで抗腫瘍効果が得られることを動物モデルで明らかにし

た<sup>18)</sup>。

抗ヒト PD-L1 抗体としてアテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブなどが開発されている。これまでに世界中で多くの癌腫に対する様々な臨床試験が実施され、アテゾリズマブは尿路上皮癌と非小細胞肺癌、アベルマブはメルケル細胞癌と尿路上皮癌、デュルバルマブは尿路上皮癌と非小細胞肺癌で承認されている。抗 PD-L1 抗体も抗 PD-1 抗体同様、他の癌治療剤との併用による多くの臨床試験が実施されている。

#### 4) その他の免疫チェックポイント阻害剤

LAG-3 は 1990 年に Triebel らによって活性化 T 細胞に発現する分子として同定され、MHC class II 分子と相互作用することにより T 細胞に対して抑制シグナルを伝達する<sup>21)</sup>。動物モデルでは、抗 LAG-3 抗体単剤では効果がみられないが、PD-1 阻害剤との併用により慢性感染の改善や抗腫瘍効果が示されている<sup>22)</sup>。現在、様々な癌種に対して抗 LAG-3 抗体単独および抗 PD-1 抗体との併用による臨床試験が進行中である。

TIM-3 は 2002 年に Kuchroo らによって Th1 型 CD4 T 細胞や CD8 T 細胞に発現する分子として同定された<sup>23)</sup>。TIM-3 シグナルは T 細胞の活性化を抑制する一方、ミエロイド系細胞にも発現がみられ、自然免疫応答も抑制する<sup>23,24)</sup>。TIM-3 のリガンドとしては Galectin-9 や HMGB1 など複数の分子が報告されている。さまざまなマウス腫瘍モデルで TIM-3 抗体は抗腫瘍効果を示し、PD-1 抗体との併用によりその効果が増強することが示されている<sup>25)</sup>。現在、進行がんを対象として TIM-3 抗体単独あるいは抗 PD-1/PD-L1 抗体との併用による臨床試験が進行中である。

TIGIT は 2009 年に Grogan らによって活性化 T 細胞に発現する抑制性シグナル分子として同定された<sup>26)</sup>。TIGIT は Poliovirus receptor (PVR, CD155), Nectin-2 (CD112) との結合により T 細胞の活性化を抑制すると同時に、樹状細胞からの IL-12 産生低下、IL-10 産生増強効果を介して免疫応答を阻害する<sup>26,27)</sup>。抗 TIGIT 抗体と抗 PD-L1/PD-1 抗体の併用により、マウスモデルでの腫瘍退縮効果と TIL (tumor-infiltrating lymphocytes: 腫瘍浸潤リンパ球) に対する活性化作用が報告されている<sup>28,29)</sup>。現在、進行がんに対して抗 TIGIT 抗体単独および抗 PD-L1/PD-1 抗体との併用による臨床試験が実施されている。

## 2 共刺激分子に対するアゴニスト抗体

Tリンパ球の活性化は、T細胞受容体（T cell receptor：TCR）が主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex：MHC）上に提示される抗原ペプチドを認識することにより伝達される第一シグナルと、共刺激分子と呼ばれる細胞膜表面分子により伝達される第二シグナル（co-stimulatory signal：共刺激シグナル）により誘導される<sup>30</sup>。数多くの分子が共刺激分子としての機能を有することが知られており、その多くは構造的に免疫グロブリンスーパーファミリーもしくはTNFR（tumor necrosis factor receptor）スーパーファミリーに属している<sup>30,31</sup>。がんに対する免疫応答の促進を目的として、共刺激分子に対するアゴニスト抗体（共刺激シグナルを惹起するタイプの抗体）の開発が動物モデルで進められ、単剤でのがん治療効果のみならず、がんワクチン療法や免疫チェックポイント阻害剤との併用による効果が報告されてきた<sup>32,33</sup>。現在、4-1BB、OX-40、GITR、CD27、CD40などの共刺激分子に対するアゴニスト抗体の臨床試験が進行している<sup>33,34</sup>。

## 3 がんワクチン療法

代表的ながんワクチン療法として、がんペプチドワクチン、腫瘍細胞ワクチン、樹状細胞ワクチンがあり、その他のがんワクチンとして、弱毒化リステリアワクチンやがんDNA/RNA ワクチンなどが挙げられる。

### 1) がんペプチドワクチン

がんペプチドワクチン療法とは、がんの特異的な抗原エピトープ由来のペプチドなどを体内に投与し、がんに対する免疫反応を誘導して抗腫瘍効果を発揮させる治療法である。1991年のBoonらによるメラノーマ抗原 MAGE の同定<sup>35)</sup>により、細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes : CTL) が、がん細胞表面の MHC (ヒトでは HLA) に提示されているペプチドを認識してがん細胞を殺傷できることが示唆された。それ以来、主ながん細胞に特異的に発現し、かつ発現頻度の高い gp100, WT1, NY-ESO-1 など多数のがん抗原 (tumor-associated antigens : TAA) が同定されてきた<sup>36,37)</sup>。

がんワクチンに用いられるのは、がん抗原に由来する 9~10 個のアミノ酸配列として MHC class I 分子に提示されるショートペプチドが多く、これらのがんペプチドワクチンによる臨床試験が多数実施されてきたが、がんワクチンを単体で投与した臨床試験において有意な臨床効果はほとんど認められなかった。2004年、Rosenberg らはがんワクチンによる腫瘍縮小効果を示す奏効率が 2.6%に過ぎないことを報告し<sup>38)</sup>、その理由としては、HLA Class I に提示されるショートペプチドではヘルパー T 細胞への抗原提示ができないこと、抗原提示時の共刺激シグナル発現が欠失していることなどが考えられた。その後、これらの課題を克服するような新しいがんペプチドワクチンのアプローチが検討されており、MHC Class II にも抗原提示されることでヘルパー T 細胞も活性化しうるロングペプチドの開発、免疫活性化作用を有するアジュバントの使用、免疫チェックポイント阻害剤との併用などが進められている。また、がん細胞における体細胞遺伝子変異により新たに発生する抗原エピトープである neoantigen を標的としたがんペプチドワクチン療法の研究や臨床試験も積極的に進められている<sup>39,40)</sup>。

### 2) 腫瘍細胞ワクチン

がんペプチドワクチンは、がん抗原由来のペプチドを投与するが、腫瘍細胞ワクチンは遺伝子改変を加えた腫瘍細胞そのものを投与する。Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) を遺伝子導入した腫瘍を用いたがんワクチン (GVAX) は、GM-CSF を産生することで樹状細胞をがんの周囲に誘導し、がん抗原特異的な CTL を活性化することを目的とした遺伝子免疫療法である<sup>41)</sup>。

### 3) 樹状細胞ワクチン

樹状細胞を体外で腫瘍抗原と共培養すると同時に成熟化させ、体内に戻す樹状細胞ワクチン療法は副作用が少なく、理論的整合性もあることから有効性も期待されてきた。Sipuleucel-T は、樹状細胞ワクチン療法の一つであり、がんワクチンとして初めて2010年にFDAから去勢抵抗性前立腺癌に対して承認された<sup>42)</sup>。この治療法は、体外で患者より採取した血液細胞（主に樹状細胞）を前立腺癌抗原である PAP と GM-CSF を融合させたタンパクと共培養したものを体内に戻すという方法である。前立腺癌においてプラセボと比較して生存期間を延長した<sup>43)</sup>。

### 4) その他のがんワクチン

#### (1) 細菌を用いたワクチン

1890年コーリー博士は、肉腫を有する患者が *Streptococcus (S.) pyogenes* に感染した後、高熱とともに肉腫が完全消失したことに注目し、*S. pyogenes* と *S. marcescens* の死菌からなるコーリーワクチンを開発したことが、がん免疫療法の始まりといわれている。細菌に対する免疫反応により、免疫系全体が賦活化され抗腫瘍免疫活性が誘導されることを期待した治療法である。この手法を応用したものとして、弱毒化したリステリア (*Listeria monocytogenes*) を用いたがんに対する免疫療法の開発が挙げられる。この治療法は現在米国を中心として、固形癌に対する臨床試験が進行中である。

#### (2) がん DNA/RNA ワクチン

がん DNA/RNA ワクチンは、抗原タンパクをコードする遺伝子である核酸を用いて抗原を生体に接種する免疫法である。DNA/RNA ワクチンは、プラスミド自体として、あるいはウイルスベクターなどに組み込んで生体内に送達することが可能である。例えば、プラスミド DNA の形で DNA ワクチンを皮下に投与すると、プラスミド DNA は細胞に取り込まれ、目的の抗原タンパクを産生する。産生されたタンパク質が抗原提示細胞に取り込まれると T 細胞に抗原提示され、免疫応答を活性化する。DNA/RNA ワクチンは製造が比較的容易でコストも低減できることに加え、さまざまな工夫を凝らして高性能化を図る余地が大きい点もその特長である。近年の免疫学の発展と遺伝子組み換え技術や化学合成などの技術革新により、さらに戦略的なワクチン設計が可能になっており、neoantigen をコードする RNA ワクチンの開発なども進展している<sup>40)</sup>。

## 4 エフェクター T 細胞療法

がん細胞を直接的に攻撃（破壊，増殖抑制）する作用を有する細胞（エフェクター細胞）として， $CD8^+$ T 細胞， $CD4^+$ T 細胞， $\gamma\delta$ T 細胞，NK 細胞，NKT 細胞などがあり，患者由来末梢血や腫瘍局所から採取したこれらの細胞を体外にて処理・増殖させてから患者に輸注する方法がエフェクター T 細胞療法である<sup>44</sup>）。体外での細胞調製においては，抗原非特異的な刺激もしくは抗原特異的な刺激（がん抗原タンパクや自己腫瘍細胞など）により活性化と増殖が誘導される。

近年，がん患者由来のリンパ球に特定の標的抗原に対する抗原受容体遺伝子をウイルスベクターなどで導入して発現させ，人工的ながん抗原特異的に改変した T 細胞を輸注する遺伝子改変細胞療法の開発が進んでいる。抗原受容体としては T 細胞受容体（T cell receptor：TCR）やキメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor：CAR）が多く利用されている。エフェクター T 細胞療法でみられる有害事象としては，正常細胞を攻撃することによる臓器障害（on-target off-tumor toxicity），輸注細胞の急速な活性化と増殖に伴って生じるサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome：CRS）などが存在する<sup>45</sup>）。

現時点では，エフェクター細胞療法の大部分において患者の自己リンパ球が用いられているが，一部では非自己のリンパ球に由来するエフェクター細胞療法の開発も試みられている。

### 1) 非特異的エフェクター細胞輸注療法

非特異的エフェクター細胞の輸注療法には，活性化リンパ球輸注療法<sup>46</sup>）， $\gamma\delta$ T 細胞輸注療法<sup>47</sup>），NK 細胞輸注療法<sup>48</sup>），NKT 細胞輸注療法<sup>49</sup>）などが含まれる。非特異的エフェクター細胞を用いる輸注療法では，重篤な有害事象の報告はほとんど認められない。これらの輸注療法における治療の有効性に関する報告はあるものの，治療の直接的な効果であるかどうかについては未確定であり今後の検討課題である。その一部ものは，保険適応外（自由）診療を中心とした形で行われ，実施例数はすでに多数にのぼると推測されるが，科学的なエビデンスを構築するためには，適切な対照群を設定し，無作為化や統計学的解析に十分考慮した臨床試験の実施が必要である。

### 2) 標的抗原特異的エフェクター T 細胞輸注療法

#### (1) 腫瘍浸潤 T リンパ球輸注療法

腫瘍組織から腫瘍浸潤リンパ球（tumor-infiltrating lymphocytes：TIL）を分離し，体外にて増殖させた polyclonal あるいは oligoclonal な腫瘍抗原特異的 T 細胞を輸注する方法である。

## (2) 腫瘍抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞輸注療法

患者末梢血由来の T 細胞にウイルスベクターなどを用いて腫瘍抗原特異的な TCR 遺伝子を体外にて導入し、増殖させてから輸注する方法である<sup>50)</sup>。

早期試験においては腫瘍縮小や腫瘍消失例があり、長期にわたる寛解例も報告されている。しかしながら、有害事象として CRS や腫瘍崩壊症候群が生じる可能性、標的抗原を微量に発現する正常組織や類似抗原を発現している正常細胞に対して過剰な免疫反応が生じる危険性などが存在する<sup>51,52)</sup>。

## (3) キメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子導入 T 細胞輸注療法

CAR とは、腫瘍抗原特異的なモノクローナル抗体の可変領域軽鎖 (VL) と重鎖 (VH) を直列に結合させた単鎖抗体 (scFv) を N 末端側に有し、それに続く膜貫通部分、CD28 や 4-1BB のような共刺激シグナル部分、CD3ζ 鎖シグナル部分を C 末端側に持つキメラ蛋白である。腫瘍細胞上の標的分子に対する CAR 遺伝子を患者末梢血由来の T 細胞にウイルスベクターなどを用いて体外にて導入し、増殖させた CAR-T 細胞を輸注する。

急性リンパ性白血病や非ホジキンリンパ腫を含む再発・難治性の B 細胞系造血器悪性腫瘍に対して CD19 認識 CAR-T 細胞は優れた治療効果を認め<sup>53-55)</sup>、2017 年に米国にて承認された。長期の寛解例も認められる一方で、CRS や神経毒性のような有害事象を伴う症例が少なからず存在し、寛解後の再発例も報告されている。

## 3) 非自己細胞を用いた細胞療法

歴史的に同種造血幹細胞移植療法やそれに伴うドナーリンパ球輸注療法は広く行われ、すでに実地臨床で用いられている細胞療法といえる。非自己のエフェクター T 細胞を用いる利点として、輸注細胞の均質性の確保、患者の状態による治療への影響の低減、輸注の随時性の確保などが認められる。一方、欠点として、実用化には輸注細胞の拒絶反応や GVHD を回避する必要があること、病原性のリスクなどがある。また、NK 細胞などの他のエフェクター細胞の輸注療法においても非自己の細胞を利用する検討がなされているが、その有効性については未確定である。

## 5 サイトカイン療法

サイトカイン療法は、精製された組み換えタンパク質であるサイトカインを投与する治療法であり、単剤もしくは他の免疫療法との併用で効果を発揮する。これまで多くのサイトカインががん治療薬として開発され、現在までに interleukin (IL)-2, interferon (IFN)- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$  が承認されている。IL-2 は活性化した T 細胞から産生され、T 細胞や NK 細胞の増殖、活性化を誘導する因子として 1976 年に発見された<sup>56)</sup>。その後、マウス腫瘍モデルを用いた検討にて IL-2 の投与が腫瘍反応性リンパ球の治療効果を増強することが報告され<sup>57,58)</sup>、多くの臨床研究によりがん治療効果が示された<sup>56,59,60)</sup>。現在、米国では転移性腎癌や悪性黒色腫に対する治療薬として、本邦では転移性腎癌の治療薬として承認されている。

IFN は 1957 年にウイルス増殖を抑制する因子として発見された物質で、T 細胞、B 細胞、マクロファージなどの免疫細胞のみならず、線維芽細胞、血管内皮細胞など、多くの細胞から産生される<sup>61)</sup>。IFN には type I, type II, type III のサブタイプが存在し、IFN- $\alpha$  と IFN- $\beta$  は type I, IFN- $\gamma$  は type II に属する。IFN は腫瘍に対する直接効果、もしくは T 細胞や NK 細胞などの抗腫瘍免疫応答の活性化を介してがん治療効果を誘導すると考えられ、これまでに多くの臨床的有効性が示されている<sup>62,63)</sup>。現在、IFN 関連製剤は腎癌、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、膠芽腫、髄芽腫などの治療薬として承認を受けている。

## 6

## 免疫チェックポイント阻害剤以外の免疫抑制阻害剤

腫瘍微小環境における免疫抑制には免疫チェックポイント機構以外のメカニズムも多く作用しており、それらを標的とした免疫抑制阻害剤の研究、開発が積極的に進められている。現在臨床試験が進行している薬剤として、IDO (Indoleamine 2,3-Dioxygenase) 阻害剤などが存在する<sup>64)</sup>。また、抗CCR4抗体はCCR4陽性のATL (成人T細胞白血病リンパ腫) やT細胞性リンパ腫の治療薬として承認されているが、制御性T細胞を除去することで免疫抑制を解除する薬剤として、固形癌での臨床試験が進められている<sup>65)</sup>。

## 7 その他の免疫療法

免疫系を非特異的に刺激する薬剤として、溶連菌の凍結乾燥粉末である OK-432 などが存在する。これらの薬剤の多くは臨床的エビデンスが弱く、免疫学的メカニズムも十分に解明されていないが、BCG については表在性膀胱癌や膀胱上皮内癌の治療剤としての有効性が確立しており、膀胱内注入による治療法が承認されている<sup>66)</sup>。また、自然免疫系を活性化する TLR (Toll-like receptor: トール様受容体) リガンドの遺伝子組み換え体や化合物はがんワクチン療法におけるアジュバントとしての有用性が期待されている。また、腫瘍細胞と T リンパ球の両方に結合する Bi-specific T cell Engager (BiTE) として、CD3 と CD19 に対する bispecific 抗体が難治性・再発性の急性リンパ性白血病に対して米国で承認されている<sup>67)</sup>。

その他、これまでに述べた如く分類されるがん免疫療法以外のアプローチとして、細胞障害性抗がん剤、チロシンキナーゼ阻害剤などの低分子医薬品、血管新生阻害剤、放射線治療の機序の一部として抗腫瘍免疫応答を促進する作用が報告されており、主に免疫チェックポイント阻害剤と併用して開発が進められている。

## ● 参考文献

- 1) Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily CTLA-4. *Nature*. 1987; 328(6127): 267-70.
- 2) Linsley PS, Brady W, Urnes M, et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med*. 1991; 174(3): 561-9.
- 3) Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994; 1(5): 405-13.
- 4) Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*. 1995; 182(2): 459-65.
- 5) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4. *Science*. 1995; 270(5238): 985-8.
- 6) Leach D, Krummel M, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996; 271(5256): 1734-6.
- 7) van Elsas A, Hurwitz AA, Allison JP. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4(CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J Exp Med*. 1999; 190(3): 355-66.
- 8) Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(14): 8372-7.
- 9) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8): 711-23.
- 10) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11(11): 3887-95.
- 11) Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999; 11(2): 141-51.
- 12) Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*. 2001; 291(5502): 319-22.
- 13) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26): 2443-54.
- 14) Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000; 192(7): 1027-34.
- 15) Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*. 2001; 2(3): 261-8.
- 16) Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, et al. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(24): 13866-71.
- 17) Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science*. 2017; 355(6332): 1428-33.
- 18) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(19): 12293-7.
- 19) Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, et al. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J Exp Med*. 2003; 198(1): 39-50.
- 20) Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999; 5(12): 1365-9.
- 21) Triebel F, Jitsukawa S, Baixeras E, et al. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4. *J Exp Med*. 1990; 171(5): 1393-405.
- 22) Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res*. 2012; 72(4): 917-27.

- 23) Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature*. 2002; 415(6871): 536-41.
- 24) Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol*. 2012; 13(9): 832-42.
- 25) Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, et al. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med*. 2010; 207(10): 2187-94.
- 26) Yu X, Harden K, Gonzalez LC, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol*. 2009; 10(1): 48-57.
- 27) Pauken KE, Wherry EJ. TIGIT and CD226: tipping the balance between costimulatory and coinhibitory molecules to augment the cancer immunotherapy toolkit. *Cancer Cell*. 2014; 26(6): 785-7.
- 28) Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. *Cancer Cell*. 2014; 26(6): 923-37.
- 29) Chauvin JM, Pagliano O, Fourcade J, et al. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells in melanoma patients. *J Clin Invest*. 2015; 125(5): 2046-58.
- 30) McAdam AJ, Schweitzer AN, Sharpe AH. The role of B7 co-stimulation in activation and differentiation of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. *Immunol Rev*. 1998; 165: 231-47.
- 31) Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(8): 609-20.
- 32) Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(2): 95-106.
- 33) Moran AE, Kovacovics-Bankowski M, Weinberg AD. The TNFRs OX40, 4-1BB, and CD40 as targets for cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2013; 25(2): 230-7.
- 34) Schaer DA, Hirschhorn-Cymerman D, Wolchok JD. Targeting tumor-necrosis factor receptor pathways for tumor immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2014; 2: 7.
- 35) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991; 254(5038): 1643-7.
- 36) Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(9): 509-24.
- 37) Melief CJ, van Hall T, Arens R, et al. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest*. 2015; 125(9): 3401-12.
- 38) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 2004; 10(9): 909-15.
- 39) Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 2017; 547(7662): 217-21.
- 40) Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017; 547(7662): 222-6.
- 41) Small EJ, Sacks N, Nemunaitis J, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting allogeneic cellular immunotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(13): 3883-91.
- 42) Longo DL. New therapies for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 479-81.
- 43) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411-22.
- 44) Maus MV, Fraietta JA, Levine BL, et al. Adoptive immunotherapy for cancer or viruses. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32: 189-225.
- 45) Maude SL, Barrett D, Teachey DT, et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J*. 2014; 20(2): 119-22.
- 46) Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85(8): 622-32.
- 47) Fisher JP, Heuveljans J, Yan M, et al. gamma delta T cells for cancer immunotherapy: A system-

- atic review of clinical trials. *Oncoimmunology*. 2014; 3(1): e27572.
- 48) Cheng M, Chen Y, Xiao W, et al. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol*. 2013; 10(3): 230-52.
  - 49) Fujii S, Shimizu K, Okamoto Y, et al. NKT cells as an ideal anti-tumor immunotherapeutic. *Front Immunol*. 2013; 4: 409.
  - 50) Kunert A, Straetemans T, Govers C, et al. TCR-Engineered T Cells Meet New Challenges to Treat Solid Tumors: Choice of Antigen, T Cell Fitness, and Sensitization of Tumor Milieu. *Front Immunol*. 2013; 4: 363.
  - 51) Morgan RA, Chinnasamy N, Abate-Daga D, et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother*. 2013; 36(2): 133-51.
  - 52) Cameron BJ, Gerry AB, Dukes J, et al. Identification of a Titin-derived HLA-A1-presented peptide as a cross-reactive target for engineered MAGE A3-directed T cells. *Sci Transl Med*. 2013; 5(197): 197ra103.
  - 53) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531-44.
  - 54) Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2545-54.
  - 55) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439-48.
  - 56) Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014; 192(12): 5451-8.
  - 57) Cheever MA, Greenberg PD, Fefer A, et al. Augmentation of the anti-tumor therapeutic efficacy of long-term cultured T lymphocytes by in vivo administration of purified interleukin 2. *J Exp Med*. 1982; 155(4): 968-80.
  - 58) Donohue JH, Rosenstein M, Chang AE, et al. The systemic administration of purified interleukin 2 enhances the ability of sensitized murine lymphocytes to cure a disseminated syngeneic lymphoma. *J Immunol*. 1984; 132(4): 2123-8.
  - 59) Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer*. 1997; 80(7): 1198-220.
  - 60) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol*. 2010; 57(2): 317-25.
  - 61) Billiau A. Interferon: the pathways of discovery I. Molecular and cellular aspects. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006; 17(5): 381-409.
  - 62) Goldstein D, Laszlo J. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *CA Cancer J Clin*. 1988; 38(5): 258-77.
  - 63) Wadler S, Schwartz EL. New Advances in Interferon Therapy of Cancer. *Oncologist*. 1997; 2(4): 254-67.
  - 64) Munn DH, Mellor AL. IDO in the Tumor Microenvironment: Inflammation, Counter-Regulation, and Tolerance. *Trends Immunol*. 2016; 37(3): 193-207.
  - 65) Kurose K, Ohue Y, Wada H, et al. Phase Ia Study of FoxP3+CD4 Treg Depletion by Infusion of a Humanized Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, in Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(19): 4327-36.
  - 66) Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002; 168(5): 1964-70.
  - 67) Topp MS, Gökbuğet N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 57-66.

2.

免疫チェックポイント  
阻害剤の副作用管理

# 1 総論

## 要約

免疫チェックポイント阻害剤は、さまざまな免疫細胞（主にエフェクター T 細胞）において免疫を抑制する方向に働く co-inhibitory molecules（免疫チェックポイント）をブロックすることで腫瘍免疫を活性化・持続させる薬剤であり、自己免疫疾患様の特有の免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）が出現することがあり注意が必要である。irAE に対する管理は、これまでのがん薬物療法の副作用とはまったく異なる管理が必要であること、また、多彩な形で出現し、その発現時期を予測することも難しく、ときに適切な対応や対処の遅れが致命的となることがある。本ガイドラインでは、これまでの irAE の報告を参考に、その管理に関して解説を行う。

## 解説

がん免疫の中心的役割を担う T 細胞において、その活性化を調節する機構が解明されてきた。T 細胞受容体（T cell receptor：TCR）が抗原と主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex：MHC）を認識して T 細胞は活性化されるが、その活性化には TCR のシグナルだけでは不十分であり、共刺激分子（co-stimulatory molecules）からのシグナルが必要である。一方、T 細胞の過剰な活性化および疲弊を予防する共抑制分子（co-inhibitory molecules）が存在し、これらの因子が免疫チェックポイントと呼ばれ、免疫を抑制していると考えられている<sup>1)</sup>。これらの免疫チェックポイントに作用し免疫抑制を解除する薬剤が免疫チェックポイント阻害剤と呼ばれ、さまざまな薬剤が臨床開発されている。

免疫チェックポイントは免疫反応の恒常性維持に関与しており、自己抗原に対する末梢性免疫寛容の成立とその破綻の結果生じる自己免疫疾患の発症に深く関わっている<sup>2)</sup>。そのため、CTLA-4 や PD-1 などの co-inhibitory molecules をブロックする抗体である免疫チェックポイント阻害剤では、免疫の調整が正常に機能せず、自己免疫疾患・炎症性疾患様の副作用が発現することがある。これらの免疫に関与した副作用は免疫関連有害事象（irAE）と呼ばれている<sup>3)</sup>。免疫チェックポイント分子は活性化した CD8 陽性 T 細胞（細胞傷害性 T 細胞）のみならず、CD4 陽性 T 細胞にも発現している。したがって、自己抗原に反応する T 細胞受容体を持つ CD8 陽性 T 細胞による有害事象が主な機序であると考えられているが、CD4 陽性 T 細胞から B 細胞および形質細胞を介した自己抗体産生を機序とする有害事象も存在すると想定される。また、炎症性サイトカイン（IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 など）による T 細胞の活性化や、CTLA-4 発現組織（下垂体前葉細胞）に対する抗 CTLA-4 抗体による直接の傷害（CDC, ADCC）

表 1 免疫関連有害事象のまとめ

分類	有害事象の種類
皮膚障害	皮疹、白斑、乾癬
肺障害	間質性肺障害
肝・胆・膵障害	肝障害、高アマラーゼ血症、高リパーゼ血症、自己免疫性肝炎
胃腸障害	下痢、腸炎、悪心、嘔吐、腸穿孔
心血管系障害	心筋炎、血管炎
腎障害	自己免疫性糸球体腎炎、間質性腎障害
神経・筋・関節障害	自己免疫性脳炎、無菌性髄膜炎、脊髄炎、脱髄性ニューロパチー（ギラン・バレー症候群・慢性炎症性脱髄性ニューロパチー）、重症筋無力症、筋炎、リウマチ性多発筋痛症、関節炎
内分泌障害	甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能障害、下垂体不全、1型糖尿病、低血圧症、脱水、低ナトリウム血症、高カリウム血症
眼障害	ぶどう膜炎、結膜炎、上強膜炎
その他	血小板減少、血友病 A、サイトカイン放出症候群（CRS）、infusion reaction

についても示唆されている<sup>4-8)</sup>。

irAE は、皮膚、消化管、肝臓、内分泌器に比較的多く生じることが知られているほか、腎臓や神経、筋、眼などにも生じることが報告されている。使用症例が増えるにつれてさまざまな irAE が報告されており、自己抗原に対して誤認識したリンパ球による自己組織や細胞の傷害が主体と考えられており、自己と非自己の識別に関わる主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex：MHC）のうち、特に Class I 抗原はほとんど全身の正常細胞に発現しているため、理論上は全身に生じうる（表 1）<sup>9)</sup>。各々の irAE の頻度については各論を参照されたい。

従来の殺細胞性の化学療法に対する対症療法とは異なり、irAE にはステロイドなどの免疫抑制剤で対処する（ただし、血糖上昇には留意する）。重症度に応じて速やかに、適切な治療を行うことで多くの irAE をコントロールすることが可能であるが、重症例や死亡例も報告されているため、注意深いモニタリングが必要である。

本ガイドラインでは、2018 年度に発行された ASCO の irAE のガイドライン<sup>10)</sup>、先行して開発されたイピリムマブ、ニボルマブのそれぞれの臨床試験で報告された irAE の頻度、重症度を中心にまとめた。国内での irAE の頻度、重症度については開発元から提供いただいた市販後臨床調査のデータを元に記載した。臨床試験に報告されていない希少な有害事象に関しては、症例報告も参考にした。その上で、既に臨床試験で用いられている有害事象の対処法を用いて、irAE の管理について解説を行う。

#### ● 参考文献

- 1) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012; 12(4): 252-64.
- 2) Haanen JB, Thienen H, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. Semin Oncol. 2015; 42(3): 423-8.
- 3) Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015: 76-83.
- 4) Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. J Clin Oncol. 2015; 33(18): 2092-9.

- 5) Good-Jacobson KL, Szumilas CG, Chen L, et al. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells. *Nat Immunol.* 2010; 11(6): 535-42.
- 6) Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014; 6(230): 230ra45.
- 7) Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2012; 1(8): 1223-5.
- 8) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 158-68.
- 9) Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site-When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med.* 2017; 377(15): 1409-12.
- 10) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714-68.

## 2 皮膚障害

### 要約

免疫チェックポイント阻害剤による皮膚障害は最も頻繁に、かつ早期に観察される副作用の一つである。

多くの症例で多彩な皮膚症状が観察されているが、ほとんどが軽症（Grade 1～2）<sup>1-5)</sup>であり、治療もほとんど必要がないか、ステロイド外用剤などで改善する場合が多い。つまり、皮膚障害は①頻度が高く、②発現が早く、③程度は軽いこと、が特徴である。

しかし、稀ながら Stevens-Johnson 症候群（Stevens-Johnson syndrome : SJS）や中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis : TEN）などの重症（Grade 3 以上）例も報告されている<sup>6,7)</sup>。さらに免疫チェックポイント阻害剤の単剤治療の場合だけでなく、他剤との併用療法や逐次治療において重篤な皮膚障害の報告があり<sup>8-10)</sup>、より嚴重で長期的な注意が必要である。また、悪性黒色腫では皮疹、特に白斑のある症例では明らかに予後が良好であるとする報告がある。

### 解説

過去に報告されている皮膚障害または皮膚毒性、皮膚反応に関する具体的な事象としては、皮疹、発疹、皮膚炎、痒痒症、紅斑、丘疹、白斑、脱毛症、乾燥肌、斑状丘疹状皮疹などがあるが、詳細な記載のないものも含まれている<sup>1-3)</sup>。

#### ●頻度

抗 PD-1 抗体のニボルマブ、ペムブロリズマブの臨床試験などにおける有害事象の報告によると、皮膚障害全体の頻度は海外では 17～35%、Grade 3 以上は 3% 以下と報告されている<sup>1-5)</sup>。本邦におけるニボルマブ市販後メラノーマ全例調査での皮膚障害の発現状況については、発現頻度は全 680 例中 80 例（11.76%）であり、Grade 1 : 53 例（7.79%）、Grade 2 : 18 例（2.65%）、Grade 3 : 4 例（0.59%）、Grade 4 以上 : 0 例、Grade 不明 : 8 例（1.18%）と報告されている<sup>11)</sup>。また、発現日は day 1～416（中央値 71.5）<sup>11)</sup>である。イピリムマブによる皮膚障害は海外では 37～70% で Grade 3 以上は 1～3%<sup>1-5)</sup>、本邦における皮膚および皮下組織障害の発症率は、第 II 相試験（20 例）は 45% で Grade 3 以上はなく<sup>12)</sup>、特定使用成績調査（全例調査）中間報告（190 例）では 23.16% で、重篤な副作用は 1.58%（痒痒症 1 例、SJS 2 例）と報告されている<sup>13)</sup>。

表 1 免疫関連皮膚障害の管理 (国内)

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●皮疹 (びらん・水疱以外の) が体表面積の 10%未満	●投与を継続する。	●経過観察：皮膚症状を頻回 (毎週など) モニタリングする。 ●投薬：なし、または顔面 (ミディアムクラスのステロイド外用剤)、顔面以外 (ストロングクラス以上のステロイド外用剤) の外用治療 ●症状が軽快せず、2 週間以上継続する場合は Grade 2 として取り扱う。
Grade 2 ●皮疹 (びらん・水疱以外の) が体表面積の 10%~30%未満	●投与を継続する。	●経過観察：皮膚症状を頻回 (毎週など) モニタリングする。 ●皮膚科専門医と協議する。 ●投薬：顔面 (ストロングクラスのステロイド外用剤)、顔面以外 (ベリーストロングクラス以上のステロイド外用剤) の外用治療 ●抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤内服 ●皮膚生検実施を検討する。 ●症状が軽快せず、2 週間以上継続する場合は Grade 3 として取り扱う。
Grade 3 ●皮疹 (びらん・水疱以外の) が体表面積の 30%以上	●投与を休止する。 ●ベースラインまたは Grade 1 以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●経過観察：皮膚症状を極めて頻回 (毎日など) モニタリングする。 ●皮膚科および眼科専門医と協議する。 ●投薬：顔面 (ストロングクラス以上のステロイド外用剤)、顔面以外 (ベリーストロングクラス以上のステロイド外用剤) の外用治療 ●抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤内服 ●プレドニゾン 0.5~1 mg/kg/日 ●皮膚生検を実施する。 ●症状が軽快せず、2 週間以上継続する場合は Grade 4 として取り扱う。
Grade 4 ●皮疹 (びらん・水疱以外の) が体表面積の 30%以上でびらん・水疱が 10%未満認められ、発熱と粘膜疹を伴う	●投与を休止し、入院の上、厳重管理と治療をする。 ●ベースラインまたは Grade 1 以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●経過観察：入院の上、皮膚症状を極めて頻回 (毎日 2~3 回など) モニタリングする。 ●皮膚科および眼科専門医と協議する。 ●投薬：顔面 (ストロングクラス以上のステロイド外用剤)、顔面以外 (ベリーストロングクラス以上のステロイド外用剤) の外用治療 ●抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤内服 ●プレドニゾン 0.5~1 mg/kg/日または 1~2 mg/kg/日 ●必要に応じてステロイドパルス療法やその他の治療法 [免疫グロブリン製剤の大量投与 (IVIG 療法)、血漿交換療法、抗菌薬、補液など] を検討する。 ●皮膚生検を実施する。

## ●臨床症状と診断

SJS や TEN などの重症例は少数ながら症例報告として報告されている<sup>4-8)</sup>。それらは免疫チェックポイント阻害剤の単剤治療の場合よりも他剤 (BRAF 阻害薬のみならず一般薬でも) との併用療法や逐次治療の場合において、より高頻度に出現する傾向があり、より嚴重かつ長期的な注意が必要である<sup>6-8)</sup>。特に多形滲出性紅斑 (erythema exsudativum multiforme : EEM) や全身の皮疹に発熱、粘膜症状 (眼、口腔、外陰部) を伴う場合は重症化することがある。皮膚科専門医と連携して早急な診断 (臨床診断および迅速皮膚病理診断など) と薬剤の中止の判断と治療を行う。SJS および TEN への対応は、「重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン」<sup>14)</sup>が参考になる。

## ●治療方針

表 1 に皮膚障害の Grade に準じた対処法を示す。なお、SJS や TEN は皮疹の面積に関わらず Grade 3 以上となることに注意する。また、重篤化する可能性のある発疹型は

出血，水疱，膿疱，潰瘍であり，これらは皮疹の面積に関係なく皮膚科専門医と協議することが望ましい。また，皮疹に発熱，咽頭痛，口唇の腫脹やびらん，結膜症状を伴う場合はSJSを疑って，皮膚科専門医と協議する。

なお，悪性黒色腫では皮疹，特に白斑の出現した症例では明らかに予後が良好であるとする報告がある<sup>15)</sup>。

#### ● 参考文献

- 1) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320-30.
- 2) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(8): 908-18.
- 3) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (Check Mate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(4): 375-84.
- 4) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*: JCO201776385, 2018.
- 5) Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28: iv119-iv142, 2017.
- 6) Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012; 30(21): 2691-7.
- 7) Martin L. [What's new in dermatological treatments?]. *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137 Suppl 4: S165-76.
- 8) Tsuboi S, Yoshino K, Yamaguchi K, et al. Two cases of successful treatment for severe skin rash induced by vemurafenib following nivolumab therapy without cessation of vemurafenib. *J Dermatol*. 2017; 44(5): 607-8.
- 9) Johnson DB, Wallender EK, Cohen DN, et al. Severe cutaneous and neurologic toxicity in melanoma patients during vemurafenib administration following anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunol Res*. 2013; 1(6): 373-7.
- 10) Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB. Vemurafenib sensitivity skin reaction after ipilimumab. *N Engl J Med*. 2012; 366(9): 866-8.
- 11) オブジーボ使用成績調査(メラノーマ)(第4回安全性定期報告書[2016年7月3日時点])
- 12) Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015; 76(5): 997-1004.
- 13) ヤーボイ特定使用成績調査(全例調査)中間報告[2017年8月]
- 14) 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 他: 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会. 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日皮会誌, 2016; 126(9): 1637-85.
- 15) Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(4): 886-94.

