

がん免疫療法ガイドライン第3版（案）

編集 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会

協力 日本がん免疫学会・日本臨床免疫学会

発行 金原出版株式会社

目次

がん免疫療法ガイドライン 第3版作成にあたって	1
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 (WG)	6
1. がん免疫療法の分類と作用機序	8
1 免疫チェックポイント阻害薬	9
2 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬	17
3 がんワクチン療法	18
4 エフェクターT細胞療法	21
5 サイトカイン療法	24
6 免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫抑制阻害薬	25
7 その他の免疫療法	27
8 複合免疫療法	29
◎参考文献	31
2. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用管理	41
1 総論	42
2 皮膚障害	48
3 肺障害	54
4 肝・胆・膵障害	59
5 胃腸障害 (下痢, 大腸炎)	67
6 腎障害	73
7 神経・筋・関節障害	78
8 1型糖尿病	86
9 下垂体機能低下症	90
10 副腎皮質機能低下症	95
11 甲状腺機能異常症	99
12 眼障害	105
13 サイトカイン放出症候群	108
14 インフュージョンリアクション	111
15 心筋炎を含む心血管障害	113
3. がん免疫療法の癌種別エビデンス	120
1 造血器腫瘍*	121
2 食道癌	131
3 胃癌	136
4 大腸癌	141

5	肝癌	148
6	胆道癌	156
7	膵癌	159
8	胸部悪性腫瘍	163
	(1) 肺癌	163
	(2) 悪性胸膜中皮腫	180
	(3) 胸腺腫瘍	183
9	頭頸部癌	185
10	婦人科癌	192
	(1) 卵巣癌	192
	(2) 子宮頸癌	197
	(3) 子宮体癌	199
11	腎細胞癌	201
12	尿路上皮癌	207
13	前立腺癌	212
14	脳腫瘍	217
15	皮膚悪性腫瘍	222
	(1) 悪性黒色腫	222
	(2) メルケル細胞癌	230
16	骨軟部腫瘍	232
17	原発不明癌	235
18	乳癌	237
19	小児腫瘍	245
20	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*	248
21	高腫瘍遺伝子変異量 (TMB-H) を有する切除不能・転移性の固形癌*	251
4.	がん免疫療法における背景疑問 (Background Question)	254
	Background Question 一覧	255
	BQ1 進行期悪性腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害薬単剤療法は有効か?	256
	BQ2 進行期悪性腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害薬併用療法は有効か?	260
	BQ3 進行期悪性腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害薬と他剤を併用した複合免疫療法は有効か?	263
	BQ4 悪性腫瘍の根治術後の治療において、免疫チェックポイント阻害薬単剤療法は有効か? ..	266
	BQ5 免疫チェックポイント阻害薬の効果予測バイオマーカーとして、PD-L1 検査は有用か? ..	268

がん免疫療法ガイドライン 第3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と目的

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が、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などが継続されていた。

しかしながら、2011年3月に、FDA（米国食品医薬品局）が抗CTLA-4抗体薬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、多くの固形癌でその有効性・安全性が検討され、承認に至っている。さらに、抗LAG-3抗体薬といった新規の免疫チェックポイント阻害薬、あるいは、エフェクターT細胞療法〔キメラ抗原受容体（CAR）遺伝子導入T細胞輸注療法〕も昨今承認された。また複合免疫療法と称して、異なる経路の免疫チェックポイント阻害薬の併用、免疫チェックポイント阻害薬と細胞傷害性抗がん薬、低分子医薬品、血管新生阻害薬、放射線治療等を併用することで高い有効性が認められてきている。

その一方、従来の抗がん薬とは異なる種類の有害事象がさまざまに出現することが知られるようになった。これらは免疫関連有害事象と呼ばれ、ここ数年での複数のがん種における多くの治療経験から、少しずつであるがその頻度や対処方法に関して確立されつつある。免疫関連有害事象に関しては、診療科を超えて複数の疾患に及ぶこと、これから免疫チェックポイント阻害薬が新規に承認され担当する診療科も増えることが見込まれることから、病院全体としての連携体制および情報の共有がより一層重要となる。

がん免疫療法は未だ発展途上であり、2019年3月の第2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。

本書の目的は、本邦における悪性腫瘍患者の予後の延長を目指して、がん免疫療法に関する総論的知識の整理や推奨を明らかにし、日々の診療に役立てることである。難治疾患である悪性腫瘍に対する効果的な治療法を体系化し、効果的な医療を確立し、ひいては豊かで活力ある長寿社会を創造するための一翼を担うことを目指している。

2) 改訂について

本ガイドラインは、2016年に初版、2019年に改訂第2版が発行された。これに引き続き今回改訂第3版では、さらに最近の進歩を反映して大幅な改訂を行っている。

3) 本ガイドラインの適応が想定される対象者，および想定される利用対象者

本ガイドラインは，広く悪性腫瘍患者を対象集団として検討した。成人患者のみならず小児患者も想定している。利用対象者は，主にはがん免疫療法に携わる全ての医療関係者である。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。

4) 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、ワーキング長を筆頭とする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，24名の作成委員（副ワーキング長1名を含む）および5名の評価委員を選出した。作成委員には，生物統計家1名が含まれ，また，日本がん免疫学会，日本臨床免疫学会からそれぞれ推薦いただいた2名が含まれている。さらに各委員の推薦により5名の協力委員を選出した。

全34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管理委員会での審査を受け，利益相反に問題がないことを確認した。

(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など，広範囲にわたるため Clinical Question 形式としなかった。

本書は「分類と作用機序」「副作用管理」「臓器別エビデンス」「臓器横断的背景疑問 (background question; BQ)」で構成され，全項で1) 解説文書と引用文献リストの作成を，後2項に関しては，2) 文献検索式の決定，3) 文献検索結果のスクリーニングと追加検索，4) 文献の取捨選択，5) システマティックレビューの実施とエビデンスの確実性評価，6) 解説文書と引用文献リストの作成を行った。また，後1項については，7) 討論によるエビデンスの確実性評価とステートメントの決定を行った。文献検索方法の詳細は当該の項を参照のこと。5) システマティックレビューの実施とエビデンスの確実性評価の項では，がん免疫療法の治療レジメンによる介入に対してエビデンスの強さを GRADE 手法により A から D のいずれかで表現した (表 1)。なお本書では，その薬事承認に関わらず，医薬品・治療法等に関するエビデンスを掲載することとした。ただし，保険診療に携わる医療者が把握すべき点として，当該記載が適応外である場合はその旨を当該箇所に付記しているので参考にされたい。

表 1 エビデンスの確実性(強さ)

A(強)	効果の推定値が介入を支持する適切さに強く確信がある
B(中)	効果の推定値が介入を支持する適切さに中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値が介入を支持する適切さに対する確信は限定的である
D(とても弱い)	効果の推定値が介入を支持する適切さにほとんど確信できない

作成委員は上記 1)～7) に携わった。特に生物統計専門家の委員は、臨床試験報告論文におけるエビデンスの取扱注意点などについて全体的な助言を行った。

文献検索は、日本医学図書館協会に依頼し、PubMed を用いて行った。遡及検索期間は 2017 年 10 月 1 日～2021 年 4 月 30 日である。検索が不十分な場合には検索式の見直しを行い再検索した。この検索結果に基づいて各小委員会・委員会にてスクリーニングを行い文献の採否を決定したが、この過程では必要に応じて委員によるハンドサーチによる文献を追加した。

5) システマティックレビューレポートについて

本版では、システマティックレビューレポートを公表していない。今後の版にて検討していく予定である。

6) エビデンス採否の主な規準

検索式を用いて抽出された文献・エビデンスは、各小委員会・委員会の複数の担当委員によりスクリーニングされ採否が検討された。採否規準は臓器別エビデンス毎で量および質の違いにより評価の重みづけも異なるため、個別に判断された。原則としてランダム化比較試験 (RCT) を対象としたが、希少性等の理由により RCT が存在し得ない領域の場合には、単群の前向き試験 (第 II 相試験など) や観察研究も評価対象とした。なお、検索期間外のエビデンスについては、高い効果が著しく認められた場合や安全性において著しく損なわれる可能性のある場合には例外的に評価対象とした。

7) GRADE に基づく推奨度について

前版 (第 2 版) では「臓器横断的 BQ」の項設定はなく「臓器別エビデンス」の項で、GRADE アプローチに基づく推奨度決定とその記載がなされていた。本版 (第 3 版) では、委員会討議の中で、①がん種によっては、取り上げるがん免疫療法以外に、より強く推奨される治療法が別途に存在する可能性があり、当該がん免疫療法の同がん種における適切な推奨度評価ができない懸念、②既存の臓器別ガイドラインにおける推奨度との齟齬が生じる懸念、がそれぞれ指摘された。これらを受けて、本版ではがん種別エビデンスにおける推奨提示は行わず、エビデンスの強さのみ提示することとした。また、本書ががん種横断的なガイドラインである性格を鑑み、臓器横断的臨床疑問 (clinical question; CQ) の設定の検討を試みたが、委員会内での議論の末、BQ の設定がより診療ニーズに合うとの合意に至った。

8) 改訂作業の方法

新型コロナウイルス感染症の蔓延による影響のため、本版の改訂作業におけるすべての議論は WEB 会議およびメール審議で行った。投票後の推奨文書および解説文書の作成は各小委員会・委員会内で分担して行い、メールによる審議により修正の後、各小委員会・委員会内全員の意見の一致を得た。

9) 原稿確定までの方法

本ワーキンググループで作成した改訂原稿は、2022年11月8日の〆切とした評価委員会での意見聴取を経て、必要に応じて修正を行った。また、2022年12月21日～2023年1月6日まで同学会のホームページにてパブリックコメントを募集し、これらの意見を参考に本ワーキンググループ委員間でのメール審議を行い、必要に応じて修正を行った。これをもってすべての原稿を最終稿として確定した。

10) 外部評価について

本版は日本医療機能評価機構（Minds）などによる出版後外部評価を受ける見込みである。外部評価内容は日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会で精査の上、対応策が決定され、次回改訂に向けて継続的に検討をしていく。

11) 今後の改訂、増補版などについて

本ガイドラインがカバーする領域における治療進歩のスピードに合わせて、ガイドライン委員会でそのタイミングを検討していく。

12) 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、助成金、研究費など一切の外部資金は受け入れていない。本改訂作業にあたっては、すべてWEB会議とメール審議で行われたため各委員の交通費、宿泊費の支給は発生しなかった。WEB会議システムは学会から提供された。文献入手に関わる費用、原稿作成、会議参加に対しての報酬は受け取らなかった。

また全委員が、日本臨床腫瘍学会のCOI規程に基づき過去3年分の申告を行い、利益相反管理委員会においてガイドライン作成委員就任の適格性について審査を受け承認された。各委員の利益相反の詳細は巻頭の別表にて開示した。

13) 使用上の留意点

本ガイドラインは、標準治療等を示した参考資料である。個々の患者の病態や医療施設の体制は異なるため、治療方針は個々の患者に応じて、医療従事者と患者の話し合いで決定されるものである。本ガイドラインは医療を強制したり医療従事者の裁量権を制限したりするものではない。記述内容に関しては当該学会が責任を負うものであるが、診療結果についての責任は直接の診療担当者に帰属するものであり、当該学会および本ガイドラインの作成・改訂に係わる諸委員会・委員は一切の責任を負わない。

14) 改訂と公開

本ガイドラインがカバーする領域における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。本版については、日本臨床腫瘍学会ホームページ上での公開、書籍発行、学会・国際誌での公表などを通じて、本版の情報を広く発信する予定である。

15) 今後の課題と対応策

文献の遡及検索期間は定めているが、その期間を過ぎて重要な論文・学会発表がなされることも多い。これまで重要と判断されるものはガイドラインの出版・公表時期を遅らせない範囲において改訂に反映しているが、その基準は定められていない。一律に基準を決められるものではなく柔軟な判断が必要であるが、その妥当性を検討するプロセスが今後必要である。