## 3 肺障害

### 要約

肺障害はこれまでの報告からその発症頻度は低いが、重篤な毒性となりうるため、肺障害の発現が疑われる場合には呼吸器専門医との連携を図り、慎重な対応をとることが重要である。

### 解説

#### ●頻度

免疫チェックポイント阻害剤に関連した肺障害の頻度は報告によりさまざまで（0～10%）<sup>1-3)</sup>、メタ解析の結果では約3%と報告されている<sup>4,5)</sup>。PD-1阻害剤であるニボルマブによる肺障害の日本人における発現頻度は、国内で実施された悪性黒色腫を対象とした第Ⅱ相試験（ONO-4538-02・08試験）では、1.7%（59例中1例）、非小細胞肺癌を対象としたONO-4538-05・06試験では7.2%（111例中8例）と報告されている<sup>6)</sup>。

CTLA-4阻害剤単剤とPD-1阻害剤単剤の臨床試験における肺障害の発生頻度は、PD-1阻害剤のほうが高いとする報告があるが<sup>7)</sup>、がん種により発生頻度が異なることも指摘されている。また、イピリムマブとニボルマブの併用時には肺障害の発現が増加することが示されている<sup>8-10)</sup>。間質性肺炎の合併・既往がある症例における免疫チェックポイント阻害剤の安全性については十分な情報はないが、一般的に間質性肺疾患の合併・既往は薬剤性肺障害の危険因子であるため、十分に注意して適応を判断する必要がある。

#### ●臨床症状と診断

肺障害の臨床症状は、その障害範囲と炎症の強度によるため、早期では無症候性のこともある（Grade 1）。呼吸困難や咳嗽などの呼吸器症状の経過は肺障害の重症度を判断する上で重要であり、急激な経過で呼吸不全に至る場合、鑑別診断とともに迅速な対応が必要である。

一般に肺障害の存在診断には、胸部単純X線写真、胸部CTが重要となるが、胸部単純X線写真では初期変化の発見が困難である。胸部CTは炎症範囲の同定だけでなく、その画像所見から病型分類や鑑別診断にも有用であり<sup>11)</sup>、重要な検査である。免疫チェックポイント阻害剤による治療導入前に胸部単純X線写真および胸部CT検査を行い、既存の肺野陰影があるかを評価しておくことが望まれる。また、肺障害の診断には、

表 1 免疫関連肺障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●肺臓炎：症状がない； 臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	●投与を休止する。	●1週ごとに症状のモニタリングを行う。 ●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●少なくとも3週間ごとに画像診断を行う。  回復した場合 ●投与再開を検討する。  悪化した場合 ●Grade 2 または 3~4 の対処法で治療する。
Grade 2 ●肺臓炎：症状がある； 内科的治療を要する； 身の回り以外の日常生活動作の制限がある	●投与を休止する。	●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●3~4日毎に症状のモニタリングを行う。 ●1~2 mg/kg/日のプレドニゾンまたはその等価量の経口剤を投与する。 ●気管支鏡検査および肺生検を検討する。 ●抗生剤の予防投与を検討する。 ●1~3日ごとに画像診断を行う。  症状が改善した場合 ●症状がベースラインの状態近くまで改善した場合、少なくとも4~6週間以上かけてステロイドを漸減する（5~10 mg/週）。  症状が48~72時間を超えて改善しない場合または悪化した場合 ●Grade 3~4 の対処法で治療する。
Grade 3 ●肺臓炎：高度の症状があり入院を要する；身の回りの日常生活動作の制限がある；酸素を要する	●投与を中止する。	●入院 ●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●1~2 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。 ●日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を追加する。 ●気管支鏡検査および肺生検を検討する。  症状がベースラインの状態に改善した場合 ●少なくとも4~6週間以上かけてステロイドを漸減する。  症状が48時間を超えて改善しない場合または悪化した場合 ●免疫抑制剤*（インフリキシマブ、シクロホスファミド、静注免疫グロブリン（IVIG）、ミコフェノール酸モフェチルなど）の併用を検討する。
Grade 4 ●肺臓炎：生命を脅かす呼吸不全；緊急処置を要する		

\*いずれも有効性は確立されておらず、保険適応外である。

感染症の存在を否定することが重要である。肺生検や気管支肺胞洗浄はその診断的感度と侵襲性から必須ではないが、病勢進行によるリンパ管症や間質性陰影を呈しうる気道感染などの鑑別を要する際には、呼吸器専門医と協議の上、検討すべきである。

発現時期については、非小細胞肺癌を対象とした市販後調査の情報から、投与早期に多く発現する傾向が認められ、死亡に至る症例も同様の傾向がみられるが<sup>12,13)</sup>、投与早期に限らず認めており、投与中および投与終了後にも注意が必要である。

## ●治療方針

肺障害に対する治療は、全身性副腎皮質ステロイドの投与が中心となり、Gradeに準じた対応を表1に示す。重篤例に対してはインフリキシマブや大量免疫グロブリン療法、シクロホスファミドなどの免疫抑制剤の追加投与を検討するが、十分なエビデンス

スはなく、現時点で臨床的意義は未確立であるため、呼吸器専門医と協議の上、判断することが望ましい。

臨床的改善が得られた場合、副腎皮質ステロイドの漸減を行うが、4～6週以上かけて漸減する。持続的なステロイド投与に際しては、胃粘膜障害や日和見感染症の予防的治療を考慮する。

肺障害の悪化は短時間に進むこともあり、肺障害の発現を疑った場合あるいはステロイド治療を開始した後も短期的に注意深く観察し、改善が得られなければ、他の感染性肺疾患との鑑別を含め呼吸器専門医や感染症専門医と連携の上、追加検査や治療強化を検討するなど、迅速に対応することが求められる。

#### ● 参考文献

- 1) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-39.
- 2) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.
- 3) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26): 2443-54.
- 4) Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest.* 2017; 152(2): 271-81.
- 5) Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(12): 1607-16.
- 6) Kato T, Masuda N, Nakanishi Y, et al. Nivolumab-induced interstitial lung disease analysis of two phase II studies patients with recurrent or advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017; 104: 111-18.
- 7) Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2377-85.
- 8) Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2006-17.
- 9) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23-34.
- 10) Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(7): 709-17.
- 11) Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(24): 6051-60.
- 12) Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 288-90.
- 13) 小野薬品工業株式会社・プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社. オプジーボ適正使用ガイド [2017年11月1日]

## 4 肝・胆・膵障害

### 要約

免疫チェックポイント阻害剤による肝障害は、5%未満で認められ、Grade 3以上の重篤なものは約1%で認められる。

肝障害が生じた場合、各検査を行った上で感染症、薬剤性、原疾患の悪化、アルコールによるものなどの除外を行う必要がある。

頻度は高くないが、無症候性のアミラーゼ、リパーゼ上昇を認めることがある。膵炎の臨床像を呈さない場合はGrade 3までであれば投与を継続しても良いと考えられる。

稀であるが、免疫チェックポイント阻害剤による胆管炎の報告もあり、胆道系酵素有意の肝障害の場合には、免疫チェックポイント阻害剤の有害事象としての胆管炎も考慮する必要がある。

### 解説—肝障害

#### ●頻度

免疫チェックポイント阻害剤で生じる肝・胆・膵障害として最も多いものは、自己免疫性の肝障害である。

抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体ともに自己免疫性の肝障害が生じると報告されている。イピリムマブに関しては、悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験において全Gradeの肝障害が2.1～3.8%、Grade 3以上は0～1.1%で生じると報告された<sup>1)</sup>。また、イピリムマブとダカルバジンが併用された場合には、全Gradeの肝障害が26.7～29.1%、Grade 3以上が17.4～20.7%だった<sup>2)</sup>。ニボルマブに関しては、悪性黒色腫および非小細胞肺癌を対象とした第Ⅲ相試験において全Gradeの肝障害が3.4～4.5%、Grade 3以上が0.7%～1.5%であったと報告されている<sup>3-5)</sup>。

#### ●臨床症状と診断

抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体を投与する際には、肝機能（AST、ALT、T-Bil、 $\gamma$ -GTP、ALPなど）を定期的にモニタリングする必要がある。もし、これらに異常値が認められた場合、HBV、HCV関連の検査、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、腹部CT、腹部超音波検査などを行い、感染症、薬剤性、原疾患の悪化、アルコールなどによるものを除外する必要がある。肝・胆・膵障害の急激な悪化や、重篤な場合は肝生検も考慮する。

表 1 免疫関連肝障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●ASTまたはALT正常上限～3.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限～1.5倍以下	●投与を継続する。	●肝機能のモニタリングを継続する。 ●肝機能が悪化した場合は、Grade 2～4の対処法で治療する。
Grade 2 ●ASTまたはALT正常上限 3.0倍～5.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限 1.5倍～3.0倍以下	●投与を休止する。	●肝機能のモニタリングを行う。  ベースラインの数値に改善した場合 ●肝機能のモニタリングを慎重に行いながら投与を再開する。  症状が5～7日を超えて持続した場合、または悪化した場合 ●0.5～1.0 mg/kg/日の経口メチルプレドニゾンまたはその等価量のステロイド剤を投与。肝機能がGrade 1またはベースラインの状態に改善した場合は、少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減する。  ●日和見感染症に対しての抗生剤の予防投与を考慮 ●メチルプレドニゾン 10 mg/日以下まで減量できれば、投与再開を検討する。
Grade 3 <sup>*1</sup> ●ASTまたはALT正常上限 5.0倍～20.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限 3.0倍～10.0倍以下 Grade 4 ●ASTまたはALT正常上限 20.0倍以上 ●総ビリルビンが正常上限 10倍以上	●投与を中止する。 ●投与再開しない。	●1.0～2.0 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたはその等価量のステロイド剤を投与する。  症状がGrade 2に改善した場合 ●少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減する。  症状が3～5日を超えて改善しない、または再度悪化した場合 ●ミコフェノール酸モフェチル 1gの1日2回投与を行う <sup>*2</sup> 。 ●3～5日以内に反応が認められない場合は他の免疫抑制剤の使用を考慮する。  ●日和見感染症に対して抗生剤の予防投与を行う。 ●消化器内科専門医と協議する。

<sup>\*1</sup> ASTまたはALTが正常上限の8倍以下、かつ総ビリルビンが正常上限の5倍以下である場合は、免疫療法を休止後、肝機能がベースラインの状態に改善した場合に投与再開を検討してもよい。

<sup>\*2</sup> 保険適応外

## ●治療方針

表 1 に肝障害の Grade に準じた対処法を示す。

Grade 1 の肝障害の場合は、肝機能を慎重にモニタリングした上で、免疫チェックポイント阻害剤を継続することが可能と考えられる。

肝障害が Grade 2 に悪化した場合は、免疫チェックポイント阻害剤の投与を休止し、肝機能のモニタリングを行う。ベースラインの数値または Grade 1 まで改善した場合は、肝機能を慎重にモニタリングしながら、免疫チェックポイント阻害剤の再開を検討する。Grade 2 の肝機能値が 5～7 日を超えても改善しない場合、もしくは増悪した場合は、副腎皮質ステロイドの投与を行う。肝機能が Grade 1 もしくは開始前の状態に改善した場合は、少なくとも 4 週間以上かけてステロイドを漸減する。ステロイドによる加療を行っている間は、日和見感染症に対しての抗生剤の予防投与を考慮すべきである。

肝障害が Grade 3 以上に悪化し、①AST または ALT が正常上限の 8 倍以上、②総ビ

表 2 免疫関連膵障害（アミラーゼ、リパーゼ上昇）の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●アミラーゼまたはリパーゼ正常上限～1.5 倍以下	●投与を継続する。	●膵機能のモニタリングを継続する。 ●膵機能が悪化した場合は、Grade 3～4 の対処法で治療する。
Grade 2 ●アミラーゼまたはリパーゼ正常上限 1.5 倍～2.0 倍以下		
Grade 3（無症候性） ●アミラーゼまたはリパーゼ正常上限 2.0 倍～5.0 倍以下	●投与を継続する。	●膵機能のモニタリングを継続する。 ●腹部 CT、腹部超音波検査などを行い、膵炎の所見の有無を確認する。
Grade 4（無症候性） ●アミラーゼまたはリパーゼ正常上限 5.0 倍以上	●投与を休止する。	●膵機能のモニタリングを継続する。 ●腹部 CT、腹部超音波検査などを行い、膵炎の所見の有無を確認する。 ●消化器内科専門医と協議する。
Grade 3 以上（症候性）	●投与を中止する。	●腹部 CT、腹部超音波検査などを行い、膵炎の所見の有無を確認する。 ●消化器内科専門医と協議した上で膵炎に対する治療を開始する。

リルピンが正常上限の 5 倍以上のいずれかの基準を満たした場合は、免疫チェックポイント阻害剤の投与を中止すべきである。症状が 3～5 日を超えて改善しない、または再度悪化した場合は、消化器内科専門医と協議した上で、ミコフェノール酸モフェチルの投与など、他の免疫抑制剤の投与を検討する。インフリキシマブは肝毒性があるため、免疫チェックポイント阻害剤による肝障害に対しては用いない。

## 解説—膵障害

頻度は高くないが、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体いずれにおいてもアミラーゼおよびリパーゼの上昇が認められることがある<sup>6,7)</sup>。明らかな膵炎の所見が認められない無症候性の場合、投与を継続することができる<sup>8)</sup>。表 2 に膵障害の Grade に準じた対処法を示す。Grade 3 のアミラーゼ、またはリパーゼの上昇を認めた場合でも、無症候性であれば、投与を中止する必要はない。Grade 4 のアミラーゼまたはリパーゼ上昇を認めた場合においては、無症候性であれば投与を一時休止し、消化器内科専門医と協議した上で、再開することができる。症候性で Grade 3 以上のアミラーゼ、リパーゼの上昇が認められた場合には、投与を中止し、消化器内科専門医と協議した上で膵炎に対する治療が必要と考えられる。

膵臓に対する免疫関連有害事象として、糖尿病性ケトアシドーシスを伴う 1 型糖尿病の発症も報告されているが、こちらは、「8. 1 型糖尿病」(p. 42) の項を参照していただきたい。

## 解説—胆道障害

最近、免疫チェックポイント阻害剤による有害事象として、硬化性胆管炎の報告が散見されている<sup>9-11)</sup>。本邦でのニボルマブでの報告では、18,562 例中 10 例 (0.05%)<sup>9)</sup> と極めて稀である。γ グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) やアルカリフォスファターゼ (ALP) などの胆道系酵素優位の肝障害を呈し、胆管壁の肥厚を認める場合には、免

疫チェックポイント阻害剤による硬化性胆管炎の有害事象も考慮する必要がある<sup>10,11)</sup>。診断には、総胆管結石や癌の転移や合併を除外するとともに、IgG4 関連胆管炎や原発性胆汁性肝硬変などの鑑別が必要であり、IgG4 や抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体の測定が有用である。明らかな閉塞のない胆管拡張があり、生検にて胆管周囲の CD8 陽性 T 細胞浸潤が特徴であり、ステロイドへの反応はあまり良好ではないといわれている<sup>10,11)</sup>。

#### ● 参考文献

- 1) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711-23.
- 2) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2517-26.
- 3) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF-mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320-30.
- 4) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.
- 5) Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2015; 33(18 Suppl): LBA109.
- 6) Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-deathreceptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase I trial. *Lancet.* 2014; 384(9948): 1109-17.
- 7) DiGiacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(8): 1297-306.
- 8) Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016; 60: 190-209.
- 9) Kashima J, Okuma Y, Shimizuguchi R, et al. Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a case report. *Cancer Immunol Immunother.* 2018; 67(1): 61-5.
- 10) Gelsomino F, Vitale G, D'Errico A, et al. Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury. *Ann Oncol.* 2017; 28(3): 671-2.
- 11) Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2017; 35(4): 529-36.

## 5

## 胃腸障害（下痢・大腸炎）

## 要約

免疫チェックポイント阻害剤による下痢，大腸炎などの胃腸障害は 30～40%にみられ，頻度は比較的高い。また，腸穿孔による死亡例も報告されており，適切な診断・治療が必要である。従来の抗がん剤でみられる下痢とは対処法が異なるため注意を要する。

## 解説

## ●頻度

下痢，大腸炎などの胃腸障害は，すべての重症度を含めると 30～40%にみられ，Grade 3 以上のものは，10%前後と報告されている。下痢は，抗 CTLA-4 抗体により全 Grade で 23～33%（Grade 3 以上で 3～6%），抗 PD-1 抗体により全 Grade で 11～19%（Grade 3 以上で 1～4%），大腸炎は，抗 CTLA-4 抗体により全 Grade で 8～12%（Grade 3 以上で 7～9%），抗 PD-1 抗体により 1～4%（Grade 3 以上で 1～3%）に認められ，免疫チェックポイント阻害剤による副作用としては比較的頻度が高い<sup>1-3)</sup>。ニボルマブの市販後調査では，大腸炎および下痢は 5.34%（176/3,297 例）と報告されている。下痢・大腸炎以外の胃腸障害として，悪心，腹痛，便秘，胃食道逆流性疾患，出血性腸炎，腸閉塞，壊死性大腸炎，消化管穿孔などが挙げられる。また，免疫チェックポイント阻害剤の種類および投与量によっても発現の程度，頻度に差があり，例えば，本邦の承認用量よりも高用量のイピリムマブ（10 mg/kg）を用いた場合には，全 Grade の下痢を 44%に認め<sup>4)</sup>，約 1%で腸穿孔による死亡例が報告されている。さらに，抗 CTLA-4 抗体＋抗 PD-1 抗体の併用療法では，Grade 3，4 の下痢が 9%に発現したと報告されている<sup>5)</sup>。Grade 3 以上の腸炎の好発時期は，イピリムマブ・ニボルマブでは約 7～8 週，ペムプロリズマブで約 6 カ月と報告されている<sup>3,6-13)</sup>。ただし，初回治療開始から数日で発現する症例，治療終了から数カ月経過した後に腸炎を発現する症例もあり，どの時期でも起こりうる。このように，治療開始初期から中等度から重度の下痢に対する適切な評価，治療が不可欠である<sup>14)</sup>。

## ●臨床症状と診断

中等度の下痢を認めた場合，便中白血球検査，便培養検査を実施し，クロストリジウム・ディフィシル腸炎やその他の細菌性・ウイルス性腸炎，他の炎症性腸疾患など，他の原因を除外する必要がある<sup>15)</sup>。排便回数の増加や腹痛，粘液便または血便といった症

状を認めた場合、Grade 2 以上の下痢、大腸炎として扱う。腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純 X 線または腹部 CT 検査を行う。特に CT では、腸間膜の浮腫や腸粘膜の菲薄化を認めることがあり、診断に有用であるため、優先して行う<sup>16)</sup>。また、腸粘膜の生検組織診断が他の炎症性腸疾患との鑑別に有用な場合がある。免疫チェックポイント阻害剤による腸炎は下行結腸にみられることが多く、病理組織像は陰窩炎を伴う炎症細胞浸潤を認め、クローン病でみられる肉芽腫とは異なると報告されている<sup>17)</sup>。内視鏡検査は、腸粘膜の生検組織診断による他の炎症性腸疾患との鑑別のために、3日より長く持続する Grade 2 の下痢、粘液便・血液便を伴う下痢の場合に考慮する。内視鏡検査は腸穿孔のリスクがあるため全例には推奨されず、その適応については消化器専門医と協議する必要がある<sup>18)</sup>。治療のモニタリング、あるいは免疫チェックポイント早期再開の判断のために、下部消化管内視鏡を繰り返すことを考慮する。また、緊急内視鏡の適応の判断のために便中ラクトフェリン測定をすること、病態の活動性判断のために便中カルプロテクチン測定をすることを考慮する (表 1)。

## ●治療方針

下痢は、従来の抗がん剤治療（フッ化ピリミジン系製剤、イリノテカン塩酸塩水和物など）や分子標的薬（エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩製剤など）でみられる下痢とは対処法は異なる。ロペラミド塩酸塩のような止痢薬で対処をすると、適切な治療開始が遅れ、重症化することがあり、止痢薬の投与には注意が必要である<sup>19-21)</sup>。Grade 1 であれば、免疫チェックポイント阻害剤の投与を継続し、注意深い経過観察が勧められる<sup>21)</sup>。排便回数の増加や腹痛、粘液便または血便といった Grade 2 が疑われる場合は、免疫チェックポイント阻害剤を休止し、消化器専門医と協議して対症療法を行う。3日より長く続く Grade 2 の下痢および大腸炎には全身性ステロイドの経口投与が行われる。また、全身性ステロイド投与にもかかわらず症状が悪化した場合、または3～5日以内に改善が認められない場合は、Grade 3 として取り扱う。Grade 3 であれば、高用量の全身性ステロイドの経静脈投与が推奨される。症状の改善が認められない場合や症状改善後に再増悪した場合は、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤であるインフリキシマブの追加投与を行うことを検討する<sup>15,19,21)</sup>。ただし、穿孔や敗血症、感染症が認められる場合、インフリキシマブは使用しない。インフリキシマブ抵抗性の免疫関連大腸炎に対して、抗  $\alpha$  4 $\beta$ 7 インテグリン抗体製剤であるベドリズマブが有効であったとの報告があるが、症例ごとに適応を判断する必要がある<sup>22,23)</sup>。なお、免疫チェックポイント阻害剤による大腸炎に対するインフリキシマブおよびベドリズマブは保険適応外である (表 1)。

## ●参考文献

- 1) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320-30.
- 2) Weber JS. Practical management of immune-related adverse events from immune checkpoint protein antibodies for the oncologist. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012; 174-7.
- 3) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.

表 1 免疫関連胃腸障害の管理（国内）

CTCAE Grade (下痢の Grade 分類を参考として、臨床的に Grade 分類を行う)	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●下痢：ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加 ●大腸炎：症状がない；臨床所見または検査所見のみ	●投与を継続する。	●症状の悪化について綿密なモニタリングを行う。
Grade 2 ●下痢：ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加 ●大腸炎：腹痛；粘液便または血便	●投与を休止する。 ●ベースラインまたは Grade 1 以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●消化器専門医と協議する。 ●症状が3日より長く続く場合、全身性ステロイド（プレドニゾン換算 0.5~1 mg/kg）の経口投与（または静脈用製剤）を直ちに開始。 ●全身性ステロイド投与にもかかわらず、症状が悪化した、または3~5日以内に改善が認められない場合、Grade 3として取り扱う。 ●Grade 1以下へ回復後、30日以上かけてステロイドを漸減。 ●腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純X線またはCT検査の実施を推奨。特にCT検査は、腸粘膜の肥厚や腸管壁の菲薄化など診断に有用な所見が得られることがあり、侵襲の面から最も推奨。 ●3日より長く持続する Grade 2の下痢、粘液便・血液便を伴う下痢の場合、他の炎症性腸疾患との鑑別のために、下部内視鏡検査実施を考慮。ただし、腸穿孔のリスクがあるため、全例には推奨されない。 ●ロペラミド塩酸塩のような止痢薬は、適切な治療開始が遅れ重症化することがあり、止痢薬の投与には注意。 ●抗 CTLA-4 抗体は、永続的な投与中止を考慮。抗 PD-(L) 1 抗体は、Grade 1 以下に回復すれば投与再開を考慮。
Grade 3（または1週間より長く持続する Grade 2の下痢） ●下痢：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限 ●大腸炎：高度の腹痛；腸管運動の変化；腹膜刺激症状	●投与を休止または中止する。 ●ベースラインまたは Grade 1 以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●消化器専門医と協議する。 ●全身性ステロイド（プレドニゾン換算 1~2 mg/kg）の静脈投与を直ちに開始。 ●全身性ステロイド（プレドニゾン換算 1~2 mg/kg）の投与にも関わらず3日以内に改善が認められない場合、または症状改善後に再増悪した場合は、抗 TNF- $\alpha$ 抗体製剤（インフリキシマブ 5 mg/kg）の追加投与を検討する*。 ●腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純X線またはCT検査の実施を推奨。特にCT検査は、腸粘膜の肥厚や腸管壁の菲薄化など診断に有用な所見が得られることがあり、侵襲の面から最も推奨。 ●下部消化管内視鏡検査を実施する。ただし、腸穿孔のリスクあり。 ●Grade 1に回復するまで同用量ステロイド投与を継続し、改善が得られた場合は、4週以上かけてステロイドを漸減。 ●ロペラミド塩酸塩のような止痢薬は、適切な治療開始が遅れ重症化することがあり、止痢薬の投与には注意。 ●抗 CTLA-4 抗体は、永続的に中止する。抗 PD-(L) 1 抗体は Grade 3であれば、Grade 1以下に回復すれば投与再開を考慮し、Grade 4であれば永続的に中止する。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を中止する。	

\*保険適応外

N Engl J Med. 2015; 372(26): 2521-32.

- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011; 364(26): 2517-26.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015; 373(1): 23-34.
- McDermott D, Haanen J, Chen TT, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma

- patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol.* 2013; 24(10): 2694-8.
- 7) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.
  - 8) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-39.
  - 9) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375-84.
  - 10) Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2018-28.
  - 11) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1540-50.
  - 12) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 908-18.
  - 13) Corp. MSD. Keytruda (pembrolizumab) Product Information. [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/k/keytruda/keytruda\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf) 2015.
  - 14) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 522-30.
  - 15) Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21): 2691-7.
  - 16) Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(5): W468-74.
  - 17) Oble DA, Mino-Kenudson M, Goldsmith J, et al. Alpha-CTLA-4 mAb-associated panenteritis: a histologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(8): 1130-7.
  - 18) Berman D, Parker SM, Siegel J, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun.* 2010; 10: 11.
  - 19) Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016; 44: 51-60.
  - 20) Gentile NM, D'Souza A, Fujii LL, et al. Association between ipilimumab and celiac disease. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4): 414-7.
  - 21) Cheng R, Cooper A, Kench J, et al. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30(4): 657-66.
  - 22) Hsieh AHC, Ferman M, Brown MP, et al. Vedolizumab: a novel treatment for ipilimumab-induced colitis. *BMJ Case Rep.* 2016; doi: 10.1136/bcr-2016-216641.
  - 23) Bergqvist V, Hertvig E, Gedeon P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother.* 2017; 66(5): 581-92.

## 6

## 腎障害

## 要約

免疫チェックポイント阻害剤単剤による腎障害は比較的稀（1～2%）であるが腎不全、尿細管間質性腎炎などの重篤な腎障害が現れることがあるため、血中クレアチニン値など定期的な腎機能検査を行い、腎障害発現時には投与を中止するなど適切な対応の上で、必要に応じて腎臓専門医と連携し早急な診断および治療を行うことが大切である。

## 解説

## ●頻度

ニボルマブ、ペムブロリズマブ、イピリムマブ単剤による腎障害全体の頻度は2%前後であり<sup>1)</sup>、ニボルマブ、ペムブロリズマブの臨床試験における有害事象データベースによると、腎障害全体の頻度は2%前後で、なかでも自己免疫性腎炎、間質性腎炎を含む腎炎の頻度は0.2～0.4%（Grade 3～4は0～0.2%）、急性、慢性腎不全の頻度は0.2～0.4%と報告されている。また、ニボルマブ+イピリムマブ併用では4.5%と頻度は上昇する<sup>1)</sup>。ただし、最近のペムブロリズマブ単剤の報告では急性腎障害5.6%（Grade 3～4は2.6%）、クレアチニン上昇4.9%（Grade 3～4は0.8%）と発生頻度の上昇を示す報告もある<sup>2)</sup>。

## ●臨床症状と診断

過去に報告されている腎障害に関する具体的な事象としては、血中クレアチニン上昇、血中尿素窒素上昇、腎不全、自己免疫性腎炎、尿細管間質性腎炎などが挙げられる。腎不全の主な自覚症状としては、むくみ、頭痛、口渇、吐気、食欲低下、乏尿、無尿、血圧上昇などであり、急性尿細管間質性腎炎の主な自覚症状としては、発熱、発疹、関節痛、腰痛、頭痛、多尿、頻尿などである。腎炎発現日（中央値）はペムブロリズマブでは治療開始後5.1カ月（範囲：12日～128カ月）、ニボルマブでは治療開始後120日（範囲：5～169日）であった<sup>3-6)</sup>。イピリムマブでは治療開始後6～12週であった<sup>7)</sup>。

また、ペムブロリズマブ投与後に腎炎を発症した7例（1,567例の0.4%）のうち、腎炎発現期間中央値は1.1カ月（範囲：3日～3.3カ月）で、そのうち6例でステロイドが投与された。7例のうち4例（57%）で腎炎は回復し、腎炎によりペムブロリズマブ投与が中止されたのは2例（0.1%）であった。ニボルマブ投与後に腎機能障害発症した8例（474例の1.6%）では、腎機能障害発現中央値は15.1カ月（範囲：3.9～26.4週）で、

表1 免疫関連腎障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●血中クレアチニン値が施設正常上限を超えかつベースラインの1.5倍以下	●投与を継続する。	●クレアチニン値を毎週モニタリングする。  ベースラインの状態に回復した場合 ●通常診察時のクレアチニン値のモニタリングに切り替える。  症状が悪化した場合 ●Grade 2~3 または 4 の対処法で治療する。
Grade 2 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の1.5~3倍またベースラインの1.5~3倍	●投与を中止する。	●他の原因の検索を行う（造影剤の使用歴、など）。  ●2~3日ごとにクレアチニン値のモニタリングを行う。 ●腎臓専門医と協議する。 ●他の原因を否定できたら0.5~1.0 mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の経口剤を投与する。 ●腎生検の実施を検討する。
Grade 3 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の3~6倍またベースラインの3倍以上		Grade 1に改善した場合 ●少なくとも1カ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。通常診察時のクレアチニン値のモニタリングに切り替え、本剤の投与再開を検討する。  上昇が7日を超えて持続する場合または悪化した場合 ●Grade 4の対処法で治療する。
Grade 4 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の6倍を超える	●投与を中止する。	●毎日クレアチニン値のモニタリングを行う。 ●腎臓専門医と協議する。 ●他の原因を否定できたら1.0~2.0 mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。 ●腎生検の実施を検討する。  Grade 1に改善した場合 ●少なくとも1カ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。

そのうち7例（88%）で腎障害は改善し、改善に要した期間は4週（範囲：2.1~20.4週）であった<sup>8)</sup>。

悪性腫瘍患者における腎機能低下は、原疾患および前治療の影響、併用薬、感染症を含む合併症などにより比較的高頻度に認められる。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤に伴う腎障害は感染症や疾患の進行などによる腎機能低下と対処法が異なるため、定期的に血清クレアチニン値を確認し、必要に応じて鑑別のための精査が勧められる。

## ●治療方針

中等度以上または急速に進行する腎障害発現時には腎臓専門医と協議し、連携して治療にあたるのが大切である。表1に腎障害出現時の管理を示す。

## ● 参考文献

- 1) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714-68.
- 2) Bellmunt J, Wit R, Vaughn D, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017; 376(11): 1015-26.
- 3) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-39.
- 4) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.
- 5) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521-32.
- 6) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 908-18.
- 7) Wanchoo R, Karam S, Uppal N, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol.* 2017; 45(2): 160-9.
- 8) Weber J, Hodi F, Wolchok J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35(7): 785-92.

## 7 神経・筋・関節障害

### 要約

免疫チェックポイント阻害剤の治療中に発症する神経・筋障害の有害事象は低頻度であるが、多彩である。急速に進行しかつ重篤となる免疫関連有害事象は自己免疫性脳炎、脱髄性ニューロパチー（ギラン・バレー症候群と慢性炎症性脱髄性ニューロパチー）、重症筋無力症、筋炎である。神経内科医あるいはリウマチ・膠原病内科医と協議して迅速に免疫抑制療法を行う。また対症療法が効果不十分な関節痛の場合には、関節炎の可能性を考える。

### 解説

#### ●頻度

免疫チェックポイント阻害剤の有害事象の中で神経障害の占める割合はこれまでの臨床試験をまとめた結果、抗CTLA-4抗体で3.8%、抗PD-1抗体で6.1%との報告がある<sup>1)</sup>。本邦での市販後調査では悪性黒色腫に使用されたイピリムマブの神経障害は10例(5.3%)であり、うち5例が末梢神経障害であった。また悪性黒色腫に使用されたニボルマブの末梢神経障害は9例(0.6%)、筋障害は11例(0.7%)であった。非小細胞肺癌に使用されたニボルマブの末梢神経障害は9例(0.6%)、自己免疫性脳炎は1例(0.1%)、筋障害は11例(0.7%)であった。また、本邦多施設共同研究からニボルマブ投与後の重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)の頻度は0.12%であった<sup>2)</sup>。調査方法により頻度を比較することは難しいものの、臨床上問題となる神経・筋障害全体の発症頻度は1~2%と考えられる。また、軽微な症状まで含めると、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた患者の中で関節痛は1~43%、筋痛は2~21%との報告がある<sup>3)</sup>。

#### ●臨床症状と診断

神経・筋障害は障害される部位により多彩な臨床症状を呈する。特に神経障害は中枢神経から末梢神経に至るあらゆる部位に障害が起こる可能性がある。診断は容易ではなく、Grade 2以上の場合には神経内科医と協議する。特に、自己免疫性脳炎、脱髄性ニューロパチー（ギラン・バレー症候群と慢性炎症性脱髄性ニューロパチー）、MG、筋炎は重篤な免疫関連有害事象であり、投与初期（大部分は4回まで）に発症することが多い。重篤な後遺症だけでなく生命予後を左右する事象であり、免疫チェックポイント阻害剤による治療継続は困難である。検査としては頭部CT、頭部MRI、脊髄MRI、髄液、脳波、筋電図などが挙げられる。

診断では、まずがんの浸潤や転移を除外する必要がある。また脳血管障害、がんによる凝固能亢進に伴う脳梗塞や転移巣から脳出血が発症する可能性がある。けいれん（てんかん）は、脳転移が原因となることが多いが、自己免疫性脳炎の可能性もある。免疫関連神経障害の診断では感染症、栄養障害、内分泌異常、傍腫瘍症候群などの鑑別を念頭に置く必要がある<sup>1,4,5)</sup>。

臨床試験の結果から中枢神経障害の中で頭痛、めまい、味覚障害は比較的頻度が高いものの、軽症例が多いため免疫チェックポイント阻害剤による治療は継続可能である。頭痛の原因として自己免疫性下垂体炎の可能性を考慮する。自己免疫性脳炎は、海馬や側頭葉を中心とした辺縁系に炎症がある場合が多い。しかし、典型的な経過をとらないことも多く、頭部 MRI や髄液所見が正常な場合があり、診断は容易ではない。その他にも無菌性髄膜炎、脊髄炎、MRI での脱髄所見などは、中枢神経系の免疫関連有害事象として報告されてきた<sup>1,4,5)</sup>。また、posterior reversible encephalopathy syndrome、振戦、小脳失調、ジスキネジア、アカシジア、舞蹈病を呈した症例が報告されている。

末梢神経障害は頻度の高い障害であり、その病型は多岐にわたっている<sup>4,6)</sup>。比較的軽症例が多く、過去に使用した抗がん剤による影響も考えられる。感覚神経障害の臨床像は手袋・靴下領域のしびれだけで、他覚的な感覚異常がない場合が多い。脳神経障害の中には顔面神経麻痺、外転神経麻痺、三叉神経痛、視神経炎が報告されている。末梢神経障害の中で特に重篤なのが、四肢麻痺が進行する脱髄性ニューロパチーである。神経内科医と協議の上、筋電図で脱髄所見と髄液で蛋白細胞乖離を早急に確認する。

筋障害には、筋痛、無症候性の血清クレアチンキナーゼ（CK）上昇、横紋筋融解症、MG、筋炎、リウマチ性多発筋痛症などが含まれる<sup>1-6)</sup>。MG は免疫チェックポイント阻害剤の投与開始早期に発症し、呼吸筋麻痺（クリーゼ）を呈するような重篤な場合がある。抗アセチルコリン受容体抗体が陰性の場合があるが、血清 CK は高値となる<sup>2)</sup>。筋炎は近位筋優位の頸部・四肢の筋力低下と筋痛が症状の中心であり、筋 MRI や針筋電図が診断に有用である。病理ではリンパ球浸潤が筋束内に認められる。また筋線維の壊死、再生変化も認められ血清 CK の著明な上昇を反映した所見といえる。MG、筋炎、心筋炎が同時に起る可能性があり、血清 CK は免疫チェックポイント阻害剤の投与前後にモニタリングが必要である<sup>2)</sup>。横紋筋に対する自己抗体（抗横紋筋抗体）が検出される場合がある。一方、リウマチ性多発筋痛症では血清 CK の上昇はない。

腱付着部炎を含む炎症性関節炎は免疫チェックポイント阻害剤による治療のあらゆる時期に起こる可能性があり、両側に小関節から大関節まで障害される。ESR や CRP などの炎症性マーカーやリウマチ因子、抗核抗体、抗 cyclic citrullinated peptide (CCP) 抗体測定、X 線、関節超音波などの検査を行う必要がある。NSAIDs などの対症療法で改善を認めない場合には、リウマチ・膠原病内科医との協議が必要である。

## ●治療方針

神経・筋障害には多彩な疾患、病態が含まれており欧米の学会からガイドラインが発表されている<sup>7,8)</sup>。中でも自己免疫性脳炎、脱髄性ニューロパチー、MG、筋炎は急速に

表1 特に重篤な免疫関連神経・筋障害（自己免疫性脳炎，脱髄性ニューロパチー，重症筋無力症，筋炎）の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 2 ●中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限がある；免疫抑制治療が考慮される	●投与を休止する。	●神経内科医と協議する。 ●症状進行の可能性があり，入院治療を考慮する。 ●専門医とともに疾患ごとの標準的な免疫抑制療法を行う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作が困難である	●永続的な投与中止。	●入院治療が原則，集中治療室での管理を考慮する。 ●呼吸機能を評価し，人工呼吸管理の可否を判断する。 ●神経内科医，膠原病内科医とともに免疫抑制療法を迅速に開始する。 ●免疫抑制療法*が必要であり，入院治療は長期間必要である。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する		

\*標準的な治療抑制療法は疾患により異なり，以下の治療が選択される。経過により複数の免疫抑制療法を併用する。

- ・全身性ステロイド（プレドニゾン 1～2 mg/kg またはそれに相当する静注用製剤）
- ・免疫グロブリン静注（0.4 g/kg, 5日間）
- ・ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1 g/日, 3日間）
- ・血液浄化療法
- ・カルシニューリン阻害薬

表2 免疫関連神経・筋障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない，あるいは軽度の症状がある；検査所見の異常だけで，治療を要さない	●投与を継続する。	●モニタリングを継続する。 ●血清クレアチンキナーゼの経過観察
Grade 2 ●中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限がある；対象療法あるいは免疫治療が考慮される	●Grade 1 以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたは Grade 1 以下に回復した場合，投与再開を検討する。	●神経内科医と協議する。 ●対象療法による症状緩和を行う。 ●全身性ステロイド（プレドニゾン 0.5～1 mg/kg またはそれに相当する静注用製剤）の投与を考慮する。 ●全身性ステロイドの投与にもかかわらず，改善が認められない場合あるいは悪化した場合は，Grade 3 または 4 として取り扱う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限があり，免疫治療が必要である	●永続的な投与中止。	●神経内科医と協議する。 ●入院治療を判断する ●全身性ステロイド（プレドニゾン 1～2 mg/kg またはそれに相当する静注用製剤）の投与を直ちに開始する。 ●全身性ステロイドの投与にもかかわらず，改善が認められない場合または悪化した場合は，追加の免疫抑制治療*を考慮する ●改善が得られた場合は，4週間以上かけてステロイドを漸減する。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する		

\*全身性ステロイドに追加する免疫抑制療法として，以下の治療が選択される。経過により複数の免疫抑制療法を併用する。

- ・免疫グロブリン静注（0.4 g/kg, 5日間）
- ・ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1 g/日, 3日間）
- ・血液浄化療法
- ・カルシニューリン阻害薬

進行しかつ重篤な場合が多く，神経内科医あるいはリウマチ・膠原病内科医と協議の上，迅速な対応が必要である（表1）。それ以外の神経・筋障害の場合でも Grade 2 以上の場合には専門医との協議が必要である（表2）。非典型的な経過を呈することが多く，確実な診断が得られない場合も想定される。免疫抑制治療の基本はプレドニゾンであ

表3 免疫関連関節炎の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●軽度の関節炎あるいは関節痛	●投与を継続する。	●アセトアミノフェンやNSAIDsによる対症療法。
Grade 2 ●紅斑・腫脹を伴う中等度の関節炎；日常生活動作制限	●投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●リウマチ・膠原病内科医と協議する。 ●対症療法による症状緩和を行う。 ●10 mg以下のステロイドを考慮。 ●ステロイドの投与にもかかわらず、4週以内に改善が認められない場合は、Grade 3として取り扱う。
Grade 3~4 ●紅斑・腫脹を伴う高度の関節炎；顕著な日常生活動作制限；非可逆的な関節破壊	●投与を中止する。 ●リウマチ・膠原病内科医と協議した上でベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開の可能性はある。	●リウマチ・膠原病内科医と協議する。 ●全身性ステロイド（プレドニゾロン0.5~1 mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤）の投与を開始する。 ●全身性ステロイドの投与にもかかわらず、4週間以内に改善が認められない場合または悪化した場合は、追加の免疫抑制治療 <sup>*</sup> を考慮する。

\*全身性ステロイドに追加する免疫抑制療法として、メトトレキサート、抗TNF- $\alpha$ 阻害薬、抗IL-6阻害薬などが考慮される。

る。追加する治療として、免疫グロブリン、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、カルシニューリン阻害薬が考慮される。専門医とともに疾患ごとの標準的な治療を行う。また対症療法で効果不十分な関節痛の場合には、関節炎の可能性を考えリウマチ・膠原病内科医との協議が必要である（表3）。

#### ●参考文献

- 1) Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. Eur J Cancer. 2017; 73: 1-8.
- 2) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. Neurology. 2017; 89(11): 1127-34.
- 3) Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. Arthritis Care Res. 2017; 69(11): 1751-63.
- 4) Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. Curr Opin Neurol. 2016; 29(6): 806-12.
- 5) Spain L, Walls G, Julve M, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. Ann Oncol. 2017; 28(2): 377-85.
- 6) Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1(PD-1)antibodies. JAMA Neurol. 2017; 74(10): 1216-22.
- 7) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncology. 2018; 36(17): 1714-68.
- 8) Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28(suppl\_4): iv119-iv142.

## 8

## 1 型糖尿病

## 要約

免疫チェックポイント阻害剤のうち、ニボルマブによる1型糖尿病発症頻度は0.39～0.84%と報告されており、イピリムマブではほとんど発症例の報告がない。器官別大分類での1型糖尿病の中では、「劇症1型糖尿病」も「1型糖尿病」も報告されているが、劇症1型糖尿病は、治療開始が遅れば致命的であるため、疾患の存在を想定し、早期に発見して適切な対処を行う。免疫チェックポイント阻害剤投与開始前、および投与開始後来院日毎に、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定する。測定値は当日主治医が確認し、高血糖症状を認めるか検査に異常値を認めた場合は、糖尿病の確定診断、病型診断を行うとともにインスリンを用いた治療を開始する。

## 解説

## ●頻度

本邦で行われた非小細胞肺癌患者に投与されたニボルマブの市販後調査（全例調査）において、器官別大分類での1型糖尿病は13例（0.39%）と報告されている。副作用の種類としての細分類ではケトアシドーシス、1型糖尿病あるいは劇症1型糖尿病と報告された症例は、それぞれ1例（0.03%）、8例（0.24%）、4例（0.12%）であった<sup>1)</sup>。Grade別にみるとGrade 1が1例（0.03%）、Grade 2が1例（0.03%）、Grade 3が5例（0.15%）、Grade 4が4例（0.12%）、Grade 5が0例（0%）、不明が2例（0.06%）となっている。同様に、悪性黒色腫患者に投与されたニボルマブの市販後調査（全例調査）において、器官別大分類での1型糖尿病は13例（0.84%）と報告されている。副作用の種類としての細分類では糖尿病性ケトアシドーシス、1型糖尿病あるいは劇症1型糖尿病と報告された症例は、それぞれ2例（0.13%）、7例（0.45%）、7例（0.45%）であった<sup>2)</sup>。Grade別にみるとGrade 1, 2, 5が0例（0%）、Grade 3が2例（0.12%）、Grade 4が10例（0.64%）、不明が1例（0.06%）となっている。なお細分類では、「1型糖尿病」あるいは「劇症1型糖尿病」に分類して報告されているが、その判断は主治医によるものである。「劇症1型糖尿病」は、数日の経過で超急性に発症し、診断時の血糖値288 mg/dl以上かつHbA1c値8.7%未満で、内因性インスリン分泌が診断時にすでに枯渇している症例をさす<sup>3)</sup>。一方、「1型糖尿病」は「劇症1型糖尿病」の診断基準を満たさない1型糖尿病、すなわち数週間の経過で（劇症1型糖尿病に比べ）やや緩やかに発症する1型糖尿病をさすと思われるが、後に述べる治療法は共通である。免疫関連有害事象としての1型糖尿病発症率は、甲状腺機能異常などと比較すると低率であるが、日本人における

一般の1型糖尿病の発症率よりは高率であると考えられる。海外においても報告により対象疾患、発症頻度は異なるが、インスリン欠乏性糖尿病あるいは1型糖尿病の発症頻度は抗PD-1抗体では0~1.48%、抗PD-L1抗体では0~0.2%と報告されている<sup>4,5)</sup>。

一方、本邦で行われたイピリムマブの市販後調査（全例調査）において、安全性解析対象となった190例（過去にニボルマブ投与歴がある132例を含む）において1型糖尿病あるいは劇症1型糖尿病の発症は報告されていない<sup>6)</sup>。文献的には、イピリムマブ投与後に発症する1型糖尿病は、単独投与では1例報告があり<sup>7)</sup>、ニボルマブ投与終了後にイピリムマブを投与され、その後に劇症1型糖尿病を発症した1例報告がある<sup>4,8)</sup>。本邦の第Ⅱ相試験にてインスリン治療中の糖尿病の報告が1例（5%）ある<sup>9)</sup>。

ASCOガイドラインにおいては、特に1型糖尿病発症頻度の記載はない<sup>10)</sup>。

## ●臨床症状と診断

血糖が上昇すると、口渇、多飲、多尿などの高血糖症状が出現する（軽症~中等症）。血糖上昇と前後して、ケトーシス、ケトアシドーシスを合併すると（重症）、全身倦怠感や意識障害などの症状も出現し、進行すると昏睡に至る。免疫関連有害事象として、劇症1型糖尿病も報告されているが、劇症1型糖尿病は、発見時の血糖値がどのGradeであっても血糖値はさらに急速に上昇すると考えられ、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な疾患であるため、疾患の存在を想定し、早期に発見して適切な対処を行う必要がある。

日本糖尿病学会では、免疫チェックポイント阻害剤投与患者における1型糖尿病・劇症1型糖尿病発症に対応するため、以下の方法を推奨している<sup>11)</sup>。

すなわち、免疫チェックポイント阻害剤投与開始前および投与開始後来院日毎に、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定する。この測定値は当日主治医（腫瘍治療担当医）が確認し、高血糖症状を認めるか検査に異常値（空腹時126 mg/dl以上、あるいは随時200 mg/dl以上）を認めた場合は、Gradeを問わず、可及的速やかに糖尿病専門医（不在の場合は担当内科医）と協議し、糖尿病の確定診断、病型診断（1型糖尿病・劇症1型糖尿病か否かの診断）を行う。また、患者には、1型糖尿病・劇症1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿）を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに治療担当医に連絡するよう指導しておく。

なお、診断のためには、血糖以外にHbA1c、血中Cペプチド、尿糖・尿ケトン体、静脈血ケトン体、動脈血液ガスなどの施行が必要であり、抗GAD抗体などの施行も推奨される。

## ●治療方針

（中等症以上では）1型糖尿病・劇症1型糖尿病と診断されるか、あるいはそれが強く疑われれば、当日から糖尿病の治療を開始する。糖尿病治療はインスリン療法が基本で

表1 高血糖の管理（国内）

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●空腹時血糖値：160 mg/dL 未満；軽症	●投与を継続する。	●症状・血糖値の推移を頻回モニタリングする。 ●1型糖尿病か否かを検索する。
Grade 2 ●空腹時血糖値：160～250 mg/dL；中等症	●血糖コントロールが得られるまで投与を休止する。	●至急糖尿病専門医あるいはそれに代わる担当医と協議する。 ●1型糖尿病か否かを検索する。 ●インスリン治療を開始する。 ●入院を考慮する。
Grade 3 ●血糖値：250～500 mg/dL；重症 Grade 4 ●血糖値 500 mg/dL 以上；重症	●血糖コントロールが得られるまで投与を休止する。	●至急糖尿病専門医あるいはそれに代わる担当医と協議する。 ●1型糖尿病か否かを検索する。 ●インスリン治療を開始する。 ●入院する。

## その他の注意事項

- ・基本的には全ての患者でインスリン治療が推奨される。
- ・(Grade 2でも) 持効型インスリン 1日1回注射では管理が難しく、強化インスリン療法を行う。
- ・インスリン投与量は少量より開始する。

ある。Grade 2ではインスリン皮下注射のみでの対応も可能な場合があるが、Grade 3以上、特にケトーシス、ケトアシドーシス合併例では一般のケトーシス、ケトアシドーシスに準じた治療を行う。すなわち、生理食塩水の輸液および速効型インスリン少量持続静脈内投与、電解質管理などを行う。ケトーシス、ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行する。

ニボルマブの適正使用ガイドに、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合に投与を検討する薬剤として記載されている副腎皮質ホルモン剤は、免疫チェックポイント阻害剤による1型糖尿病・劇症1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険があるため1型糖尿病・劇症1型糖尿病重症化予防に対しては現時点では推奨されない。また、他の副作用抑制のためにステロイド剤を投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払う<sup>11)</sup>。

本稿の校正段階で、日本において抗PD-1抗体投与に関連して発症した1型糖尿病22例について検討した文献<sup>12)</sup>が発表されたので追記する。

## ●参考文献

- 1) オブジーボ安全性調査(委員会提供資料)
- 2) オブジーボ安全性調査(委員会提供資料)
- 3) Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). J Diabetes Investig. 2012; 3(6): 536-9.
- 4) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; 4(2): 173-82.
- 5) アテゾリズマブ添付文書
- 6) イピリムマブ PMS 中間報告(委員会提供資料)
- 7) Tsiogka A, Jansky GL, Bauer JW, et al. Fulminant type 1 diabetes after adjuvant ipilimumab therapy in cutaneous melanoma. Melanoma Res. 2017; 27(5): 524-5.

- 8) Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, et al. A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody. *Intern Med.* 2018.
- 9) Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Phase II study of ipilimumab monotherapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76(5): 997-1004.
- 10) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714-68.
- 11) 日本糖尿病学会 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation(2016年5月18日)に加筆したものである。  
[http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation\\_nivolumab.pdf](http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf)
- 12) Baden MY, Imagawa A, Abiru N, et al. Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy. *Diabetology Int.* 2018 July 3.

## 9 下垂体機能低下症

### 要約

下垂体機能低下症は、抗 PD-1/PD-L1 抗体よりも抗 CTLA-4 抗体によって高頻度に生じる有害事象である。食欲低下・倦怠感など非特異的な症状で発現することが多く、血算、生化学検査、内分泌機能検査などで診断される。頭部 MRI による下垂体の腫脹は、自然発症のリンパ球性下垂体炎に比して軽微な症例が多い。治療は、ホルモン補充療法にて、症状は速やかに改善するものの障害は不可逆的であることが多い。副腎不全、甲状腺機能低下症が併存する場合は、グルココルチコイドの補充を優先する。中枢性尿崩症の発症は極めて稀である。

### 解説

#### ●頻度

下垂体機能低下症は免疫チェックポイント阻害剤により生じる自己免疫反応類似の内分泌機能異常の一つである。その頻度は抗 PD-1/PD-L1 抗体よりも抗 CTLA-4 抗体で多いと報告されている。海外での臨床試験の集計では、イピリムマブでの下垂体障害の発生頻度は約 4%と報告されているが<sup>1)</sup>、報告者によって 1.5~25%<sup>2,3)</sup>とばらつきがある。国内未承認薬の tremelimumab では 0.4~5%<sup>4,5)</sup>とされている。一方、ニボルマブをはじめとした抗 PD-1/PD-L1 抗体では、その頻度は 1%未満である<sup>6)</sup>。抗 CTLA-4 抗体における頻度に差がある理由として、投与量による影響が指摘されており、イピリムマブ 3 mg/kg 投与では 1.5~6%に対して<sup>7)</sup>、10 mg/kg の高容量使用時には 8%と高頻度であったとの報告がある<sup>8)</sup>。一方、国内で実施されたニボルマブの市販後調査（全例調査）において、下垂体機能障害は、原疾患が悪性黒色腫の場合 1.03%、非小細胞肺癌の場合 1%未満と報告されている<sup>9)</sup>。イピリムマブの市販後調査（全例調査）においては、下垂体機能低下症の発生頻度は 3.09%、下垂体炎が 2.75%、リンパ球性下垂体炎が 0.34%、続発性副腎皮質低下症が 1.72%であり、下垂体機能低下症では 6/9 例、リンパ球性下垂体炎では 7/8 例が重篤であったと報告されている<sup>10)</sup>。また、イピリムマブとニボルマブ併用療法によって、下垂体機能障害のリスクはイピリムマブ単剤の約 2 倍に有害事象の頻度が上昇したと報告されている<sup>11)</sup>。中枢性尿崩症の発症は極めて稀である。

#### ●臨床症状と診断

発症時期は投与開始 6~12 週頃とするものが多いが、投与後 4 週で発症したとする報告<sup>12)</sup>や 19 カ月後に発症したとする報告<sup>4)</sup>もある。また、他の有害事象と同様に投与終了

後にも発症例の報告<sup>13)</sup>があり、投与終了後いつまで経過を観察すべきか一定の見解を得ていない。

抗CTLA-4抗体による下垂体機能異常では、複数の下垂体前葉ホルモンが障害されることが多い。最も頻度が高いものはACTH分泌低下症(91%)で、TSH分泌低下症(84%)とゴナドトロピン分泌低下症(83%)がそれに続く。頭部MRIでは下垂体および下垂体茎の増大・腫脹を半数以上で認める<sup>14)</sup>。症状は、下垂体腫大に随伴する頭痛や、ACTH分泌低下のための続発性副腎皮質機能低下症による倦怠感・食欲不振などが認められる。

一方、抗PD-1抗体による下垂体機能異常については国内からの報告がほとんどであり、複数の下垂体前葉ホルモンが障害されることは少なく、大半がACTH単独欠損症であるとされている<sup>15)</sup>。頭部MRIでは、下垂体の腫大を認めることは少なく、抗CTLA-4抗体と違って頭痛はほとんどみられない<sup>15)</sup>。

主な症状や検査所見は、ACTH分泌低下のための続発性副腎皮質機能低下症による倦怠感・食欲不振や、好酸球増多、電解質異常、低血糖などであるが<sup>15)</sup>、Grade 1の軽症例では、好酸球増多や低ナトリウム血症など検査値の軽微な異常にとどまる場合もある。Grade 3の重症例では、全身倦怠感や食欲低下のため日常生活が困難になる症例もある。Grade 4の重篤例では、副腎クリーゼのためショック状態に陥る場合もある。下垂体後葉機能障害(中枢性尿崩症)の報告は非常に稀であり<sup>14,16)</sup>、多飲・多尿を訴える症例は少ない。抗CTLA-4抗体、抗PD-1/PD-L1抗体ともに診断に際しては、下垂体前葉およびその標的臓器の評価を行う(ACTH・コルチゾール、TSH・FT4、GH・IGF-1、プロラクチン、LH・FSH・テストステロン・エストロゲンなど)。特に、ACTH・コルチゾール系は早朝の採血が勧められる(副腎皮質機能低下症の症状・診断については原発性副腎不全の項を参照)。

tremelimabによる下垂体障害の剖検症例では、下垂体前葉組織の壊死や線維化と伴うリンパ球浸潤が認められ、補体活性化を示すC4dが陽性であったことから、IV型アレルギーに加えて、II型アレルギー反応も関与していることが示唆されている<sup>14)</sup>。

## ●治療方針<sup>17)</sup>

Gradeに準じた対処方法を表1に示す。

長期フォローアップデータ(観察期間中央値33カ月)<sup>18)</sup>では下垂体機能障害のうちACTH分泌低下はほぼ不可逆的とされているが、甲状腺機能や性腺機能については多くが可逆的であった。高用量のグルココルチコイド投与によって、下垂体腫大が改善したという報告もあるが、ACTH分泌の回復は望めず、有意差は認めないものより高い死亡率を示したと報告されている<sup>19)</sup>。現時点では、薬理量のグルココルチコイドの投与は免疫チェックポイント阻害剤関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状(視力や視野の障害、頭痛)を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のグルココルチコイド投与を検討する。投与量については自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引きを参照して決

表1 下垂体機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	<ul style="list-style-type: none"> <li>●必要に応じてホルモン補充療法を開始し、症状が安定するまで投与を休止する。</li> <li>●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●内分泌専門医と協議する。</li> <li>●早期血中ACTH、コルチゾールで低下症が疑われたら、負荷テストを施行する。</li> <li>●軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾンを15~20 mg/日（標準使用量は朝10 mg、夕5 mg）経口投与し、症状の変化を観察する。</li> <li>●必要であればレボチロキシンを少量（12.5~25 µg/日）から開始する（副腎不全が存在する場合は、グルココルチコイドの投与を先行させ、5~7日後にレボチロキシンを開始する）。レボチロキシン量の調節は、FT4の値を目安に行う。</li> <li>●必要であれば、テストステロンやエストロゲン補充療法を実施する（禁忌でない場合）。</li> </ul>
Grade 2 ●中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；日常生活は可能である	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ホルモン補充療法によって症状が安定するまで、投与を休止する。</li> <li>●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●内分泌専門医と協議する。</li> <li>●下垂体画像検査実施を検討する*。</li> <li>●下垂体機能検査やホルモン補充療法は、Grade 1と同様に実施する。</li> <li>●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻回に行う。</li> </ul>
Grade 3 ●重症または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活が困難である	<ul style="list-style-type: none"> <li>●同上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●内分泌専門医と協議する。</li> <li>●下垂体画像検査実施を検討する*。</li> <li>●入院の上、下垂体機能検査を実施する。</li> <li>●低血圧、低血糖、低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾンを15~30 mg/日（朝10~20 mg、夕5~10 mg）経口投与し、症状の変化を観察する。症状に応じて、ヒドロコルチゾン投与量を増減する。</li> <li>●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾンを15~20 mg/日程度にまで漸減する。</li> <li>●甲状腺ホルモンの補充療法は、Grade 1と同様に実施する。</li> <li>●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻回に行う。</li> </ul>
Grade 4 ●副腎クリーゼの疑い（重度の低血圧、低血糖、ショックなど）；生命を脅かす；緊急処置を要する	<ul style="list-style-type: none"> <li>●投与を休止する。</li> <li>●クリーゼを脱し、症状が安定したら、投与を再開する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う。</li> <li>●内分泌専門医と協議する。</li> <li>●ACTH、コルチゾールなどの採血を実施し、結果を待たずに、直ちに100~200 mg/日のヒドロコルチゾンを持続静注あるいは4分割し6時間毎に投与開始する。</li> <li>●心機能監視下に生理食塩水を1,000 ml/hで点滴静注する（年齢・病態に応じて適宜増減する）。</li> <li>●クリーゼを脱したのちは、経口剤に切り替え漸減する。他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する。</li> <li>●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾンを15~20 mg/日程度にまで漸減する。</li> <li>●下垂体画像検査実施を検討する*。</li> <li>●全身状態が安定した後、下垂体機能検査を実施する。</li> <li>●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻回に行う。</li> </ul>

\*ガドリニウムを使用したMRIを実施し、下垂体を選択的にスライスすることにより、増大や不均一性を観察することで診断が可能である。

定する。

Grade 2 以上で、副腎皮質機能低下症の診断が確定した場合、もしくは強く疑われた場合は、ヒドロコルチゾン (HC) 15~20 mg を 2~3 回に分割して服用する。もし、Grade 1 の軽症例で、下垂体前葉機能低下症が疑診の状態では HC 投与が開始された場合は、1~3 週間毎の血液検査 (前日夕方の HC を休止して翌朝に ACTH、コルチゾールを測定する) を行ってフォローすることが勧められる<sup>20)</sup>。

なお、ホルモン補充に際して甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合に甲状腺ホルモンの補充のみを行うとかえって副腎不全が悪化するため、副腎皮質ホルモンを 5~7 日先行投与する。これらホルモン機能の評価は 3~6 カ月毎に行う。

Grade 4 で副腎クリーゼが疑われた場合は緊急入院とし、敗血症を除外し、全身管理を行い、ACTH およびコルチゾールの採血の後、グルココルチコイド (GC) を躊躇なく投与開始する。投与する GC は HC が推奨されており<sup>21)</sup>、100~200 mg/日の HC を持続静注あるいは 4 分割し 6 時間毎に投与する。症状改善後は経口剤に切り替え 1 カ月かけて維持量まで漸減する。

免疫チェックポイント阻害剤の再開については、ホルモン補充療法によって内分泌機能が安定した場合には可能とする報告があり、リスクとベネフィットを検討した上で判断する。

#### ● 参考文献

- 1) Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014; 6(230): 230ra45.
- 2) Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med.* 2018; 47: 6-13.
- 3) Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016; 19(1): 82-92.
- 4) Kirkwood JM, Lorigan P, Hersey P, et al. Phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(3): 1042-8.
- 5) Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol.* 2005; 23(35): 8968-77.
- 6) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(2): 173-82.
- 7) Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28): 3193-8.
- 8) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 522-30.
- 9) 小野薬品工業 ニボルマブ 国内でのメラノーマと肺癌の市販後調査(全例調査)資料
- 10) 小野薬品工業 ヤーボイ 市販後全例調査定期解析資料(2017年12月)
- 11) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23-34.
- 12) Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pitu-*

- itary. 2010; 13(1): 29-38.
- 13) 小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 オプジーボ頭頸部癌適正使用ガイド p.59
  - 14) Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol.* 2016; 186(12): 3225-35.
  - 15) Ariyasu R, Horiike A, Yoshizawa T, et al. Adrenal Insufficiency Related to Anti-Programmed Death-1 Therapy. *Anticancer Res.* 2017; 37(8): 4229-32.
  - 16) Zhao C, Tella SH, Del Rivero J, et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(2): 365-9.
  - 17) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714-68.
  - 18) Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(2): 195-204.
  - 19) Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(4): 749-55.
  - 20) 柳瀬俊彦, 笠山宗正, 岩崎泰正, 他. 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針. *日本内分泌学会雑誌.* 2015; 91: 1-78.
  - 21) Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4): 1059-67.

## 10 副腎機能障害・副腎不全

### 要約

原発性副腎機能不全の発生頻度は、抗 CTLA-4 抗体で 0.4~1.6%、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体では 1%未満と報告されている。副腎皮質機能低下症を疑う臨床症状（易疲労感、食欲不振）や検査所見（低ナトリウム血症、好酸球上昇）があった場合は、早朝空腹時に副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、コルチゾルの測定を行う。副腎クリーゼが疑われた場合は緊急入院とし、ACTH およびコルチゾルの採血の後、グルココルチコイドを躊躇なく投与開始する。内分泌専門医と連携し適切な治療を行うことが推奨されている。

### 解説

#### ●頻度

免疫チェックポイント阻害剤による原発性副腎機能不全は、比較的稀な有害事象である<sup>1)</sup>。その発生頻度は、抗 CTLA-4 抗体で 0.4~1.6%<sup>2-4)</sup>、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体では 1%未満と報告されている<sup>4,5)</sup>。抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-1 抗体の併用によって発生頻度が 4.2%に上昇したとする報告がある<sup>4)</sup>。一方、国内で実施されたニボルマブの市販後調査（全例調査）において、下垂体機能障害は、原疾患が悪性黒色腫の場合 1%未満、非小細胞肺癌の場合 1.09%と報告されている<sup>5)</sup>。イピリムマブの市販後調査（全例調査）においては、副腎機能不全の発生頻度は 3.09%であり、9 例中 7 例が重篤であったと報告されている<sup>6)</sup>。原発性副腎機能不全は投与開始から 1~数カ月の発症が多い<sup>7-9)</sup>。

#### ●臨床症状と診断

副腎皮質機能低下症は、易疲労感、食欲不振、無気力、無気力、体重減少、消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛）といった非特異的症候を呈することが多い。低ナトリウム血症、低血糖、好酸球上昇、低血圧などを合わせて認める場合に副腎皮質機能低下症の可能性を疑う<sup>10)</sup>。これらが認められた場合は、早朝空腹時に副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、コルチゾルの測定を行うとともに、内分泌専門医と連携し適切な治療を行うことが推奨されている。Grade 1 の軽症例では、好酸球増多や低ナトリウム血症など検査値の軽微な異常にとどまる場合もある。Grade 3 の重症例では、全身倦怠感や食欲低下のため日常生活が困難になる症例もある。Grade 4 の重篤例では、副腎クリーゼのためショック状態に陥る場合もある。

早朝血中コルチゾル値を用いてスクリーニングを行い、血清コルチゾル値が 18  $\mu\text{g}/\text{dL}$

表1 原発性副腎皮質機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	●必要に応じてホルモン補充療法を開始し，症状が安定するまで投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない），投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●早朝血中 ACTH，コルチゾルで低下症が疑われたら，負荷テストを施行する。 ●軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合，ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を10~20 mg/日（標準使用量は朝10 mg，夕5 mg）経口投与し，症状の変化を観察する。
Grade 2 ●中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；日常生活は可能である	●ホルモン補充療法によって症状が安定するまで，投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない），投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●副腎皮質機能検査やホルモン補充療法は，Grade 1と同様に実施する。 ●ベースライン値に回復するまで，ホルモン値および血清生化学検査を頻回に行う。
Grade 3 ●重症または医学的に重大であるが，直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活が困難である	●同上	●内分泌専門医と協議する。 ●入院の上，副腎皮質機能検査を実施する。 ●低血圧，低血糖，低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合，ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15~30 mg/日（朝10~20 mg，夕5~10 mg）経口投与し，症状の変化を観察する。症状に応じて，ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> 投与量を増減する。 ●症状が落ちついた場合は，ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15~20 mg/日程度にまで漸減する。
Grade 4 ●副腎クリーゼの疑い（重度の低血圧，低血糖，ショックなど）；生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を休止する。 ●クリーゼを脱し，症状が安定したら，投与を再開する。	●入院の上，敗血症を除外し，全身管理を行う。 ●内分泌専門医と協議する。 ●ACTH，コルチゾルなどの採血を実施し，結果を待たずに，直ちに100~200 mg/日のヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を持続静注あるいは4分割し6時間毎に投与開始する。 ●心機能監視下に生理食塩水を1,000 ml/hで点滴静注する（年齢・病態に応じて適宜増減する）。 ●クリーゼを脱したのちは，経口剤に切り替え漸減する。他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する。 ●症状が落ちついた場合は，ヒドロコルチゾン <sup>®</sup> を15~20 mg/日程度にまで漸減する。 ●全身状態が安定した後，副腎皮質機能検査を実施する。

以上であれば，原発性および続発性副腎皮質機能低下症は否定的である。4  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満であればその可能性は極めて高く，4  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以上，18  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満は，その疑いが残される。迅速 ACTH 負荷試験やインスリン低血糖試験などを行い確定診断する<sup>11)</sup>。あらかじめ原疾患の副腎転移を鑑別しておく必要がある。

## ●治療方針

Grade に準じた対処方法を表1に示す。

Grade 2 以上で副腎皮質機能低下症の診断が確定した場合，もしくは強く疑われた場合は，ヒドロコルチゾン（HC）10~20 mg を2~3回に分割して服用する。Grade 1で，副腎皮質機能低下症が疑診の状態でも HC 投与が開始された場合は，1~3週間毎の血液検査（前日夕方の HC を休止して翌朝に ACTH，コルチゾルを測定する）を行ってフォローすることが勧められる<sup>11)</sup>。

Grade 4で，副腎クリーゼが疑われた場合は緊急入院とし，敗血症を除外の上，全身

管理の上、ACTH およびコルチゾルの採血の後、グルココルチコイド（GC）を躊躇なく投与開始する。投与する GC は HC が推奨されている<sup>12)</sup>、100~200 mg/日の HC を持続静注あるいは4分割し6時間毎に投与する。症状改善後は経口剤に切り替え1カ月かけて維持量まで漸減する。副腎不全が完成すると不可逆になることが多いため、長期間にわたる補充療法が必要になることが多い。副腎不全後の投与再開は、GC 補充の有無は問わない。

#### ● 参考文献

- 1) Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer*. 2018; 124(6): 1111-21.
- 2) Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(4): 1361-75.
- 3) Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med*. 2018; 47: 6-13.
- 4) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(2): 173-82.
- 5) 小野薬品工業 ニボルマブ 国内でのメラノーマと肺癌の市販後調査(全例調査)資料
- 6) 小野薬品工業 ヤーボイ 市販後全例調査定期解析資料(2017年12月)
- 7) Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24(12): T331-47.
- 8) Trainer H, Hulse P, Higham CE, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016; 2016. pii: 16-0108.
- 9) Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(3): e15.
- 10) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al: National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36(17): 1714-68.
- 11) 柳瀬俊彦, 笠山宗正, 岩崎泰正, 他. 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針. *日本内分泌学会雑誌*. 2015; 91: 1-78.
- 12) Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4): 1059-67.

# 11 甲状腺機能障害

## 要約

免疫チェックポイント阻害剤投与に伴う内分泌障害の中では甲状腺機能障害は最も頻度が高い。甲状腺機能障害は、破壊性甲状腺炎に伴って甲状腺中毒症を経由して甲状腺機能低下症に至る症例や、発症当初から甲状腺機能低下症を呈する症例がある。本剤の投与開始前および投与期間中は、定期的な TSH, FT3, FT4 などの測定を実施し、異常が認められた場合には、病態を明らかにし、ホルモン補充療法などを行う。

## 解説

### ●頻度

甲状腺機能障害の頻度は、抗 CTLA-4 抗体では 4% 未満<sup>1)</sup>であるのに対して、抗 PD-1 抗体では 8.6% であった<sup>2)</sup>。また、抗 PD-L1 抗体による甲状腺機能障害の頻度は 2~4% 程度と報告されている<sup>3)</sup>。甲状腺機能障害のなかでも甲状腺中毒症は投与開始（2~6 週間後）と早期に発症する例が多く、甲状腺機能低下症の発症はそれに引き続いて起こることが多い<sup>4,5)</sup>。国内で実施されたニボルマブの市販後調査（全例調査）において、甲状腺機能障害は、原疾患が悪性黒色腫の場合 25.0%（388/1,554 例）対して、非小細胞肺癌の場合 8.7%（287/3,297 例）と発生頻度に差がある可能性が報告されている<sup>6)</sup>。この結果は、腫瘍ごとの抗原性の違いによって生じたものなのか、それ以外の要因によるものなのか、現在のところ不明である。今後さまざまな腫瘍における副作用頻度の検討が必要である。一方、国内で実施されたイピリムマブの市販後調査（全例調査）においては、甲状腺機能低下症の発生頻度は 7.22%、甲状腺炎が 0.69%、甲状腺機能亢進症が 0.34%、バセドウ病が 0.34% と報告されている<sup>7)</sup>。

### ●臨床症状と診断

甲状腺機能障害は、破壊性甲状腺炎に伴って甲状腺中毒症や甲状腺機能低下症を呈する例が主であるが、稀に抗 CTLA-4 抗体によるバセドウ病が報告されている<sup>8,9)</sup>。甲状腺機能障害は Grade 1, 2 の軽症例がほとんどで、Grade 3 以上となることは稀である<sup>10,11)</sup>。以下、①甲状腺中毒症と、②甲状腺機能低下症に大別して述べる。

①甲状腺中毒症：甲状腺炎によって引き起こされる一過性の甲状腺中毒症が主病態であり、Grade 2 以上では、びまん性甲状腺腫大に加えて、動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感などの症状を呈する。一方、Grade 1（軽症例）では、無症状で後

述のような検査値の異常だけを呈する。全 Grade において、亜急性甲状腺の際にみられる頸部痛はない。検査所見では、血清 TSH 低値、FT3 高値、FT4 高値、甲状腺受容体抗体 (TRAb) 陰性を認めることが重要である。甲状腺の破壊のため血清サイログロブリン (Tg) の上昇を認めることも多い。診断時に抗ペルオキシダーゼ抗体 (抗 TPO-Ab) や抗サイログロブリン抗体 (抗 Tg-Ab) 陽性であることが多い<sup>12,13)</sup>。甲状腺超音波検査では、甲状腺の血流低下、内部不均一で実質低信号を呈することが多い。しかしながら、一部の症例において、甲状腺血流が増加していたとする報告もあり、注意を要する<sup>14,15)</sup>。ほとんどの症例は、臨床症状、血液検査および甲状腺超音波検査で診断確定できる。甲状腺シンチグラフィにおけるヨード摂取率の低下や、FDG-PET での取り込み亢進も甲状腺炎に特徴的な所見である<sup>4)</sup>。

破壊性甲状腺炎に伴う甲状腺中毒症は、一過性であり 1~3 カ月で中毒症期を脱し、一部は甲状腺機能低下症へと移行する。Orlov らの報告では、ペムプロリズマブの投与後に無痛性甲状腺炎を発症した 10 例中、6 例が甲状腺中毒症を発症し、4 週後にすべてが甲状腺機能低下症に移行した<sup>5)</sup>。また、de Filette らの報告では、99 例にペムプロリズマブを投与した際、甲状腺中毒症が 12 例に発症し、うち 9 例が甲状腺機能低下症に移行した<sup>4)</sup>。

②甲状腺機能低下症：甲状腺炎によって甲状腺細胞が破壊されることによって、甲状腺機能低下症に至る。甲状腺中毒症を経て甲状腺機能低下症に至る症例と、発症当初より甲状腺機能低下症を示す場合がある。後者の場合は、甲状腺中毒症例と比較して、抗 Tg-Ab や抗 TPO-Ab 陽性例が多い<sup>5)</sup>。甲状腺ホルモンの低下に伴って、倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加などの症状を呈する。検査所見では、血清 TSH 高値、FT3 低値、FT4 低値が典型的であるが、軽症例では TSH の軽度上昇のみを認め、潜在性甲状腺機能低下症の状態を呈する場合がある。甲状腺超音波検査では、甲状腺の血流低下、実質低信号および萎縮を認める例もある。

## ●治療方針<sup>16)</sup>

①甲状腺中毒症：Grade に準じた対処方法を表 1 に示す。Grade 1 の軽症例では、免疫チェックポイント阻害剤休止の必要はなく、TSH、FT3、FT4 を定期的に測定し、経過観察のみでよい。Grade 2 以上で、動悸や手指振戦といった症状がある場合には、 $\beta$  遮断薬 (例：プロプラノロール 30 mg/日) が、症状の緩和に有効である。いずれの場合でも、抗甲状腺薬は使用しない。ステロイドの有効性に関しては不明である。甲状腺機能低下症へと移行すれば  $\beta$  遮断薬は中止し、後述の治療を行う。

②甲状腺機能低下症：Grade に準じた対処方法を表 2 に示す。Grade 1 の軽症例では、免疫チェックポイント阻害剤休止の必要はなく、TSH、FT3、FT4 を定期的に測定し、経過観察のみでよい。Grade 2 以上で、甲状腺機能低下症状が顕在化してきた場合や TSH が 2 桁以上になった場合は、L-T4 補充療法 (25~50  $\mu$ g/日、高齢者あるいは心疾患を有する患者では 12.5  $\mu$ g/日より開始) にて甲状腺機能の改善を目指す<sup>5)</sup>。甲状腺機能低下症に関しても、ステロイド治療の効果は明らかではない。なお、続発性ないしは原

表1 甲状腺中毒症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●無症状で、検査所見の異常のみがある；もしくは軽度の臨床所見がある	●投与を継続する。	●甲状腺機能亢進が消失、もしくは甲状腺機能低下状態になるまで、2～3週毎にTSH、FT4のモニタリングを継続する。
Grade 2 ●中等症の症状がある；日常生活には制限がない	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医との協議を検討する。 ●動悸、手指振戦などの症状があれば、β遮断薬を投与する。 ●2～3週間毎に甲状腺機能検査を継続する。 ●6～8週経過しても、甲状腺中毒症が改善しない場合、バセドウ病の鑑別を行う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限がある；入院を要する Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●β遮断薬の投与を開始する。 ●1～3週間ごとの臨床検査を継続する。 ●甲状腺クリーゼの場合、ICUにて集学的治療を行う。

表2 甲状腺機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がなく、TSH<10 mIU/L	●投与を継続する。	●2～3週毎にTSH、FT3、FT4の推移をモニタリングし、症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ●中等症の症状がある；日常生活には支障がない；TSH≥10 mIU/L	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医との協議を検討する。 ●症状がある場合や無症状でもTSHが2桁の場合は、甲状腺ホルモン療法を開始する。 ●甲状腺機能検査を実施し、甲状腺ホルモン補充量を1カ月毎に増減し甲状腺機能が正常化するように調整する。 ●甲状腺機能が安定すれば、6週毎に甲状腺機能検査を実施する。
Grade 3 ●高度の症状がある；医学的に重大であり、生命を脅かす恐れがあり、入院を要する；日常生活が困難である Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止する。 ●症状が改善した場合（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●粘液性水腫性昏睡の症状が（徐脈・低体温）あれば、集学的治療を行う。 ●症状が安定した後は、Grade 2に準じて治療評価を行う。

発性副腎皮質機能低下症を合併している場合があるので、L-T4 補充療法開始前に、血中ACTHおよびコルチゾルを測定する。副腎不全が存在する場合には、ヒドロコルチゾンの投与を先に行い、2～3日後から甲状腺ホルモン補充療法を開始する。甲状腺ホルモン補充療法の有無は問わず、症状が改善した場合は免疫チェックポイント阻害剤の投与再開が可能である。なお、血清FT3の低下を認める症例の中には、悪性腫瘍の末期や重症感染症の際にみられる低T3症候群の場合があり注意を要する。この場合、TSHは正常、FT4正常～やや低下、FT3低下となる。

## ●その他

甲状腺機能低下症の発症予知に関しては、薬剤投与前に潜在性甲状腺機能低下症である場合や甲状腺自己抗体陽性である場合に甲状腺機能異常の発生率が高く、薬剤投与前

に甲状腺機能および自己抗体を測定しておくことは有益であると考えられる<sup>4,5)</sup>。なお、免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺機能障害のメカニズムとしては、甲状腺細胞におけるPD-L1およびPD-L2の発現が関与していることが示唆されている<sup>17)</sup>。

#### ●参考文献

- 1) Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(4): 1361-75.
- 2) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23-34.
- 3) Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28(4): 278-87.
- 4) de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(11): 4431-9.
- 5) Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(5): 1738-41.
- 6) 小野薬品工業 ニボルマブ 国内でのメラノーマと肺癌の市販後調査(全例調査)資料
- 7) 小野薬品工業 ヤーボイ 市販後全例調査定期解析資料(2017年12月)
- 8) Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, et al. Tremelimumab-Induced Graves Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2017; 6(3): 167-70.
- 9) Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, et al. Endocrine dysfunctions during treatment of immune-checkpoint inhibitors: Trends in Immunotherapy(2018)Volume 2 Issue 2. doi: 10.24294/ti.v2i2.606
- 10) Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(12): T331-47.
- 11) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(2): 173-82.
- 12) Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(3): e15.
- 13) Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study. *J Endocr Soc.* 2018; 2(3): 241-51.
- 14) Narita T, Oiso N, Taketomo Y, et al. Serological aggravation of autoimmune thyroid disease in two cases receiving nivolumab. *J Dermatol.* 2016; 43(2): 210-4.
- 15) Tanaka R, Fujisawa Y, Maruyama H, et al. Nivolumab-induced thyroid dysfunction. *Jpn J Clin Oncol.* 2016; 46(6): 575-9.
- 16) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714-68.
- 17) Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid.* 2017; 27(7): 894-901.