16) 他団体との連携

システマティックレビュー実施に関して、R2年度「科学的根拠に基づくがん情報の迅速な作成と提供のための体制整備のあり方に関する研究」(20EA1008)グループ(若尾班・中山小班:研究責任者 若尾文彦, 中山健夫, 実務取り纏め者, 下井辰徳 [敬称略])に一部協力をいただいた。謝辞を申し上げる。

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第3版作成ワーキング
ワーキンググループ長
堀田勝幸
副ワーキンググループ長
二宮貴一朗

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 (WG)

(五十音順)

WG 長	堀田 勝幸	岡山大学病院新医療研究開発センター
副 WG 長	二宮 貴一郎	岡山大学病院ゲノム医療総合推進センター
委員	有安 宏之	静岡県立総合病院 糖尿病内分泌内科
	有山 寛	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科
	池田 裕明	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻腫瘍医学分野
	今川 彰久	大阪医科薬科大学内科学 I
	上田 百合	東京医科大学耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学分野
	加藤 元博	東京大学医学部附属病院小児科
	北園 聡	がん研究会有明病院呼吸器内科
	小林 智	神奈川県立がんセンター消化器内科 (肝胆膵)
	下井 辰徳	国立がん研究センター中央病院腫瘍内科
	杉山 栄里	国立がん研究センター東病院呼吸器内科
	鈴木 重明	慶応義塾大学医学部神経内科
	武隈 宗孝	静岡県立静岡がんセンター婦人科
	田尻 和子	国立がん研究センター東病院循環器科
	谷崎 潤子	近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門
	鳥越 俊彦	札幌医科大学医学部病理学第一講座
	成田 有季哉	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部
	西澤 綾	がん研究会有明病院皮膚科
	西森 久和	岡山大学病院血液・腫瘍内科
	原 浩樹	埼玉県立がんセンター消化器内科
	福原 規子	東北大学病院血液免疫科
	藤原 豊	愛知県がんセンター呼吸器内科
	三浦 裕司	虎の門病院臨床腫瘍科
	森田 智視	京都大学医学統計生物情報学
協力委員	大村 洋文	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科
	鈴木 慎一郎	近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門
	中田 晃暢	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部
	松島 知広	埼玉県立がんセンター消化器内科
	望月 亜矢子	静岡県立静岡がんセンター婦人科
作成支援	山口直比古	日本医学図書館協会
ガイドライン委員長		
	馬場 英司	九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座
評価委員 安藤 雄一		
		名古屋大学医学部附属病院化学療法部

高山 哲治	徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野
滝口 裕一	千葉大学大学院医学研究院臨床腫瘍学
馬場 英司	九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座
矢野 真吾	東京慈恵会医科大学附属病院血液・腫瘍内科

パブリックコメント用/禁複製

1. がん免疫療法の分類と作用機序

パブリックコメント用/禁複製

1 免疫チェックポイント阻害薬

抗腫瘍免疫応答において中心的役割を担う T 細胞上には、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) が発現する。後者は「免疫チェックポイント (immune checkpoint)」として機能し、T 細胞活性化の際に、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機構であり、代表的な免疫チェックポイント分子として CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4) や PD-1 (Programmed cell Death-1) などの抑制性受容体がある。これらの抑制性受容体に生理的なリ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、生体の恒常性維持に重要な働きをする一方で、がん細胞はこの抑制機構を、本来の免疫恒常性を保つ目的から盗用することで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薬 (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、T 細胞の再活性化により腫瘍に対する免疫応答を高める治療薬である。

表 1 がんに対する免疫チェックポイント阻害薬とその開発状況

(2022 年 11 月 30 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
抗 CTLA-4 抗体薬	イピリムマブ	承認	悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞癌, MSI-H または dMMR の大腸癌, 悪性胸膜中皮腫, 食道癌	販売	販売
		未承認	肝細胞癌	第Ⅲ相	販売
		未承認	小細胞肺癌, 胃癌, 頭頸部癌,	第Ⅲ相	第Ⅲ相
		未承認	前立腺癌, 中枢神経系腫瘍, 肉腫	—	第Ⅲ相
		未承認	尿路上皮癌, 乳癌, 悪性リンパ腫, 膵癌, 卵巣癌, 子宮頸癌, 多発性骨髄腫, 子宮体癌, 白血病, 胆道系癌, メルケル細胞癌, 基底細胞癌, 原発不明癌	—	第Ⅱ相
	Tremelimumab	未承認	非小細胞肺癌, 小細胞肺癌, 肝細胞癌, 頭頸部癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
		未承認	腎細胞癌, 悪性黒色腫	—	第Ⅲ相
		未承認	食道癌, 尿路上皮癌, 乳癌, 卵巣癌	第Ⅱ相	第Ⅱ相
		未承認	胃癌, 悪性胸膜中皮腫	第Ⅰ相	第Ⅱ相
		未承認	大腸癌, 前立腺癌, 悪性リンパ腫, 膵癌, 子宮体癌, 肉腫, 胆道系癌	—	第Ⅱ相
		未承認	中枢神経系腫瘍, 胚細胞性腫瘍, メルケル細胞癌	—	第Ⅰ/Ⅱ相
		未承認	子宮頸癌, 多発性骨髄腫	—	第Ⅰ相
抗 PD-1 抗体薬	ニボルマブ	承認	悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞癌, 胃癌, 悪性胸膜中皮腫, 頭頸部癌, 食道癌, ホジキンリンパ腫, MSI-H	販売	販売

			または dMMR の大腸癌, 尿路上皮癌		
	承認		原発不明癌	販売	第Ⅱ相
	未承認		肝細胞癌	第Ⅲ相	販売
	未承認		小細胞肺癌, 卵巣癌, 中枢神経系腫瘍, 前立腺癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
	未承認		乳癌, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫	第Ⅱ相	第Ⅲ相
	未承認		白血病, 肉腫, メルケル細胞癌	—	第Ⅲ相
	未承認		膵癌, 子宮頸癌	第Ⅱ相	第Ⅱ相
	未承認		子宮体癌, 胆道系癌, 基底細胞癌	—	第Ⅱ相
	未承認		中枢神経系腫瘍	—	第Ⅰ相/Ⅱ相
ペムブロリズマブ	承認		悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎細胞癌, 頭頸部癌, 食道癌, 乳癌(トリプルネガティブ), ホジキンリンパ腫, 尿路上皮癌, MSI-H または dMMR の固形癌, MSI-H または dMMR の大腸癌, 子宮頸癌, 子宮体癌	販売	販売
	未承認		肝細胞癌, 胃癌, メルケル細胞癌, 皮膚扁平上皮癌	第Ⅲ相	販売
	未承認		悪性リンパ腫	第Ⅰ相	販売
	未承認		小細胞肺癌, 卵巣癌, 前立腺癌, 胆道系癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
	未承認		悪性胸膜中皮腫	第Ⅱ相	第Ⅲ相
	未承認		多発性骨髄腫	—	第Ⅲ相
	未承認		膵癌, 肉腫, 白血病, 中枢神経系腫瘍, 原発不明癌	—	第Ⅱ相
	未承認		基底細胞癌	—	第Ⅰ相/Ⅱ相
Cemiplimab	未承認		皮膚扁平上皮癌	第Ⅲ相	販売
	未承認		非小細胞肺癌, 基底細胞癌	—	販売
	未承認		子宮頸癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
	未承認		腎細胞癌, 肝細胞癌, 胃癌, 膀胱癌, 大腸癌, 悪性黒色腫, メルケル細胞癌	—	第Ⅲ相
	未承認		頭頸部癌, 前立腺癌, 乳癌, 膵癌, 肉腫, 悪性リンパ腫, 卵巣癌	—	第Ⅱ相
	未承認		多発性骨髄腫, 中枢神経系腫瘍	—	第Ⅰ相/Ⅱ相
	未承認		胆道系癌	—	第Ⅰ相
Camrelizumab	未承認		ホジキンリンパ腫	—	販売
	未承認		非小細胞肺癌, 小細胞肺癌, 食道癌, 肝細胞癌, 胃癌, 乳癌, 膵癌, 子宮頸癌, 悪性リンパ腫	—	第Ⅲ相
	未承認		腎細胞癌, 大腸癌, 頭頸部癌, 卵巣癌, 尿路上皮癌, 子宮体癌, 肉腫, 白血病, 胆道系癌	—	第Ⅱ相
	未承認		悪性黒色腫	—	第Ⅰ相/Ⅱ相
Sintilimab	未承認		ホジキンリンパ腫	—	販売
	未承認		非小細胞肺癌, 小細胞肺癌, 肝細胞癌, 胃癌, 食道癌, 大腸癌, 悪性リンパ腫, 膵癌	—	第Ⅲ相
	未承認		腎細胞癌, 頭頸部癌, 乳癌, 子宮頸癌, 原発不明癌, 子宮体癌, 悪性胸膜中皮腫, 肉腫, 胆道系癌	—	第Ⅱ相

	Tislelizumab	未承認	卵巣癌	—	第 I 相/II 相
		未承認	食道癌	第 III 相	販売
		未承認	悪性リンパ腫, 尿路上皮癌	—	販売
		未承認	非小細胞肺癌, 肝細胞癌, 胃癌, 食道癌	第 III 相	第 III 相
		未承認	小細胞肺癌	—	第 III 相
		未承認	大腸癌	第 II 相	第 II 相
		未承認	腎細胞癌, 乳癌, 子宮頸癌, 頭頸部癌, 膵癌, 卵巣癌, 前立腺癌, 白血病, 胆道系癌, 原発不明癌	—	第 II 相
		未承認	悪性胸膜中皮腫, 肉腫	—	第 I 相/II 相
	Spartalizumab	未承認	子宮体癌	—	第 I 相
		未承認	悪性黒色腫	第 III 相	第 III 相
		未承認	膵癌	第 II 相	第 III 相
		未承認	非小細胞肺癌, 腎細胞癌, 肝細胞癌, 頭頸部癌, 乳癌, 尿路上皮癌, 大腸癌, 前立腺癌, 子宮体癌, 悪性リンパ腫	第 II 相	第 II 相
		未承認	食道癌, 肉腫	第 I 相	第 II 相
		未承認	胃癌, 白血病, 子宮頸癌, 悪性胸膜中皮腫	—	第 II 相
		未承認	卵巣癌	第 I 相	第 I 相
		未承認	多発性骨髄腫	—	第 I 相
	抗 PD-L1 抗体薬	アテゾリズマブ	承認	非小細胞肺癌, 小細胞肺癌, 肝細胞癌	販売
承認			乳癌(トリプルネガティブ)	販売	第 III 相
未承認			尿路上皮癌	第 III 相	販売
未承認			悪性黒色腫	第 I 相	販売
未承認			腎細胞癌, 頭頸部癌, 子宮頸癌, 卵巣癌, 前立腺癌, 子宮体癌	第 III 相	第 III 相
未承認			食道癌, 胃癌, 悪性胸膜中皮腫, 大腸癌, メルケル細胞癌	—	第 III 相
未承認			原発不明癌	第 II 相	第 II 相
未承認			悪性リンパ腫, 膵癌	第 I 相/II 相	第 II 相
デュルバルマブ		未承認	多発性骨髄腫, 肉腫, 白血病, 胆道系癌	—	第 II 相
		承認	非小細胞肺癌, 小細胞肺癌	販売	販売
		未承認	肝細胞癌, 胃癌, 頭頸部癌, 食道癌, 子宮頸癌, 卵巣癌, 子宮体癌, 胆道系癌, 尿路上皮癌	第 III 相	第 III 相
		未承認	悪性胸膜中皮腫	第 I 相	第 III 相
		未承認	腎細胞癌	—	第 III 相
		未承認	乳癌	第 II 相	第 II 相
		未承認	悪性リンパ腫	第 I 相/II 相	第 II 相
		未承認	悪性黒色腫, 大腸癌, 前立腺癌, 膵癌, 多発性骨髄腫, 肉腫,	—	第 II 相
		未承認	白血病	第 I 相/II 相	第 I 相/II 相
未承認	メルケル細胞癌	—	第 I 相/II 相		
未承認	中枢神経系腫瘍	—	第 I 相		