## 12 眼障害

### 要約

免疫チェックポイント阻害剤による眼障害はこれまでの報告から発症頻度は1%未満と考えられるが、発症すると生活の質（QOL）の低下につながるため診断、治療には配慮が必要である。眼障害が疑われる時は眼科医との協議、各種検査を実施することが望まれる。

### 解説

#### ●頻度<sup>1,2)</sup>

免疫チェックポイント阻害剤に関連した眼障害はぶどう膜炎（虹彩，毛様体，脈絡膜），末梢性潰瘍性角膜炎（PUK），強膜炎，上強膜炎，眼瞼炎，ドライアイなどと多岐にわたる。

発症頻度に関しては，ニボルマブ特定使用成績調査によると眼障害は悪性黒色腫において1.35%（21/1,554例），非小細胞肺癌において0.39%（13/3,297例）<sup>3)</sup>と報告されている，これまでの臨床試験のシステマティックレビューによると，ぶどう膜炎の発症は0.3～6%，ドライアイの発症は1.2～24.2%であり，免疫チェックポイント阻害剤による眼障害は通常の化学療法の際に起こる眼毒性と比べてOR 3.40（95%CI 1.32～8.71， $p=0.01$ ）と有意に発症割合が高いことが示されている<sup>2)</sup>。しかしながら発症数の少なさをゆえに，抗PD-1/PD-L1抗体と抗CTLA-4抗体との違いなどは詳細不明である。

#### ●臨床症状と診断

眼障害の症状は，霧視，飛蚊症，色覚変化，羞明，暗点，視野変化，複視，眼痛，眼瞼腫脹などが挙げられる。主観的所見に基づくものが多く，眼障害が疑われる時は眼科医との協議，各種眼科検査を実施することが望まれる。

ぶどう膜炎とは色素と血管に富む眼球壁の中層であるぶどう膜に生じる炎症で，ぶどう膜は前部の虹彩，毛様体，後部の脈絡膜の3つを合わせた総称である。一般にぶどう膜炎は，サルコイドーシス，Vogt-小柳-原田病，ベーチェット病から生じることが多く，ぶどう膜炎を生じると，目の中の透明な前房と硝子体に炎症性細胞が浸潤するため，霧視や飛蚊症，羞明などの症状のほか視力低下，眼痛，充血がみられる。一般的な眼科検査，蛍光眼底造影や網膜断面構造解析（光干渉断層撮影：OCT）などにより診断される。

表 1 免疫関連眼障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●無症状；臨床所見または検査所見のみ	●投与を継続する。	●眼科専門医と協議する。 ●人工涙液。
Grade 2 ●前部ぶどう膜炎（虹彩炎，虹彩毛様体炎）； 内科的治療を要する または ●症状があり，身の回り以外の日常生活動作の制限；中等度の視力低下（0.5以上）	●投与を休止する。	●眼科専門医と協議する。 ●ステロイド点眼薬，調節機能改善点眼剤。 ●全身性ステロイド投与を考慮する。 ●Grade 1に改善したら投与を再開する。
Grade 3 ●後部ぶどう膜炎（脈絡膜炎），びまん性ぶどう膜炎 または ●症状があり，身の回りの日常生活動作の制限；顕著な視力低下（0.5未満）	●投与を中止する。	●眼科専門医と協議する。 ●プレドニゾロン1~2 mg/kgまたはメチルプレドニゾロン0.8~1.6 mg/kgなどのステロイド全身投与。 ●ステロイド点眼薬。  全身性ステロイドの投与にもかかわらず，改善が認められない場合または悪化した場合 ●追加の免疫抑制治療*を考慮する。
Grade 4 ●罹患眼の失明（視力0.1以下）	●投与を中止する。	●眼科専門医と協議する。 ●プレドニゾロン1~2 mg/kgまたはメチルプレドニゾロン0.8~1.6 mg/kgなどのステロイド全身投与。 ●ステロイド点眼薬。  全身性ステロイドの投与にもかかわらず，改善が認められない場合または悪化した場合 ●追加の免疫抑制治療*を考慮する。

\*ステロイドに追加する免疫抑制療法として，インフリキシマブまたは他の抗TNF- $\alpha$ 抗体などが考慮される（保険適応外）。

### ●治療方針（表1）<sup>4)</sup>

免疫チェックポイント阻害剤によるぶどう膜炎の治療は，一般的なぶどう膜炎の治療に準じて行われるが，これまでの症例報告によると人工涙液や調節機能改善点眼剤による対症療法のほか，軽度の場合にはステロイド点眼が，中等度以上またはびまん性に発症した場合にはステロイド全身投与が行われてきた。これらの治療により改善したとの報告が多いが，生活の質（QOL）の低下につながるため早期診断による治療介入が必要と考えられる。

眼障害の発症頻度は少ないが，発症すると生活の質（QOL）の低下につながるため，眼障害が疑われる時は眼科専門医との連携により早期診断と適切な対応が重要と考えられる。

### ●参考文献

- 1) Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28(4): 288-94.
- 2) Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrusch U, et al. Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017; 17(4): 387-94.
- 3) 小野薬品工業 ニボルマブ国内でのメラノーマと肺癌の市販後調査(全例調査)
- 4) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714-68.

## 13 サイトカイン放出症候群

### 要約

免疫チェックポイント阻害剤によるサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome : CRS) はごく稀な有害事象である。投与初期に、発熱・低血圧やさまざまな神経症状を引き起こし、ときに cytokine storm とも称される重篤な反応から多臓器不全に陥ることが報告されており、救命のためには迅速な判断と適切な治療が重要である。

### 解説

#### ●頻度

CRS は抗 PD-1 抗体や抗 CTLA-4 抗体による有害事象としてはごく稀である (0.1% 未満)。一方、遺伝子改変 T 細胞を用いた免疫細胞療法の一種である抗 CD19 キメラ抗原受容体発現 T 細胞 (chimeric antigen receptor engineered T-cell : CAR-T) 療法では、CRS が 57~93% と高頻度であることが報告され<sup>1-3)</sup>、典型例では投与後 1~2 週間以内に発症し、これは体内で T 細胞が増殖する時期と一致すると考えられている。

#### ●臨床症状と診断

CRS の明確な定義や診断基準は存在しないが、初期症状としてはインフルエンザ様の症状 (悪寒、倦怠感、疲労、食欲不振、筋肉痛、関節痛、嘔気、嘔吐、頭痛など) と急速に 38℃ 以上の高熱をきたすことが特徴的とされる。多くの症状は敗血症に類似しているため、感染症のスクリーニング (培養検査) と経験的な抗生剤投与を CRS に対する治療と同時並行して行う。低血圧もしくは低酸素血症、重症度と関連する症状であり、速やかな治療介入と集中治療室で循環呼吸動態のモニタリングを行う必要がある<sup>4)</sup> (表 1)。

#### ●治療方針

免疫チェックポイント阻害剤では、CRS を発症することはごく稀であるため、適切な管理については明らかにされていない。一方、CAR-T 療法では CRS 発現が高頻度かつ重篤化に影響することから、早期介入を念頭に置いた対応が求められ、CTCAE 分類よりも具体的な重症度分類が提案されている<sup>4,5)</sup>。主に CAR-T 療法を念頭に置いた重症度分類では、Grade 1 の軽度症状は、発熱や消化器症状 (嘔気) や倦怠感、頭痛、筋肉痛などに留まる状態であり、低血圧もしくは低酸素血症が出現した場合は Grade 2 以上と

表 1 免疫関連 CRS の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●軽度の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	●速やかな症状改善がみられない場合は直ちに投与を中断する。	●投与速度を 50% 減速して、慎重な経過観察を行う。速やかな症状改善がみられない場合は直ちに投与を中断し、症状に応じた対処療法を行う。
Grade 2 ●治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する；≤24 時間の予防的投薬を要する	●Grade 1 以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたは Grade 1 に回復した場合、投与再開を検討する。	●直ちに投与を中断する。 ●集中治療室管理とし、症状に応じた対処療法（酸素吸入、昇圧剤など）と抗サイトカイン療法（全身性ステロイド、トシリズマブ*など）による適切な処置を行う。
Grade 3 ●遷延（症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症（例：腎障害、肺浸潤）により入院を要する	●投与を中止する。	●直ちに投与を中断し、再開しない。 ●集中治療室管理とし、症状に応じた対処療法（酸素吸入、人工呼吸器管理、昇圧剤、人工透析など）と抗サイトカイン療法（トシリズマブ*、全身性ステロイドなど）による適切な処置を行う。
Grade 4 ●生命を脅かす；陽圧呼吸または人工呼吸を要する		

\*保険適応外

して対応する。Grade 2 では、低血圧（輸液負荷もしくは低用量の昇圧剤で反応する）、低酸素血症（ $SpO_2 > 90\%$  を維持するのに必要な酸素が  $FiO_2 < 40\%$ ）あるいは Grade 2 臓器障害（心臓、肺、消化器、肝臓、腎臓、皮膚、凝固異常）のいずれかが出現した場合とされる。Grade 3 では、低血圧（高用量の昇圧剤を要する）、低酸素血症（ $SpO_2 > 90\%$  を維持するのに必要な酸素が  $FiO_2 \geq 40\%$ ）、Grade 3 臓器障害（心臓、肺、消化器、肝臓、腎臓、皮膚、凝固異常）あるいは Grade 4 の AST/ALT 上昇のいずれかが出現した場合とされる。発症機序としてはさまざまなサイトカインの放出が報告されているが、CRS による有害事象に対して IL-6 が中心的役割を果たすことから<sup>6)</sup>、CAR-T 療法に Grade 3 以上の CRS が生じた場合は抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）が有用と報告されており（保険適応外<sup>7)</sup>、初期治療に反応しない CRS Grade 2 に対しても速やかに対応することが望まれる<sup>5)</sup>。

CRS 発症後に神経症状（意識障害、錯乱、譫妄、失語、幻覚、振戦、歩行障害、痙攣）をきたすことがあるため、発熱や循環呼吸動態が正常化した後も神経症状の動きに注意が必要である。稀に、重篤な CRS から血球貪食症候群に至る場合があるため、フェリチン値を含めた臓器障害の動きに注意を払う必要がある<sup>5)</sup>。

#### ● 参考文献

- 1) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377(26): 2531-44.
- 2) Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med. 2017; 377(26): 2545-54.
- 3) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018; 378(5): 439-48.
- 4) Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014; 124(2): 188-95.

- 5) Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy- assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(1): 47-62.
- 6) Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368(16): 1509-18.
- 7) L Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist.* 2018. pii: theoncologist. 2018-0028.[Epub ahead of print]

パンダシキコキト用

# 14 Infusion reaction

## 要約

免疫チェックポイント阻害剤による infusion reaction の発症頻度は低い (1~4%)。初回投与の開始 30 分以内に生じることが多く、症状に応じて速やかに投与速度の減速や中断、対処療法を行う必要がある。

## 解説

### ●頻度

Infusion reaction は、免疫チェックポイント阻害剤による有害事象として 1~4% に認められる副作用である。臨床試験では、悪性黒色腫に対するニボルマブ (2~4%)<sup>1,2)</sup> とイピリムマブ (1%)<sup>3)</sup>、非小細胞性肺癌に対するニボルマブ (1~3%)<sup>4,5)</sup> での発症が報告されており、発症リスクとして免疫チェックポイント阻害剤の種類や用量は影響しないと考えられる。

### ●臨床症状と診断

臨床症状としては発熱、悪寒、痒痒感、発疹、血圧や脈拍の変動、血管性浮腫 (口唇や眼瞼)、気管支痙攣、呼吸困難などがあり、投与開始直後から 30 分以内に出現することが多い。発症時期としては初回投与時に認められることが最も多く、2 回目以降に頻度・重症度が軽減することが多いが、2 回目以降に初めて発症することもあるため、注意が必要である。

### ●治療方針

Grade に準じた対処方法を表 1 に示す。

ほとんどが Grade 1~2 の軽症であるが、稀に Grade 3 の重症例も報告されているため注意が必要である。軽症の場合は、点滴速度の調整 (減速や中断) と必要に応じた対処療法により症状改善が期待でき、速やかな対応にて症状がコントロールされれば治療継続は可能である。Infusion reaction の発症機序として血中 IL-6 や TNF- $\alpha$  などのサイトカイン濃度の上昇が報告されており、臨床的にもサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome : CRS) との明確な区別は難しく、特に重篤例では CRS に準じた抗サイトカイン療法も検討することが望ましい。予防投与は必須とはされていないが、infu-

表1 免疫関連 infusion reaction の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	●投与を継続する。	●直ちに投与速度を50%に減速する。減速しても改善しない場合は投与を中断する。 ●投与中断あるいは投与終了後にも症状が継続する場合には、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、全身性ステロイドによる症状軽減を図る。 ●次投与の際には、前投薬として解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬の投与を検討する。
Grade 2 ●治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	●Grade 1以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1に回復した場合、減速して投与再開する。	●直ちに投与を中断する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、全身性ステロイドによる症状軽減を図る。 ●Grade 1以下に回復した後に、中断時速度の50%に減速して再開する。
Grade 3 ●遷延(症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	●Grade 1以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1に回復した場合、症状に応じて投与再開を慎重に検討する。	●直ちに投与を中断する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、全身性ステロイドを直ちに投与する。呼吸器・循環器症状がある場合には、酸素吸入、アドレナリン、全身性ステロイド、気管支拡張薬、昇圧剤などによる適切な処置を行う。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を中止する。	●直ちに投与を中断し、再開しない。 ●症状に応じて、酸素吸入、アドレナリン、全身性ステロイド、気管支拡張薬、昇圧剤などによる適切な処置を行う。

sion reaction 発症例では次回投与時から解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン）や抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン）、全身性ステロイドなどが選択肢となる。

#### ●参考文献

- 1) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375-84.
- 2) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320-30.
- 3) McDermott D, Haanen J, Chen TT, et al; MDX010-20 Investigators. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol.* 2013; 24(10): 2694-8.
- 4) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.
- 5) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-39.

## 15 心筋炎を含む心血管障害

### 要約

免疫チェックポイント阻害剤による心筋炎の発症頻度は決して高くはないが、臨床像は無症候性から心筋障害に基づく異常そして心臓のポンプ失調による心不全までさまざまな形で現れその病態は多彩である。特に重篤な症例の致死率は高く、急速に状態が変化するため緊急処置が必要となる。したがって、心筋炎や心血管障害が疑われた段階より循環器医との連携を取りながら診療を行うことが望ましい。

### 解説

抗 PD-1/PD-L1 抗体ならびに抗 CTLA-4 抗体単剤での早期臨床試験においては、心血管障害の頻度は少ないと考えられていた。しかしながら後期臨床試験や実地医療において使用経験の増加に伴い心血管系合併症、特に心筋炎は重篤な臨床経過を示す症例の報告がなされるようになった<sup>1,2)</sup>。そもそも心臓と免疫反応は、PD-L1 のリガンドが樹状細胞に加え心臓にも発現していることに関連する。Honjo らは初期の動物研究において BALB/c PD-1 欠損マウスが拡張型心筋症を呈することを報告しており、この心筋症発症にはトロポニンに対する免疫反応が関与していた<sup>3-5)</sup>。さらに CTLA-4 欠損モデルにおいても心筋炎の発症を示す報告もある<sup>6-8)</sup>。

### ●頻度

市販後、本邦におけるニボルマブの投与例が2万例を超えた時点で心血管毒性報告例は、心筋炎17例、虚血性心疾患19例、不整脈44例、心不全/心機能障害40例、その他静脈血栓症など31例であった（重複症例含む）。また、適正使用ガイドに心筋炎として臨床経過が報告された6例において心筋炎の発症時期は20～58日目であり、転帰は4例が回復、1例が死亡、1例は不明であった。また、6例中4例は重症筋無力症または多発性筋炎を合併した症例であった<sup>9)</sup>。一方、イピリムマブでの本邦における市販後190例の解析では、心臓障害として心筋梗塞が1例（0.53%）認めたのみであり、心筋炎を示した症例は報告されていない。しかしながら、海外の報告ではイピリムマブと抗PD-1抗体の併用により7例の心筋炎の報告がなされている<sup>2,10)</sup>。免疫チェックポイント阻害剤の薬剤間の相違、そして併用における相乗作用について Johnson らはニボルマブ単独心筋症発症が0.06%であるのに比し、ニボルマブとイピリムマブの併用例で0.27%と発症頻度の増加を報告している<sup>1)</sup>。

## ●臨床症状と診断

一般に心筋炎は、臨床症状は多彩かつ進行性疾患であり早期診断は決して容易でない。心筋組織に対する炎症に伴う障害範囲が軽く無症候で経過する症例から、致死的不整脈が出現する症例、そして進行性のポンプ失調と共に心不全状態となり死に至る症例まで幅広い臨床像を呈する。身体所見に特異的なものはなく、自覚症状として動悸、息切れ、胸部圧迫感などの一般的な胸部症状に加え、脈拍異常（頻脈、徐脈、不整）、末梢循環不全ならびに心不全症状として全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧などである。

診断に関しては、上記心症症状とともに心電図変化が重要である。心筋炎の心電図所見に特定の所見はないが、ST-T 変化（ST 上昇は心外膜炎を合併）、Q 波の出現、心ブロック所見、QRS 波幅が徐々に拡大する場合は重要な悪化徴候である。そして、急激に完全房室ブロック、心室性頻拍そして心室細動が出現し致死的となる場合がある。そこで、心筋炎発症後の急性期は連続した心電図モニターが推奨される。また、心エコー検査は診断的感度が高く、炎症部位に一致した一過性の壁肥厚、壁運動低下が特徴的である。典型例では、全周性求心性肥厚とびまん性心筋壁運動低下、左室腔の狭小化を示す。しかし、発症初期には、細胞浸潤による心筋肥厚のみのこともあり、心嚢水貯留は心外膜炎の合併を示唆する。血液検査では CRP、AST、LDH、そして心筋障害の指標として心筋トロポニン、CK-MB が迅速かつ特異性、感度とも高く有用である。可能な施設であれば、心臓 MRI や核医学検査を補助的に施行する。ガドリニウム造影による炎症部位に一致した T1 強調像や炎症性浮腫における T2 強調像所見や<sup>67</sup>Ga 心筋シンチグラフィ検査の特異性が高い。さらに、ポンプ失調としてうっ血性心不全も伴うことが多く、心臓全体の負荷の評価に BNP（NT-proBNP）の測定が有用である。

急性期には急性心筋梗塞、タコツボ型心筋症などの鑑別が重要である。心臓 CT 検査や可能であれば、心臓カテーテル検査による冠動脈造影法による冠動脈の狭窄・閉塞病変の除外と心内膜心筋生検を施行し、心筋炎の診断を確定する。心筋生検は回復期ではその診断率は大きく低下することから、病状が遷延する例や重症例において経時的に生検を施行し心筋炎の活動性を確認することも検討する。心筋細胞に対して炎症が波及する範囲ならびに時間により病状変化が異なり、当初は比較的軽症であった場合でもごく短時間で病態が変化することもある。特に重篤な経過をたどる症例は、その変化が急激であり劇症型心筋症と呼ばれ、ごく短時間のうちに死亡する例も少なくない<sup>11)</sup>。

## ●治療方針

Grade に準じた対処方法を表 1 に示す。

心筋炎発症を疑った場合には、病状の悪化を予測した対応が必要である。無症状・軽微症候例であっても各種検査を含め注意深い経過観察を行う。中等症～重症例では、心機能低下に対する治療を施行し循環動態を維持するとともに、突然発症する房室ブロック、心室細動など致死的不整脈へ対応する。また、重篤な心筋炎に伴う不整脈に対する

表 1 心筋炎を含む心血管障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●無症状だが、臨床検査異常 (例：BNP (NT-proBNP) [脳性ナトリウム利尿ペプチド])または心臓画像検査異常あり	●投与を継続する。	●血圧、心拍数などのバイタルサインのモニタリングを施行する。 ●循環器専門医との連絡の準備を開始する。 心血管毒性のチェックのための検査を開始 (JCS 日本循環器学会ガイドライン準拠) ①心電図検査、胸部X線写真、②CK、トロポニン、BNP (NT-proBNP) などのマーカー測定、③心エコー検査を考慮
Grade 2 ●軽度から中程度の運動または労作時に症状がある	●投与を休止する。 ●病状 (心血管系) 回復後、病態に応じて再開を検討する。	●急激なバイタル異常、心電図変化を伴う場合、副腎皮質ステロイドホルモン薬の投与を考慮する。 ●循環器専門医と協議する。 血圧、心拍数などのバイタルサインに注意し、病態、循環器系の急激な変化に備え注意深い観察を行い、必要な情報収集を継続的に実施。必要であれば体外的一時ペーシングやルーートを確保しカテコラミンなどの準備を行う。 ①採血検査：CK、トロポニン、BNP (NT-proBNP) 測定、②心電図の反復チェック、③心電図モニター、④心エコー検査
Grade 3 ●重症で、安静時またはわずかな運動および労作時に症状がある；治療を要する	●投与を休止する。 ●病状 (心血管系) 安定後、副腎皮質ステロイドホルモン薬は漸減する。 ●病状回復後、病態により再開を検討する。	●副腎皮質ステロイドホルモン薬 (プレドニゾロン 1~2 mg/kg) の投与を開始する。 ●循環器専門医と協議または診察を依頼する。 血圧、心拍数などの循環動態を維持するための治療を施行する。 ①カテコラミン、利尿薬、hANP などの投与を考慮、②心電図所見より体外的一時ペーシングの準備、施行、③他疾患の除外診断：急性心筋梗塞、肺動脈塞栓症、甲状腺機能低下症など、④精査：心臓 MRI 検査、心臓カテーテル検査などを考慮。
Grade 4 ●生命を脅かす結果；緊急処置を要する (例：持続静注療法または装置による循環動態維持)	●投与を中止する。 ●集中治療を施行する。	●呼吸管理も含めた集中治療を施行；副腎皮質ステロイドホルモン薬 (プレドニゾロン 1~2 mg/kg) の投与を継続する。 ●改善しない場合、インフリキシマブ <sup>*</sup> 、ミコフェノール酸モフェチル <sup>*</sup> 、免疫グロブリン (大量) 療法 <sup>*</sup> の投与を考慮する。 ●循環器専門医 (CCU)、麻酔科医 (ICU) など幅広いスタッフとともに診療開始する。 血圧、心拍数などの循環動態を維持するための集中治療体制を継続する。血行動態が改善するまで循環器治療を継続する。 ①体外的一時ペーシング、②IABP (大動脈バルーンパンピング)、③PCPS (経皮的心肺補助法)、④心臓カテーテル検査 (冠動脈造影、心筋生検) の適応を検討。

\*本邦では効果に関してはエビデンスに乏しく不明な点がある。保険適応外。

抗不整脈薬の投与は効果が乏しく、逆に不整脈を誘発する可能性があるので注意する。重症例では不整脈に対する一時的ペースメーカー留置、電気的除細動そして大動脈内バルーンパンピング (intraaortic balloon pumping : IABP) や経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support : PCPS) の装着による集中治療を考慮する。副腎皮質ステロイドホルモン薬の投与量に関する明確な規定はないが、Grade 2 以上の心筋炎または Grade 1 であっても悪化が予測されると判断した段階で直ちにプレドニゾロン 1~2 mg/kg 相当の副腎皮質ステロイドホルモン薬の経口または経静脈的投与が勧められる。そして、維持期~慢性期において心電図変化の観察や心筋障害指標として心筋トロポニンなどのモニタリングを継続しながら、心筋保護 (RA 系抑制薬投与など) に関する薬剤の投与を開始する<sup>2,12)</sup>。ステロイド不応性・難治性の場合、効果は不明であるがインフリキシマブ (抗 TNF- $\alpha$  抗体)<sup>注)</sup>やミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリン (大量) 療法などの投与を検討する。なお、免疫チェックポイント阻害剤により出現

する心血管障害は心筋炎のみならず血栓塞栓症などの報告もなされているが、発症頻度、時期そして病態について不明な点が多い<sup>13-16)</sup>。発症早期から循環器専門医、集中治療医などとの連携による早期診断と適切な対応が、がん治療の適正化において重要と考えられる。

注) インフリキシマブは、中等度から重度のうっ血性心不全症例（左室駆出率35%以下またはNYHA III/IV）では禁忌とされているため（症状を悪化させる可能性がある）、投与には注意を要する。

### ● 参考文献

- 1) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1749-55.
- 2) Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 50.
- 3) Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001; 291(5502): 319-22.
- 4) Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med*. 2003; 9(12): 1477-83.
- 5) Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007; 19(7): 813-24.
- 6) Ying H, Yang L, Qiao G, et al. Cutting edge: CTLA-4-B7 interaction suppresses Th17 cell differentiation. *J Immunol*. 2010; 185(3): 1375-8.
- 7) Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995; 3(5): 541-7.
- 8) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctlα4. *Science* 1995; 270(5238): 985-8.
- 9) 小野薬品工業株式会社・ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社. オプジーボ適正使用ガイド 2017年11月1日)
- 10) 根治切除不能な悪性黒色腫. 特性使用成績調査(全例調査): 2015年8月~2017年3月. ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, 小野薬品工業株式会社. 2017年8月)
- 11) 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本心不全学会; 2008年度合同研究班報告. 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2009年改訂版)  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_izumi\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf)
- 12) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36(17): 1714-68.
- 13) Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, et al. Acute Lymphocytic Myocarditis With Anti-PD-1 Antibody Nivolumab. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(10). pii: e003514.
- 14) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017; 89(11): 1127-34.
- 15) Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48(1): 7-12.
- 16) Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep*. 2017; 19(3): 21.

## 16 ステロイド不応性・難治性の免疫関連有害事象に対する免疫抑制剤の使用について

### 要約

免疫チェックポイント阻害剤投与後のステロイド不応性・難治性の免疫関連大腸炎・下痢に対して、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤（インフリキシマブ）\*の追加投与が推奨される。

\*保険適応外

### 解説

#### ●頻度

進行期悪性黒色腫に対して免疫チェックポイント阻害剤（抗 CTLA-4 抗体）投与後に生じた免疫関連有害事象（immune related adverse event：irAE）のうち、約 10% の症例でステロイド不応性・難治性となり、免疫抑制剤が投与されたとの報告がなされている<sup>1)</sup>。

#### ●治療方針

抗 CTLA-4 抗体投与後のステロイド不応性・難治性の Grade 3 以上の免疫関連大腸炎・下痢に対して、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤（インフリキシマブ）の追加投与が有効であったとの報告がなされており<sup>29)</sup>、その使用が推奨される。具体的には、Grade 3 以上の下痢・大腸炎に対して高用量のステロイドを投与したにもかかわらず、48～72 時間経過しても症状が改善されない場合や症状改善後に再増悪した場合は、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤（インフリキシマブ 5 mg/kg）の追加投与が考慮される（保険適応外）。初回投与後も症状が持続する場合は添付文書に従いインフリキシマブを繰り返し投与可能である。ただし、腸穿孔や敗血症が認められる場合、感染症を悪化させる恐れがあるため、インフリキシマブの使用は原則的に禁忌である。また、うっ血性心不全症例でも同剤の投与に注意が必要である。

免疫チェックポイント阻害剤投与後のステロイド不応性・難治性の免疫関連肝障害に対して、ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト）の追加投与が検討される（保険適応外）。

ステロイド不応性・難治性の免疫関連肝障害に対しては、インフリキシマブ自体に肝毒性があるために使用は原則的に禁忌である。報告は限られているが、ミコフェノール酸モフェチルの追加投与（例：1,000 mg, 1 日 2 回 計 2,000 mg/日）が考慮される<sup>10-15)</sup>。

その他のステロイド不応性・難治性の irAE に対しても抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤、ミコフェノール酸モフェチル、抗  $\alpha 4\beta 7$  インテグリン抗体（ベドリズマブ）、免疫グロブリン（大

量)療法 (IVIG), メソトレキセート, アザチオプリン, リツキシマブ, シクロスポリン A, 抗胸腺細胞グロブリン(ATG)などが投与されることもあり有効例も存在する<sup>15)</sup>。ただし, 報告は限られており, 現時点での臨床的意義は未確立である。各irAEに対して使用を検討するにあたっては, 薬剤によって禁忌・慎重投与も異なるため, 本ガイドラインのirAEの章の各論の項, 各薬剤の添付文書などを参照されたい。

#### ●参考文献

- 1) Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3193-8.
- 2) Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr; 10(4): 395-401.
- 3) Beniwal-Patel P, Matkowskyj K, Caldera F. Infliximab Therapy for Corticosteroid-Resistant Ipilimumab-Induced Colitis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015; 24(3): 274.
- 4) Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, et al. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(6): 806-10.
- 5) Slangen RM, van den Eertwegh AJ, van Bodegraven AA, et al. Diarrhoea in a patient with metastatic melanoma: Ipilimumab ileocolitis treated with infliximab. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013; 4(3): 80-2.
- 6) Pagès C, Gornet JM, Monsel G, et al. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. *Melanoma Res*. 2013; 23(3): 227-30.
- 7) Johnston RL, Lutzky J, Chodhry A, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(11): 2538-40.
- 8) Minor DR, Chin K, Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009; 24(3): 321-5.
- 9) Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol*. 2006; 24(15): 2283-9.
- 10) De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018; 68(6): 1181-90.
- 11) Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(8): 1075-84.
- 12) Forschner A, Schraml C, Pierchalla K, et al. Pembrolizumab-induced hepatitis: diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017; 15(9): 933-5.
- 13) Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0160221.
- 14) Tanaka R, Fujisawa Y, Sae I, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2017; 47(2): 175-8.
- 15) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36(17): 1714-68.

3.

がん免疫療法の癌腫別  
エビデンス

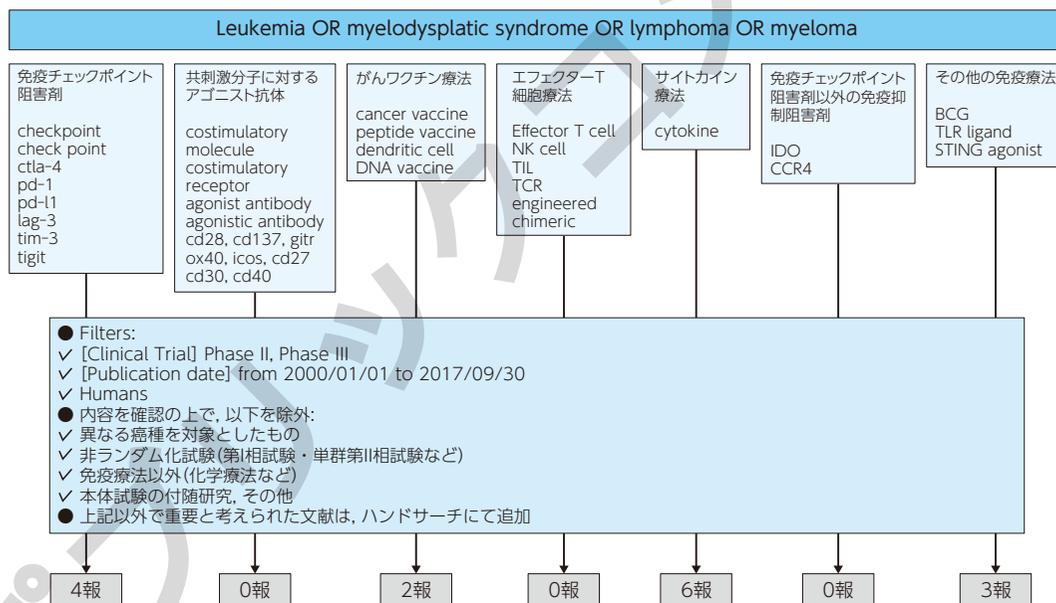
# 1 造血器腫瘍

## ●推奨

- ・再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫に対して、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法またはブレンツキシマブベドチン療法後の治療選択肢として、ニボルマブまたはペムブロリズマブを行うことを推奨する（推奨 1C）。
- ・フィラデルフィア染色体陰性の再発・難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病に対して、ブリナツモマブを行うことを推奨する（推奨 1B）。フィラデルフィア染色体陽性の再発・難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病に対して、ブリナツモマブを行うことを推奨する（推奨 1C）。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2017/11/17



## ●文献抽出結果

- ・8報のランダム化比較試験が抽出された(がんワクチン療法：2報，サイトカイン療法：6報)。
- ・がんワクチン療法では，第Ⅲ相試験が2報抽出されたが，有効性を示した試験はなかった。
- ・サイトカイン療法では，第Ⅲ相試験が5報，第Ⅱ相試験が1報抽出されたが，全生存期間の延長を示した試験はなかった。
- ・免疫チェックポイント阻害剤では，再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫に対するニボルマブは第Ⅰ相試験1報と非ランダム化第Ⅱ相試験2報，ペムブロリズマブは非ランダム化第Ⅱ相試

験1報をハンドサーチにて採用した。

- ・その他の免疫療法では、再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病に対するT細胞誘導性二重特異抗体であるブリナツモマブ第Ⅲ相試験1報と第Ⅱ相試験1報、第Ⅰ/Ⅱ相試験1報をハンドサーチにて採用した。

### ●抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 311-9.
- 2) Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1283-94.
- 3) Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al; KEYNOTE-087. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(19): 2125-32.
- 4) Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(14): 1428-39.

### ●抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 5) Freedman A, Neelapu SS, Nichols C, et al. Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumprotimut-T and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(18): 3036-43.
- 6) Levy R, Ganjoo KN, Leonard JP, et al. Active idiotypic vaccination versus control immunotherapy for follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32(17): 1797-803.

### ●抽出文献 (3) サイトカイン療法

- 7) Brune M, Castaigne S, Catalano J, et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2006; 108(1): 88-96.
- 8) Marotta G, Frassoldati A, Zinzani P, et al. Role of interferon-alpha administration after 2-deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia patients. *Eur J Haematol*. 2006; 77(2): 109-13.
- 9) Thompson JA, Fisher RI, Leblanc M, et al. Total body irradiation, etoposide, cyclophosphamide, and autologous peripheral blood stem-cell transplantation followed by randomization to therapy with interleukin-2 versus observation for patients with non-Hodgkin lymphoma: results of a phase 3 randomized trial by the Southwest Oncology Group (SWOG 9438). *Blood*. 2008; 111(8): 4048-54.
- 10) Baer MR, George SL, Caligiuri MA, et al. Low-dose interleukin-2 immunotherapy does not improve outcome of patients age 60 years and older with acute myeloid leukemia in first complete remission: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *J Clin Oncol*. 2008; 26(30): 4934-9.
- 11) Smith SM, Johnson J, Cheson BD, et al. Recombinant interferon-alpha2b added to oral cyclophosphamide either as induction or maintenance in treatment-naïve follicular lymphoma: final analysis of CALGB 8691. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(10): 1606-17.
- 12) Koltz JE, George SL, Benson DM Jr, et al. Recombinant interleukin-2 in patients aged younger than 60 years with acute myeloid leukemia in first complete remission: results from Cancer and Leukemia Group B 19808. *Cancer*. 2014; 120(7): 1010-7.
- 13) Kantarjian H, Stein A, Gökbuğut N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(9): 836-47.
- 14) Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia

Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol. 2017; 35(16): 1795-802.