	アベルマブ	承認	腎細胞癌, 尿路上皮癌, メルケル細胞癌	販売	販売
		未承認	非小細胞肺癌, 胃癌, 頭頸部癌, 卵巣癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
		未承認	食道癌, 乳癌, 悪性リンパ腫	—	第Ⅲ相
		未承認	小細胞肺癌, 悪性黒色腫, 子宮頸癌	第Ⅱ相	第Ⅱ相
		未承認	肝細胞癌	第Ⅰ相	第Ⅱ相
		未承認	多発性骨髄腫, 大腸癌, 前立腺癌, 膵癌, 悪性胸膜中皮腫, 子宮体癌, 肉腫, 白血病	—	第Ⅱ相
		未承認	食道癌, 胆道系癌	—	第Ⅰ相/Ⅱ相
		未承認	中枢神経系腫瘍	—	第Ⅰ相
抗 LAG-3 抗体薬	Relatlimab	承認	悪性黒色腫	—	販売
		未承認	大腸癌	第Ⅲ相	第Ⅲ相
		未承認	肝細胞癌	第Ⅱ相	第Ⅱ相
		未承認	頭頸部癌, 悪性リンパ腫, 白血病, 基底細胞癌, 非小細胞肺癌, 卵巣癌, 胃癌, 腎細胞癌, 多発性骨髄腫	—	第Ⅱ相

※上記表については、代表的ながん種の開発状況について掲載している。なお、病期、投与のタイミングは問わず、免疫複合療法等の併用療法も含む。

※国内における未承認薬については、英字表記とする。

MSI-H: microsatellite instability-high (高頻度マイクロサテライト不安定性)

dMMR: deficient mismatch repair (ミスマッチ修復機構の欠損)

1) 抗 CTLA-4 抗体薬

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 年に単離され¹⁾、1991 年に CD28 のリガンドである CD80 (B7-1) および CD86 (B7-2) が CTLA-4 にも結合することが発見された²⁾。当初、CTLA-4 は活性化受容体と考えられたが、1994 年および 1995 年に、CD28 は T 細胞を活性化するのに対して CTLA-4 は抑制することが示された^{3,4)}。その機序としては、T 細胞の活性化には、TCR を介する主刺激シグナル経路の他に、CD28 共刺激分子とそのリガンドを介する共刺激 (補助刺激) 経路の活性化が必須であるが⁵⁾、CTLA-4 は CD28 を競合阻害し、抗原提示細胞上のリガンド (CD80/CD86) を占有することにより T 細胞の活性化を抑制する^{3,6)}。CTLA-4 は、競合する CD28 と比較し 10~100 倍高い親和性でリガンドと結合するため、T 細胞上に CD28 と CTLA-4 が同時に発現する場合、ほとんどのリガンドは CTLA-4 に結合し、CD28 による共刺激を減弱させることで免疫応答を抑制する⁷⁾。また、CTLA-4 は制御性 T 細胞 (regulatory T cell : Treg) 上にも恒常的に強く発現しており、抗原提示細胞の CD80/CD86 の発現を抑制し、T 細胞活性化能を低下させる⁸⁾。また、抗 CTLA-4 抗体を介した抗体依存性細胞障害 (ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity) により Treg が除去され、Treg による免疫抑制が解除される作用も報告されている。実際、ADCC 活性を有する抗 CTLA-4 抗体は、マウスにおいて腫瘍中の Treg を除去し、強い抗腫瘍効果を発揮するが、Fc 活性を低下させることにより ADCC 活性を無くした抗 CTLA-4 抗体は、腫瘍中の Treg を除去できず、抗腫瘍効果を示さ

ないことが報告されている^{9,10}。このような CTLA-4 による強力な免疫抑制作用は、CTLA-4 欠損マウスによっても示されており¹¹、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 年には、動物モデルにおいて CTLA-4 阻害による抗腫瘍効果が明らかとなった¹²。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い報告もあった¹³。

現在、臨床現場で用いられている完全ヒト型抗 CTLA-4 抗体薬イピリムマブについては、複数のがん種において腫瘍縮小につながるものがこれまでの臨床試験の結果から示されている。最初に、悪性黒色腫を対象とした、gp100 ペプチドワクチンとの併用療法の第 I 相臨床試験が行われた後¹⁴、第 III 相臨床試験で全生存期間の有意な改善が確認され¹⁵、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、欧州では 2011 年に、本邦では 2015 年に初めて承認された。また、現在、本邦では、腎細胞癌、MSI-H (microsatellite instability-high : 高頻度マイクロサテライト不安定性) を有する結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、食道癌において保険収載されており、さらに海外では、それに加えて肝細胞癌で承認されている。

2) 抗 PD-1 抗体薬

PD-1 は T 細胞上に発現し、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 CD8 陽性 T 細胞 (細胞障害性 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 年にクローニングされ¹⁶、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^{17,18}。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、抗 CTLA-4 抗体および抗 PD-1 抗体の副作用の違いと相関がみられる^{15,18}。

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^{19,20}、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 の細胞質領域にチロシン脱リン酸化酵素 (SHP1, SHP2 など) が集積し、T 細胞受容体シグナルの下流分子であり T 細胞の活性化に必要な ZAP70 のチロシンリン酸化反応を阻害することや、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、T 細胞を機能不全、さらにはアポトーシスへ誘導する。このように、PD-1 が 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ことで、過剰な免疫応答が抑制される²¹⁻²⁴。リガンドである 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、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であることが動物モデルによって示された^{25,26}。

これらの基礎医学研究を背景として、完全ヒト型抗 PD-1 抗体薬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¹⁸⁾。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、本邦では、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の大腸癌、食道癌、悪性胸膜中皮腫や原発不明癌で承認されており、国外では、肝細胞癌においても承認され、その他にも現在、世界中でさまざまながん種に対する第Ⅲ相臨床試験が進められている。抗ヒト PD-1 抗体薬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、本邦ではペムブロリズマブが悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、食道癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、尿路上皮癌、MSI-Hの固形癌、MSI-Hの大腸癌、トリプルネガティブ乳癌や子宮体癌などの治療薬として承認されており、国外ではそれに加え肝細胞癌、胃癌、子宮頸癌、メルケル細胞癌、皮膚扁平上皮癌や縦隔原発大細胞型 B 細胞型リンパ腫でも承認され、適応の範囲を広げている。また、抗 PD-1 抗体薬は多くの治療法との併用効果が検討されており、抗 CTLA-4 抗体薬やその他のがん免疫療法薬、細胞傷害性抗がん薬、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。その詳細については、8. 免疫複合療法の項を参照されたい。その他、Cemiplimab, Camrelizumab, Sintilimab, Tislelizumab, Spartalizumab といった新たな抗 PD-1 抗体薬も開発されてきている。

3) 抗 PD-L1 抗体薬

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¹⁹⁾。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 γ などの炎症性サイトカインにより発現が増強する。また PD-L1 は多種のがん細胞で高発現しており、1999年に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²⁷⁾。2002年には、抗 PD-L1 抗体により 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が動物モデルで明らかになった²⁵⁾。

抗ヒト PD-L1 抗体薬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おり、これまでに世界中で多くの癌種に対する様々な臨床試験が実施されている。本邦においては、アテゾリズマブは非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、トリプルネガティブ乳癌（国外では、この他に悪性黒色腫、尿路上皮癌）、デュルバルマブは非小細胞肺癌、小細胞肺癌、アベルマブはメルケル細胞癌、腎細胞癌、尿路上皮癌で承認されている。抗 PD-L1 抗体薬も抗 PD-1 抗体薬同様、他の癌治療薬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薬

LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene 3) は、1990年に活性化 T 細胞に発現する分子として同定された。LAG-3 は CD4 と構造上類似しており、リガンドである MHC class II 分子と結合する。また、LAG-3の方が CD4 よりも MHC クラス II 分子に対して親和性が高いため^{28,29)}、T 細胞の活性化を阻害するように働く²⁸⁾。LAG-3 が CD8 陽性 T 細胞上に発現する際は、PD-1 など

他の抑制分子とともに発現しており、それらの T 細胞ではサイトカイン産生能が著しく低い、これに対し、抗 LAG-3 抗体の投与と、PD-1/PD-L1 伝達経路を遮断することを併用することにより、相乗的に抗原に対する細胞の応答が解除され、抗腫瘍効果を示すことが動物モデルにおいて示されている³⁰⁾。また、活性化 CD4 陽性細胞上に発現する LAG-3 分子を刺激すると、IL-2 の産生が低下するが、抗 LAG-3 抗体の添加により CD4 陽性細胞は持続的に増殖し、サイトカイン産生が増加することが報告されている^{29,31)}。さらに、LAG-3 は Treg 上にも発現し、LAG-3 陽性 Treg は IL-10 や TGF- β などの抑制性サイトカインを産生する活性化型のフェノタイプであることから、LAG-3 は Treg を介することによっても免疫抑制機能を発揮していると考えられている³¹⁾。したがって、LAG-3 シグナルを阻害することで、免疫の再活性化が得られることが期待され、現在、様々な癌種に対して抗 LAG-3 抗体薬単独および抗 PD-1 抗体薬との併用などによる臨床試験が進行中であり、2022 年 1 月には悪性黒色腫における第 III 相試験において、抗 LAG-3 抗体薬である Relatlimab と抗 PD-1 抗体薬との併用療法の有効性が示され、国外において悪性黒色腫において承認されたところである³²⁾。

また、現時点では承認されていないが、治療薬の標的として開発が進められている、あるいは期待されている分子等について、以下に列挙する。

TIM-3 (T cell Immunoglobulin and Mucin-3) は 2002 年に 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³³⁾。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^{33,34)}。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おり、TIM-3 がリガンドと結合してリン酸化されると、TIM-3 の細胞内尾部と結合している Bat3 (human leukocyte antigen B-associated transcript 3) の乖離が引き起こされる。Bat3 は IL-2 などのサイトカイン活性に重要な Lck 活性触媒を仲介しているが、TIM-3 と乖離した Bat3 により Lck は不活化され、サイトカイン産生低下により T 細胞はアポトーシスが誘導される³⁵⁾。TIM-3 陽性 T 細胞の多くは、PD-1 を共発現しており、PD-1 単発現細胞と比較して強い免疫抑制を示すとされ、また、TIM-3 が発現している Treg は腫瘍集積性に優れ、高い免疫抑制機能を有していることが報告されている³³⁾。さまざまなマウス腫瘍モデルで抗 TIM-3 抗体薬は抗腫瘍効果を示し、抗 PD-1 抗体薬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³⁶⁾。現在、進行がんを対象として抗 TIM-3 抗体薬単独あるいは抗 PD-1/PD-L1 抗体薬との併用による臨床試験などが進行中である。

TIGIT (T cell Immunoreceptor with IG and ITIM domains) は 2009 年に活性化 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³⁷⁾。TIGIT は、リガンドである 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^{37,38)}。抗 TIGIT 抗体薬と抗 PD-L1/PD-1 抗体薬の併用により、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おり^{39,40)}、現在、進行がんに対して抗 TIGIT 抗体薬単独および抗 PD-L1/PD-1 抗体薬や細胞傷害性抗がん薬との