- 15) von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2016; 34(36): 4381-9.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・ニボルマブ療法の第 I 相試験では、前治療として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (78%), プレンツキシマブベドチン療法 (78%) などが施行された再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫 23 例を対象とした<sup>1)</sup>。Grade 3 以上の有害事象割合は 22% であり、免疫関連有害事象には慎重な対応が必要である。全奏効割合は 87% であり、17% の症例で完全寛解が得られた。全患者における 24 週時点での無増悪生存割合は 86% であった。
- ・ニボルマブ療法の第 II 相試験では、再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫 243 例を対象とし、①自家移植後にプレッツキシマブベドチン未投与の群 (63 例)、②自家移植後にプレッツキシマブベドチン投与歴を有する群 (80 例)<sup>2)</sup>、③自家移植前 (33 例)・自家移植後 (58 例)・前後 (9 例) にプレッツキシマブベドチン投与歴を有する群 (100 例) の 3 群に分けて登録された<sup>4)</sup>。観察期間中央値 18 カ月時点で、40% が治療を継続し、全体の奏効割合は 69%、治療奏効期間中央値は 16.6 カ月、無病生存期間中央値は 14.7 カ月であった。各群の奏効割合 (完全寛解割合) は①65% (29%)、②68% (13%)、③73% (12%) であった。有害事象は軽症が多く、Grade 3 以上の治療関連毒性はいずれも 5% 以下であった。自家造血幹細胞移植併用大量化学療法後に再発または進行した古典的ホジキンリンパ腫では、プレッツキシマブベドチン治療歴の有無に関わらずニボルマブ療法の有効性が示された。
- ・ペムブロリズマブ療法の第 II 相試験では、再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫 210 例を対象とし<sup>3)</sup>、①自家移植後にプレッツキシマブベドチン投与歴を有する群 (69 例)、②化学療法に抵抗性のため自家移植非適応かつプレッツキシマブベドチン投与歴を有する群 (81 例)、③自家移植後にプレッツキシマブベドチン未投与の群 (60 例) の 3 群に分けて登録された。全体の全奏効割合は 69.0%、完全寛解割合は 22.4% であり、各群の奏効割合 (完全寛解割合) は①73.9% (21.7%)、②64.2% (24.7%)、③70% (20%) と前治療に関わらず有効性が認められた。有害事象は軽症が多く、概ねニボルマブ療法と同様であった。自家造血幹細胞移植併用大量化学療法またはプレッツキシマブベドチン療法後に再発または進行した古典的ホジキンリンパ腫で、ペムブロリズマブ療法の有効性が示された。
- ・以上より、再発・難治性の古典的ホジキンリンパ腫においては、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法またはプレッツキシマブベドチン療法後の治療選択肢として、抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ) による高い有効性と忍容性が示された。単群試験の結果であり推奨度は 1C とした。

### ●エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

- ・リツキシマブ単剤療法が適応となる濾胞性リンパ腫に対して、組織由来のイディオタイプ抗原を調整するために組織生検を行った後、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> 週 1 回投与を 4 回行い、SD

以上の有効性を認めた349例を対象として、mitumprotimut-Tの有効性を検証するプラセボ対照ランダム化比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>5)</sup>。主要評価項目である増悪までの期間において、mutimprotimut-T群ではプラセボ群に比較して劣ることが明らかとなり(9カ月 vs. 12.6カ月、ハザード比(HR) 1.384,  $p=0.019$ )、すでにmitumprotimut-T開発は中止されている。

### ●エビデンスの解説 (3) その他の免疫療法

- ・フィラデルフィア染色体陰性の再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病を対象としてブリナツモマブ単剤と標準的化学療法の比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>13)</sup>。前治療として、同種造血幹細胞移植後の再発例が35%含まれ、寛解持続期間が12カ月以上の初回再発例は除外された。ブリナツモマブ群(271例)と標準化学療法群(134例)に2:1でランダムに割付され、標準化学療法群では4種類の治療法から担当医が選択した治療法が実施された。本試験は、中間解析において主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められたため、有効中止となった(ブリナツモマブ群7.7カ月 vs. 標準治療群4カ月, HR0.71, 95%信頼区間(CI) 0.55-0.93,  $p<0.01$ )。血液学的完全寛解割合(造血回復が不十分あるいは造血回復を伴わない完全寛解を含む)もブリナツモマブ群で優れていた(44% vs. 25%,  $p<0.001$ )。Grade 3以上の有害事象は両群で高率に認められ(87% vs. 92%)、ブリナツモマブに特徴的なGrade 3以上の有害事象としてサイトカイン放出症候群(4.9%)および神経障害(9.4%)が認められた。
- ・第二世代以降のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性あるいは不耐容のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病を対象としたブリナツモマブ単剤の第Ⅱ相試験では<sup>14)</sup>、主要評価項目である初回2サイクルの血液学的完全寛解割合(部分的造血回復を伴う完全寛解を含む)が36%(45例中16例, T315I変異を有する10例中4例を含む)であり、観察期間中央値9.0カ月時点での無再発生存期間6.7カ月、全生存期間7.1カ月であった。有害事象として、発熱(58%)、発熱性好中球減少症(40%)、頭痛(31%)が高頻度に認められた。免疫関連有害事象としてGrade 1~2のサイトカイン放出症候群を3例に認められた。神経障害(47%)の内訳では、感覚異常(13%)、錯乱(11%)、めまい(9%)、振戦(9%)などであり、Grade 3の神経障害を3例(失語、片麻痺、神経障害、意識障害)に認められたが、Grade 4以上の神経障害は認められなかった。
- ・小児(18才未満)の再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病を対象としたブリナツモマブ単剤の第Ⅰ/Ⅱ相試験では<sup>15)</sup>、第Ⅱ相試験の主要評価項目である初回2サイクルの血液学的完全寛解割合が39%( $n=27/70$ )、血液学的完全寛解例のうち微小残存病変が陰性に至ったのが52%( $n=14/27$ )、観察期間中央値23.1カ月時点での無再発生存期間4.4カ月、全生存期間7.5カ月であった。安全性では、サイトカイン放出症候群Grade 3~4を4例に認め、治療に関連したGrade 4以上の神経障害は認められず、成人同様に小児例に対する有効性と忍容性が確認された。
- ・以上より、フィラデルフィア染色体陰性の再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病において、ブリナツモマブを行うことが勧められる。フィラデルフィア染色体陽性の再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病においても、ブリナツモマブによる有効性と忍容性が示されたが、単群試験の結果であり推奨度は1Cとした。

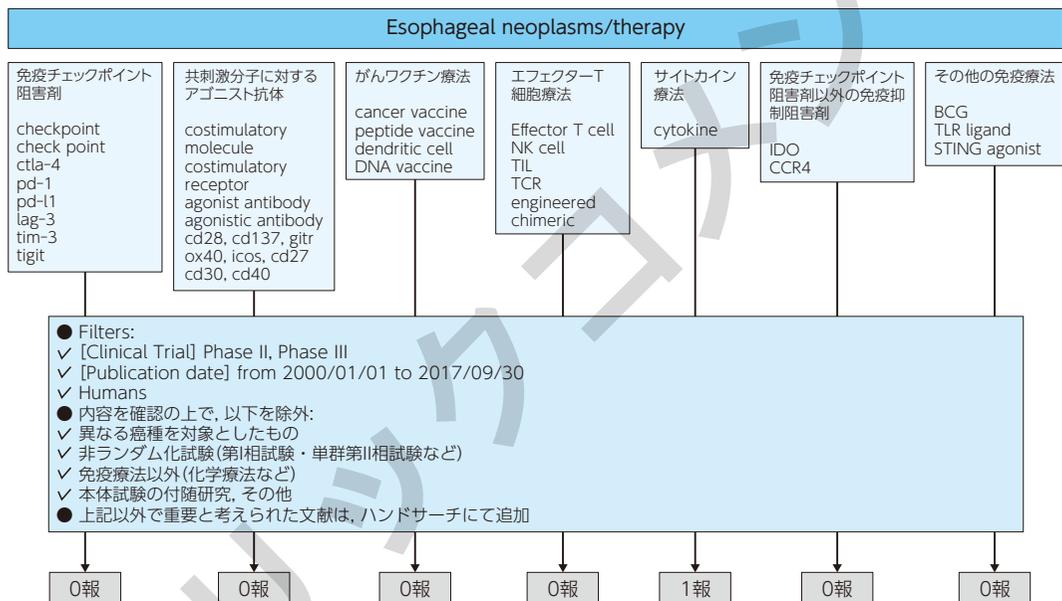
## 2 食道癌

### ●推奨

- ・2017年9月30日までの文献検索結果を検討したところ、本稿執筆時点（2018年5月）での食道癌に推奨される免疫療法はない。また、本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2017/11/14



### ●文献抽出結果

- ・1報のランダム化比較第II相試験が抽出された（サイトカイン療法：1報）。

### ●抽出文献 サイトカイン療法

- 1) Wang FH, Wang Y, Sun GP, et al. Efficacy and safety of recombinant human lymphotoxin-*a* derivative with cisplatin and fluorouracil in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, multicenter, open-label, controlled, phase 2b trial. *Cancer*. 2017; 123(20): 3986-94.

### ●エビデンスの解説 サイトカイン療法

- ・ 前治療歴のない転移性食道癌を対象に、シスプラチン・5-FU (PF) 療法 + recombinant human lymphotoxin- $\alpha$  derivative (rhLT $\alpha$ ) 10  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  と PF 療法 + rhLT $\alpha$  20  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  と PF 療法の 3 群を比較する第 II 相試験が報告された<sup>1)</sup>。
- ・ 主要評価項目である無増悪生存期間はそれぞれ 3.9 カ月, 5.7 カ月, 4.9 カ月であり, PF 療法に対して rhLT $\alpha$  を上乗せすることによる無増悪生存期間の有意な延長は示されなかった。

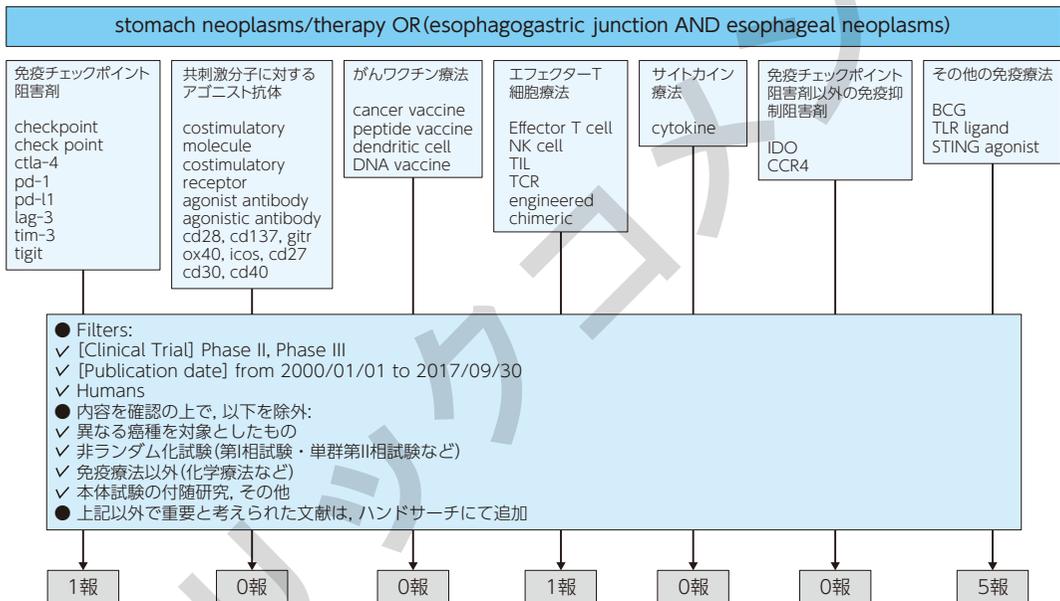
## 3 胃癌

### ●推奨

- ・標準的な化学療法（2レジメン以上の化学療法を含む）が不耐または不応になった切除不能進行・再発胃癌の3次治療以降において、ニボルマブ単剤療法が推奨される（推奨1B）。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2017/11/14



### ●文献抽出結果

- ・6報のランダム化比較試験が抽出された(エフェクターT細胞療法：1報，その他の免疫療法：5報)。
- ・このうち，3報にて有意な生存期間の延長が報告された。
- ・文献検索期間には含まれないが，重要な臨床試験結果が発表されたのでハンドサーチにて1報(免疫チェックポイント阻害剤)追加した。

### ●抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction

cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens(ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10111): 2461-71.

### ●抽出文献 (2) エフェクター T 細胞療法

- 2) Kono K, Takahashi A, Ichihara F, et al. Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2002; 8(6): 1767-71.

### ●抽出文献 (3) その他の免疫療法

- 3) Jeung HC, Moon YW, Rha SY, et al. Phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil and adriamycin versus 5-fluorouracil, adriamycin, and polyadenylic-polyuridylic acid(poly A: U)for locally advanced gastric cancer after curative surgery: final results of 15-year follow-up. *Ann Oncol*. 2008; 19(3): 520-6.
- 4) Gochi A, Orita K, Fuchimoto S, et al. The prognostic advantage of preoperative intratumoral injection of OK-432 for gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2001; 84(4): 443-51.
- 5) Toge T, Yamaguchi Y. Protein-bound polysaccharide increases survival in resected gastric cancer cases stratified with a preoperative granulocyte and lymphocyte count. *Oncol Rep*. 2000; 7(5): 1157-61.
- 6) Popiela T, Kulig J, Czupryna A, et al. Efficiency of adjuvant immunochemotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2004; 7(4): 240-5.
- 7) Sato Y, Kondo M, Kohashi S, et al. A randomized controlled study of immunochemotherapy with OK-432 after curative surgery for gastric cancer. *J Immunother*. 2004; 27(5): 394-7.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

・標準的な化学療法 (2 レジメン以上の化学療法を含む) が不耐, 不応になった組織学的に確定された切除不能または進行再発の胃癌ないしは胃食道接合部癌において, プラセボに対するニボルマブ (3 mg/kg, 2 週毎) の全生存期間における優越性を検証した二重盲検ランダム化第 III 相試験である<sup>1)</sup>。ニボルマブ群に 330 例, プラセボ群に 163 例が無作為化割り付け (2 : 1) され, 全生存期間中央値は, ニボルマブ群が 5.26 カ月 (95% 信頼区間 (CI) 4.60-6.37) に対して, プラセボ群が 4.14 カ月 (95% CI 3.42-4.86) であり, 全生存期間におけるニボルマブ群の優越性が検証された (ハザード比 (HR) 0.63, 95% CI 0.51-0.78,  $p < 0.0001$ , 層別 Log-rank 検定)。副作用については, 他癌種における既報とほぼ同じ程度であった。胃癌に対して, 免疫チェックポイント阻害剤の有効性が比較試験で確認され, 国内でもニボルマブが適応拡大された。切除不能・再発胃癌の三次治療以降における標準治療の 1 つとして位置付けられる。1 報の第 III 相試験によってニボルマブによる生存期間の延長が示されており, 推奨度は 1B とした。

### ●エビデンスの解説 (2) エフェクター T 細胞療法

・切除不能進行・再発胃癌を対象として 5-FU+シスプラチンによる化学療法 + adoptive immunotherapy (AIT: 切除された原発巣から腫瘍関連リンパ球を取り出して, 6 週間培養後, 静脈内または腹腔内に輸注) と化学療法単独のランダム化比較試験が行われた<sup>2)</sup>。この試験では, 化学療法単独群 (22 例) と比較して化学療法 + AIT 群 (22 例) において生存期間の延長が認

められた(中央値 11.5 カ月 vs. 8.3 カ月,  $p < 0.05$ )。多変量解析でも AIT 併用は独立した予後良好因子であった。しかし, この試験は統計学的仮説に基づいた検証的な臨床試験ではなく, 症例数も少ない。本邦における化学療法の標準治療は HER2 陰性胃癌では S-1 (またはカペシタビン) + シスプラチン (またはオキサリプラチン) などのフッ化ピリミジン + プラチナの併用療法, HER2 陽性胃癌ではさらにトラスツズマブを併用するが, AIT 併用の有効性と安全性は不明である。

### ●エビデンスの解説 (3) その他の免疫療法

- ・ D2/3 郭清を伴う胃切除後の pStage II, III を対象として, 5-FU + ドキソルビシンと polyadenylic-polyuridylic acid (poly A : U) による化学免疫療法 (138 例) と化学療法単独 (142 例) の比較第 III 相試験が行われた<sup>3)</sup>。この試験では, 化学免疫療法群が化学療法単独群に対して全生存期間 (HR 0.67,  $p = 0.013$ ) および無再発生存期間 (HR 0.61,  $p = 0.005$ ) で有意な延長を示した。両治療群の忍容性は良好であった。しかし, 本邦の標準治療である S-1 またはカペシタビン + オキサリプラチンと poly A : U 併用の有効性・安全性は不明である。

### ●エビデンスの解説 (4) その他の免疫療法

- ・ D2 郭清を伴う胃切除後の TNM 分類第 5 版に基づく pStage III, IV を対象として, 手術単独 (52 例), FAM (5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin C) 療法 (53 例), BCG (bacille Calmette-Guérin) と FAM 併用療法 (51 例) の 3 群の比較試験が行われた<sup>6)</sup>。この試験では, FAM 群, 手術単独群と比較して, BCG + FAM 群において 10 年生存割合の有意な向上が認められた (10 年生存割合 BCG + FAM 群 47.1% vs. FAM 群 30%,  $p < 0.037$ , BCG + FAM 群 vs. 手術単独群 15.2%,  $p < 0.0006$ )。しかし, 本邦の標準治療である S-1 またはカペシタビン + オキサリプラチンと BCG 併用の有効性・安全性は不明である。

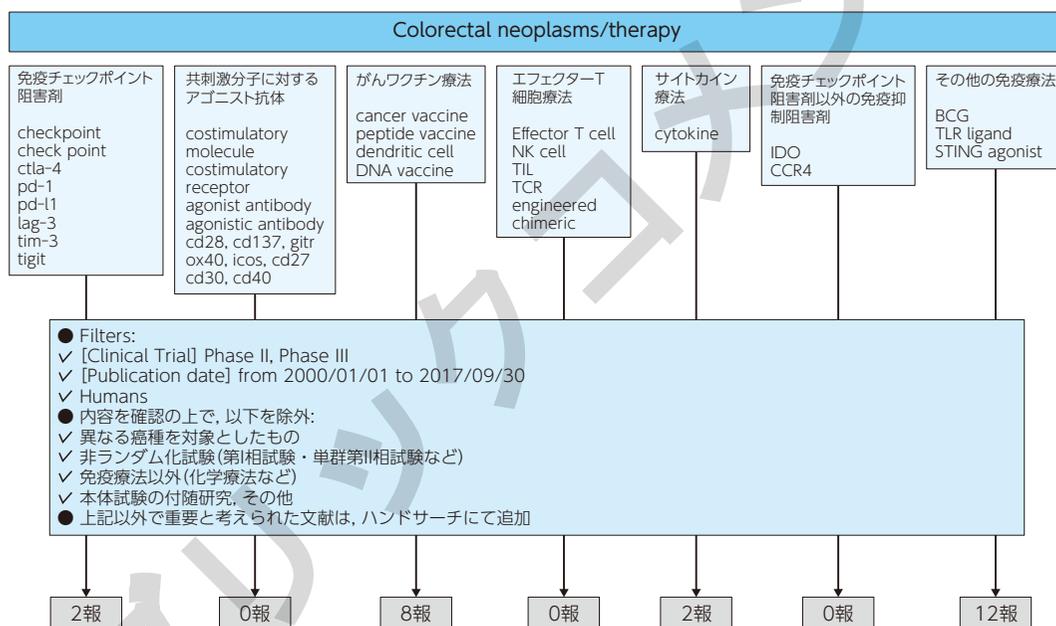
## 4 大腸癌

### ●推奨

- ・既治療の dMMR/MSI-H 大腸癌に対するペムブロリズマブおよびニボルマブは行うように勧められる（推奨 1C）。
- ・ただし、本稿執筆時点（2018年6月）での本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed， 検索実行日：2017/11/14



### ●文献抽出結果

- ・免疫チェックポイント阻害剤では、抽出された文献のうち、ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験の報告はなかった。ハンドサーチにて重要と考えられる単群の第Ⅱ相試験2報が抽出された。
- ・がんワクチン療法では、抽出された8報のランダム化試験のうち、第Ⅱ相試験が5報、第Ⅲ相試験が3報であった。
- ・サイトカイン療法では、抽出された2報のランダム化試験のうち、第Ⅱ相試験が1報、第Ⅲ相試験が1報抽出された。
- ・その他の免疫療法では、抽出された12報のランダム化試験のうち、第Ⅱ相試験が5報、第Ⅲ相試験が7報であった。

- ・ dMMR/MSI-H 大腸癌に対するペムプロリズマブおよびニボルマブは、良好な結果を示した。

### ●抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

---

- 1) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.
- 2) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182-91.

### ●抽出文献 (2) がんワクチン療法

---

- 3) Morse MA, Niedzwiecki D, Marshall JL, et al. A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013; 258(6): 879-86.
- 4) Barth RJ Jr, Fisher DA, Wallace PK, et al. A randomized trial of ex vivo CD40L activation of a dendritic cell vaccine in colorectal cancer patients: tumor-specific immune responses are associated with improved survival. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(22): 5548-56.
- 5) Ullenhag GJ, Spendlove I, Watson NF, et al. A neoadjuvant/adjuvant randomized trial of colorectal cancer patients vaccinated with an anti-idiotypic antibody, 105AD7, mimicking CD55. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(24): 7389-96.
- 6) Moulton HM, Yoshihara PH, Mason DH, et al. Active specific immunotherapy with a beta-human chorionic gonadotropin peptide vaccine in patients with metastatic colorectal cancer: antibody response is associated with improved survival. *Clin Cancer Res.* 2002; 8(7): 2044-51.
- 7) Uyl-de Groot CA, Vermorken JB, Hanna MG Jr, et al. Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits. *Vaccine.* 2005; 23(17-18): 2379-87.
- 8) Schulze T, Kimmner W, Weitz J, et al. Efficiency of adjuvant active specific immunization with Newcastle disease virus modified tumor cells in colorectal cancer patients following resection of liver metastases: results of a prospective randomized trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(1): 61-9.
- 9) Harris JE, Ryan L, Hoover HC Jr, et al. Adjuvant active specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 148-57.
- 10) Caballero-Baños M, Benitez-Ribas D, Tabera J, et al. Phase II randomised trial of autologous tumour lysate dendritic cell plus best supportive care compared with best supportive care in pre-treated advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer.* 2016; 64: 167-74.

### ●抽出文献 (3) サイトカイン療法

---

- 11) Fu QG, Meng FD, Shen XD, et al. Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection. *World J Gastroenterol.* 2002; 8(6): 1019-22.
- 12) Correale P, Botta C, Rotundo MS, et al. Gemcitabine, oxaliplatin, levofolinate, 5-fluorouracil, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-2(GOLFIG) versus FOLFOX chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: the GOLFIG-2 multicentric open-label randomized phase III trial. *J Immunother.* 2014; 37(1): 26-35.

### ●抽出文献 (4) その他の免疫療法

---

- 13) Schmoll HJ, Wittig B, Arnold D, et al. Maintenance treatment with the immunomodulator MGN1703, a Toll-

- like receptor 9 (TLR9) agonist, in patients with metastatic colorectal carcinoma and disease control after chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140(9): 1615-24.
- 14) Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, et al. Effects of preoperative immunochemoradiotherapy and chemoradiotherapy on immune responses in patients with rectal adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2010; 30(3): 993-9.
  - 15) Yamashita K, Ougolkov AV, Nakazato H, et al. Adjuvant immunochemotherapy with protein-bound polysaccharide K for colon cancer in relation to oncogenic beta-catenin activation. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(8): 1169-81.
  - 16) Ito K, Nakazato H, Koike A, et al. Long-term effect of 5-fluorouracil enhanced by intermittent administration of polysaccharide K after curative resection of colon cancer. A randomized controlled trial for 7-year followup. *Int J Colorectal Dis*. 2004; 19(2): 157-64.
  - 17) Cerea G, Vaghi M, Ardizzoia A, et al. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low-dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5-fluorouracil-containing combinations. *Anticancer Res*. 2003; 23(2C): 1951-4.
  - 18) Koda K, Miyazaki M, Sarashina H, et al. A randomized controlled trial of postoperative adjuvant immunochemotherapy for colorectal cancer with oral medicines. *Int J Oncol*. 2003; 23(1): 165-72.
  - 19) Staib L, Link KH, Begler HG; Members of the Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren (FOGT). Toxicity and effects of adjuvant therapy in colon cancer; results of the German prospective, controlled randomized multicenter trial FOGT-1. *J Gastrointest Surg*. 2001; 5(3): 275-81.
  - 20) Witte RS, Cnaan A, Mansour EG, et al. Comparison of 5-fluorouracil alone, 5-fluorouracil with levamisole, and 5-fluorouracil with hepatic irradiation in the treatment of patients with residual, nonmeasurable, intraabdominal metastasis after undergoing resection for colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001; 91(5): 1020-8.
  - 21) Porschen R, Bermann A, Löffler T, et al. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. *J Clin Oncol*. 2001; 19(6): 1787-94.
  - 22) Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, et al. Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with TNM stage II-III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2000; 75(2): 80-8.
  - 23) Bleeker WA, Mulder NH, Hermans J, et al. The addition of low-dose leucovorin to the combination of 5-fluorouracil-levamisole does not improve survival in the adjuvant treatment of Dukes' C colon cancer. IKN Colon Trial Group. *Ann Oncol*. 2000; 11(5): 547-52.
  - 24) Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355(9215): 1586-96.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・ Mismatch-repair deficiency (dMMR) の大腸癌 11 例, mismatch-repair proficient (pMMR) の大腸癌 21 例, dMMR の転移性固形癌 9 例を対象に, ペムプロリズマブ単剤 (10 mg/kg, 2 週間毎) を用いる第 II 相複数コホート非比較試験が行われた。dMMR および pMMR の大腸癌のコホートにおいて, 奏効割合は 40 vs. 0%, 病勢制御率は 60 vs. 11%, 無増悪生存期間中央値は未到達 vs. 2.2 カ月 (ハザード比 (HR) 0.10, 95%信頼区間 (CI, 0.03-0.37,  $p < 0.001$ ), および全生存期間は未到達 vs. 5.0 カ月 (HR 0.22, 95%CI 0.05-1.00,  $p = 0.05$ ) と報告された。dMMR の転移性固形癌に関しては他項 (p.●●) を参照されたい<sup>1)</sup>。
- ・ dMMR または microsatellite instability-high (MSI-H) の大腸癌 74 例を対象に, ニボルマブ単剤療法 (3 mg/kg, 2 週間毎) の第 II 相試験が行われた。奏効割合 31%, 病勢制御率 69%, 無増悪生存期間中央値 14 カ月, および全生存期間未到達と報告された。解析時点で, 奏効を認めた 23 例全例が生きており, その内の 8 例は奏効が 12 カ月以上持続していた<sup>2)</sup>。

- ・以上から、dMMR/MSI-Hを有する大腸癌に対するベムプロリズマブおよびニボルマブは良好な結果を示したものの、いずれも単群第Ⅱ相試験の結果であり、推奨グレードは1Cとした。しかし、両薬剤ともに本稿執筆時点（2018年6月）での本邦における保険適応はない。

### ●エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

- ・根治切除後大腸癌 412 例を対象に、術後療法として BCG ワクチンを投与する群 (n=205) と経過観察を行う群 (n=207) にランダムに割り付けられた。無再発生存割合は 41.5 vs. 40.6% ( $p=0.98$ )、生存割合は 37.6 vs. 36.2% ( $p=0.73$ ) であり、有意な差は認められなかった<sup>7,9)</sup>。以上から、BCG ワクチンの術後療法は推奨されず、保険適応はない。
- ・切除不能大腸癌 77 例を対象に、CTP37-DT ワクチン (抗 hCG 抗体を誘導するワクチン) を High-dose で投与する群と Low-dose で投与する群の比較試験が行われた<sup>6)</sup>。両群で DT 抗体に対する反応や全生存期間 (33.4 vs. 38.7 週,  $p=0.17$ ) に有意な差は認められなかった。CTP37-DT ワクチンは推奨されず、保険適応はない。
- ・肝転移切除後の大腸癌 51 例を対象に、ATV-NDV (ニューキャッスル病ウイルスワクチン) を投与する群と経過観察を行う群にランダムに割り付けられた<sup>8)</sup>。全生存期間、無増悪生存期間は、両群において有意な差は認めなかった。ATV-NDV は推奨されず、保険適応はない。

### ●エビデンスの解説 (3) サイトカイン療法

- ・組み換えインターロイキン 2 (aldesleukin) と GM-CSF を併用した GOLFIG レジメン (ゲムシタピン 1,000 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に、オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> を 2 日目に、レボホリナート 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目と 2 日目に、5-FU を 1 日目と 2 日目にボラスで 400 mg/m<sup>2</sup> 静注, 800 mg/m<sup>2</sup> を 24 時間持続静注, GM-CSF 100 μg を 3 日目から 7 日目まで、組み換えインターロイキン 2 である aldesleukin 0.5MIU を 8 日目から 14 日目まで 1 日おきに投与) と FOLFOX4 を比較した<sup>12)</sup>。各群に 62 例ずつが割り付けられたが登録不良のため、早期終了となったため、信頼度は高くないが、無増悪生存期間は GOLFIG 群が FOLFOX4 群に対して有意に延長 (9.23 カ月 vs. 5.70 カ月, HR 0.52, 95%CI 0.35-0.77,  $p=0.002$ ) し、奏効割合 (66.1% vs. 37.0%,  $p=0.002$ ) も有意に良好であった。ただし、全生存期間は両群に有意差はなく (25.4 カ月 vs. 14.6 カ月,  $p=0.28$ )、コントロールである FOLFOX4 群の無増悪生存期間と奏効割合は既報よりかなり悪いいため、GOLFIG レジメンが推奨される治療法とはいいがたい。転移性大腸癌に対する薬物療法として、aldesleukin と GM-CSF は推奨されず、保険適応はない。

### ●エビデンスの解説 (4) その他の免疫療法

- ・一次化学療法にて FOLFOX/XELOX または FOLFIRI ± ベバシズマブ投与によって 4.5~6 カ月の間に病勢コントロール (CR, PR, SD) の得られた大腸癌患者に対して、MGN1703 (合成 DNA ベースの免疫調節剤で TLR-9 アゴニストとして作用する免疫調整剤) 投与群 (60 mg を週 2 回投与) とプラセボ投与群に割り付けた二重盲検試験<sup>13)</sup>では、観察期間中央値 17.3 カ月

で、主要評価項目であったメンテナンス中の無増悪生存期間は MGN1703 投与群に良い傾向であった（中央値：MGN1703 投与群 2.8 カ月，プラセボ群 2.7 カ月，HR 0.56, 95%CI 0.29-1.08,  $p=0.07$ ）。登録が不良で早期終了となったため信頼度は高くないため MGN1703 は推奨されず，保険適応はない。

パブリックコメント用

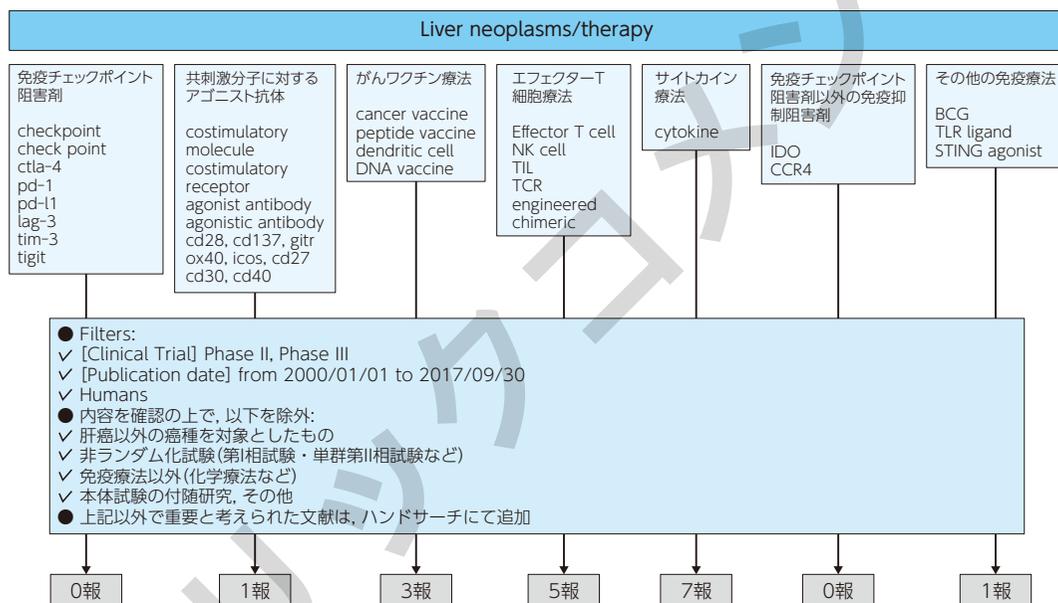
## 5 肝癌

### ●推奨

- ・2017年9月30日までの文献検索結果を検討したところ、本稿執筆時点（2018年5月）での肝癌に推奨される免疫療法はない。また、本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed， 検索実行日：2017/11/14



### ●文献抽出結果

- ・17報のランダム化比較試験が抽出された（共刺激分子に対するアゴニスト抗体：1報，がんワクチン療法：3報，エフェクターT細胞療法：5報，サイトカイン療法：7報，その他の免疫療法：1報）。

### ●抽出文献（1）共刺激分子に対するアゴニスト抗体

- 1) Ciuleanu T, Bazin I, Lungulescu D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy and safety of mapatumumab with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2016; 27(4): 680-7.

### ●抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 2) Kuang M, Peng BG, Lu MD, et al. Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(5): 1574-9.
- 3) Peng B, Liang L, Chen Z, et al. Autologous tumor vaccine lowering postsurgical recurrent rate of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53(69): 409-14.
- 4) El Ansary M, Mogawer S, Elhamid SA, et al. Immunotherapy by autologous dendritic cell vaccine in patients with advanced HCC. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 139(1): 39-48.

### ●抽出文献 (3) エフェクター T 細胞療法

- 5) Weng DS, Zhou J, Zhou QM, et al. Minimally invasive treatment combined with cytokine-induced killer cells therapy lower the short-term recurrence rates of hepatocellular carcinomas. *J Immunother*. 2008; 31(1): 63-71.
- 6) Hui D, Qiang L, Jian W, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2009; 41(1): 36-41.
- 7) Yu X, Zhao H, Liu L, et al. A randomized phase II study of autologous cytokine-induced killer cells in treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Immunol*. 2014; 34(2): 194-203.
- 8) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356(9232): 802-7.
- 9) Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015; 148(7): 1383-91.

### ●抽出文献 (4) サイトカイン療法

- 10) Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000; 31(1): 54-8.
- 11) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg*. 2002; 89(4): 418-22.
- 12) Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, et al. Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer*. 2004; 100(2): 376-82.
- 13) Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006; 132(7): 458-65. Epub 2006 Mar 24.
- 14) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 44(6): 1543-54.
- 15) Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2007; 245(6): 831-42.
- 16) Chen LT, Chen MF, Li LA, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg*. 2012; 255(1): 8-17.

### ●抽出文献 (5) その他の免疫療法

- 17) Dollinger MM, Lautenschlaeger C, Lesske J, et al. Thymostimulin versus placebo for palliative treatment of locally advanced or metastasised hepatocellular carcinoma: a phase III clinical trial. *BMC Cancer*. 2010; 10: 457.

### ●エビデンスの解説 (1) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体

- ・ Ciuleanu らは、進行肝細胞癌に対してソラフェニブ+mapatumumab (TRAIL-R1 モノクローナル抗体) 併用群 50 例とソラフェニブ+プラセボ群 51 例を比較したランダム化比較第Ⅱ相試験を施行した<sup>1)</sup>。Mapatumumab は 30 mg/kg にて 3 週毎に静脈内投与された。主要評価項目である無増悪生存期間 (中央値) は mapatumumab 併用群 4.1 カ月, プラセボ群 5.6 カ月, ハザード比 (HR) 1.192 (90%信頼区間 (CI) 0-1.737) で有意差は認めず, 副次評価項目である生存期間でも差は認めなかった。
- ・ 共刺激分子に対するアゴニスト抗体で良好な結果は示されておらず, 本邦での保険適応はない。

### ●エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

- ・ Kuang らは、肝細胞癌に対して根治的肝切除を施行した 41 例を対象に、術後補助療法として自家ワクチン療法を実施する (2 週間毎 5 回皮下注射) 群 19 例, 経過観察群 22 例の 2 群にランダムに割り付け, 無再発生存期間や生存期間を評価した<sup>2)</sup>。自家ワクチン療法群が無再発生存期間 ( $p=0.003$ ) や生存期間 ( $p=0.01$ ) とともに有意に延長することが示された。
- ・ Peng らは、肝細胞癌に対して根治的肝切除を施行した 67 例を対象に、術後補助療法として自家ワクチン療法を実施する群 32 例, 経過観察群 35 例の 2 群にランダムに割り付け, 初回再発までの期間や再発割合を評価した<sup>3)</sup>。自家ワクチン療法群において初回再発までの期間 (34 カ月 vs. 25 カ月,  $p=0.037$ ) や再発割合 (1 年: 12.6% vs. 31.6%, 2 年: 35.6% vs. 61.3%, 3 年: 54% vs. 72.1%,  $p=0.037$ ) とともに有意に向上することが示された。
- ・ El Ansary らは、根治的切除, 移植, 局所穿刺療法, 肝動脈化学塞栓療法の適応のない進行肝細胞癌 30 例を対象に、樹状細胞ワクチン療法+best supportive care (BSC) 群 15 例と BSC 群 15 例の 2 群にランダムに割り付け, 安全性と有効性を評価した<sup>4)</sup>。安全性は問題なく樹状細胞ワクチン療法群が生存期間 (7 カ月 vs. 4 カ月,  $p=0.008$ ) を有意に延長することが示された。
- ・ 上記いずれの試験も登録患者数が少なく, 長期的生存期間まで評価するためのエビデンスの質は低いと考えられる。薬事承認もされていない。いずれのワクチンも保険承認されていない。

### ●エビデンスの解説 (3) エフェクター T 細胞療法

- ・ Weng らは、根治的に肝動脈化学塞栓療法+ラジオ波焼灼術を施行した 85 例を対象に、術後補助療法としてサイトカイン誘導キラー細胞療法を実施する群 45 例と経過観察群 40 例にランダムに割り付け, 無再発生存期間を評価した<sup>5)</sup>。12 カ月, 18 カ月の無再発生存割合はサイトカイン誘導キラー細胞療法群が有意に向上することが示された (12 カ月: 91.9% vs. 70%, 18 カ月: 84.4% vs. 60%,  $p=0.012$ )。しかし, 延命に寄与するかどうかは示されていない。
- ・ Hui らは、単発肝細胞癌に対して根治的肝切除を施行した 127 例を対象に、術後補助療法としてサイトカイン誘導キラー細胞療法を術後 3 コース実施する群 41 例, 6 コース実施する群 43 例, 経過観察群 43 例の 3 群にランダムに割り付け, 生存期間や無再発生存期間を評価した<sup>6)</sup>。無再発生存割合はサイトカイン誘導キラー細胞療法群間には有意差は認めないものの, いずれ

- も経過観察群に比較し有意に延長することが示されたが、生存期間は3群間に有意差は認めなかった ( $p=0.884$ )。
- ・Yuらは、根治的肝切除、肝動脈化学塞栓療法、BSCいずれかの治療を受ける初発の肝細胞癌132例を対象に、サイトカイン誘導キラー細胞療法を併用する群66例としない群66例にランダムに割り付け、生存期間などを評価した<sup>7)</sup>。肝動脈化学塞栓療法やBSCの症例では、サイトカイン誘導キラー細胞療法併用群は併用しない群に比較し生存期間を延長した(肝動脈化学塞栓療法：併用(+)17.1カ月 vs. 併用(-)11.3カ月,  $p=0.002$ , BSC：併用(+)13.5カ月 vs. 併用(-)5.2カ月,  $p=0.002$ )が、肝切除を受けた症例では両群に有意差は認めなかった(81カ月 vs. 47.7カ月,  $p=0.324$ )。
  - ・Takayamaらは、根治的肝切除を施行した150例を対象に、術後療法として活性化リンパ球療法を実施する群74例と経過観察群76例にランダムに割り付け、主要評価項目として無再発生存期間、副次評価項目として生存期間などを評価した<sup>8)</sup>。無再発生存期間は活性化リンパ球療法群が有意に延長することが示された(28カ月 vs. 16カ月,  $p=0.01$ )。一方で生存期間では有意差は認めなかった(3年生存割合：88% vs. 74%, 5年生存割合：68% vs. 62%,  $p=0.09$ )。
  - ・Leeらは根治的治療(肝切除、ラジオ波焼灼術、経皮的エタノール注入療法)を施行した230例を対象に、術後療法としてサイトカイン誘導キラー細胞療法を実施する群115例と経過観察群115例にランダムに割り付け、主要評価項目として無再発生存期間、副次評価項目として生存期間などを評価した<sup>9)</sup>。無再発生存期間はサイトカイン誘導キラー細胞療法群が有意に延長することが示され(44カ月 vs. 30カ月, HR 0.63, 95%CI 0.43-0.94,  $p=0.01$ )、また全生存期間でも有意差を認めた(HR 0.21, 95%CI 0.06-0.75,  $p=0.008$ )。ただし、本試験では、腫瘍サイズなどの群間のばらつきがあるなど生存に関わる問題点も指摘されている。
  - ・いずれの試験も症例数に問題があり、効果を検証する承認試験としては行われていないため、海外・本邦でも承認されていない。
  - ・エフェクターT細胞療法の本邦での保険適応はない。

#### ●エビデンスの解説 (4) サイトカイン療法

- ・Llovetらは根治的切除、移植、局所穿刺療法、化学塞栓療法の適応のない進行肝細胞癌58例を対象に、インターフェロン $\alpha$ -2b投与群30例とBSC群28例にランダムに割り付け、主要評価項目として生存割合、抗腫瘍効果、インターフェロンの忍容性を評価した<sup>10)</sup>。生存割合ではインターフェロン群の有効性は示されなかった(インターフェロン群 vs. BSC群：1年58% vs. 38%, 2年36% vs. 12%,  $p=0.14$ )。
- ・Kuboらは、根治的肝切除を施行したC型肝炎陽性肝細胞癌30例を対象に、術後療法としてインターフェロン $\alpha$ 投与群15例と経過観察群15例にランダムに割り付け、評価項目として再発割合、生存期間などを評価した<sup>11)</sup>。再発割合は両群に有意差は認めなかった ( $p=0.055$ ) が、生存期間ではインターフェロン $\alpha$ 投与群のほうが良好であった ( $p=0.041$ )。
- ・Linらは、局所穿刺療法を施行した肝細胞癌30例を対象に、術後療法としてインターフェロン $\alpha$ 継続投与(3MU/回 $\times$ 3/週, 24カ月)群と間欠投与(3MU/回 $\times$ 10日連日投与20日休薬/月, 6カ月 $\rightarrow$ 3MU/回 $\times$ 10日連日投与20日休薬/3カ月, 18カ月)群と経過観察群にランダム