併用による臨床試験が実施されている。

BTLA (B and T cell attenuator, CD272, IgSF) は、T 細胞を含む多くの免疫細胞で発現する細胞表面レセプターであり、リガンドである HVEM (Herpes Virus Mediator, CD270, TNFSFR14) と結合すると、免疫受容体抑制性チロシンモチーフ (ITIM : immunoreceptor tyrosine inhibitory motif) とチロシン脱リン酸化酵素 (SHP1, SHP2) をリン酸化することで、T 細胞増殖やサイトカイン産生を抑制している⁴¹⁾。In vitro では、BTLA が欠失した T 細胞ではより T 細胞増殖が誘導されることが示されており⁴²⁾、現在、新たな治療標的として、固形癌と対象とした BTLA モノクローナル抗体の臨床試験が進行中である。

最後に、マクロファージの免疫チェックポイント分子として、CD47, SIRP α が挙げられる。これらのシグナルは、マクロファージの貪食作用を抑制することから、「Don't eat me シグナル」と呼ばれ、がん細胞上に発現している CD47 にマクロファージ上の SIRP α が結合することで、マクロファージはがん細胞を貪食しなくなる⁴³⁾。この CD47 や SIRP α に対する阻害抗体を用いることで、抗腫瘍効果を発揮し、悪性リンパ腫において有望な結果が報告されており、現在固形癌においても臨床試験が進行中である^{44,45)}。

2 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

現在、多数の共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬の開発が進行中であり、現時点では全て未承認薬だが、これまでの経緯について以下に紹介する。

Tリンパ球の活性化には、前述の通り TCR を介する主刺激シグナル経路の他に、CD28 共刺激分子とそのリガンドを介する共刺激（補助刺激）経路の活性化が必須であるが⁴⁶、CD28 の他にも、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いる。共刺激分子のうち、CD28, ICOS, DNAM (CD226) は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、OX-40, 4-1BB, CD27, GITR, CD30, CD40, CD137 などは TNFR (tumor necrosis factor receptor) スーパーファミリーに属している^{46,47}。その他、T細胞およびNK細胞上のレセプターである共刺激分子として、NKG2 (CD159) も報告されている⁴⁸。これらの分子シグナルを増強することにより、抗腫瘍活性を持つT細胞応答を増強できる可能性が示唆されており、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薬（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てきている。2006年にCD28を標的としたスーパーアゴニスティック抗体 (TGN1412) が開発された。このTGN1412は従来の抗CD28抗体とは異なり、CD28分子のC'D loop 部位に結合することから単独でもT細胞を活性化させることが可能なモノクローナル抗体であったが⁴⁹、第I相試験でTGN1412の投薬を受けた全員が多臓器不全を呈するという重篤な有害事象を認め、社会的に大きな問題となった⁵⁰。その要因としては、T細胞を強く活性化したことによりサイトカイン・ストームが生じた可能性が考察されており、安全面において問題があるため、その後CD28を標的とした治療開発は進んでいないが、同じ免疫グロブリンスーパーファミリーのICOSについては、現在臨床試験が進行中である。一方、TNF superfamily に属する共刺激分子である、OX-40や4-1BBはナイーブT細胞には発現せず、抗原刺激1〜2日後に一過性に活性化したエフェクターT細胞上に発現し、抗原提示細胞などに発現するリガンド (OX-40L, 4-1BBL) と結合することで、T細胞増殖やサイトカイン誘導、アポトーシスを抑制する遺伝子などの up-regulation を引き起こすほか、NK細胞からのサイトカイン産生を誘導し、ADCCを増強する⁵¹⁻⁵⁴。また、エフェクターT細胞の排除機構である activation-induced cell death (活性化誘導性細胞死) を阻害し、メモリーT細胞が抗原によって再活性化され、エフェクターT細胞が生じた際にもその生存を促進するとされている^{55,56}。現在、単剤における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薬との併用療法も含めた、OX-40, 4-1BB, CD27, GITR, CD30, CD40, CD137 などの共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬の臨床試験が進行している⁵⁷⁻⁵⁹。

3 がんワクチン療法

がんワクチン療法の目的としては、がんに対する免疫を高めることにより、体内に残存したがん細胞を減少・消失させ、抗腫瘍効果をもたらすことであり、がんに対する予防というよりも、治療を目的に行われる免疫療法の一つである。代表的ながんワクチン療法としては、細菌を用いたワクチン、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、がん DNA/RNA ワクチンなどが挙げられる。また、ここ数年ではネオアンチゲンをターゲットとしたワクチン開発も進展しているが、現時点ではがんワクチン療法の有効性は十分に確立されておらず、一部を除き、ほとんどで標準治療には至っていないのが現状であり、現在は、がんワクチンの効果をより高めるため、免疫チェックポイント阻害薬などとの併用療法の臨床試験が進行中である⁶⁰⁾。

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* に感染した後に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のものとして、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。このリステリアを用いたがんワクチンによる治療法は現在米国を中心として、固形癌に対する複数の臨床試験が進行中である⁶¹⁾。また、ウシ型弱毒結核菌である BCG (bacille Calmette-Guérin) については、表在性膀胱癌や膀胱上皮内癌の治療薬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⁶²⁾。

2) 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、免疫原性を高めるために使用される物質であるアジュバントと共に投与し、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、メラノーマ抗原 MAGE の同定⁶³⁾により、CD8 陽性 T 細胞が、がん細胞表面の MHC (ヒトでは HLA) に提示されているがんペプチドを認識して、同じ抗原を有するがん細胞を殺傷できることが示唆された。それ以来、主に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 などの多数のがん抗原 (tumor-associated antigens : TAA) が同定されてきた^{64,65)}。

がんワクチンに用いられるペプチドとしては、がん抗原に由来する 9~10 個のアミノ酸配列であり、CD8 陽性 T 細胞に抗原提示する MHC class I 分子によって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、がんワクチンによる腫瘍縮小効果を示す奏効割合が 2.6%に過ぎないことが報告され⁶⁶⁾、その理由としては、HLA Class I (CD8 陽性 T 細胞へ抗原提示) と Class II (CD4 陽性 T 細胞へ抗原提示)

とでは、提示するペプチドの長さが異なるため、HLA Class Iにより提示されるショートペプチドでは、CD4 陽性 T 細胞（ヘルパーT 細胞）への抗原提示ができないこと、また、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、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や、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薬との併用などが進められている。また、gp100 や WT1 といった共通がん抗原とは別に、各症例におけるがん細胞が個別に有する体細胞遺伝子変異により、正常では発現しない異常タンパク質、すなわちがん特異抗原（neoantigen）を標的とした、オーダーメイド型の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^{60,67,68}。

3) 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 CD8 陽性 T 細胞を活性化することを目的とした遺伝子免疫療法である⁶⁹。

4) 樹状細胞ワクチン

抗原提示細胞である樹状細胞を、体外でがん抗原と共培養することで、がん抗原を有する樹状細胞を作成し、同時に成熟化させ活性化したものを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⁷⁰。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⁷¹。

5) 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⁶⁷⁾。

パブリックコメント用 / 禁複製

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陽性T細胞，CD4陽性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⁷²⁾。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，人工的に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）が多く利用されており，現時点ではCAR-T細胞療法が承認されている。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⁷³⁾。

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⁷⁴⁾， $\gamma\delta$ T細胞輸注療法⁷⁵⁾，NK細胞輸注療法⁷⁶⁾，NKT細胞輸注療法⁷⁷⁾などが含まれる。この輸注療法では，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。その一部のもの，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（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。クローン化した TCR で単一の抗原を標的とする場合とは異なり，polyclonal な集団であるため，抗原消失による効果無効のリスクは考えにくい点では期待できるはずではあるが，あらゆるがん種で TIL を効率的に誘導できるわけではなく，また，TIL 中にどのようながん特異的 T 細胞が含まれているかについては評価困難であった⁷⁸⁾。

(2) 腫瘍抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞輸注療法（TCR-T 細胞療法）

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⁷⁹⁾。がん関連抗原である MART-1 や NY-ESO-1 以外に、gp100, p53, MAGE-A3, CEA, WT-1 などが、TCR-T 細胞療法の標的抗原として検討されている。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^{80,81)}。また、遺伝子導入した TCR の発現不良なども認められることがある。

(3) キメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子導入 T 細胞輸注療法 (CAR-T 細胞療法)

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 (V_L) と重鎖 (V_H) 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、CD3 ζ 鎖シグナル部分を C 末端側に持つキメラタンパクである。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。活性化後は T 細胞が細胞障害活性と同時に、増殖やメモリー細胞化などの機能を発揮する。通常、抗体は反復投与を要するが、CAR-T 細胞では体内で増殖できるため単回投与でも十分なことが多く、抗原発現量の少ない腫瘍細胞にも効果が期待できることが特長である^{82,83)}。

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⁸⁴⁻⁸⁶⁾、2017 年に米国にて承認され、国内においても 2019 年 3 月に最初の CAR-T 細胞が承認された。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重篤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。その再発例の原因の多くが CD19 抗原の喪失とされており、将来的には複数の抗原を同時に標的にする必要もあることも示唆されている。また、CD19 に加えて、同じく B 細胞抗原である CD22 に対する CAR も搭載された dual CAR-T 細胞や、その他の改良なども加えることで、今後再発率が低下する可能性も期待されている。CAR-T 細胞療法の、固形癌などのその他のがん種への適応拡大については、固形がんのがん微小環境が極めて免疫抑制的であることから、期待されるほどの効果が認められるかは明らかではなく、サイトカインや抗体遺伝子を搭載した腫瘍溶解性ウイルスなどとの併用療法や、がん微小環境に抵抗性を示す遺伝子改変を施した CAR-T 細胞などが開発されつつある^{83,87-89)}。

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。

4) iPS 細胞を用いた細胞療法

HLA の型がホモ接合体（免疫拒絶反応が起きにくい組み合わせ）の細胞を有する，健康なドナーから採取した皮膚や血液（末梢血・臍帯血）の細胞から作成した iPS 細胞を用いた，iPS 細胞由来キメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞療法（iCART）の開発が新たに進んできている。現行の CAR-T 細胞療法は，細胞作製に時間や多額の費用を要することから，iPS 細胞を用いることで，均一な細胞製剤を迅速に大量生産し，より低価格ですぐに提供できる点が期待されており，今後の開発状況の報告が待たれる。

パブリックコメント用 / 禁複製

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、現在までにインターロイキン（interleukin : IL）-2、インターフェロン（interferon : IFN） α 、IFN β 、IFN γ 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⁹⁰⁾。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^{91,92)}、多くの臨床研究によりがん治療効果が示された^{90,93,94)}。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、血管肉腫、神経芽腫（ジヌツキシマブの抗腫瘍効果の増強を目的）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⁹⁵⁾。IFN には type I、type II、type III のサブタイプが存在し、IFN α と IFN β は type I、IFN γ 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^{96,97)}。現在、本邦では、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、星細胞腫、菌状息肉症、セザリー症候群などの治療薬として承認を受けている。

また、その他に開発が進められていたサイトカイン療法としては、CD8 陽性 T 細胞を刺激する免疫成長因子であるヒト組み換え IL-10（pegilodecakin）が挙げられるが、固形癌において、免疫チェックポイント阻害薬や細胞傷害性抗がん薬との併用について臨床試験が行われたが、現状 IL-10 による上乗せ効果は示されていない⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾。

6 免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫抑制阻害薬

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薬の研究、開発が進められている。

抗 CCR4 (CC chemokine receptor 4) 抗体薬は、CCR4 陽性の ATL (adult T-cell leukemia lymphoma: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、Treg 上に CCR4 が発現していることから、Treg を選択的に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きた。さらに、現在は免疫チェックポイント阻害薬等との併用療法についても臨床試験が進行中であるが¹⁰¹⁻¹⁰³⁾、最近では、同時に CCR4 を低レベルながら発現したメモリー T 細胞も抗 CCR4 抗体薬により除去されてしまうことが報告され、抗腫瘍効果は限定的となることから、選択的に Treg を除去できるような投与濃度の工夫などを要する研究結果が報告されている^{104,105)}。