- に割り付け、再発割合を評価した<sup>12)</sup>。インターフェロン  $\alpha$  投与（継続投与群と間欠投与群合わせて）群は、経過観察群と比べて有意に再発割合が低かった ( $p=0.013$ )。
- Sun らは、根治的肝切除を施行した B 型肝炎陽性肝細胞癌 236 例を対象に、術後療法としてインターフェロン  $\alpha$  投与群 118 例と経過観察群 118 例にランダムに割り付け、評価項目として無再発生存期間、生存期間などを評価した<sup>13)</sup>。無再発生存期間 (31.2 カ月 vs. 17.7 カ月,  $p=0.1425$ ) は有意差を認めなかったが、全生存期間 (63.8 カ月 vs. 38.8 カ月,  $p=0.001$ ) ではインターフェロン投与群のほうが良好であった。
  - Mazzaferro らは、根治的肝切除を施行した HCV-RNA 陽性肝細胞癌 150 例を対象に、術後療法としてインターフェロン  $\alpha$  投与群 76 例と経過観察群 74 例にランダムに割り付け、無再発生存期間、生存期間などを評価した<sup>14)</sup>。全体では無再発生存期間、全生存期間ともに両群に有意差は認めなかったが、B 型肝炎が共感染していない患者に限定すると、2 年以降の再発抑制効果 (HR 0.30,  $p=0.048$ ) が示唆された。
  - Lo らは、B 型肝炎患者が中心の根治的肝切除を施行した肝細胞癌 86 例を対象に、術後補助療法としてインターフェロン  $a-2b$  10MIU/m<sup>2</sup>×3/週群、インターフェロン  $a-2b$  30MIU/m<sup>2</sup>×3/週群、と経過観察群にランダムに割り付け、無再発生存期間、生存期間などを評価した<sup>15)</sup>。インターフェロン投与群と経過観察群で、無再発生存期間、全生存期間ともに両群に有意差は認めなかったが、HBV+や pTNM stage III/IV A ではインターフェロンが有用な可能性が示唆された。
  - Chen らは、B 型肝炎が中心の根治的肝切除を施行した肝細胞癌 268 例を対象に、術後療法としてインターフェロン  $a-2b$  投与群 133 例と経過観察群 135 例にランダムに割り付け、無再発生存期間、生存期間などを評価した<sup>16)</sup>。全体では無再発生存期間、全生存期間ともに両群に有意差は認めなかった。
  - 進行肝細胞癌患者を対象とした Llovet の試験以外は、切除後/局所穿刺療法後のインターフェロンの補助療法の試験である。進行肝細胞癌に対するインターフェロンの有効性は示されておらず、補助療法においては、肝炎ウイルスに対する治療の結果、再発予防効果を示しているものがほとんどであり、真の意味でのがん免疫療法とは言い難い。一般に、C 型肝炎に対するウイルス排除を目的としてのインターフェロンの補助療法では有用な結果が示されており、B 型肝炎に対する補助療法は一定の見解が得られていない。現在は、C 型肝炎に対しては直接型抗ウイルス薬 (DAA)、B 型肝炎に対しては核酸アナログが主であり、術後補助療法として、インターフェロン療法が行われることはほとんどない。

### ●エビデンスの解説 (5) その他の免疫療法

- Dollinger らは標準治療に不応、不耐の進行肝細胞癌症例 (Karnofsky PS 60% 以上, Child-Pugh 12 点以上) 135 例を対象に、サイモスチムリン投与群 67 例とプラセボ群 68 例にランダムに割り付け、主要評価項目として 1 年生存割合、副次評価項目として全生存期間、QOL などを評価した<sup>17)</sup>。いずれの評価項目も有意差を認めず、サイモスチムリン単剤の意義は否定された。

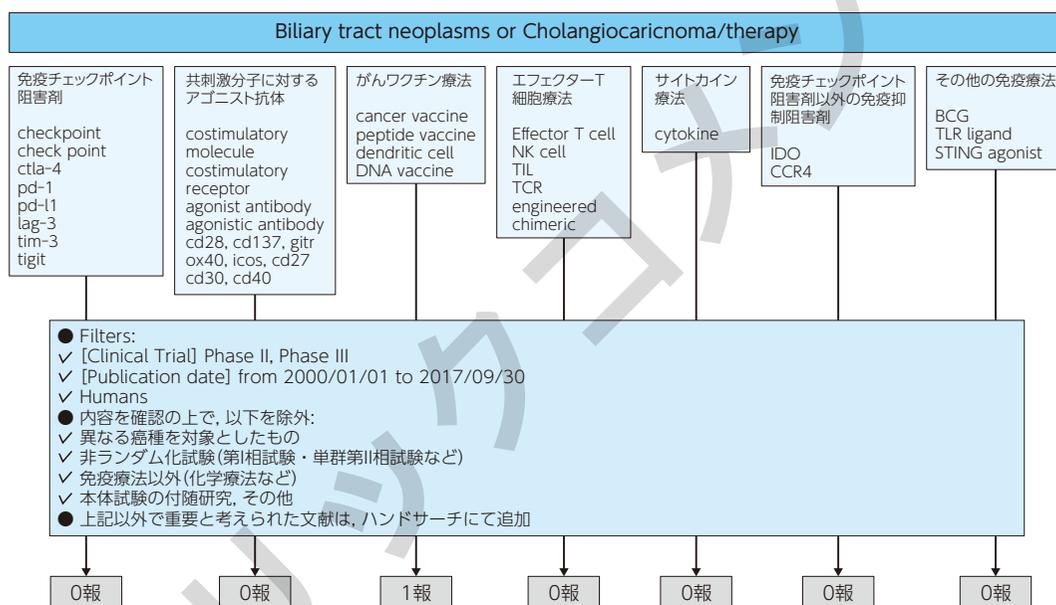
## 6 胆道癌

### ●推奨

- ・2017年9月30日までの文献検索結果を検討したところ、本稿執筆時点（2018年5月）での胆道癌に推奨される免疫療法はない。また、本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2017/11/17



### ●文献抽出結果

- ・1報のランダム化比較試験が抽出された（がんワクチン療法：1報）。

### ●抽出文献

- 1) Shirahama T, Muroya D, Matsueda S, et al. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine with low dose cyclophosphamide in biliary tract cancer. Cancer Sci. 2017; 108(5): 838-45.

### ●エビデンスの解説 がんワクチン療法

- ・Shirahama らは、少なくとも1レジメンに不応の進行胆道癌患者に対して、Personalized pep-

tide vaccine (PPV) + シクロフォスファミド併用療法 24 例と PPV 単独 25 例を比較したランダム化比較第Ⅱ相試験を施行した<sup>1)</sup>。無増悪生存期間（併用群 vs. 単剤群：6.1 カ月 vs. 2.9 カ月， $p < 0.008$ ）と全生存期間（12.1 カ月 vs. 5.9 カ月，ハザード比 0.376， $p = 0.004$ ）において，併用療法群で有意に良好な結果が示された。しかし，本試験はシクロフォスファミドの上乗せ効果を検討する試験であり，がんワクチン療法の有用性を検証する試験ではないため，その有用性は明らかではない。

- ・現時点で，がんワクチン療法の有用性は示されておらず，本邦での保険適応はない。

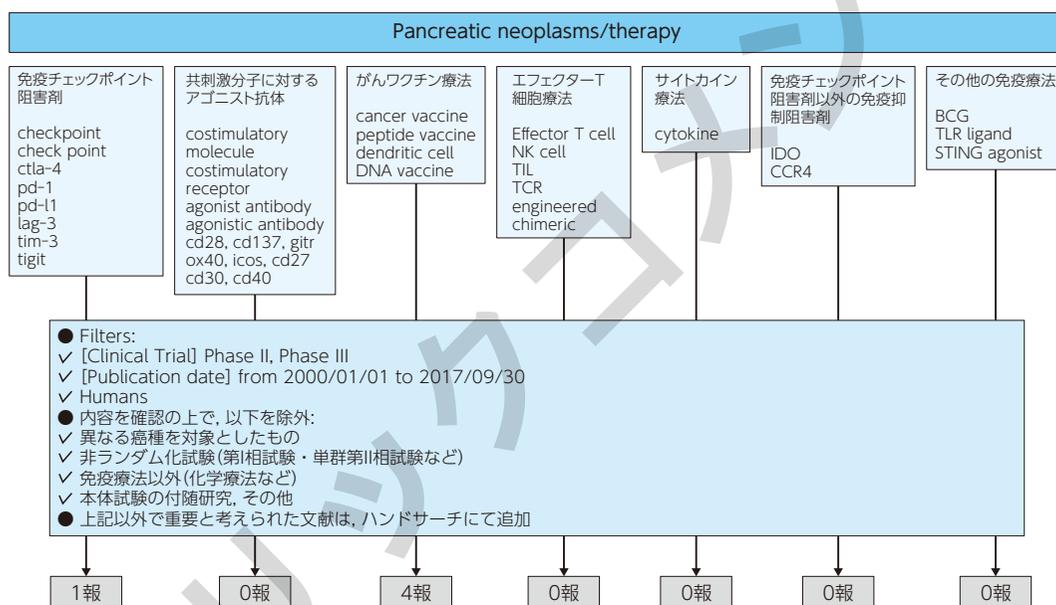
# 7 膵癌

## ●推奨

- ・2017年9月30日までの文献検索結果を検討したところ、本稿執筆時点（2018年5月）での膵癌に推奨される免疫療法はない。また、本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2017/11/22



## ●文献抽出結果

- ・5報のランダム化比較試験が抽出された（免疫チェックポイント阻害剤：1報，がんワクチン療法：4報）。

### ●抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Laquente B, Lopez-Martin J, Richards D, et al. A phase II study to evaluate LY2603618 in combination with gemcitabine in pancreatic cancer patients. BMC Cancer. 2017; 17(1): 137.

### ●抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 2) Middleton G, Silcocks P, Cox T, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(8): 829-40.
- 3) Yamaue H, Tsunoda T, Tani M, et al. Randomized phase II/III clinical trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic cancer: PEGASUS-PC Study. *Cancer Sci.* 2015; 106(7): 883-90.
- 4) Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and Survival With GVAX Pancreas Prime and *Listeria Monocytogenes*-Expressing Mesothelin (CRS-207) Boost Vaccines for Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(12): 1325-33.
- 5) Dalglish AG, Stebbing J, Adamson DJ, et al. Randomised, open-label, phase II study of gemcitabine with and without IMM-101 for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2016; 115(7): 789-96.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・Laquente らは、ゲムシタピン化学療法歴のない膵癌患者に対して、ゲムシタピン+LY2603618 (Checkpoint kinase I 阻害剤) 併用群 65 例とゲムシタピン単剤群 34 例を比較したランダム化第Ⅱ相試験を行った<sup>1)</sup>。LY2603618 は、ゲムシタピン投与後 1 時間点滴静注した。主要評価項目である生存期間 (併用群 7.8 カ月, 単剤群 8.3 カ月) において良好な結果は得られておらず、免疫チェックポイント阻害剤の有用性は示されていない。

### ●エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

- ・Middleton らが報告したランダム化第Ⅲ相試験である TeloVac 試験では、局所進行切除不能または転移性膵癌を対象に、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) のペプチドワクチンである GV1001 のゲムシタピン+カペシタピン療法に対する上乗せ効果が検討された<sup>2)</sup>。患者は、化学療法のみ群、逐次 GV1001 併用群、同時 GV1001 併用群の 3 群に 1 : 1 : 1 に割り付けられた。主要評価項目である生存期間の有意な延長は認めなかった (生存期間中央値 : 化学療法群 7.9 カ月, 逐次 GV1001 併用群 6.9 カ月, 同時 GV1001 併用群で 8.4 カ月, [化学療法のみ群 vs. 逐次 GV1001 併用群, ハザード比 (HR) 1.19, 98.25%信頼区間 (CI) 0.97-1.48,  $p=0.05$ ], [化学療法のみ群 vs. 同時 GV1001 併用群, HR 1.05, 98.25%CI 0.85-1.29,  $p=0.64$ ], [全体  $p=0.11$ ])。
- ・ランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験である PEGASUS-PC 試験では、局所進行切除不能または転移性膵癌を対象に、VEGFR2 のペプチドワクチンである elpamotide のゲムシタピン単剤療法に対する上乗せ効果が検討された<sup>3)</sup>。主要評価項目である生存期間の有意な延長は認めなかった (生存期間中央値 : 併用群で 8.36 カ月, プラセボ群で 8.54 カ月, HR 0.87, 95%CI 0.486-1.557, Harrington-Fleming  $p=0.918$ , log-rank  $p=0.897$ )。
- ・Le らは治療歴のある転移性膵癌を対象に 2 種類のがんワクチンである GVAX と CRS-207 の効果を検討するランダム化第Ⅱ相試験を行った<sup>4)</sup>。GVAX は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) を分泌する膵癌細胞であり、CRS-207 は弱毒化した *Listeria Monocytogenes* である。患者は、GVAX 2 回投与後に CRS-207 を 4 回投与する A 群と、GVAX を 6 回投与する B 群に 2 : 1 に割り付けられた。主要評価項目である生存期間は A 群で有意に延長した (生存期間中央値 : A 群 6.1 カ月, B 群 3.9 カ月, HR 0.59,  $p=0.02$ )。この結果を受けて、GVAX+

CRS-207 併用療法，化学療法，CRS-207 単剤療法を比較する臨床試験や，GVAX+CRS-207 併用療法にニボルマブの上乗せを検討する臨床試験が進行中である。

- ・ Dalglish らは，進行肺癌患者を対象として，ゲムシタビンと IMM-101 (heat-killed *Mycobacterium obuense*) 併用療法とゲムシタビン単剤を比較したランダム化第Ⅱ相試験を行った<sup>5)</sup>。ゲムシタビンは標準投与法で，IMM-101 は，最初の 3 回は 2 週毎，その後は 4 週毎に投与された。全体の全生存期間は，併用療法群 6.7 カ月，単剤群 5.6 カ月 (HR 0.68, 95%CI 0.44-1.04,  $p=0.074$ ) であり，有意差は認めなかったが，遠隔転移例に限定すると，全生存期間は，併用療法群 7.0 カ月，単剤群で 4.4 カ月 (HR 0.54, 95%CI 0.33-0.87,  $p=0.01$ ) であり，有意差が認められた。
- ・ がんワクチン療法の有効性が示唆される結果も報告 (Le<sup>4)</sup>, Dalglish<sup>5)</sup>) されているが，第Ⅲ相試験で延命効果を示したがんワクチン療法はなく，いずれのワクチンも保険承認されていない。

## 8 胸部悪性腫瘍

### 1 | 肺癌

#### ●推奨

切除不能・局所進行非小細胞肺癌

- ・化学放射線療法後の維持療法としてデュルバルマブは行うよう勧められる（推奨 2B）。

進行非小細胞肺癌：化学療法未治療例

- ・非扁平上皮非小細胞肺癌に対して、プラチナ併用化学療法にペムブロリズマブあるいはアテゾリズマブの併用は行うよう勧められる（推奨 1A）。
- ・PD-L1 $\geq$ 50%に対して、ペムブロリズマブは行うよう勧められる（推奨 1B）。

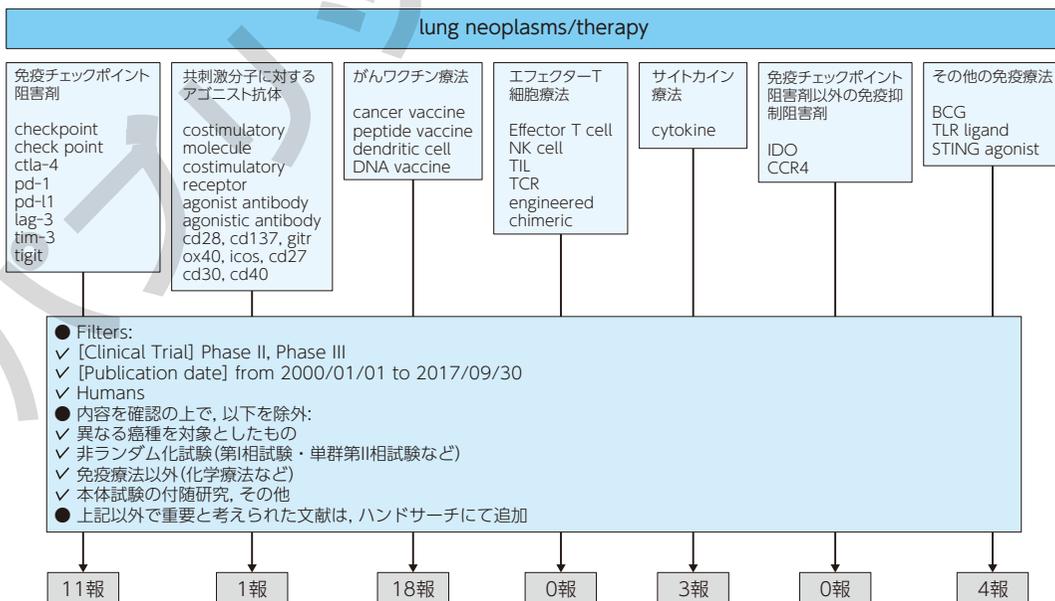
進行非小細胞肺癌：化学療法既治療・免疫チェックポイント阻害剤未治療例

- ・ニボルマブ・ペムブロリズマブ\*・アテゾリズマブは行うよう勧められる（推奨 1A）。

\*ペムブロリズマブは PD-L1 陰性例には保険適応がない。

#### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2017/11/14



## ●文献抽出結果

- ・ 37 報のランダム化比較試験が抽出された（免疫チェックポイント阻害剤：11 報，共刺激分子に対するアゴニスト抗体：1 報，がんワクチン療法：18 報，サイトカイン療法：3 報，その他の免疫療法：4 報）。
- ・ うち，第Ⅲ相試験は 15 報（免疫チェックポイント阻害剤：7 報，がんワクチン療法：5 報，サイトカイン療法：1 報，その他の免疫療法：2 報）であった。
- ・ 切除不能・局所進行非小細胞肺癌におけるデュルバルマブはプラセボに比して有意な無増悪生存期間の延長を示していた。
- ・ 進行非小細胞肺癌において，化学療法未治療の非扁平上皮・非小細胞肺癌ではプラチナ併用化学療法にペムプロリズマブあるいはアテゾリズマブの併用がプラチナ併用化学療法に比して有意な生存期間の延長を示していた。PD-L1 $\geq$ 50%に対しては，ペムプロリズマブ単剤がプラチナ併用化学療法に比して有意な生存期間の延長を示していた。
- ・ 進行非小細胞肺癌において，化学療法既治療例・免疫チェックポイント阻害剤未治療例に対してはニボルマブ・ペムプロリズマブ・アテゾリズマブがそれぞれドセタキセルに対して有意な生存期間の延長を示していた。

## ●抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, 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(17): 2046-54.
- 2) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.
- 3) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-39.
- 4) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540-50.
- 5) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823-33.
- 6) Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10030): 1837-46.
- 7) Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11): 1497-508.
- 8) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10066): 255-65.
- 9) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919-29.
- 10) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2288-301.
- 11) Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078-92.

### ●抽出文献 (2) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体

- 12) Belani CP, Chakraborty BC, Modi RI, et al. A randomized trial of TLR-2 agonist CADI-05 targeting desmocolin-3 for advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(2): 298-304.

症例数設計の根拠が明確でない第Ⅱ相試験であり、不採用とした。

### ●抽出文献 (3) がんワクチン療法

- 13) Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015; 51(16): 2321-9.
- 14) Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A, et al. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2015; 64(1): 51-9.
- 15) Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): 59-68.
- 16) Alfonso S, Valdes-Zayas A, Santiesteban ER, et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of racotumomab-alum vaccine as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(14): 3660-71.
- 17) Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol.* 2013; 31(19): 2396-403.
- 18) Iclozan C, Antonia S, Chiappori A, et al. Therapeutic regulation of myeloid-derived suppressor cells and immune response to cancer vaccine in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2013; 62(5): 909-18.
- 19) Quoix E, Ramlau R, Westeel V, 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(12): 1125-33.
- 20) Butts C, Maksymiuk A, Goss G, et al. Updated survival analysis in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer receiving BLP25 liposome vaccine (L-BLP25): phase IIB randomized, multicenter, open-label trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137(9): 1337-42.
- 21) Bottomley A, Debruyne C, Felip E, et al. Symptom and quality of life results of an international randomized phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2008; 44(15): 2178-84.
- 22) Neningen Vinageras E, de la Torre A, 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(9): 1452-8.
- 23) Ramlau R, Quoix E, Rolski J, et al. A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-II2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV Non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(7): 735-44.
- 24) Neningen Vinageras E, de la Torre A, Osorio Rodríguez M, 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(9): 1452-8.
- 25) Nemunaitis J, Dillman RO, Schwarzenberger PO, et al. Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta-2 antisense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(29): 4721-30.
- 26) Giaccone G, Debruyne C, Felip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *J Clin Oncol.* 2005; 23(28): 6854-64.
- 27) O'Brien ME, Anderson H, Kaukel E, et al. SRL172 (killed Mycobacterium vaccae) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. *Ann Oncol.* 2004; 15(6): 906-14.
- 28) O'Brien ME, Saini A, Smith IE, et al. A randomized phase II study of SRL172 (Mycobacterium vaccae) combined with chemotherapy in patients with advanced inoperable non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *Br J Cancer.* 2000; 83(7): 853-7.
- 29) Katakami N, Hida T, Nokihara H, et al. Phase I/II study of tecemotide as immunotherapy in Japanese patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017; 105: 23-30.

- 30) Dammeijer F, Lievens LA, Veerman GD, et al. Efficacy of Tumor Vaccines and Cellular Immunotherapies in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2016; 34(26): 3204-12.

#### ●抽出文献 (4) サイトカイン療法

- 31) Zarogoulidis K, Ziogas E, Boutsikou E, et al. Immunomodifiers in combination with conventional chemotherapy in small cell lung cancer: a phase II, randomized study. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 611-7.
- 32) Ridolfi L, Bertetto O, Santo A, et al. Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial. *Int J Oncol.* 2011; 39(4): 1011-7.
- 33) Correale P, Tindara Miano S, Remondo C, et al. Second-line treatment of non small cell lung cancer by biweekly gemcitabine and docetaxel +/- granulocyte-macrophage colony stimulating factor and low dose aldesleukine. *Cancer Biol Ther.* 2009; 8(6): 497-502.

#### ●抽出文献 (5) その他の免疫療法

- 34) Belani CP, Nemunaitis JJ, Chachoua A, et al. Phase 2 trial of erlotinib with or without PF-3512676 (CPG 7909, a Toll-like receptor 9 agonist) in patients with advanced recurrent EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Cancer Biol Ther.* 2013; 14(7): 557-63.
- 35) Manegold C, van Zandwijk N, Szczesna A, et al. A phase III randomized study of gemcitabine and cisplatin with or without PF-3512676 (TLR9 agonist) as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23(1): 72-7.
- 36) Hirsh V, Paz-Ares L, Boyer M, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin with or without PF-3512676 (Toll-like receptor 9 agonist) as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19): 2667-74.
- 37) Manegold C, Gravenor D, Woytowitz D, et al. Randomized phase II trial of a toll-like receptor 9 agonist oligodeoxynucleotide, PF-3512676, in combination with first-line taxane plus platinum chemotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(24): 3979-86.

#### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・切除不能・局所進行非小細胞肺癌のうち、同時併用の化学放射線療法による無増悪例を対象としてデュルバルマブとプラセボの比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>9)</sup>。
- ・中間解析にて主要評価項目の一つである無増悪生存期間の有意な延長が認められた（無増悪生存期間中央値はデュルバルマブ群 16.8 カ月 vs. プラチナ併用化学療法群 5.6 カ月，ハザード比 (HR) 0.52, 95%信頼区間 (CI) 0.42-0.65,  $p < 0.001$ ）。
- ・ORR もデュルバルマブ群で優っており (28.4% vs. 16.0%)，有害事象は同等であった (29.9% vs. 26.1%)。Grade 3 以上の肺障害についても 4.4% vs. 3.8%と差は認めなかった。
- ・以上より，化学放射線療法後の維持療法としてデュルバルマブは行うよう勧められる。本稿執筆時点でもう一つの主要評価項目である全生存期間の結果は未公表であり，推奨は2Bとした。

#### ●エビデンスの解説 (2) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・化学療法未治療の進行非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象としてプラチナ+ペメトレキセド+ペ

- ムプロリズマブとプラチナ+ペメトレキセドの比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>11)</sup>。
- ・主要評価項目である無増悪生存期間・全生存期間ともにペムプロリズマブ併用群で有意に延長していた (mPFS : 8.8 カ月 vs. 4.9 カ月, HR 0.52, 95%CI 0.43-0.64,  $p < 0.001$ , MST : 未到達 vs. 11.3 カ月, HR 0.49,  $p < 0.00001$ )。
  - ・ORR もペムプロリズマブ併用群で優れていた (ORR : 47.6% vs. 18.9%)。Grade 3 以上の有害事象は両群で同等であった (67.2% vs. 65.8%)。
  - ・PD-L1 発現によるサブセット解析ではいずれにおいても OS はペムプロリズマブ併用群で優れていた。
  - ・以上より, 化学療法未治療の進行非扁平上皮・非小細胞肺癌に対してプラチナ+ペメトレキセド+ペムプロリズマブを行うよう勧められる。

### ●エビデンスの解説 (3) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・化学療法未治療の進行非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象としてカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブとカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブ, カルボプラチン+パクリタキセル+アテゾリズマブの比較第Ⅲ相試験が行われ, 前2者の成績が報告された<sup>10)</sup>。
- ・主要評価項目の一つである無増悪生存期間はアテゾリズマブ併用群で有意に延長していた (mPFS : 8.3 カ月 vs. 6.8 カ月, HR 0.62, 95%CI 0.52-0.74,  $p < 0.001$ )。全生存期間もアテゾリズマブ併用群で延長していた (19.2 カ月 vs. 14.7 カ月, HR 0.78, 95%CI 0.64-0.96,  $p = 0.02$ )。
- ・ORR もアテゾリズマブ併用群で優れていた (ORR : 64% vs. 48%)。Grade 3 以上の有害事象は両群で同等であった (62% vs. 58%)。
- ・以上より, 化学療法未治療の進行非扁平上皮・非小細胞肺癌に対してカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブを行うよう勧められる。

### ●エビデンスの解説 (4) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・PD-L1 $\geq 50\%$ の化学療法未治療・進行非小細胞肺癌を対象としてペムプロリズマブとプラチナ併用化学療法の比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>5)</sup>。
- ・この試験は中間解析において主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められたため, 有効性中止となった (無増悪生存期間中央値はペムプロリズマブ群 10.3 カ月 vs. プラチナ併用化学療法群 6.0 カ月, HR 0.50,  $p < 0.001$ )。
- ・また, 本試験では病勢増悪後のクロスオーバーが許容されていたにもかかわらず, 全生存期間についてペムプロリズマブ群で有意に延長していた (中央値は両群とも到達せず, HR 0.60, 95%CI 0.41-0.89,  $p = 0.005$ )。ORR もペムプロリズマブ群で優れていた (ORR : 44.8% vs. 27.8%)。Grade 3 以上の有害事象はペムプロリズマブ群で有意に少なかった (26.6% vs. 53.3%)。
- ・以上より, PD-L1 $\geq 50\%$ の化学療法未治療・進行非小細胞肺癌に対してペムプロリズマブを行うよう勧められる。

### ●エビデンスの解説 (5) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・既治療扁平上皮肺癌を対象としてニボルマブとドセタキセルの比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>2)</sup>。
- ・この試験は中間解析において主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められたため、有効性中止となった（生存期間中央値はニボルマブ群 9.2 カ月 vs. ドセタキセル群 6.0 カ月, HR 0.59, 95%CI 0.44-0.79,  $p < 0.001$ ）。
- ・その他の有効性に関する項目もニボルマブ群で有意に優れていた (PFS: 3.5 カ月 vs. 2.8 カ月, HR 0.62,  $p < 0.001$ , ORR: 20% vs. 9%,  $p = 0.008$ )。また Grade 3 以上の有害事象についてもニボルマブ群で有意に少なかった (7% vs. 55%)。
- ・以上より、既治療扁平上皮肺癌に対してニボルマブを行うよう勧められる。

### ●エビデンスの解説 (6) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・既治療非扁平上皮肺癌を対象としてニボルマブとドセタキセルの比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>3)</sup>。
- ・この試験は中間解析において主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められたため、有効性中止となった（生存期間中央値はニボルマブ群 12.2 カ月 vs. ドセタキセル群 9.4 カ月, HR 0.73, 96%CI 0.59-0.89,  $p = 0.002$ ）。
- ・一方、その他の有効性に関する項目は扁平上皮癌での結果と異なっていた。ORR はニボルマブ群で有意に優れる (19% vs. 12%,  $p = 0.02$ ) もの、PD 症例の割合はニボルマブ群で多かった (44% vs. 29%)。また、PFS は有意ではないものの中央値はドセタキセル群で上回っていた (2.3 カ月 vs. 4.2 カ月,  $p = 0.39$ )。これらを反映するように PFS の Kaplan-Meier 曲線は途中でクロスしている。有害事象については扁平上皮癌における結果と同様であった。
- ・以上、非扁平上皮癌に対するニボルマブの有効性は扁平上皮癌における一様な結果とやや異なると考えられている。しかしながら現時点で確固たる効果予測因子は明らかでなく、全体集団における生存期間延長を覆すほどの科学的根拠があるわけではないため、既治療非扁平上皮肺癌においてニボルマブを行うよう勧められる。

### ●エビデンスの解説 (7) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・PD-L1 陽性の既治療非小細胞肺癌を対象としてペムブロリズマブ (2 mg/kg, 10 mg/kg) とドセタキセルの比較第Ⅱ/Ⅲ相試験が行われた<sup>4)</sup>。
- ・主要評価項目である生存期間はペムブロリズマブ群でドセタキセル群に対して有意な延長が認められた。ペムブロリズマブ 2 mg/kg 群, 10 mg/kg 群, ドセタキセル群の生存期間中央値はそれぞれ 10.4 カ月 vs. 12.7 カ月 vs. 8.5 カ月であり、前 2 群のドセタキセル群に対する HR は 0.71 (95%CI 0.58-0.88,  $p = 0.0008$ ), 0.61 (95%CI 0.49-0.75,  $p < 0.0001$ ) であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間中央値はそれぞれ 3.9 カ月 vs. 4.0 カ月 vs. 4.0 カ月と同等であった。
- ・Grade 3 以上の有害事象はペムブロリズマブ群が 13~16%であったのに対してドセタキセル群では 35%であった。

- ・以上、PD-L1 陽性の既治療非小細胞肺癌においてペムブロリズマブは行うよう勧められる。

### ●エビデンスの解説 (8) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・既治療非小細胞肺癌を対象としてアテゾリズマブとドセタキセルの比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>8)</sup>。
- ・主要評価項目である全生存期間はアテゾリズマブ群で有意に延長していた（生存期間中央値は13.8 カ月 vs. 9.6 カ月, HR 0.73, 95%CI 0.62-0.87,  $p=0.0003$ ）。もう一つの主要評価項目であるPD-L1 陽性例における全生存期間も同様であった（生存期間中央値は15.7 カ月 vs. ドセタキセル群10.3 カ月, HR 0.74, 95%CI 0.58-0.93,  $p=0.0102$ ）。
- ・ORR は両群で同等（14% vs. 13%）であったが、PFS 中央値はアテゾリズマブ群で短かった（2.8 カ月 vs. 4.0 カ月）。
- ・Grade 3 以上の有害事象はアテゾリズマブ群が15%であったのに対してドセタキセル群では43%であった。
- ・以上、既治療非小細胞肺癌に対するアテゾリズマブは、PFS の結果から短期的なデメリットを被る集団の存在が推定されるものの、全体における生存期間延長を覆すほどの科学的根拠があるわけではなく、行うよう勧められる。

### ●エビデンスの解説 (9) がんワクチン療法

- ・プラチナ併用療法後の維持療法としてアンチセンスがんワクチン belagenpumatucel-L の第Ⅲ相試験<sup>13)</sup>ではプラセボ群と比較して無増悪生存期間・生存期間ともに優越性が示されなかった [それぞれ4.3 カ月 vs. 4.0 カ月 (HR 0.99,  $p=0.947$ ), 20.3 カ月 vs. 17.8 カ月 (HR 0.94,  $p=0.594$ )]。
- ・術後補助化学療法としてプラチナ併用療法と活性化キラーT細胞・樹状細胞の有効性を検討した第Ⅲ相試験<sup>14)</sup>では中間解析にて生存期間の延長が示されているが、試験治療群の設定根拠や試験開始5年後に行われた中間解析の詳細など、統計学的事項に不明確な点が多い。また単施設研究で対象にⅣ期症例が約10%含まれており、従来の術後補助化学療法と対象が大きく異なる可能性がある、などの問題点がある。
- ・切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌を対象とした、化学放射線療法後のMUC1 抗原特異的がんワクチン (L-BLP25) の第Ⅲ相試験<sup>15)</sup>では、生存期間の優越性が示されなかった (25.6 カ月 vs. 22.3 カ月, adjusted HR 0.88, 95%CI 0.75-1.03,  $p=0.123$ )。
- ・プラチナ併用療法を行った進行非小細胞肺癌の維持療法として、腫瘍関連ガングリオサイドを標的としたワクチン (Racotumomab-Alum) によるプラセボ比較第Ⅲ相試験<sup>16)</sup>がキューバ国内のみで行われ、無増悪生存期間・生存期間ともに優越性が示された [それぞれ5.3 カ月 vs. 3.9 カ月 (HR 0.73, 95%CI 0.53-0.99,  $p=0.039$ ), 8.23 カ月 vs. 6.80 カ月 (HR 0.63, 95%CI 0.46-0.87,  $p=0.004$ )]。しかしながらプラセボ群・試験治療群ともに生存期間が非常に短く、後治療の施行割合が低いことが影響している可能性が示唆されている。本薬剤は本邦で未承認であるだけでなく、医療環境が大きく異なる状況でのエビデンスである可能性があり、今回は不採用とした。
- ・化学放射線療法を行った限局型小細胞肺癌の維持療法としてBec2/BCG ワクチンによる第Ⅲ相

- 試験<sup>21,26)</sup>が行われたが、生存期間の延長は認めなかった (16.4 カ月 vs. 14.3 カ月,  $p=0.28$ )。
- ・ 進行非小細胞肺癌に対して MVP 療法にマイコバクテリウムワクチンを併用した第Ⅲ相試験<sup>27)</sup>では生存期間の延長は認めなかった (223 日 vs. 225 日,  $p=0.65$ )。
  - ・ 非小細胞肺癌を対象として行われたワクチン・細胞療法に関するメタ解析<sup>30)</sup>が行われ、PFS・OSの延長が認められたと報告されている。しかしながら対象となった試験の対象は早期・進行期が含まれた雑多な内容で、抄録結果のみでの報告がいくつか含まれている。これらを一括して有効性に関する評価を行うことは通常困難と考えられる。以上よりメタ解析としての質は低いと判断し、不採用とした。
  - ・ その他、第Ⅱ相試験における探索的な結果しか示されておらず、不採用とした。

### ●エビデンスの解説 (10) サイトカイン療法

---

- ・ 進行非小細胞肺癌に対してシスプラチン+ゲムシタピンに低用量 IL-1 の併用を行った第Ⅲ相試験<sup>32)</sup>では、1 年生存割合の優越性は示されなかった (45% vs. 51%,  $p=0.456$ )。
- ・ その他、第Ⅱ相試験における探索的な結果しか示されておらず、不採用とした。

### ●エビデンスの解説 (11) その他の免疫療法

---

- ・ 進行非小細胞肺癌に対してシスプラチン+ゲムシタピンに Toll-Like 受容体アゴニスト (PF3512676) の併用を行った第Ⅲ相試験<sup>35)</sup>では、初回の中間解析において生存期間の優越性は示されず (11.0 カ月 vs. 10.7 カ月,  $p=0.98$ )、試験治療群で有害事象が多かったことから試験中止となっている。
- ・ 進行非小細胞肺癌に対してカルボプラチン+パクリタキセルに Toll-Like 受容体アゴニスト (PF3512676) の併用を行った第Ⅲ相試験<sup>36)</sup>では、初回の中間解析において生存期間の優越性は示されず (10.0 カ月 vs. 9.8 カ月,  $p=0.56$ )、試験治療群で敗血症などの有害事象が多かったことから試験中止となっている。
- ・ その他、第Ⅱ相試験における探索的な結果しか示されておらず、不採用とした。

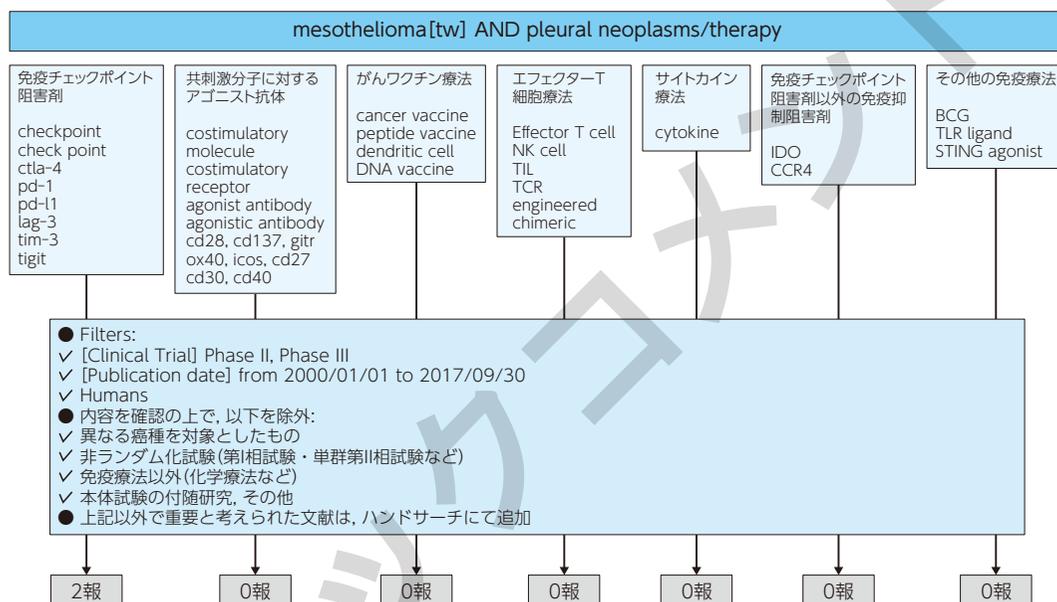
## 2 | 悪性胸膜中皮腫

### ●推奨

既治療悪性胸膜中皮腫に対して、ニボルマブは行うよう提案する（推奨 2C）。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2017/11/14