CD38 は、多発性骨髄腫に対する新薬の一つとして確立された標的分子であり、抗 CD38 モノクローナル抗体であるダラツムマブやイサツキシマブは、骨髄腫細胞上に発現している CD38 を介して、免疫学的細胞障害活性 (CDC, ADCC) に加え¹⁰⁶⁾、直接的なアポトーシス誘導、酵素活性阻害、免疫細胞の賦活化など多機能な作用機序を示す。主には多発性骨髄腫の治療薬として開発が進められ¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾、承認販売されているが、急性リンパ性白血病や急性骨髄性白血病の他、前立腺癌や非小細胞肺癌などの固形癌を対象とした臨床試験も進行中である。

また、以下に、現時点では承認されていないが、治療薬開発の標的となった分子、あるいは期待されている分子等について紹介する。

これまでに臨床試験が行われた薬剤として、トリプトファンをキヌレニンに代謝し、それにより T 細胞の増殖が抑制され、Treg の分化を誘導する IDO (Indoleamine 2,3-Dioxygenase) を標的とした IDO 阻害薬などが挙げられるが¹¹¹⁾、IDO 阻害薬については芳しい治療効果が示されていない¹¹²⁾。

アルギナーゼは、MDSC (myeloid-derived suppressor cells : 骨髄由来性抑制細胞) などに発現し、T 細胞や NK 細胞の遊走に必要なアルギニンを分解することで免疫抑制作用を来していることから、現在固形癌を対象としたアルギナーゼ阻害薬 (CB-1158) の臨床試験が進行中である¹¹³⁾。

TGF (transforming growth factor) - β は、がん細胞などから分泌される免疫抑制性サイトカインの一つであり、T 細胞の腫瘍部への浸潤を阻害することで抗腫瘍免疫応答を抑制している。前臨床研究では、TGF- β をブロックすることで、抗 PD-L1 抗体への感受性が高まることが示されており、現在固形癌を対象とした TGF- β 阻害薬の臨床試験も進行中である¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾。

CD73 は、がん細胞上に発現し、免疫抑制性のアデノシン生成を促進し腫瘍微小環境中へ放出させる分子であり、そのアデノシンにより T 細胞の増殖やサイトカイン産生が抑制されることから、CD73 の阻害により T 細胞活性を刺激する可能性が示唆されている¹¹⁷⁾。また、前臨床では抗

PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の有効性を示されており¹¹⁸⁾、現在固形癌を対象に臨床試験が進められている。

CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor : コロニー刺激因子 1 受容体) は、マクロファージ等の細胞表面に発現する受容体であり、リガンドである CSF1 と結合することで、マクロファージの分化と機能を制御し、本来の抗腫瘍的な役割から腫瘍促進的へ転換した TAM (Tumor associated macrophage : 腫瘍関連マクロファージ) の形成を促すことから、CSF1R の阻害によって TAM が枯渇し、免疫応答を増強する可能性が示唆されている¹¹⁹⁾。現在、固形癌を対象に臨床試験が進められている。

IL-6/IL-6R/gp130 は、IL-6 受容体に対し、IL-6 および gp130 が結合した複合体が 2 量体となり結合することで、下流の JAK/STAT シグナルが伝達され、がんの発症・悪化につながる事が報告されており、また、がん免疫回避の主要なシグナルである可能性が報告されていることから、IL-6/IL-6R/gp130 を標的とした治療薬の臨床試験が進められている¹²⁰⁾。

CD157 は、腫瘍微小環境における腫瘍形成に貢献する糖たんぱく質であり、がん細胞と接着する細胞外マトリクスタンパクを削減することで、がん細胞の浸潤、遊走を促進する等の報告がなされており、今後の治療標的として期待される分子である¹²¹⁾。

以上より、がんに対する免疫抑制阻害薬は、免疫チェックポイント阻害薬に限らず非常に多彩な標的分子を対象に治療開発が進んでおり、今後示される検証結果に期待が寄せられる。

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、前述の BCG については表在性膀胱癌や膀胱上皮内癌の治療薬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⁶²⁾。

腫瘍細胞と T リンパ球の両方に結合する Bi-specific T cell Engager (BiTE : 二重特異性抗体) は、CD3 と CD19 に対する bispecific 抗体薬ブリナツモマブが難治性・再発性の B 細胞性急性リンパ性白血病に対して承認されている¹²²⁾。これは T 細胞における CD3 抗体の抗原結合部位と、B 細胞 (がん細胞) におけるがん抗原である CD19 抗体の抗原結合部位をリンカーで結合することにより、B 細胞 (がん細胞) に T 細胞を誘導することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。こういった BiTE 抗体は、がん抗原に結合する部位を変えることによって、様々ながんに対応できる可能性があり、現在、CD33 と CD3, BACM と CD3, FLT3 と CD3, DLL3 と CD3 等の組み合わせで臨床試験が進行中である。

腫瘍溶解性ウイルスは、天然または遺伝子操作されたウイルスが、がん細胞を標的としてその細胞内で自己複製し、その過程で宿主となったがん細胞は溶解し死に至ると同時に、がん抗原および新たなウイルスが腫瘍微小環境に放出され、CD8 陽性 T 細胞の活性化をもたらす作用を有するものである。2021 年 6 月に、悪性神経膠腫を対象とした G47 Δ (テセルパツレブ) が再生医療等製品として条件及び期限付き承認品目として承認されているが、これはがん細胞でのみ増殖可能となるよう設計された人為的単純ヘルペスウイルス 1 型 (口唇ヘルペスのウイルス) に人工的に 3 つのウイルス遺伝子を改変した第三世代のがん治療用ヘルペスウイルスである^{123, 124)}。

また、以下に、現時点では承認されていないが、治療薬の標的として開発が進められている、あるいは期待されている分子等について列挙する。

腫瘍溶解性ペプチド (LTX-315) は、腫瘍溶解性ウイルスと類似したメカニズムであり、腫瘍部に局注することで DAMP (damage associated molecular patterns : ダメージ関連分子パターン) の放出を介した迅速な免疫原性細胞死を誘導し、崩壊したがん細胞から抗原がばら撒かれることから、cold tumor (T 細胞が少なく、免疫学的に不活性ながん) を hot tumor (T 細胞が豊富に存在し、免疫学的に活性化したがん) へ変換させ、抗腫瘍免疫応答を活性化させるとして、臨床試験が進行中である¹²⁵⁾。

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 (Poly-ICLC, MGN1703 (lefitolimod) , SD-101, DSP-0509, Rintatolimod, CP-001 等) 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等が期待されており、免疫チェックポイント阻害薬との併用による臨床試験も進められている。

STING (stimulator of interferon genes) は、樹状細胞やマクロファージを含む抗原提示細胞で発現しており、抗腫瘍免疫応答を増強する自然免疫活性化因子である。STING が活性化される

と、インターフェロンや腫瘍壊死因子（TNF） α 等の抗腫瘍免疫を増強するサイトカインの産生が促され、抗原提示細胞が刺激されてT細胞が活性化されるとともに、メモリーT細胞の生存も促進されることから、現在STINGアゴニスト抗体の臨床試験が進行中である¹²⁶⁾。

パブリックコメント用/禁複製

8 複合免疫療法

臨床試験にて有効性が示され、実臨床において広く用いられている免疫チェックポイント阻害薬であっても、単剤での効果は限定的であることから、治療効果を高めるために様々な組み合わせによる複合免疫療法が検討され、臨床試験が世界中で進んでいる。免疫チェックポイント阻害薬との併用薬としては、異なる免疫チェックポイント阻害薬や、細胞傷害性抗がん薬、チロシンキナーゼ阻害薬などの低分子医薬品、血管新生阻害薬、放射線治療等を用いた併用療法についても基礎研究や治療開発が進められている¹²⁷⁻¹²⁹⁾。

これまで、免疫チェックポイント阻害薬の抗 CTLA-4 抗体薬と抗 PD-1 抗体薬の組み合わせの治療法は、単剤と比較し高い有効性を示すことが示されており、悪性黒色腫、腎細胞癌、MSI-high 大腸癌、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、食道癌において既に承認されている。また、2022年1月には悪性黒色腫における第Ⅲ相試験において、抗 LAG-3 抗体薬と抗 PD-1 抗体薬との併用療法の有効性が示され、国外において承認が得られたところであり、その他の免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の効果についても、今後の臨床試験の結果が期待される³²⁾。

また、免疫チェックポイント阻害薬は、腫瘍内に免疫細胞浸潤が認められない、いわゆる cold tumor に対しては見込める効果が乏しいため、細胞傷害性抗がん薬等による DAMP の放出を介した免疫原性細胞死により、がん細胞からネオアンチゲンなどのがん抗原の放出、抗原提示細胞の活性化、がん細胞の抗原提示の増強、免疫抑制性細胞の制御、免疫細胞の腫瘍内への浸潤、腫瘍反応性 T 細胞の増殖や機能強化などの、多彩な機序で抗腫瘍免疫応答を活性化することが期待される。こういったメカニズムについては、臨床試験において詳細に検討されているわけではないが、現在は、食道癌、胃癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、子宮頸癌、尿路上皮癌、トリプルネガティブ乳癌において免疫チェックポイント阻害薬と細胞傷害性抗がん薬との併用療法が承認されている¹³⁰⁾。

同様の理屈で、放射線をがん細胞に照射することで、がん細胞が崩壊する際にがん抗原が放出され、その結果、抗腫瘍免疫応答を引き起こすアブスコパル効果についても報告されている。実際はレアケースとして報告されている程度であったが、そこに免疫抑制状況を解除する薬剤を併用することで、アブスコパル効果が増強される可能性も示唆されている¹³¹⁾。

その他、VEGF (vascular endothelial growth factor : 血管内皮増殖因子) は、血管新生作用のみならず、Treg の分化や増殖の促進、樹状細胞の成熟抑制、MDSC の増殖促進、IDO 等の免疫抑制物質の産生増強など、幅広く免疫抑制性の環境形成に関わることが示されており、血管新生阻害薬である抗 VEGF 治療薬との併用により、これらの免疫抑制活性を制御することで、抗腫瘍免疫応答を促進する作用が期待されている¹³²⁾。現在では、肝細胞癌、非小細胞肺癌において抗 PD-L1 抗体薬であるアテゾリズマブと血管新生阻害薬であるベバシズマブとの併用療法が、また子宮頸癌において抗 PD-1 抗体薬であるペムブロリズマブとベバシズマブを含めた併用療法が承認されている。また、その他のチロシンキナーゼ阻害薬などの低分子医薬品についても併用療法の可能性が見込まれており、チロシンキナーゼ阻害薬の標的となるシグナルが、がん細胞の生存

に寄与するだけでなく、抗腫瘍免疫応答からの逃避にも関与している報告も認められることから、メカニズム上は免疫チェックポイント阻害薬とチロシンキナーゼ阻害薬の併用効果が期待される場所である。現在では、免疫チェックポイント阻害薬とマルチキナーゼ阻害薬との併用療法が、腎細胞癌（アキシチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ）および子宮体癌（レンバチニブ）において承認されている。一方で、一部のチロシンキナーゼ阻害薬において、免疫チェックポイント阻害薬と併用することで、間質性肺疾患等の致死的な有害事象の頻度が高くなることから、開発が止まっている併用療法もあり、今後さらなる検討が必要と考えられる。

以上より、がん免疫については、非常に多彩な機序が関与し複雑であるため、本項で述べたような様々な治療法を複合的に行うことで、より有効な抗腫瘍免疫応答を誘導できる可能性があり、今後さらなる治療開発が期待される。