### ●文献抽出結果

- ・1報のランダム化比較試験と1報の単群試験が抽出された（免疫チェックポイント阻害剤：2報）。
- ・うち、第III相試験は0報であった。
- ・既治療悪性胸膜中皮腫において、単群第II相試験ながらニボルマブによる良好な有効性が示されている。

### ●抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Maio M, Scherpereel A, Clabrio, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1261-73.
- 2) Goto Y, Okada M, Kijima T, et al. A phase II study of nivolumab: a multicenter, open-label, single arm study

in malignant pleural mesothelioma; MERIT. J Thorac Oncol 2017; 12(11), suppl 2, S1883, MA19.01.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

---

- ・既治療の悪性胸膜中皮腫を対象として tremelimumab とプラセボの比較第Ⅱ相試験が行われた<sup>1)</sup>。
- ・主要評価項目の全生存期間は tremelimumab 7.7 カ月 vs. プラセボ 7.3 カ月と有意差を認めず (HR 0.92, 95%CI 0.76-1.12,  $p=0.41$ ), Grade 3 以上の治療関連有害事象は前者で多かった (65% vs. 48%)。
- ・以上より, 第Ⅱ相試験において, tremelimumab の有効性は認められず, 不採用とした。

### ●エビデンスの解説 (2) 免疫チェックポイント阻害剤

---

- ・既治療悪性胸膜中皮腫 34 例を対象としてニボルマブの単群第Ⅱ相試験が行われた<sup>2)</sup>。
- ・主要評価項目である ORR は 29.4%であった。
- ・その他の有効性も mPFS 6.1 カ月, 6 カ月生存割合 85.3%と良好であった。
- ・有害事象は過去に肺癌に対して行われたニボルマブ単剤のデータと同様であった。
- ・以上, 既治療悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブは, 少数例に対する単群の第Ⅱ相試験ではあるが, 過去の細胞傷害性薬剤の結果に比して良好で認容性も良好であり, 行うよう提案する。

## 9

## 頭頸部癌

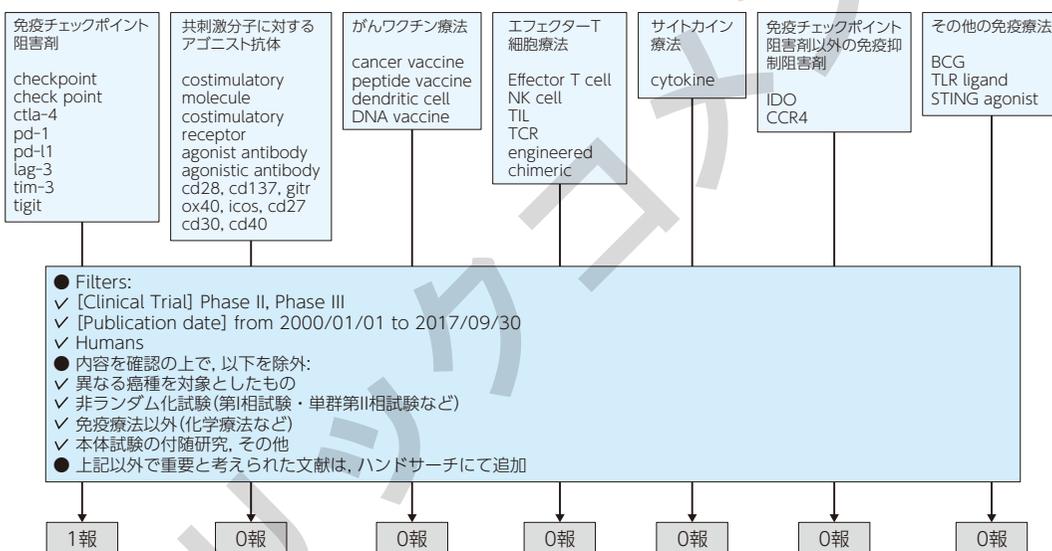
## ●推奨

- ・プラチナ製剤による治療歴を有する転移・再発頭頸部扁平上皮癌に対して、ニボルマブを行うことを推奨する（推奨 1B）。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed， 検索実行日：2018/2/1

head and neck neoplasms OR adenocarcinoma OR Carcinoma, Squamous Cell OR thyroid neoplasms



## ●文献抽出結果

- ・1報の第Ⅲ相ランダム化試験が抽出された。
- ・ニボルマブの第Ⅲ相試験において、有意な生存期間の延長が示された。

## ●抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1856-67.

### ●エビデンスの解説 免疫チェックポイント阻害剤

- ・ プラチナ製剤による治療に不応となった転移・再発頭頸部扁平上皮癌を対象に、ニボルマブと研究者選択治療群（メトトレキサート，ドセタキセル，セツキシマブの中から主治医が選択）の比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>1)</sup>。
- ・ 全生存期間中央値は，ニボルマブ群で7.5 カ月と，研究者選択治療群の5.1 カ月を有意に上回った（ハザード比（HR）0.70，97.73%CI 0.51-0.96， $p=0.01$ ）。
- ・ 奏効割合はニボルマブ群で優れていた（13.3% vs. 5.8%）。無増悪生存期間（PFS）中央値は同等であったが（2.0 カ月 vs. 2.3 カ月），6 カ月時点の PFS 割合はニボルマブ群で高かった（19.7% vs. 9.9%）。
- ・ 以上より，プラチナ製剤による治療に不応となった転移・再発頭頸部扁平上皮癌に対してニボルマブは生存期間を延長することから，行うよう勧められる。

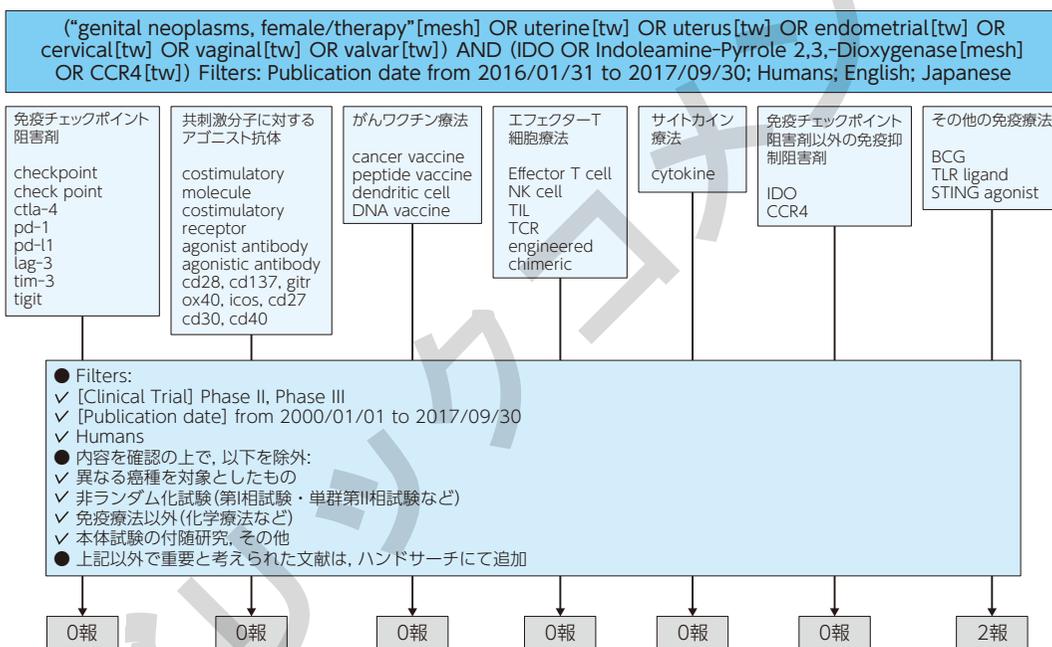
# 10 婦人科癌

## ●推奨

- ・2017年9月30日までの文献検索結果を検討したところ、本稿執筆時点（2018年6月）での婦人科癌に推奨される免疫療法はない。また、本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed， 検索実行日：2017/11/15



## ●文献抽出結果

- ・2報のランダム化比較試験が抽出された（その他の免疫療法：2報）。
- ・抽出されたすべてが第III相試験（その他の免疫療法：2報）であった。

## ●抽出文献 その他の免疫療法

- 1) Noda K, Ohashi Y, Sugimori H, et al. Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIIB cervical cancer in combination with low- or high-dose Z-100: treatment with immunomodulator, more is not better. *Gynecol Oncol.* 2006; 101(3): 455-63.
- 2) Sugiyama T, Fujiwara K, Ohashi Y, et al. Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of radiotherapy for stage IIB-IVA cervical cancer with or without immunomodulator Z-100: a JGOG study. *Ann*

Oncol. 2014; 25(5): 1011-7.

### ●エビデンスの解説 その他の免疫療法

- ・ Nodaらは、免疫モデュレーターZ-100をステージⅢの子宮頸癌患者に投与する第Ⅲ相試験を行った<sup>1)</sup>。221例の子宮頸癌患者をランダムに割り付け、放射線治療と併用して、Z-100低用量(0.2 μg)または、高用量(40 μg)を投与した。5年生存割合は、高用量群41.5%、低用量群58.2%と低用量群が有意に良好であった(ハザード比(HR)0.670, 95%CI 0.458-0.980,  $p=0.039$ )。この試験は対照群が設定されておらず、この試験結果から、Z-100の有用性は証明できない。
- ・ Sugiyamaらは、ステージⅡB~ⅣAの子宮頸癌患者に対して、Z-100の有用性を検討する第Ⅲ相試験を行った<sup>2)</sup>。249例の子宮頸癌患者をランダムに割り付け、放射線治療と併用して、Z-100(0.2 μg)または、プラセボを投与した。プライマリーエンドポイントは、OSであり、5年生存割合は、Z-100群75.7%、プラセボ群65.8%とZ-100群が良好であった(HR 0.65, 95%CI 0.40-1.04,  $p=0.07$ )<sup>3)</sup>が、有意差はなかった。
- ・ 以上より、婦人科癌に対する免疫療法の臨床試験結果は、有用性を示唆する結果は得られておらず、推奨できない。

## 11

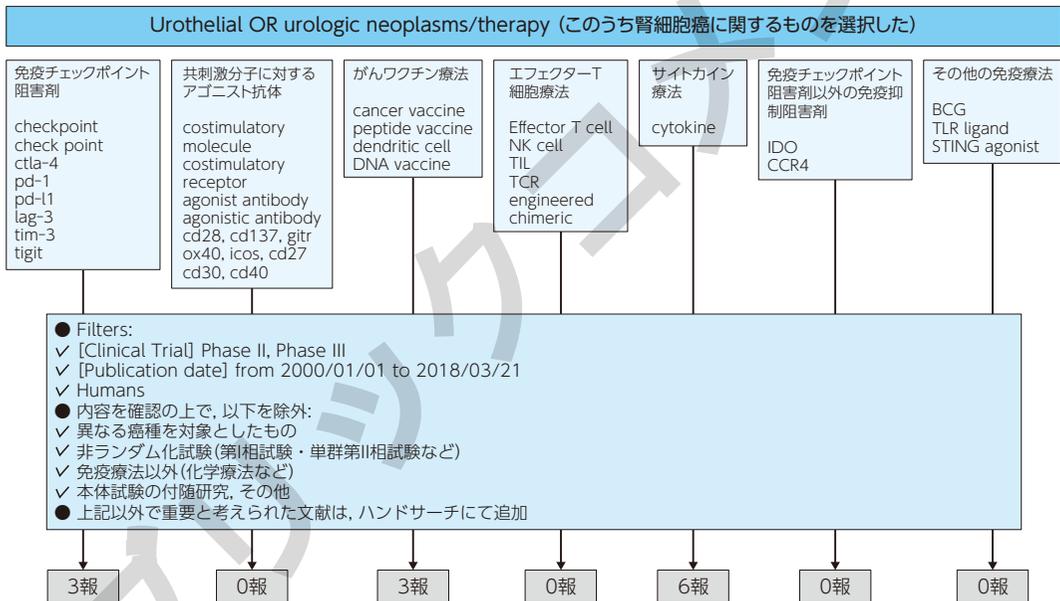
## 腎細胞癌

## ●推奨

- ・未治療の中リスク、高リスク進行性腎細胞癌に対して、イピリムマブとニボルマブの併用療方は奏効率を改善し全生存期間を延長することから推奨される（推奨 1B）。
- ・血管新生阻害剤による治療後の進行性腎細胞癌に対して、ニボルマブは全生存期間を延長することから推奨される（推奨 1B）。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2017/11/14



## ●文献抽出結果

- ・12報のランダム化比較試験が抽出された（免疫チェックポイント阻害剤3報，がんワクチン療法3報，サイトカイン療法6報）。
- ・うち、9報が第Ⅲ相試験（免疫チェックポイント阻害剤：2報，がんワクチン療法：2報，サイトカイン療法5報）であった。

### ●抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1803-13.
- 2) Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13): 1430-7.
- 3) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14): 1277-90.

### ●抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 4) Jochem D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363(9409): 594-9.
- 5) Amato RJ, Shingler W, Goonewardena M, et al. Vaccination of renal cell cancer patients with modified vaccinia Ankara delivering the tumor antigen 5T4(TroVax) alone or administered in combination with interferonal-pha (IFN-alpha): a phase 2 trial. *J Immunother.* 2009; 32(7): 765-72.
- 6) Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11): 1599-611.

### ●抽出文献 (4) サイトカイン療法

- 7) Pyrhönen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(9): 2859-67.
- 8) Medical research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 353(9146): 14-7.
- 9) McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(1): 133-41.
- 10) Motzer RJ, Rakhit A, Thompson JA, et al. Randomized multicenter phase II trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 versus interferon-alpha 2a for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Interferon Cytokine Res.* 2001; 21(4): 257-63.
- 11) Passalacqua R, Buzio C, Buti S, et al. Phase III, randomised, multicentre trial of maintenance immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2010; 59(4): 553-61.
- 12) Kinouchi T, Sakamoto J, Tsukamoto T, et al; Immunotherapy Oncology Group for Renal Cell Carcinoma. Prospective randomized trial of natural interferon-alpha versus natural interferon-alpha plus cimetidine in advanced renal cell carcinoma with pulmonary metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132(8): 499-504.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・1つまたは2つのレジメンの血管新生阻害剤による治療を受けた進行性腎細胞癌症例に対し、ニボルマブとエベロリムスの比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>1)</sup>。生存期間中央値はニボルマブ群 25.0 カ月 vs. エベロリムス群 19.6 カ月 (ハザード比 (HR) 0.73, 98.5%信頼区間 (CI) 0.57-0.93,  $p=0.002$ ) とニボルマブ群で有意に延長していた。その他の有効性に関する項目ではニボルマブ群で有意に優れているもの (ORR: 25% vs. 5%,  $p<0.001$ ) と差がないものがあった (PFS: 4.6 カ月 vs. 4.4 カ月, HR 0.88,  $p=0.11$ )。また Grade 3 以上の有害事象についてはニボルマブ群 19%, エベロリムス群 37% とニボルマブ群で少なかった。血管新生阻害剤による治療後の症

例に対しニボルマブによる治療が推奨される。

- ・1,096例の未治療の進行性腎癌に対するスニチニブを対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験では<sup>3)</sup>、中リスク、高リスク症例においてイピリムマブとニボルマブの併用療法の奏効割合と18カ月における生存割合は42%と75%であり、スニチニブの奏効割合(27%)および生存割合(60%)と比較して有意に高かった。併用群とスニチニブ群の無再発生存期間の中央値は11.6カ月と8.4カ月であった。治療関連有害事象は併用群93%、スニチニブ群97%の患者に生じており、GradeⅢおよびⅣの有害事象は46%と63%であった。併用群の35%で一日40mg以上のプレドニゾン相当のステロイド補充が行われた。治療関連有害事象による中止率は22%、12%であった。イピリムマブとニボルマブの併用療法は、未治療の中リスク、高リスク進行性腎癌に対して推奨される。

### ●エビデンスの解説(2) がんワクチン療法

- ・腎限局腎細胞癌を対象として根治的腎摘除術後の自己腎癌細胞由来ワクチン療法と無治療群との比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>4)</sup>。手術後5年と70カ月での無進行生存割合は、ワクチン群で77.4%と72%、コントロール群で67.8%と59.3%であった(HR 1.58, 1.59,  $p=0.024$ )。本治療は本邦では薬事承認されていない。
- ・IMA901(multipeptide cancer vaccine9)+スニチニブとスニチニブ単独療法の抗腫瘍効果(全生存期間)を比較した第Ⅲ相無作為化比較試験 The IMPRINT study では併用療法の有効性は認められなかった<sup>6)</sup>。

### ●エビデンスの解説(4) サイトカイン療法

- ・160例の局所進行または転移性腎細胞癌患者160例に対して、ビンブラスチン単独群(81例)とIFN- $\alpha$ 2+ビンブラスチン併用群(79例)で第Ⅲ相無作為化比較試験が行われた<sup>7)</sup>。生存期間の中央値はビンブラスチン単独群37.8カ月、併用群67.6カ月で有意に併用群のほうが長かった( $p=0.049$ )。また、奏効割合はビンブラスチン単独群の2.5%に対して併用群16.5%であり、有意に併用群のほうが良好であった。
- ・転移性腎癌患者350例に対してIFN- $\alpha$ 群(174例)とメドロキシプロゲステロン酢酸塩(MPA; medroxyprogesterone acetate)群(176例)の第Ⅲ相無作為化比較試験が行われた<sup>8)</sup>。生存期間の中央値および1年生存割合はIFN- $\alpha$ 群が8.5カ月と42%、MPA群が6カ月と31%であり、IFN- $\alpha$ 群で死亡リスクが28%改善されていた(HR 0.72, 95%CI 0.55-0.94,  $p=0.017$ )。
- ・転移性腎細胞癌を対象として高用量インターロイキン(IL)-2療法と低用量IL-2+インターフェロン(IFN)- $\alpha$ による外来治療との比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>9)</sup>。層別化因子は骨、肝転移の有無、原発巣摘除の有無、ECOGのPS 0または1についてであった。生存期間中央値は高用量IL-2群17.5カ月 vs. 低用量IL-2+IFN- $\alpha$ 群13カ月( $p=0.24$ )と差がなかった。奏効割合の中央値は、23.2%と9.9%( $p=0.018$ )であり、高用量IL-2群が高かった。低用量IL-2+IFN- $\alpha$ は高用量IL-2療法と同等とは考えにくい。
- ・本邦ではIL-2、IFN- $\alpha$ が腎細胞癌に対し薬事承認され使用されており、2000年以前の研究が

ら、IL-2は少数例であるが durable response を示す症例が存在すること、IFN- $\alpha$ は女性ホルモン投与や、ビンブラスチン投与と比較して生存期間の延長を認めたことが根拠となっている。したがって、推奨にはあげなかったが poor risk 以外の症例に対するサイトカイン療法は推奨できないとは言えない。

パブリックコメント用

## 12 尿路上皮癌

### ●推奨

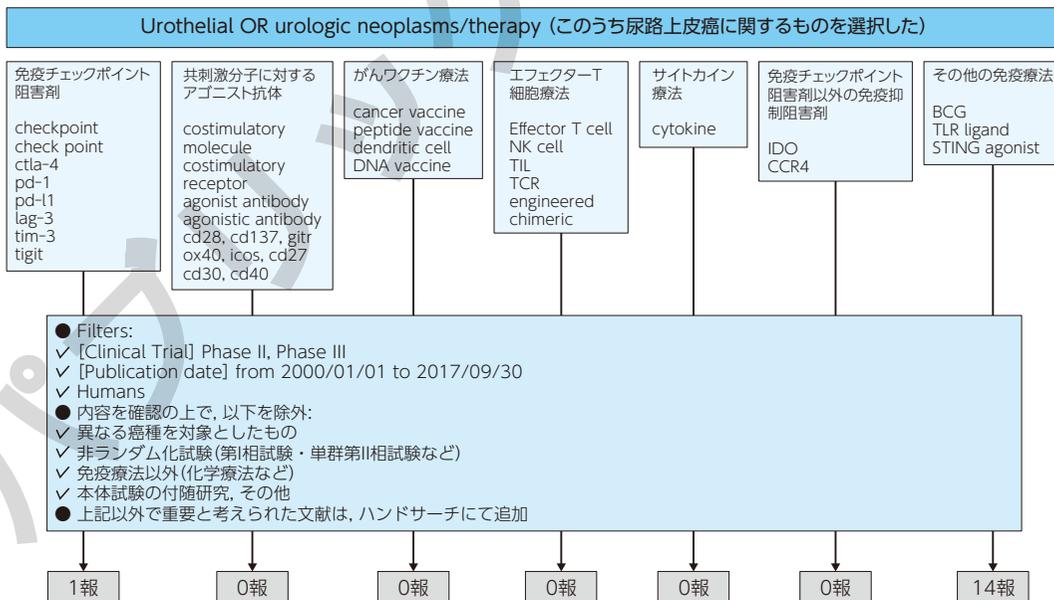
- ・プラチナ製剤併用化学療法後の再発あるいは進行性尿路上皮癌に対する二次治療として、ペムブロリズマブは全生存期間を延長することから推奨される（推奨 1B）。
- ・BCG（コンノート株）の膀胱内注入療法は、中、高リスク（EORTC の定義）の非筋層浸潤膀胱癌に対して経尿道的手術（完全切除）後に癌死を減少させることから推奨される\*（推奨 1A）。

\*BCG は株によって抗腫瘍効果が異なることが知られている。2018年3月現在、本邦ではコンノート株製剤の供給が停止しており再開のめどは立っていない。使用可能なのはTokyo株製剤であり、両株の直接の比較はないが、種々の報告からは概ね同等の効果を有すると考えられる。

- ・中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する経尿道的手術後において、BCG維持療法は無再発生存期間を延長することから推奨される（推奨 1B）。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2017/11/14



## ●文献抽出結果

- ・15報のランダム化比較試験が抽出された（免疫チェックポイント阻害剤：1報，その他の免疫療法：14報）。
- ・うち，第Ⅲ相試験は15報（免疫チェックポイント阻害剤：1報，その他の免疫療法：14報）であった。
- ・ペムブロリズマブに関する第Ⅲ相試験1報で有意な全生存期間延長を示していた。
- ・BCG（コンノート株）とエピルピシンの膀胱内注入療法を比較した第Ⅲ相試験1報で有意な全生存期間の延長を示していた。
- ・BCG維持療法とBCG導入療法を比較した第Ⅲ相試験2報で有意な無再発生存期間の延長を示していた。

## ●抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 376(11): 1015-26.

## ●抽出文献（2）その他の免疫療法

- 2) Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate-and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2010; 57(5): 766-73.
- 3) Kaasinen E, Wijkström H, Malmström PU, et al; Nordic Urothelial Cancer Group. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol*. 2003; 43(6): 637-45.
- 4) de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, et al; European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group Phase III Trial(30906). *J Urol*. 2005; 173(2): 405-9.
- 5) Kaasinen E, Wijkstrom H, Rintala E, et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol*. 2016; 50(5): 360-8.
- 6) Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S, et al; for CUETO(Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*. 2002; 89(7): 671-80.
- 7) Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, et al; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005; 174(4 Pt 1): 1242-7.
- 8) Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin(27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin(13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*. 2007; 52(5): 1398-406.
- 9) Yokomizo A, Kanimoto Y, Okamura T, et al. Randomized Controlled Study of the Efficacy, Safety and Quality of Life with Low Dose bacillus Calmette-Guérin Instillation Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. 2016; 195(1): 41-6.

- 10) Nouhaud FX, Rigaud J, Saint F, et al. Final results of the phase III URO-BCG 4 multicenter study: efficacy and tolerance of one-third dose BCG maintenance in nonmuscle invasive bladder cancer. *Anticancer Drugs*. 2017; 28(3): 335-40.
- 11) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000; 163(4): 1124-9.
- 12) Hinotsu S, Akaza H, Naito S, et al. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guérin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2011; 108(2): 187-95.
- 13) Palou J, Laguna P, Millán-Rodríguez F, et al. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol*. 2001; 165(5): 1488-91.
- 14) Koga H, Ozono S, Tsushima T, et al; BCG Tokyo Strain Study Group. Maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma in situ of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group. *Int J Urol*. 2010; 17(9): 759-66.
- 15) Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM, et al; Bladder Cancer Genitourinary Oncology Study Group. Bacillus Calmette-Guérin with or without interferon  $\alpha$ -2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010; 184(5): 1915-9.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・プラチナ製剤併用化学療法後に再発または進行した尿路上皮癌患者を対象としてペムプロリズマブと化学療法（パクリタキセル，ドセタキセルまたは vinflunine の中から担当医が選択）の国際共同ランダム化比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>1)</sup>。（KEYNOTE-045 試験）
- ・主要評価項目である全生存期間はペムプロリズマブ群が化学療法群に対して有意な延長が認められた（全生存期間中央値：10.3 カ月 vs. 7.4 カ月，ハザード比（HR）0.73，95%CI 0.59-0.91， $p=0.002$ ）。PD-L1 高発現患者における全生存期間もペムプロリズマブ群が化学療法群に対して有意な延長が認められた（全生存期間中央値：8.0 カ月 vs. 5.2 カ月，HR 0.57，95%CI 0.37-0.88， $p=0.005$ ）。
- ・主要評価項目である無増悪生存期間（ペムプロリズマブ群 vs. 化学療法群：2.1 カ月 vs. 3.3 カ月，HR 0.98，95%CI 0.81-1.19， $p=0.42$ ）は，両群に有意な差は認めなかった。
- ・治療関連副作用はペムプロリズマブ群で化学療法群より頻度が少なかった（全 Grade：60.9% vs. 90.2%，Grade 3, 4：15.0% vs. 49.4%）。
- ・以上より，プラチナ製剤併用化学療法抵抗性の進行尿路上皮癌に対する二次治療として，ペムプロリズマブは全生存期間を延長することから推奨される。

### ●エビデンスの解説 (2) その他の免疫療法

- ・中・高リスク筋層非浸潤膀胱癌症例を対象とした経尿道的腫瘍切除後の再発予防療法として，BCG 膀胱内注入群，BCG 膀胱内注入＋イソニアジド群，エビルピシン膀胱内注入群の3群によるランダム化比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>2)</sup>。
- ・BCG 注入療法は，コンノート株を用いて週1回6週のBCG 導入療法後に定期的に3週間のBCG 注入を3年間にわたり行う BCG 維持療法として行なわれた。
- ・適格症例 837 例，観察期間中央値 9.2 年で，主要評価項目である無再発生存期間は BCG 群（維

持療法群とイソニアジド併用維持療法群) がエピルピシン群との比較において有意に延長した (HR 0.62,  $p < 0.001$ )。

- ・ BCG 群はエピルピシン群に対して無転移生存期間 (HR 0.55,  $p = 0.046$ ), 全生存期間 (HR 0.76,  $p = 0.023$ ), 疾患特異的生存期間 (HR 0.47,  $p = 0.026$ ) を有意に延長した。
- ・ 以上より, 中・高リスク非筋層浸潤膀胱癌において, 経尿道的手術後の再発予防目的の BCG 膀胱注入療法は推奨される。

### ●エビデンスの解説 (3) その他の免疫療法

- ・ BCG の 1 回投与量について, CIS を含む筋層非浸潤性膀胱癌に対する経尿道的腫瘍切除後の症例に対して, コンソート株標準量 (81 mg) と 1/3 量 (27 mg) のランダム化比較試験が行われた<sup>6)</sup>。
- ・ BCG の投与は, 両群ともに 6 週連続の後に 2 週毎 6 回投与された。
- ・ 5 年時無再発率は標準量群が 70.5%, 1/3 量群が 70.4% で, 両群の疾患特異的生存割合に有意差を認めなかった ( $p = 0.76$ )。
- ・ 多発腫瘍の症例では, 標準量群は 1/3 量群と比較して有意に再発 ( $p = 0.0151$ ), 進展 ( $p = 0.048$ ) を抑制した。
- ・ 有害事象は, 1/3 量群で標準量群と比較して有意に頻度が低かった。
- ・ 以上より, BCG 標準量に対して 1/3 量は同等の有効性と少ない有害事象が期待できるが, 多発性腫瘍を含む高リスク腫瘍では標準量が推奨される。
- ・ 中リスクの筋層非浸潤性膀胱癌の症例に対して, 経尿道切除後に低用量 BCG 27 mg 群, 超低用量 BCG 13.5 mg 群, およびマイトマイシン C 30 mg 群の 3 群によるランダム化比較試験が行われた<sup>8)</sup>。
- ・ 低用量 BCG 27 mg 群はマイトマイシン C 群と比較して無再発生存期間が有意に延長していた ( $p = 0.006$ )。多変量解析では 3 群の中で低用量 BCG 群が最も無再発生存期間を延長した (MMC 30 mg vs. BCG 27 mg : HR 1.86, 95%CI 1.23-2.81,  $p = 0.003$ ; BCG 13.5 mg vs. BCG 27 mg : HR 1.49, 95%CI 0.97-2.28,  $p = 0.065$ )。
- ・ 中リスク筋層非浸潤性膀胱癌の術後再発予防目的には, 少なくとも BCG 27 mg が必要と思われる。

### ●エビデンスの解説 (4) その他の免疫療法

- ・ BCG 維持注入療法の有用性を検証するため, 高リスク筋層非浸潤性膀胱癌症例において週 1 回 6 週の BCG 導入療法後に定期的に 3 週間の BCG 注入を 3 年間にわたり行う BCG 維持療法群と BCG 導入療法群のランダム化比較試験が行われた<sup>11)</sup>。
- ・ 主要評価項目である無再発生存期間は, 維持療法群が中央値 76.8 カ月, 導入療法群が中央値 35.7 カ月で, 維持療法群において有意に延長した ( $p < 0.0001$ )。無増悪生存期間 (中央値, 維持療法群: 到達せず, 導入療法群: 111.5 カ月) も維持療法群で有意な延長が認められたが ( $p = 0.04$ ), 全生存期間では有意差はなかった ( $p = 0.08$ )。

- ・ 243 例の BCG 維持療法群において Grade 3 以上の有害事象の発生は認めなかったが、維持療法の完遂率は 16% であった。
- ・ 本邦において、再発あるいは多発する筋層非浸潤性膀胱癌症例に対して、BCG 維持療法群、BCG 導入療法群、エピルピシン群の 3 群によるランダム化比較試験が行われた<sup>12)</sup>。
- ・ BCG 維持療法は、週 1 回 6 週の導入療法後に 3 週間の BCG 注入を 3, 6, 12, 18 カ月目に行なわれた。
- ・ 116 例がランダム化され、2 年時点での無再発生存割合は BCG 維持療法、導入療法、エピルピシン群それぞれ 84.6%, 65.4%, 27.7% であった。BCG 維持療法群と導入療法群の比較では、維持療法群において無再発生存期間が有意に延長された (HR 0.326,  $p=0.019$ )。
- ・ 以上より、中・高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する BCG 維持療法は推奨される。

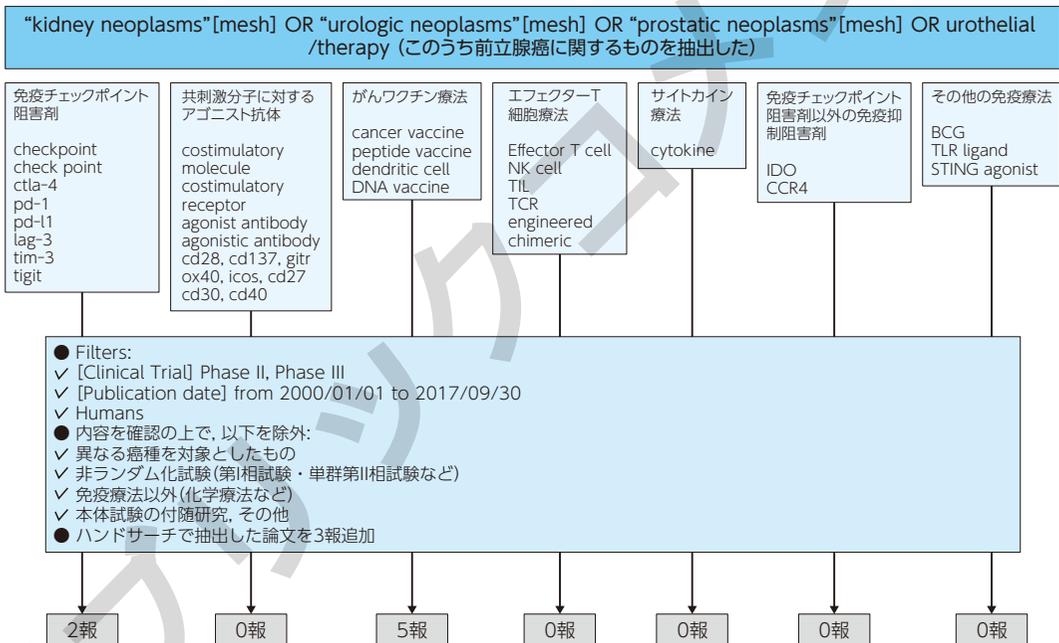
# 13 前立腺癌

## ●推奨

- ・本邦での現在の薬事承認状況では、前立腺癌に対して推奨される免疫療法はない。
- ・本稿執筆時点（2018年7月）で本邦での薬事承認は得られていないものの、海外では腫瘍ワクチン sipuleucel-T (Provenge) が米国 FDA により、去勢抵抗性前立腺癌に対して2010年に認可されている（推奨2B）。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2017/11/14



## ●文献抽出結果

- ・4報のランダム化比較試験が抽出され、ハンドサーチにより、ランダム化比較試験を3報追加した（免疫チェックポイント阻害剤：2報，がんワクチン療法：1報）。
- ・うち、第Ⅲ相試験は5報（免疫チェックポイント阻害剤：2報，がんワクチン療法：3報）であった。
- ・がんワクチン療法（sipuleusel-T）の第Ⅲ相試験3報のみが有意な生存期間の延長を示した。

### ●抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multi-centre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 700-12.
- 2) Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(1): 40-7.

### ●抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 3) Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 3089-94.
- 4) Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009; 115(16): 3670-9.
- 5) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(5): 411-22.
- 6) Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(7): 1099-105.
- 7) Kongsted P, Borch TH, Ellebaek E, et al. Dendritic cell vaccination in combination with docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase II study. *Cytotherapy.* 2017; 19(4): 500-13.

### ●エビデンスの解説 がんワクチン療法

・ sipuleucel-T は患者より leukaheresis により採取した樹状細胞に前立腺酸性フォスファターゼの構造を含む融合タンパクで刺激した細胞を輸注する治療である。この有用性、すなわち全生存期間の延長は、3つのランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験、D9901, D9902a, IMPACT 試験にて示された。もっとも大規模な IMPACT 試験では、512 人の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とし、2:1 の割合で sipuleucel-T 群とプラセボ群にランダム割付けされた<sup>5)</sup>。全生存期間中央値が 25.8 カ月 vs. 21.7 カ月と 4.1 カ月延長し、有意な改善が認められた。3 年生存割合は 31.7% vs. 23.0%であった。CT や骨シンチグラフィで評価された無増悪生存期間は 14.6 週 (3.7 カ月) vs. 14.4 週 (3.6 カ月) と有意差を認めなかった。また、PSA が 50% 以上減少した症例は 2.6% vs. 1.3%であった。腫瘍の縮小や腫瘍マーカーの低下など、客観的な効果の評価が得られない中での生存期間の延長であったが、先行した 2 つの臨床試験も同様であった。この事象の客観的な説明はまだなされていない。

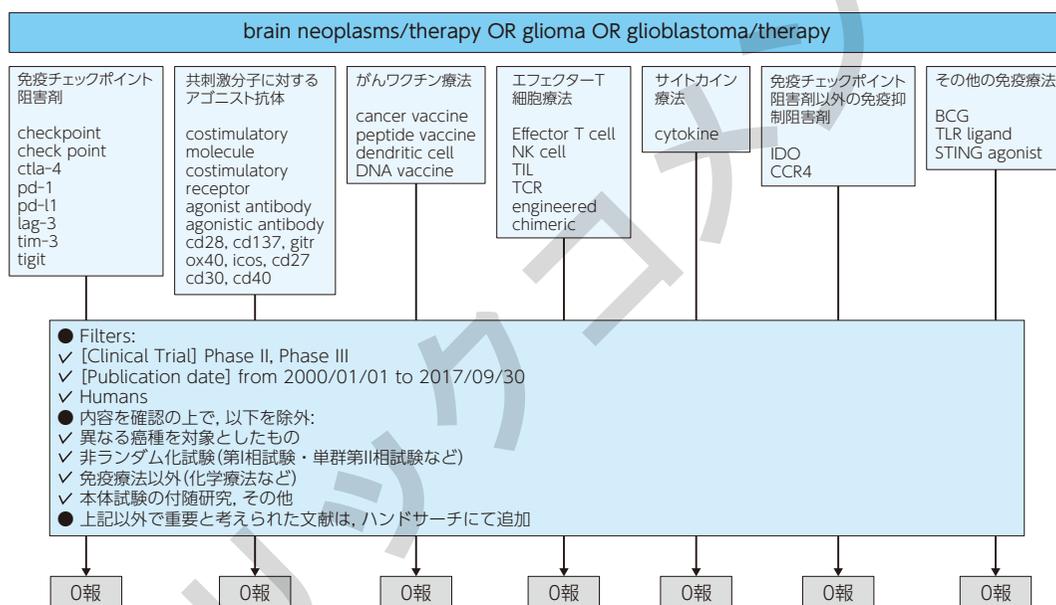
# 14 脳腫瘍

## ●推奨

- ・2017年9月30日までの文献検索結果を検討したところ、本項執筆時点（2018年7月）での脳腫瘍に推奨される免疫療法はない。また、本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2017/11/21



## ●文献抽出結果

- ・0報のランダム化比較試験が抽出された。

## ●抽出文献

- ・なし。

# 15 皮膚悪性腫瘍

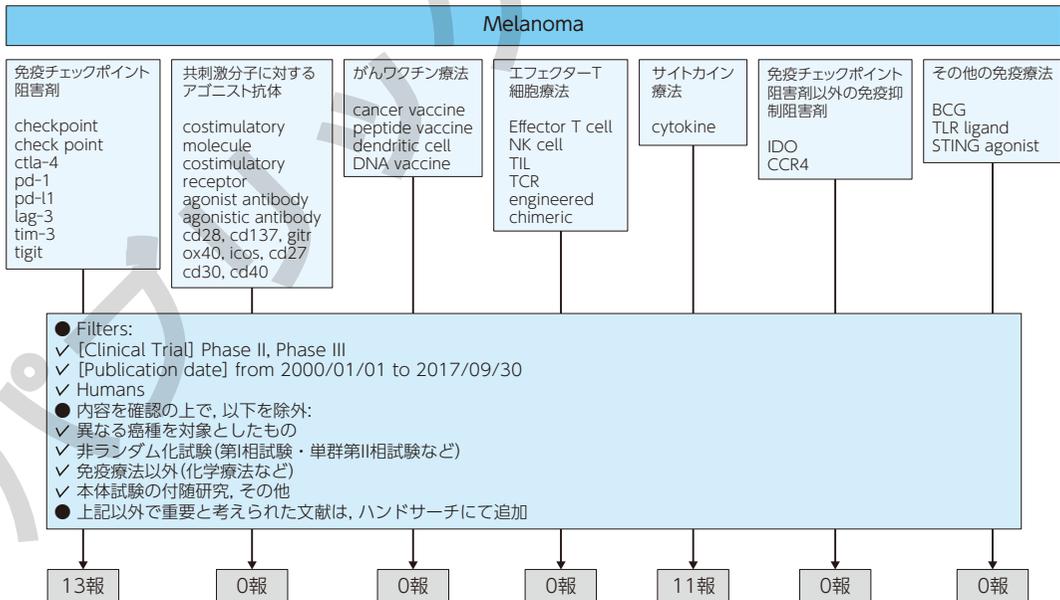
## 1 | 悪性黒色腫

### ●推奨

- ・ステージⅢB, ⅢC, Ⅳで根治切除後の術後アジュバント療法としてニボルマブの投与が勧められる (推奨 1B)。
- ・根治切除不能ステージⅢおよびステージⅣ悪性黒色腫に対して, ニボルマブあるいはペムブロリズマブの単剤の投与が勧められる (推奨 1A)。
- ・根治切除不能ステージⅢおよびステージⅣ悪性黒色腫に対してニボルマブとイピリムマブの併用が勧められる (推奨 1B)。
- ・既治療の根治切除不能ステージⅢおよびステージⅣ悪性黒色腫に対して, イピリムマブが勧められる (推奨 1A)。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2018/1/19



## ●文献抽出結果

- ・一次抽出 772件, 検索条件に適合したもの47件。
- ・二次抽出 47件中26報の第Ⅲ相試験が抽出され, 免疫チェックポイント阻害剤に関する13報とサイトカイン (IFN- $\alpha$ ) の11報を採用した。

## ●抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23-34.
- 2) Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2006-17.
- 3) Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1345-56.
- 4) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521-32.
- 5) Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1824-35.
- 6) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375-84.
- 7) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320-30.
- 8) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711-23.
- 9) McDermott D, Haanen J, Chen TT, et al. Investigators MDX. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol.* 2013; 24(10): 2694-8.
- 10) Robert C, Schadendorf D, Messina M, et al; MDX010-20 investigators. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(8): 2232-9.
- 11) Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(5): 611-22.
- 12) Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol.* 2016; 27(10): 1940-6.
- 13) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1845-55.