パブリックコメント用/禁複製

◎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: 267-270.
- 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: 561-569.
- 3) Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; 1: 405-413.
- 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: 459-465.
- 5) Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61.
- 6) Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 220-228.
- 7) Collins AV, Brodie DW, Gilbert RJ et al. The interaction properties of costimulatory molecules revisited. *Immunity* 2002; 17: 201-210.
- 8) Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008; 322: 271-275.
- 9) Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med* 2013; 210: 1695-1710.
- 10) Bulliard Y, Jolicoeur R, Windman M et al. Activating Fc γ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies. *J Exp Med* 2013; 210: 1685-1693.
- 11) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science* 1995; 270: 985-988.
- 12) Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-1736.
- 13) 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: 355-366.
- 14) 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: 8372-8377.
- 15) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients

- with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
- 16) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *Embo j* 1992; 11: 3887-3895.
 - 17) Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001; 291: 319-322.
 - 18) 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: 2443-2454.
 - 19) 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: 1027-1034.
 - 20) 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: 261-268.
 - 21) Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 2013; 14: 1212-1218.
 - 22) Lorenz U. SHP-1 and SHP-2 in T cells: two phosphatases functioning at many levels. *Immunol Rev* 2009; 228: 342-359.
 - 23) 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: 13866-13871.
 - 24) 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: 1428-1433.
 - 25) 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: 12293-12297.
 - 26) 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: 39-50.
 - 27) Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999; 5: 1365-1369.
 - 28) Triebel F, Jitsukawa S, Baixeras E et al. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4. *J Exp Med* 1990; 171: 1393-1405.
 - 29) Blackburn SD, Shin H, Haining WN et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol* 2009; 10: 29-37.
 - 30) 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: 917-927.
- 31) Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity* 2016; 44: 989-1004.
 - 32) Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 24-34.
 - 33) 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: 536-541.
 - 34) 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: 832-842.
 - 35) Rangachari M, Zhu C, Sakuishi K et al. Bat3 promotes T cell responses and autoimmunity by repressing Tim-3-mediated cell death and exhaustion. *Nat Med* 2012; 18: 1394-1400.
 - 36) 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: 2187-2194.
 - 37) 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: 48-57.
 - 38) 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: 785-787.
 - 39) 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: 923-937.
 - 40) Chauvin JM, Pagliano O, Fourcade J et al. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8⁺ T cells in melanoma patients. *J Clin Invest* 2015; 125: 2046-2058.
 - 41) Chemnitz JM, Lanfranco AR, Braunstein I, Riley JL. B and T lymphocyte attenuator-mediated signal transduction provides a potent inhibitory signal to primary human CD4 T cells that can be initiated by multiple phosphotyrosine motifs. *J Immunol* 2006; 176: 6603-6614.
 - 42) Serriari NE, Gondois-Rey F, Guillaume Y et al. B and T lymphocyte attenuator is highly expressed on CMV-specific T cells during infection and regulates their function. *J Immunol* 2010; 185: 3140-3148.
 - 43) Yanagita T, Murata Y, Tanaka D et al. Anti-SIRPα antibodies as a potential new tool for cancer immunotherapy. *JCI Insight* 2017; 2: e89140.

- 44) Mantovani A, Longo DL. Macrophage Checkpoint Blockade in Cancer - Back to the Future. *N Engl J Med* 2018; 379: 1777-1779.
- 45) Advani R, Flinn I, Popplewell L et al. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 1711-1721.
- 46) McAdam AJ, Schweitzer AN, Sharpe AH. The role of B7 co-stimulation in activation and differentiation of CD4+ and CD8+ T cells. *Immunol Rev* 1998; 165: 231-247.
- 47) Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 609-620.
- 48) Ogasawara K, Lanier LL. NKG2D in NK and T cell-mediated immunity. *J Clin Immunol* 2005; 25: 534-540.
- 49) Beyersdorf N, Hanke T, Kerkau T, Hünig T. Superagonistic anti-CD28 antibodies: potent activators of regulatory T cells for the therapy of autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4: iv91-95.
- 50) Suntharalingam G, Perry MR, Ward S et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006; 355: 1018-1028.
- 51) Melero I, Hirschhorn-Cymerman D, Morales-Kastresana A et al. Agonist antibodies to TNFR molecules that costimulate T and NK cells. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1044-1053.
- 52) Vinay DS, Kwon BS. Immunotherapy of cancer with 4-1BB. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1062-1070.
- 53) Kjaergaard J, Tanaka J, Kim JA et al. Therapeutic efficacy of OX-40 receptor antibody depends on tumor immunogenicity and anatomic site of tumor growth. *Cancer Res* 2000; 60: 5514-5521.
- 54) Ishii N, Takahashi T, Soroosh P, Sugamura K. OX40-OX40 ligand interaction in T-cell-mediated immunity and immunopathology. *Adv Immunol* 2010; 105: 63-98.
- 55) Hernandez-Chacon JA, Li Y, Wu RC et al. Costimulation through the CD137/4-1BB pathway protects human melanoma tumor-infiltrating lymphocytes from activation-induced cell death and enhances antitumor effector function. *J Immunother* 2011; 34: 236-250.
- 56) Hombach AA, Abken H. Costimulation by chimeric antigen receptors revisited the T cell antitumor response benefits from combined CD28-OX40 signalling. *Int J Cancer* 2011; 129: 2935-2944.
- 57) Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 95-106.
- 58) Moran AE, Kovacsovics-Bankowski M, Weinberg AD. The TNFRs OX40, 4-1BB, and CD40 as targets for cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 230-237.
- 59) Schaer DA, Hirschhorn-Cymerman D, Wolchok JD. Targeting tumor-necrosis factor

- receptor pathways for tumor immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2014; 2: 7.
- 60) Vermaelen K. Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses. *Front Immunol* 2019; 10: 8.
 - 61) Flickinger JC, Jr., Rodeck U, Snook AE. *Listeria monocytogenes* as a Vector for Cancer Immunotherapy: Current Understanding and Progress. *Vaccines (Basel)* 2018; 6.
 - 62) Sylvester RJ, van der MA, 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: 1964-1970.
 - 63) 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: 1643-1647.
 - 64) Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 509-524.
 - 65) Melief CJ, van Hall T, Arens R et al. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest* 2015; 125: 3401-3412.
 - 66) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10: 909-915.
 - 67) Sahin U, Derhovanessian E, Miller M et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017; 547: 222-226.
 - 68) Ott PA, Hu Z, Keskin DB et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017; 547: 217-221.
 - 69) 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: 3883-3891.
 - 70) Longo DL. New therapies for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 479-481.
 - 71) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422.
 - 72) Maus MV, Fraietta JA, Levine BL et al. Adoptive immunotherapy for cancer or viruses. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 189-225.
 - 73) Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J* 2014; 20: 119-122.
 - 74) 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: 622-632.
 - 75) Fisher JP, Heuvelink J, Yan M et al. $\gamma\delta$ T cells for cancer immunotherapy: A systematic review of clinical trials. *Oncoimmunology* 2014; 3: e27572.

- 76) Cheng M, Chen Y, Xiao W et al. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol* 2013; 10: 230-252.
- 77) Fujii S, Shimizu K, Okamoto Y et al. NKT cells as an ideal anti-tumor immunotherapeutic. *Front Immunol* 2013; 4: 409.
- 78) Radvanyi LG. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy: Addressing Prevailing Questions. *Cancer J* 2015; 21: 450-464.
- 79) 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.
- 80) 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: 133-151.
- 81) 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: 197ra103.
- 82) Watanabe K, Terakura S, Martens AC et al. Target antigen density governs the efficacy of anti-CD20-CD28-CD3 ζ chimeric antigen receptor-modified effector CD8⁺ T cells. *J Immunol* 2015; 194: 911-920.
- 83) Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition. *J Clin Invest* 2016; 126: 3130-3144.
- 84) 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: 2531-2544.
- 85) Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 2017; 377: 2545-2554.
- 86) 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: 439-448.
- 87) Kloss CC, Lee J, Zhang A et al. Dominant-Negative TGF- β Receptor Enhances PSMA-Targeted Human CAR T Cell Proliferation And Augments Prostate Cancer Eradication. *Mol Ther* 2018; 26: 1855-1866.
- 88) Watanabe K, Luo Y, Da T et al. Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redredirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses. *JCI Insight* 2018; 3.
- 89) Wing A, Fajardo CA, Posey AD, Jr. et al. Improving CART-Cell Therapy of Solid Tumors with Oncolytic Virus-Driven Production of a Bispecific T-cell Engager. *Cancer Immunol Res* 2018; 6: 605-616.
- 90) Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*

- 2014; 192: 5451-5458.
- 91) Cheever MA, Greenberg PD, Fefer A, Gillis S. 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: 968-980.
 - 92) 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: 2123-2128.
 - 93) Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198-1220.
 - 94) 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: 317-325.
 - 95) Billiau A. Interferon: the pathways of discovery I. Molecular and cellular aspects. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 381-409.
 - 96) Goldstein D, Laszlo J. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *CA Cancer J Clin* 1988; 38: 258-277.
 - 97) Wadler S, Schwartz EL. New Advances in Interferon Therapy of Cancer. *Oncologist* 1997; 2: 254-267.
 - 98) Hecht JR, Lonardi S, Bendell J et al. Randomized Phase III Study of FOLFIRI Alone or With Pegilodecakin as Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer That Progressed After Gemcitabine (SEQUOIA). *J Clin Oncol* 2021; 39: 1108-1118.
 - 99) Spigel D, Jotte R, Nemunaitis J et al. Randomized Phase 2 Studies of Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Pegilodecakin in Patients With Metastatic NSCLC (CYPRESS 1 and CYPRESS 2). *J Thorac Oncol* 2021; 16: 327-333.
 - 100) Naing A, Wong DJ, Infante JR et al. Pegilodecakin combined with pembrolizumab or nivolumab for patients with advanced solid tumours (IVY): a multicentre, multicohort, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1544-1555.
 - 101) Zamarin D, Hamid O, Nayak-Kapoor A et al. Mogamulizumab in Combination with Durvalumab or Tremelimumab in Patients with Advanced Solid Tumors: A Phase I Study. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 4531-4541.
 - 102) Doi T, Muro K, Ishii H et al. A Phase I Study of the Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody, Mogamulizumab, in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 6614-6622.
 - 103) Cohen EEW, Pishvaian MJ, Shepard DR et al. A phase Ib study of utomilumab (PF-05082566) in combination with mogamulizumab in patients with advanced solid tumors.

- J Immunother Cancer 2019; 7: 342.
- 104) 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: 4327-4336.
 - 105) Maeda Y, Wada H, Sugiyama D et al. Depletion of central memory CD8(+) T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab. Nat Commun 2021; 12: 7280.
 - 106) van de Donk N, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. Blood 2018; 131: 13-29.
 - 107) Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394: 2096-2107.
 - 108) Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 754-766.
 - 109) Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2019; 380: 2104-2115.
 - 110) Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 1319-1331.
 - 111) Munn DH, Mellor AL. IDO in the Tumor Microenvironment: Inflammation, Counter-Regulation, and Tolerance. Trends Immunol 2016; 37: 193-207.
 - 112) Long GV, Dummer R, Hamid O et al. Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. Lancet Oncol 2019; 20: 1083-1097.
 - 113) Steggerda SM, Bennett MK, Chen J et al. Inhibition of arginase by CB-1158 blocks myeloid cell-mediated immune suppression in the tumor microenvironment. J Immunother Cancer 2017; 5: 101.
 - 114) Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. Nature 2018; 554: 538-543.
 - 115) Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature 2018; 554: 544-548.
 - 116) Budhu S, Schaer DA, Li Y et al. Blockade of surface-bound TGF- β on regulatory T cells abrogates suppression of effector T cell function in the tumor microenvironment. Sci Signal 2017; 10.
 - 117) Ohta A, Gorelik E, Prasad SJ et al. A2A adenosine receptor protects tumors from

- antitumor T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13132-13137.
- 118) Allard B, Pommey S, Smyth MJ, Stagg J. Targeting CD73 enhances the antitumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5626-5635.
 - 119) Zhu Y, Knolhoff BL, Meyer MA et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models. *Cancer Res* 2014; 74: 5057-5069.
 - 120) Heo TH, Wahler J, Suh N. Potential therapeutic implications of IL-6/IL-6R/gp130-targeting agents in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 15460-15473.
 - 121) Wo YJ, Gan ASP, Lim X et al. The Roles of CD38 and CD157 in the Solid Tumor Microenvironment and Cancer Immunotherapy. *Cells* 2019; 9.
 - 122) Topp MS, Gökbuget 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: 57-66.
 - 123) Todo T, Ino Y, Ohtsu H et al. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47Δ in patients with progressive glioblastoma. *Nat Commun* 2022; 13: 4119.
 - 124) Todo T, Ito H, Ino Y et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med* 2022; 28: 1630-1639.
 - 125) Camilio KA, Wang MY, Mauseth B et al. Combining the oncolytic peptide LTX-315 with doxorubicin demonstrates therapeutic potential in a triple-negative breast cancer model. *Breast Cancer Res* 2019; 21: 9.
 - 126) Corrales L, McWhirter SM, Dubensky TW, Jr., Gajewski TF. The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *J Clin Invest* 2016; 126: 2404-2411.
 - 127) Sugiyama E, Togashi Y, Takeuchi Y et al. Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Sci Immunol* 2020; 5.
 - 128) Tada Y, Togashi Y, Kotani D et al. Targeting VEGFR2 with Ramucirumab strongly impacts effector/activated regulatory T cells and CD8(+) T cells in the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 106.
 - 129) Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 313-322.
 - 130) Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 197-218.
 - 131) Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I et al. Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect. *Trends Immunol* 2018; 39: 644-655.
 - 132) Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 325-340.

パブリックコメント用 / 禁複製

2. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用管理

パブリックコメント用/禁複製

1 総論

要約

現在、がん免疫療法において主に用いられている免疫チェックポイント阻害薬は、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、従来の細胞傷害性抗がん薬による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、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

がんに対する免疫応答は、CD8 陽性 T 細胞（細胞障害性 T 細胞）が中心的役割を担い、CD8 陽性 T 細胞は、抗原提示細胞に提示されたがん特異抗原を認識することで活性化し、同様の抗原を有するがん細胞を攻撃する¹⁾。この CD8 陽性 T 細胞の活性化には、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) を認識する「主刺激シグナル経路」に加えて、共刺激分子 (co-stimulatory molecules) である CD28 による「補助シグナル」の伝達が必須である²⁾。一方、免疫反応の抑える側としては、制御性 T 細胞等の他、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分子と呼ばれ、免疫を抑制している³⁾。がん細胞はこれらの免疫抑制細胞や免疫チェックポイント分子を本来の免疫恒常性を保つ目的から盗用することで、抗腫瘍免疫応答から逃避しており²⁾、現在のがん免疫療法の代表例である免疫チェックポイント阻害薬は、免疫チェックポイント分子シグナルを阻害し、抗腫瘍免疫応答を再活性化させることで抗腫瘍効果を得る治療法である。特に臨床応用が進んでいる分子としては、CTLA-4 や PD-1/PD-L1 などが代表される。免疫チェックポイント分子シグナルは、自己免疫寛容および過度の免疫活性化を防ぎ、生体の恒常性維持に重要な分子であることから⁶⁾、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⁷⁾。そのため、CTLA-4 や PD-1/PD-L1 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薬では、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⁸⁾。

irAE は、皮膚、消化管、肝臓、肺、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。特に、CD8 陽性 T 細胞の抗原認識に関与する MHCclass I 分子はほとんど全身に発現していることから、irAE は理論上、全身のどこ

にでも生じうる（表 1）¹⁴。また、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他、炎症性サイトカインによる T 細胞の活性化や、免疫チェックポイント阻害薬による直接の傷害（補体依存性細胞障害 complement-dependent cellular cytotoxicity (CDC) /抗体依存性細胞障害 antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)）についても示唆されている^{9-13,15}。一部の irAE においては、irAE の発症部位に紐づいた発症機序に関する報告がなされてきており、例えば、皮膚炎については、メラノサイトが、がん細胞と共通の抗原を有していることから発症する可能性や¹⁶、甲状腺機能障害については、自己抗体陽性例と関連していること¹⁷、下垂体不全については、下垂体前葉細胞に CTLA-4 が発現していることにより、抗 CTLA-4 抗体による直接の障害（CDC /ADCC）が示唆されている他^{11,15}、消化管障害では IFN γ などの炎症性サイトカインがマクロファージの IFNG 受容体を刺激することで、TNF α の分泌が亢進することにより腸炎を来すとの報告がある¹⁸。irAE の発症時期は投与後 1 カ月以内に比較的多いとされているが、投与開始から長期間に及ぶ症例でも発症し、その予測は一般的に難しいとされている¹⁹。なお最近のプール解析によると、irAE の発症臓器や免疫チェックポイント阻害薬の種類によって発症時期が異なることが知られており、注意すべき時期の目安となる（図 1）²⁰。各々の irAE の頻度については各論を参照されたい。

免疫チェックポイント阻害薬の投与によって引き起こされる irAE の対処として、過剰に活性化した免疫を抑制することが必要である。第一選択はステロイドであり、その他に様々な免疫抑制薬が用いられる。例外として、内分泌障害には補充療法が必要となることが多い²¹。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、治療の中断を余儀なくされる例も少なくなく、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。また、自己免疫性疾患の合併症や既往歴のある患者、また間質性肺疾患や重度の肝機能障害がもともとある患者については、これらの疾患が増悪する懸念があり、慎重投与を要する。一方で、既往歴が全く無いにも関わらず、重篤な irAE が発生することもあるため、治療前に患者への十分なインフォームドコンセントを行うことも重要である。

irAE の発症と予後の関連も指摘されており、irAE 発症が免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子であるとの報告が散見される²²。また、irAE の治療のための免疫抑制により抗腫瘍効果が低下したとの症例報告もみられる²³。ただし、irAE に対して安易にステロイドの減量は控えるべきと考えられ、2021 年に発表された米国腫瘍学会（ASCO）の irAE ガイドラインによると、グレード 3 以上の有害事象の場合には少なくとも 4~6 週間をかけて漸減すべきとしている²⁴。

本ガイドラインでは、現在までにがん領域で認められたそれぞれの臨床試験における irAE の報告を抽出し、一部の疾患では網羅的な文献検索（図 2）を実施し、症例報告を含めて癌腫を超えて文献抽出を行いその詳細をまとめた。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などを踏まえ、irAE の管理について解説を行う。

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, 胆管炎
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, 無顆粒球症, 溶血性貧血, 血球貪食症候群, サイトカイン放出症候群(CRS), インフュージョンリアクション

図 1 irAE 発症時期の目安 (Cancer Res Treat. 2021)

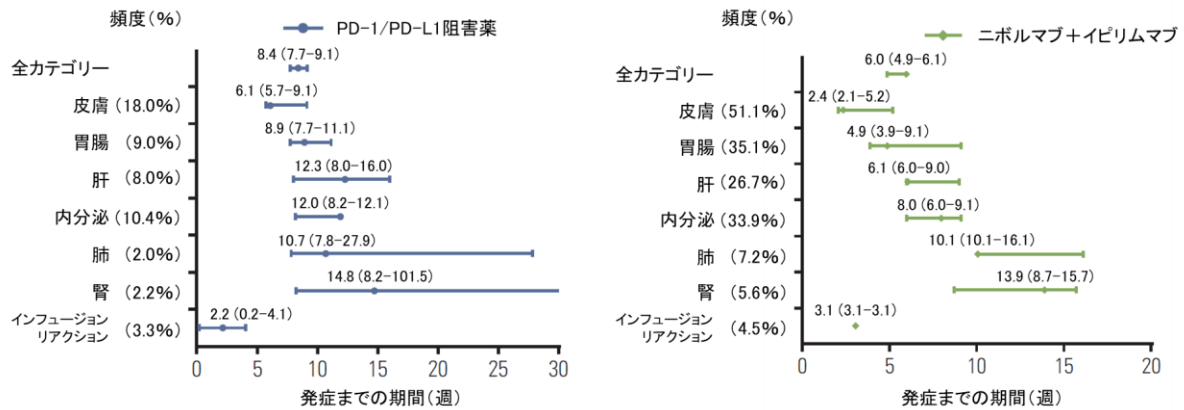


図 2 文献検索

検索データベース：PubMed
 文献抽出期間：2017/10/1 to 2021/4/30

Filters:

- ✓ 有害事象
 1. **adverse effects**"[sh]
 2. **chemically induced**"[sh]
 3. **complications**[sh]
 4. **abnormalities**[sh]
- ✓ Humans
- ✓ English or Japanese

免疫チェックポイント阻害薬

- Immune Checkpoint Inhibitors
- CTLA-4; Ipilimumab, Tremelimumab
- PD-1; Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab, Camrelizumab, Sintilimab, Tislelizumab
- PD-L1
- Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab
- LAG-3, TIM-3
- TIGIT
- HVEM, CD47

臓器別有害事象

- 肺障害：Lung Diseases, Interstitial[MeSH]
- 肝胆膵障害：Liver Disease[MeSH] OR Biliary Tract Diseases[MeSH] OR Pancreatic Diseases[MeSH]
- 腎障害：Kidney Disease[MeSH]
- 皮膚障害：Skin Diseases[MeSH]
- 心障害：Heart Diseases[MeSH]
- 1型糖尿病："Diabetes Mellitus, Type 1" [MeSH]
- その他

◎参考文献

- 1) Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10.
- 2) Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61.
- 3) Melero I, Hirschhorn-Cymerman D, Morales-Kastresana A et al. Agonist antibodies to TNFR molecules that costimulate T and NK cells. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1044-1053.
- 4) Bour-Jordan H, Esensten JH, Martinez-Llordella M et al. Intrinsic and extrinsic control of peripheral T-cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28/ B7 family. *Immunol Rev* 2011; 241: 180-205.
- 5) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264.
- 6) 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: 541-547.
- 7) Haanen JB, Thienen H, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin Oncol* 2015; 42: 423-428.
- 8) Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 76-83.
- 9) Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2092-2099.
- 10) 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: 535-542.
- 11) 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: 230ra45.
- 12) Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2012; 1: 1223-1225.
- 13) Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-168.
- 14) 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: 1409-1412.
- 15) 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: 3225-3235.
- 16) Klein O, Ebert LM, Nicholaou T et al. Melan-A-specific cytotoxic T cells are associated

- with tumor regression and autoimmunity following treatment with anti-CTLA-4. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2507-2513.
- 17) Osorio JC, Ni A, Chaft JE et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 583-589.
 - 18) Luoma AM, Suo S, Williams HL et al. Molecular Pathways of Colon Inflammation Induced by Cancer Immunotherapy. *Cell* 2020; 182: 655-671.e622.
 - 19) Kanjanapan Y, Day D, Butler MO, et al. Delayed immune-related adverse events in assessment for dose-limiting toxicity in early phase immunotherapy trials. *Eur J Cancer*. 2019 ; 107 : 1-7.
 - 20) Tang SQ, Tang LL, Mao YP, et al. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer Res Treat*. 2021 ; 53 (2) : 339-54.
 - 21) Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 ; 6 (1) : 38.
 - 22) Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 ; 7 (1) : 306.
 - 23) Esfahani K, Miller WH Jr. Reversal of Autoimmune Toxicity and Loss of Tumor Response by Interleukin-17 Blockade. *N Engl J Med*. 2017 ; 376 (20) : 1989-91.
 - 24) Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 ; 39 (36) : 4073-126.