## ●抽出文献 (2) サイトカイン療法

- 14) Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 171-83.
- 15) Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, et al. Phase III Randomized Study of 4 Weeks of High-Dose Interferon-alpha-2b in Stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, and T1-4N1a-2a(microscopic)Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol.* 2017; 35(8): 885-92.
- 16) McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, et al. Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-

- 2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10): 1079-86.
- 17) Eigentler TK, Gutzmer R, Hauschild A, et al; Dermatologic Cooperative Oncology Group. Adjuvant treatment with pegylated interferon alpha-2a versus low-dose interferon alpha-2a in patients with high-risk melanoma: a randomized phase III DeCOG trial. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1625-32.
  - 18) Mohr P, Hauschild A, Trefzer U, et al. Intermittent High-Dose Intravenous Interferon Alfa-2b for Adjuvant Treatment of Stage III Melanoma: Final Analysis of a Randomized Phase III Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(34): 4077-84.
  - 19) Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma—an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(33): 3771-8.
  - 20) Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3810-8.
  - 21) Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. Nordic Melanoma Cooperative G: Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2): 144-52.
  - 22) Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, et al. Efficacy of low-dose interferon [alpha]2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of  $\geq 1.5$  mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5): 841-6.
  - 23) Eggermont AM, Bouwhuis MG, Kruit WH, et al. Serum concentrations of pegylated interferon alpha-2b in patients with resected stage III melanoma receiving adjuvant pegylated interferon alpha-2b in a randomized phase III trial (EORTC 18991). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 65(4): 671-7.
  - 24) Bouwhuis MG, Suci S, Testori A, et al. Phase III trial comparing adjuvant treatment with pegylated interferon Alfa-2b versus observation: prognostic significance of autoantibodies—EORTC 18991. *J Clin Oncol.* 2010; 28(14): 2460-6.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・ニボルマブとイピリムマブの併用，ニボルマブ単剤，イピリムマブ単剤を未治療の根治切除不能または転移性悪性黒色腫に対して，1：1：1で割り付けた比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>1-3)</sup>。
- ・ニボルマブとイピリムマブの併用群は，ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週毎に 4 回投与し，以後はニボルマブ 3 mg/kg を 2 週毎で投与を続ける。ニボルマブ単剤群は 3 mg/kg 2 週毎+プラセボ，イピリムマブ単剤群は 3 mg/kg 3 週毎 (4 回まで)+プラセボであった。
- ・主要評価項目は無増悪生存期間と全生存期間であり，36 週間の観察期間における，全生存期間中央値は併用群では未達，ニボルマブ単剤群は 37.6 カ月，イピリムマブ単剤群は 19.9 カ月だった。死亡に対するハザード比は，併用対ニボルマブは 0.85 (95%信頼区間 (CI) 0.68-1.07)，併用対イピリムマブは 0.55 (95%CI 0.45-0.69,  $p < 0.001$ )，ニボルマブ対イピリムマブは 0.65 (95% CI 0.53-0.80,  $p < 0.001$ ) だった。3 年生存割合は併用 58%，ニボルマブ 52%，イピリムマブ 34%，3 年無増悪生存割合は併用 39%，ニボルマブ 32%，イピリムマブ 10% だった。奏効割合 (CR 率) は併用で 58% (19%)，ニボルマブ 44% (16%)，イピリムマブ 19% (5%) だった。
- ・腫瘍組織において PD-L1 の発現した腫瘍細胞が占める割合と全生存率を比較した探索的な検証では，PD-L1 が発現している腫瘍細胞の比率が 1% 未満群における併用対ニボルマブ単剤の死亡に対するハザード比は 0.70 だったが，1% 以上，5% 以上の群ではそれぞれ 1.02, 0.99 と差

を認めなかった<sup>3)</sup>。

- ・ Grade 3~4 の有害事象は併用で 59%，ニボルマブで 21%，イピリムマブで 28% に認められた。有害事象による薬剤投与の中止は，併用で 39%，ニボルマブで 12%，イピリムマブで 16% に認められた。
- ・ 以上より，化学療法未治療の進行悪性黒色腫に対してはイピリムマブよりニボルマブあるいはイピリムマブとニボルマブの併用が勧められる。

### ●エビデンスの解説 (2) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・ ペムブロリズマブ（投与間隔 2 週と 3 週）とイピリムマブを未治療の根治切除不能または転移性悪性黒色腫に対して，1：1：1 で割り付けた比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>4)</sup>。
- ・ ペムブロリズマブの投与は 10 mg/kg を 2 週あるいは 3 週毎，イピリムマブは 3 mg/kg を 3 週毎（4 回まで）に投与した。
- ・ 主要評価項目は無増悪生存期間と全生存期間であり，6 カ月無増悪生存期間は，ペムブロリズマブ 2 週毎投与で 47.3%，3 週毎投与で 46.4%，イピリムマブで 26.5% だった（2 つの用法を足したペムブロリズマブ群とイピリムマブ群のハザード比は 0.58 だった）。12 カ月生存割合は，ペムブロリズマブ 2 週毎，3 週毎，イピリムマブの順に 74.1%，68.4%，58.2% だった。奏効割合は，ペムブロリズマブ 2 週毎，3 週毎，イピリムマブの順に 33.7%，32.69%，11.9% だった。
- ・ Grade 3~5 の有害事象は，ペムブロリズマブ 2 週毎，3 週毎，イピリムマブの順に 13.0%，10.1%，19.9% だった。
- ・ 以上より，未治療の進行悪性黒色腫に対してはイピリムマブよりペムブロリズマブが勧められる。

### ●エビデンスの解説 (3) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・ ステージⅢB，ⅢC とⅣで根治切除後の術後アジュバント療法としてニボルマブとイピリムマブを 1：1 で割り付けた比較試験が行われた<sup>5)</sup>。
- ・ ニボルマブは 3 mg/kg 2 週毎，イピリムマブは 3 mg/kg 3 週毎（4 回まで）に投与された。投与期間は再発，コントロールできない副作用，同意撤回による中止を除き，1 年以上とした。
- ・ 主要評価項目は無再発生存期間であった。最短 18 カ月の観察期間において 12 カ月無再発生存割合はニボルマブ 70.5%，イピリムマブ 60.8%（ハザード比 0.65）だった。
- ・ Grade 3~4 の有害事象はニボルマブ 14.4%，イピリムマブ 45.9% だった。有害事象による治療中止は，ニボルマブ 9.7%，イピリムマブ 42.6% であり，治療関連死亡はイピリムマブ群に 2 名（2.4%）認められた。
- ・ 以上より，ステージⅢB，ⅢC，Ⅳで根治切除後のアジュバント療法としてニボルマブの投与が勧められる。

### ●エビデンスの解説 (4) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・ イピリムマブ，また BRAF 遺伝子変異陽性の場合はイピリムマブあるいは BRAF 阻害剤で治

療歴のある根治切除不能または転移性悪性黒色腫に対して、ニボルマブと化学療法の比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>6)</sup>。

- ・ニボルマブは3 mg/kg 2週毎であり、化学療法 (investigator's choice of chemotherapy) 群は、主にダカルバジン単剤またはカルボプラチン・パクリタキセル併用療法が選択された。ニボルマブ群：investigator's choice of chemotherapy 群は2：1の割合で割り付けられた。
- ・この試験の主要評価項目である奏効割合は、ニボルマブ群で31.7% (CR 4/120例, PR 34/120例), investigator's choice of chemotherapy 群で10.6% (CR 0/47例, PR 5/47例)であった。
- ・ニボルマブ群268例でGrade 3～4の有害事象はリパーゼ高値3例(1%), ALT高値2例(1%), 倦怠感2例(1%), 貧血2例(1%)と少数であった。一方 investigator's choice of chemotherapy 群102例でGrade 3～4の有害事象は好中球減少14例(14%), 血小板減少6例(6%), 貧血5例(5%)であり、ニボルマブ群の毒性が低かった。
- ・以上より、イピリムマブやBRAF阻害剤による既治療進行悪性黒色腫に対してニボルマブ投与は勧められる。

#### ●エビデンスの解説 (5) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・BRAF遺伝子変異陰性で未治療の根治切除不能ステージⅢおよびステージⅣ悪性黒色腫を対象として、ニボルマブとダカルバジンの比較第Ⅲ相試験が行われた<sup>7)</sup>。
- ・ニボルマブの投与は3 mg/kg 2週毎であった。またダカルバジンは1,000 mg/m<sup>2</sup> 3週毎投与であった。
- ・この試験の主要評価項目は全生存期間であった。1年生存割合はニボルマブ群72.9% vs. ダカルバジン群42.1% (ハザード比 (HR) 0.42,  $p < 0.001$ ) でニボルマブ群で有意に高かった。
- ・その他の有効性に関する項目について、無増悪期間の中央値はニボルマブ群5.1カ月 vs. ダカルバジン群2.2カ月 (HR 0.43, 95%CI 0.34-0.56,  $p < 0.001$ ), 奏効割合はニボルマブ群40.0% vs. ダカルバジン群13.9% (OR 4.06,  $p < 0.001$ ) といずれもニボルマブ群で有意に上回っていた。
- ・ニボルマブ群で頻度の高い有害事象は倦怠感19.9%, 痒痒症17.0%, 吐気16.5%であり、Grade 3～4の有害事象は下痢1%, ALT高値1%であった。ダカルバジン群の有害事象は従来から知られているものと相異はなかった。
- ・以上より、BRAF遺伝子変異陰性で未治療の進行悪性黒色腫に対してニボルマブ投与は勧められる。

#### ●エビデンスの解説 (6) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・前治療を有するHLA-A-0201陽性・根治切除不能ステージⅢおよびステージⅣ悪性黒色腫を対象として、イピリムマブ、gp100ペプチドワクチンの併用療法または単独療法を比較する第Ⅲ相試験が行われた<sup>8)</sup>。
- ・各群は以下のように①：②：③=3：1：1の割合で割り付けられた。①イピリムマブ3 mg/kg + gp100を3週毎に4回投与、②イピリムマブ3 mg/kg + gp100のプラセボを3週毎に4回投与、③イピリムマブのプラセボ + gp100を3週毎に4回投与。

- ・この試験の主要評価項目は全生存期間であった。イピリムマブ+gp100群 vs. イピリムマブ群 vs. gp100群の生存期間の中央値は10.0カ月 vs. 10.1カ月 vs. 6.4カ月でイピリムマブを含む群の優越性が示された。
- ・イピリムマブを含む群でのGrade 3~4の有害事象は10~15%に発生しており14例が死亡した。免疫関連の副作用は7例に認められた。
- ・2年以上にわたって経過を追跡したところイピリムマブ+gp100群の2年生存割合/3年生存割合は19%/15%，イピリムマブ群は25%/25%，gp100群は17%/10%でイピリムマブ群に長期生存が認められた<sup>9)</sup>。
- ・この第Ⅲ相試験ではCR, PR後もしくは最初の腫瘍評価(12週間)から3カ月以上SDを維持した後にPDとなった患者に導入時と同様の治療を施行することが定められていた。このように再導入を行った結果それぞれの奏効割合はイピリムマブ+gp100群で13%(3/23例), イピリムマブ群は37.5%(3/8例: CR 1例を含む), gp100群0%であった。イピリムマブは再導入した場合にも効果が認められた<sup>10)</sup>。
- ・イピリムマブ投与群の60%に免疫に関連した有害事象がみられ, 最も多かったのは下痢と痒痒感であった。また10~15%にGrade 3~4の重篤なものが認められた。
- ・以上より, イピリムマブ単剤または併用群は, gp100群と比較して全生存期間の延長が認められた。前治療を有する根治切除不能ステージⅢおよびステージⅣ悪性黒色腫に対してイピリムマブは投与することが勧められる。

### ●エビデンスの解説(7) サイトカイン療法

- ・再発リスクの高い悪性黒色腫患者の術後アジュバント療法としてのインターフェロン $\alpha$  (IFN $\alpha$ )の有効性を検証した15件の比較試験(IFN $\alpha$ 投与群対未使用群,あるいはIFN $\alpha$ 以外の治療群の比較)について, Individual Participant Dataに基づく(複数の研究から得られた個人レベルのデータを統合することによって行われる)メタアナリシスが行われた<sup>14)</sup>。
- ・主要評価項目は無イベント生存率と全生存率である。
- ・術後のIFN $\alpha$ 投与により, 無イベント生存率(HR 0.86, CI 0.81-0.91,  $p < 0.00001$ )と全生存率(HR 0.90, CI 0.85-0.97,  $p = 0.003$ )ともに統計学的に有意に対照群を上回った。IFN $\alpha$ 投与群と対照群の無イベント生存率の絶対差は5年で3.5%, 10年で2.7%, 全生存率は5年で3.0%, 10年で2.8%だった。IFN $\alpha$ の投与期間, 投与量, 年齢, 性, 原発巣の解剖学的部位, 病期, Breslow thicknessはIFN $\alpha$ の有効性を予測できる因子にならなかった。原発巣の潰瘍のみがIFN $\alpha$ の有効性と関連していた(無イベント生存率 $p = 0.04$ , 全生存率 $p = 0.002$ )。
- ・IFN $\alpha$ の安全性については, Grade 3, 4の副作用が未治療群4.6%に対して57.9%, 副作用による治療中止37%などの報告がある<sup>19,20)</sup>。
- ・以上より, IFN $\alpha$ は再発リスクの高い悪性黒色腫患者の術後アジュバント療法として有効である可能性はあるが, 未治療群と比較して無イベント再発率や全生存率に対する上乗せ効果は3%程度とわずかである。

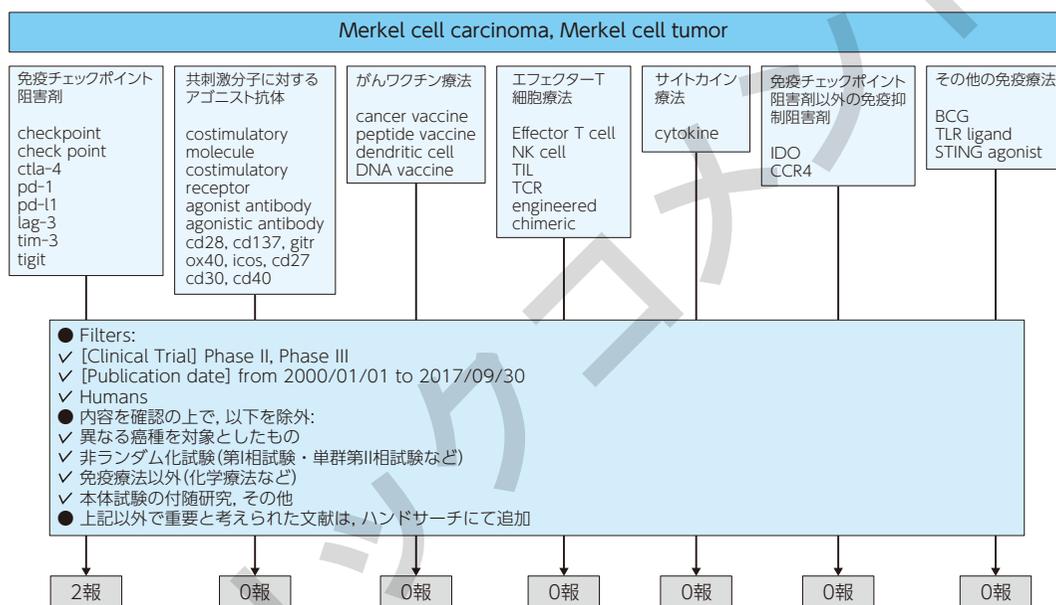
## 2 | メルケル細胞癌

### ●推奨

- ・前治療の有無にかかわらず根治切除不能メルケル細胞癌に対して、アベルマブの投与が勧められる（推奨 1C）。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2018/1/17



### ●文献抽出結果

- ・14報の第II相試験が抽出された（免疫チェックポイント阻害剤：2報）。

### ●抽出文献 免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10): 1374-85.
- 2) Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; 374(26): 2542-52.

### ●エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・殺細胞性抗癌剤に無効となった進行期メルケル細胞癌に対するアベルマブの第Ⅱ相試験が行われた<sup>1)</sup>。
- ・主要評価項目は奏効割合であり、観察期間中央値 10.4 カ月 (8.6~13.1) において、88 例中 28 例 (CR 8 例, PR 20 例) が奏効し、奏効割合は 31.8% だった。無増悪生存期間中央値は 2.7 カ月 (1.4~6.9), 6 カ月時点における無増悪生存割合は 40% だった。6 カ月時点における全生存割合は 69%, 全生存期間中央値は 11.3 カ月 (7.5~14) だった。
- ・治療関連副作用は全 Grade で 70% に認められ、10% 以上に認められた副作用は倦怠感 (24%) とインフュージョンリアクション (17%) だった。Grade 3 の有害事象は 4 例 (5%) に認められ、内訳はリンパ球減少 2 例, 血清 CPK 高値 1 例, トランスアミラーゼ高値 1 例, コレステロール高値 1 例だった。Grade 4 の有害事象および治療関連死は認められなかった。
- ・以上より、化学療法既治療の進行期メルケル細胞癌に対するアベルマブの投与は勧められる。

### ●エビデンスの解説 (2) 免疫チェックポイント阻害剤

- ・未治療の進行期メルケル細胞癌に対してペムプロリズマブを投与する第Ⅱ相試験が行われた<sup>2)</sup>。
- ・ペムプロリズマブは 3 mg/kg を 3 週毎に投与した。26 例がエントリーした (ステージⅢB が 8%, ステージⅣは 92%)。
- ・主要評価項目は奏効割合で、25 例の評価対象患者の奏効割合は 56% (CR 4 例, PR 10 例) だった。観察期間中央値 33 週 (7~53) で 2 例 (14%) が再発した。6 カ月無増悪生存割合は 67% で、奏効期間は 2.2~9.7 カ月だった。65% (17/26) の腫瘍組織にメルケル細胞ポリオーマウイルスが同定された。ウイルス陽性症例の奏効割合は 62% で陰性症例の奏効割合は 44% だった。薬剤関連の Grade 3, 4 の副作用は 15% に認められた。
- ・以上より、単群第Ⅱ相試験の結果ではあるが、疾患の稀少性などを踏まえ、未治療の進行期メルケル細胞癌に対してペムプロリズマブの投与は勧められる (国内未承認)。

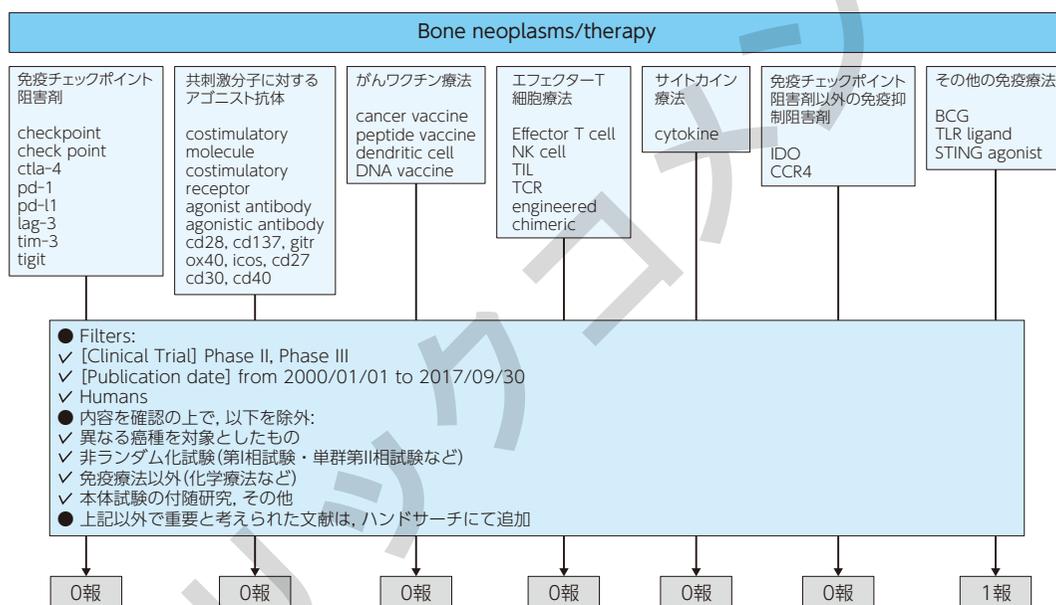
# 16 骨軟部腫瘍

## ●推奨

- ・2017年9月30日までの文献検索結果を検討したところ、本稿執筆時点（2018年7月）での骨軟部腫瘍に推奨される免疫療法はない。また、本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2017/11/14



## ●文献抽出結果

- ・1報のランダム化比較試験が抽出された（その他の免疫療法：1報）。

## ●抽出文献 その他の免疫療法

- 1) Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, et al; Children's Oncology Group. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2009; 115(22): 5339-48.

### ●エビデンスの解説 その他の免疫療法

- ・化学療法に対するリポソーム MTP-PE の追加効果を検討する前向き無作為化試験ではあるが、症例設定や主要評価項目などが不明確であり、試験デザインに問題がある<sup>1)</sup>。また、リポソーム MTP-PE 併用群において生存期間の延長も認められなかった。

# 17 乳癌

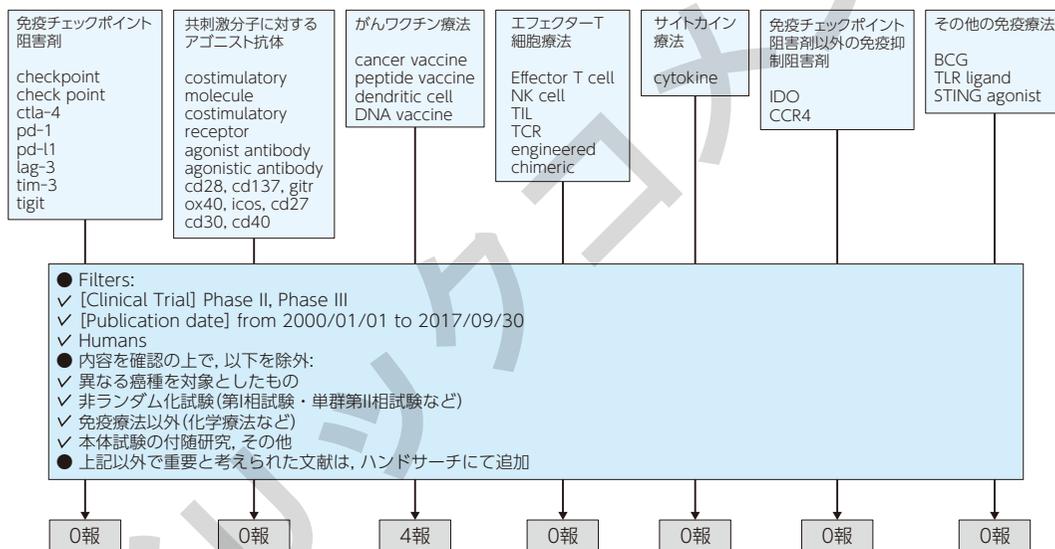
## ●推奨

- ・2017年11月14日までの文献検索結果を検討したところ、本稿執筆時点（2018年7月）での乳癌に推奨される免疫療法はない。また、本邦で薬事承認されている免疫療法はない。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed，検索実行日：2017/11/14

Breast neoplasms\*[mesh] AND (BCG[tw] OR TLR OR STING) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2017/09/30; Humans; English; Japanese



## ●文献抽出結果

- ・がんワクチン療法として4報（3報のランダム化 phase II 比較試験，1報の pilot phase III 試験）が抽出された。

## ●抽出文献 がんワクチン療法

- 1) Apostolopoulos V, Pietersz GA, Tsiabanis A, et al. Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1 [ISRCTN71711835]. Breast Cancer Res. 2006; 8(3): R27.
- 2) Lasalvia-Prisco E, Garcia-Giralat E, Cucchi S, et al. Advanced breast cancer: anti-progressive immunotherapy using a thermostable autologous hemoderivative. Breast Cancer Res Treat. 2006; 100(2): 149-60.
- 3) Trédan O, Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, et al. ELYPSE-7: a randomized placebo-controlled phase IIa trial

with CYT107 exploring the restoration of CD4+ lymphocyte count in lymphopenic metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2015; 26(7): 1353–62.

- 4) Heery CR, Ibrahim NK, Arlen PM, et al. Docetaxel Alone or in Combination With a Therapeutic Cancer Vaccine (PANVAC) in Patients With Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015; 1(8): 1087–95.

## ●エビデンスの解説 がんワクチン療法

- ・がんワクチン療法として4報（3報のランダム化 phase II 比較試験，1報の pilot phase III 試験）が抽出された。
- ・Apostolopoulos らは，がんワクチンの MUC (Mucin) 1 の乳癌患者を対象とした，パイロット第 III 相試験を報告した<sup>1)</sup>。31 例の早期乳癌患者に，MUC1 とプラセボを投与した。結果として，MUC1 投与群が，再発率が少なかった（MUC1 群 0/16，プラセボ群 4/15）と報告しているが，患者数が少なく，試験のエンドポイントも不明確であり，エビデンスの質は低い。
- ・Lasalvia-Prisco らは，転移性乳癌患者を対象に，がんワクチンとしての AHD (thermostable autologous hemoderivative) の有用性を評価するランダム化比較試験を行った<sup>2)</sup>。121 例が登録され，AHD 群とコントロール群を比較した結果，PD 率が，AHD 群に低く，全生存期間も AHD 群が良好であったが，患者数が少なく，エンドポイントが不明確，フォローアップや，解析に関しても詳細が記載されておらず，エビデンスの質が低い。
- ・Trédan らは，転移性乳癌患者を対象に，CYT107 (インターロイキン 7) vs. プラセボ投与ランダム化試験を行った<sup>3)</sup>。20 例が登録され，プライマリーエンドポイントは，CD4 リンパ球数の変化，セカンダリーエンドポイントが，PFS, OS であった。CYT107 投与群で，CD4 陽性リンパ球数が有意に増加し，PFS, OS は差がなかった。この試験は，患者数が少なく，エンドポイントが生存期間でないため，参考にならない。
- ・Heery らは，転移性乳癌患者を対象に，ドセタキセル+/-がんワクチンの PANVAC 投与のランダム化試験を行った<sup>4)</sup>。48 例が登録。プライマリーエンドポイントは，PFS であり，がんワクチン群で，PFS がやや良好であったものの有意差はなかった（ハザード比 0.65, 95%CI 0.34-1.14,  $p=0.09$ ）。
- ・以上より，乳癌に対するがんワクチンの臨床試験結果は，質の高い臨床試験で有用性を示唆する結果は得られておらず，推奨できる治療ではない。

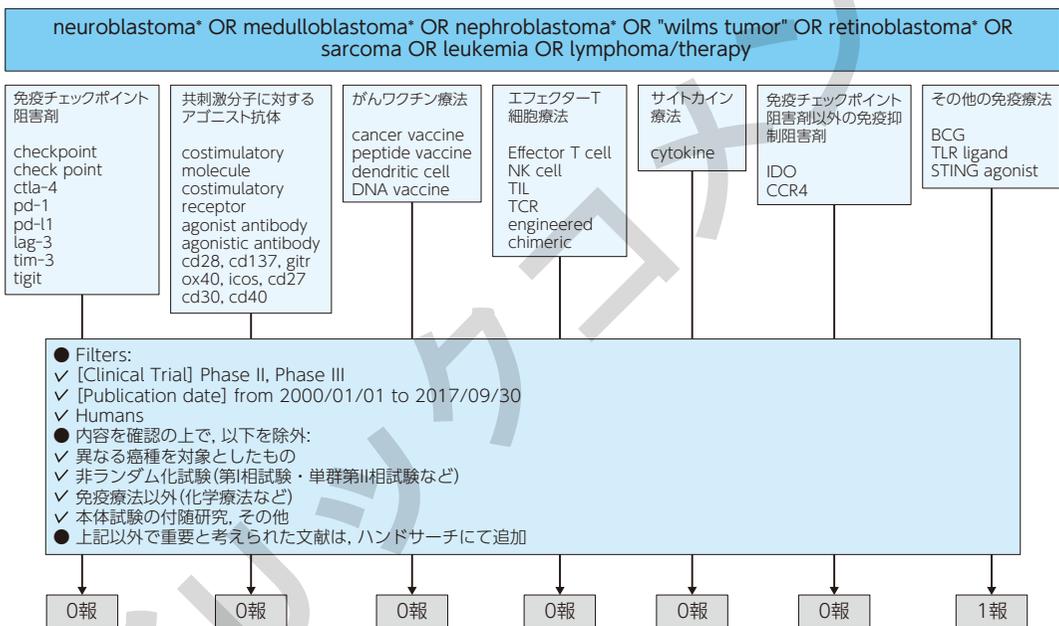
# 18 小児腫瘍

## ●推奨

- ・小児再発・難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病に対して、ブリナツモマブを行うことを推奨する (推奨 2C)。

## ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2017/11/15



## ●文献抽出結果

- ・抽出されたランダム化比較試験はなかった。
- ・その他の免疫療法では、再発・難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病に対する T 細胞誘導性二重特異抗体であるブリナツモマブ第 I / II 相試験 1 報をハンドサーチにて採用した。

## ●抽出文献 その他の免疫療法

- 1) von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2016; 34(36): 4381-9.

## ●エビデンスの解説

- ・小児（18歳未満）の再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病を対象に、CD19とCD3に二重特異性を有するT細胞誘導（BiTE）抗体であるブリナツモマブ単剤の第I/II相試験では<sup>1)</sup>、第II相試験の主要評価項目である初回2サイクルの血液学的完全寛解割合が39%（n=27/70）、血液学的完全寛解例のうち微小残存病変が陰性に至ったのが52%（n=14/27）、観察期間中央値23.1カ月時点での無再発生存期間4.4カ月、全生存期間7.5カ月であった。安全性では、サイトカイン放出症候群Grade3~4を4例に認め、治療に関連したGrade4以上の神経障害は認められず、小児例に対する有効性と忍容性が確認された（造血器腫瘍の項目参照）。
- ・以上より、小児再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病において、ブリナツモマブを行うことが勧められる。単群試験の結果であり、また本試験における日本人患者は9名と限定的であるため、推奨度は2Cとした。

## 19

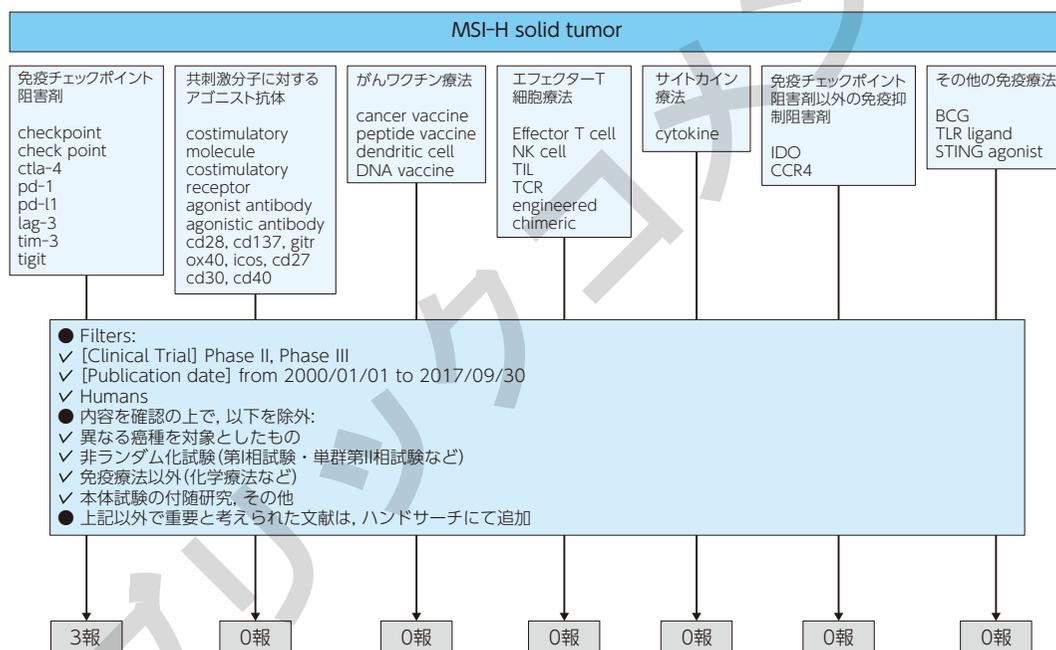
## 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) またはミスマッチ修復機構の欠損 (dMMR) を有する切除不能・転移性の固形癌 (小児癌を含む)

### ●推奨

- ・化学療法既治療の MSI-H (microsatellite instability-high)/dMMR (deficient mismatch repair) を有する固形癌に対してペムブロリズマブを投与することが推奨される (推奨 1C)。
- ・ただし、本稿執筆時点 (2018 年 5 月) での本邦の薬事承認されている免疫療法はない。

### ●臓器別エビデンス：検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2018/04/03



### ●文献抽出結果

- ・免疫チェックポイント阻害剤について抽出された文献のうち、本疾患に関するランダム化第II/III相試験の報告はなかった。
- ・ハンドサーチにて MSI-H/dMMR に対する固形癌に対するペムブロリズマブに有効性を示し重要と考えられる単群の第II相試験 (同一試験の解析結果 NCT01876511) 2報と NEJM への letter 1報が抽出されたので採用した。

## ●抽出文献 免疫チェックポイント阻害剤

- 1) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.
- 2) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409-13.
- 3) Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site-When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med.* 2017; 377(15): 1409-12.

## ●エビデンスの解説 免疫チェックポイント阻害剤

- ・5つのペムブロリズマブ単群の早期臨床試験 [KEYNOTE-016 (Phase II) (NCT01876511, n=58)<sup>1,2)</sup>, KEYNOTE-164 (Phase II) (NCT02460198, n=61), KEYNOTE-012 (Phase I) (NCT01848834, n=6), KEYNOTE-028 (Phase I) (NCT02054806, n=5), および KEYNOTE-158 (Phase II) (NCT02628067, n=19)] に参加した高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) またはミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) を有する切除不能・転移性の固形癌患者 149 例の解析がなされた<sup>3)</sup>。そのうち、90 例が大腸癌患者であり、残りの 59 例がその他 14 種類の固形癌患者であった。(大腸癌についての詳細は本ガイドライン大腸癌の項を参照)
- ・これらの5つの試験において、原疾患の進行、認容できない有害事象の出現、もしくは、最大 24 カ月のいずれかまで、ペムブロリズマブが3週間毎に 200 mg または2週間ごとに 10 mg/kg で投与された。客観的奏効割合 (ORR) は 39.6% (95%CI 31.7-47.9), うち完全奏効割合 (CR) は 7.4% (11 例), 部分奏効割合 (PR) は 32.2% (48 例) であり、大腸癌患者の奏効割合は

表 1 大腸癌以外の固形癌でのペムブロリズマブの効果 (文献 3 および開発元米国添付文書による)

癌種	症例数	奏効割合	奏効期間 (月)
・子宮体癌	14	5 (36%)	4.2+ to 17.3+
・胆道癌	11	3 (27%)	11.6+ to 19.6+
・胃癌または食道胃接合部癌	9	5 (56%)	5.8+ to 22.1+
・睪癌	6	5 (83%)	2.6+ to 9.2+
・膀胱癌	8	3 (38%)	1.9+ to 9.1+
・乳癌	2	2 (100%)	7.6 to 15.9
・前立腺癌	2	1 (50%)	9.8+
・その他の癌	7	3 (43%)	7.5+ to 18.2+
(膀胱癌)	(1)	(NE)	—
(食道癌)	(1)	(PR)	(18.2+)
(肉腫)	(1)	(PD)	—
(甲状腺癌)	(1)	(NE)	—
(後腹膜癌)	(1)	(PR)	(7.5+)
(小細胞肺癌)	(1)	(CR)	(8.9+)
(腎細胞癌)	(1)	(PD)	—
合計	59	27 (46%)	—

CR=complete response

PR=partial response

SD=stable disease

PD=progressive disease

NE=not evaluable

36%，その他の固形癌では46%であった。奏効期間の中央値は未到達である（範囲：1.6カ月～22.7カ月以上）であった。奏効例の78%で6カ月以上効果が持続していた。

- ・本結果をもとにして，2017年5月23日，米国FDAは前治療後に進行し，代替治療が十分期待できない成人および小児における切除不能/転移性のMSI-H/dMMRを有する固形癌を対象にペムブロリズマブについて迅速承認を行った。
- ・なお，共通のバイオマーカーを指標として癌種横断的に薬剤が承認されたのは初めてのケースである。
- ・以上から，単群第Ⅱ相試験ながら複数の試験にて同様の結果が示されていること，疾患の稀少性なども考慮され，MSI-H/dMMRを有する固形癌に対してペムブロリズマブを投与することが推奨される（推奨1C）。
- ・なお，本稿執筆時点（2018年7月）での本邦において承認申請中であり，保険適応はない。