2 皮膚障害

要約

免疫チェックポイント阻害薬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）であり、治療もほとんど必要がないか、ステロイド外用薬などで改善する場合が多く、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¹⁾。

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）, drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) /drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) などの重症（Grade 3 以上）例も報告されている²⁻⁶⁾。さらに免疫チェックポイント阻害薬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⁷⁻¹⁰⁾、より厳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、特に白斑の出る症例では明らかに予後が良好であると報告がある¹¹⁾。

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、癢痒症、紅斑、丘疹、白斑、脱毛症、乾燥肌、斑状丘疹状皮疹などがある。皮膚の irAE は頻度が高く、早期に出現する傾向があり、比較的軽症のものが多く、重篤となるものもあるため皮膚科専門医と連携して早急な診断と治療を行う。皮疹の臨床型により Grade 別の治療を行い、難治の場合な各疾患のガイドラインに沿って治療を行う。

◎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単剤では 30-40%、抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブ単剤では 40～50% 程度で、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法では 60～70%の頻度で生じる^{12,13)}。

ほとんど症例は Grade 1～2 の軽症である。Grade 3 以上となることはまれで、抗 PD-1 単剤療法では<3%、抗 CTLA-4 および抗 PD1 との併用療法では頻度が高くなり<5%とされる¹³⁾。抗 CTLA-4 抗体+抗 PD1 抗体+化学療法併用療法では 4.5%と報告されており¹⁴⁾、化学療法併用による増加はみられない。

発症時期は免疫チェックポイント阻害薬投与中および投与中止後含めどの時期においても起こり得るが、皮膚 irAE 発現時期は 1, 2 回目の投与後の比較的早期の出現が多い^{15,16)}。皮膚 irAE の発症時期は抗 PD-1 抗体療法と比較し抗 CTLA4 抗体や併用療法では早期になる傾向がある。抗 PD-1 抗体療法では平均 5 週であるのに対し、抗 CTLA4 抗体では 3～4 週、抗 PD-1 抗体+抗

CTLA4 抗体療法では 2 週とされている^{15,16)}。化学療法併用も早期に生じる傾向があり、第Ⅲ相臨床試験 (CheckMate9LA) の結果では発現時期の中央値は 3.3 週 (1.6~14.0) と報告されている¹⁷⁾。

◎臨床症状と診断

SJS, TEN, DIHS 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^{2,6)}。それらは免疫チェックポイント阻害薬の単剤治療の場合よりも他剤 (BRAE 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⁷⁻¹⁰⁾。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。図 1 に CTLA-4 および抗 PD1 との併用療法による SJS, 図 2 に CTLA-4 および抗 PD1 との併用療法による DIHS⁶⁾を示す。SJS は多形紅斑から進展することもある。本邦の診断基準では, SJS は水疱, びらんなどの表皮剝離体表面積が 10%未満, それ以上では TEN となる。DIHS では, 顔面の浮腫腫脹を伴う眼囲を避ける紅斑, 体幹四肢に麻疹様の紅斑や, 多形紅斑様を呈し, のちに紫斑を伴うという, 特徴的な皮疹を呈する。重症例と思われる場合は, 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」¹⁸⁾が参考になる。



図1 CTLA-4および抗PD1との併用療法によるSJS



図2 CTLA-4および抗PD1との併用療法によるDIHS⁶⁾

◎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。

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:皮膚症状を頻繁に(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薬), 顔面以外(ストロングクラス以上のステロイド外用薬)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。

<p>Grade 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の10%～30%未満 	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与を継続する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 経過観察:皮膚症状を頻繁に(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薬),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薬)の外用治療 ● 抗アレルギー薬,抗ヒスタミン薬内服 ● 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。
<p>Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の30%以上 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 経過観察:皮膚症状を極めて頻繁に(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薬),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薬)の外用治療 ● 抗アレルギー薬,抗ヒスタミン薬内服 ● プレドニゾロン 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。
<p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与を休止し,入院の上,嚴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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 経過観察:入院の上,皮膚症状を極めて頻繁に(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薬),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薬)の外用治療 ● 抗アレルギー薬,抗ヒスタミン薬内服 ● プレドニゾロン 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。

◎参考文献

- 1) Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al., Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. Am Acad Dermatol. 2020 Nov;83(5):1255-1268.
- 2) Logan IT, Zaman S, Hussein L, et al. Combination therapy of ipilimumab and nivolumab-associated toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with metastatic melanoma: a case report and literature review. J Immunother. 2020;43(3):89-92. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000302. PMID: 31651559.
- 3) Horii M, Kobayashi T, Maeda S, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with radiation recall dermatitis in a patient treated with immune checkpoint inhibitor. J Dermatol. 2019; 46(11):e434-e436. DOI: 10.1111/1346-8138.15027. PMID: 31342541.
- 4) Dasanu CA. Late-onset Stevens-Johnson syndrome due to nivolumab use for hepatocellular carcinoma. J Oncol Pharm Pract. 2019;25(8):2052-2055. DOI: 10.1177/1078155219830166. PMID: 30782092.

- 5) Di Palma-Grisi JC, Vijayagopal K, Muslimani MA. Case reports of DRESS syndrome and symptoms consistent with DRESS syndrome following treatment with recently marketed monoclonal antibodies. *Autoimmune Dis.* 2019; 7595706. DOI: 10.1155/2019/7595706. PMID: 31308976.
- 6) Urasaki T, Ono M, Mochizuki T, et al. Case report: A case of trimethoprim/sulfamethoxazole-triggered hypotensive shock: cytokine release syndrome related to immune checkpoint inhibitors and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Front Oncol.* 2021 ; 11 : 681997.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB. Vemurafenib sensitivity skin reaction after ipilimumab. *N Engl J Med.* 2012 ; 366 (9) : 866-8.
- 10) 新川 衣里子ほか: ニボルマブ投与後の他剤による薬疹の検討. *日皮会誌* 2018 128 巻 10 号 Page2109-2116
- 11) 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.
- 12) Coleman EL, et al. The life-threatening eruptions of immune checkpoint inhibitor therapy. *Clin Dermatol.* 2020; 38(1): 94-104,
- 13) Geisler AN, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(5):1255-1268
- 14) Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):198-211
- 15) Postow MA, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 378: 158-168, 2018
- 16) Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol,* 19:345-361, 2018
- 17) Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):198-

211

- 18) 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

パブリックコメント用/禁複製

3 肺障害

要約

免疫チェックポイント阻害薬による肺障害は、抗 PD-1/L1 抗体単剤で 2～10%、抗 CTLA-4 抗体単剤で 1～15%、両者の併用療法で 15～30%であり、Grade 3 以上の重篤なものは単剤療法で 1～5%、併用療法で 8～14%に認められる。

肺障害が生じた場合、各検査を行った上で感染症、薬剤性、原疾患の悪化との鑑別に注意が必要である。

解説

◎頻度

抗 PD-1 抗体薬単剤での肺障害の頻度は報告によりさまざまで (0～10%)^{1,2)}、メタ解析の結果では約 3%と報告されている²⁾。抗 CTLA-4 抗体薬では 1%未満でまれとされているが、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^{3,4)}。免疫チェックポイント阻害剤に関連した肺障害のリスクは、がん種によって異なる。例えば、全 Grade の肺障害は、悪性黒色腫より非小細胞肺癌で高く [オッズ比 (OR), 1.43; 95%CI, 1.08-1.89;p=.005]²⁾、同様に腎細胞がんの方が悪性黒色腫より高い (OR, 1.59; 95%CI, 1.32-1.92;p<.001)²⁾ことが報告されている。

一方で、Grade 3～4 の肺障害の頻度はがん種に差はないものの、肺障害による治療関連死亡は非小細胞肺癌で多いとされる⁵⁾。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。間質性肺炎を合併した日本人の非小細胞肺癌症例における抗 PD-1/L1 抗体薬での肺障害の頻度はさまざま (11～29.4%)^{6,7)}、背景にある間質性肺炎の病態が多様である点に注意が必要であり、呼吸器内科専門医との協議の上でリスク評価することが重要である。

◎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 (CTCAE 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うえで重要であり、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、胸部聴診所見と胸部単純 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^{8,9)}、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、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、死亡にいたる症例も同様の傾向がみられるが^{10,11)}、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

表1に肺障害のGradeに準じた対処法を示す。

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であり、80%以上の症例で臨床的な改善が得られると報告されている^{4,12)}。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、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の追加投与を検討するが、十分なエビデンスはない。

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追加検査や治療強化を検討する必要がある。

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、胃粘膜障害やニューモシスチス肺炎の予防としてプロトンポンプ阻害薬やST合剤の投与を考慮する。

免疫チェックポイント阻害剤により発現する肺障害は、急速な増悪を示すことや、他の感染性肺疾患との鑑別を要することもあり、発症早期から呼吸器専門医や感染症専門医と連携し、迅速に対応することが求められる。

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 ●ニボルマブの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時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時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 ●下記を検討する。 [治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤*(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等)の併用が設定されていた]
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。

◎参考文献

- 1) Khunger, M.; Rakshit, S.; Pasupuleti, V.; Hernandez, A. V.; Mazzone, P.; Stevenson, J.; Pennell, N. A.; Velcheti, V., 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), 271-281.
- 2) Nishino, M.; Giobbie-Hurder, A.; Hatabu, H.; Ramaiya, N. H.; Hodi, F. S., 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), 1607-1616.
 - 3) Postow, M. A.; Chesney, J.; Pavlick, A. C.; Robert, C.; Grossmann, K.; McDermott, D.; Linette, G. P.; Meyer, N.; Giguere, J. K.; Agarwala, S. S.; Shaheen, M.; Ernstoff, M. S.; Minor, D.; Salama, A. K.; Taylor, M.; Ott, P. A.; Rollin, L. M.; Horak, C.; Gagnier, P.; Wolchok, J. D.; Hodi, F. S., Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015, 372 (21), 2006-17.
 - 4) Naidoo, J.; Wang, X.; Woo, K. M.; Iyriboz, T.; Halpenny, D.; Cunningham, J.; Chaft, J. E.; Segal, N. H.; Callahan, M. K.; Lesokhin, A. M.; Rosenberg, J.; Voss, M. H.; Rudin, C. M.; Rizvi, H.; Hou, X.; Rodriguez, K.; Albano, M.; Gordon, R. A.; Leduc, C.; Rekhman, N.; Harris, B.; Menzies, A. M.; Guminski, A. D.; Carlino, M. S.; Kong, B. Y.; Wolchok, J. D.; Postow, M. A.; Long, G. V.; Hellmann, M. D., Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017, 35 (7), 709-717.
 - 5) Chuzi, S.; Tavora, F.; Cruz, M.; Costa, R.; Chae, Y. K.; Carneiro, B. A.; Giles, F. J., Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res* 2017, 9, 207-213.
 - 6) Fujimoto, D.; Yomota, M.; Sekine, A.; Morita, M.; Morimoto, T.; Hosomi, Y.; Ogura, T.; Tomioka, H.; Tomii, K., Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: A multicenter, open-label single-arm phase II trial. *Lung Cancer* 2019, 134, 274-278.
 - 7) Ikeda, S.; Kato, T.; Kenmotsu, H.; Ogura, T.; Iwasawa, S.; Sato, Y.; Harada, T.; Kubota, K.; Tokito, T.; Okamoto, I.; Furuya, N.; Yokoyama, T.; Hosokawa, S.; Iwasawa, T.; Yamanaka, T.; Okamoto, H., A Phase 2 Study of Atezolizumab for Pretreated NSCLC With Idiopathic Interstitial Pneumonitis. *J Thorac Oncol* 2020, 15 (12), 1935-1942.
 - 8) Shimoji, K.; Masuda, T.; Yamaguchi, K.; Sakamoto, S.; Horimasu, Y.; Nakashima, T.; Miyamoto, S.; Iwamoto, H.; Fujitaka, K.; Hamada, H.; Takeno, S.; Hide, M.; Teishima, J.; Ohdan, H.; Hattori, N., Association of Preexisting Interstitial Lung Abnormalities With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Interstitial Lung Disease Among Patients With Nonlung Cancers. *JAMA Netw Open* 2020, 3 (11), e2022906.

- 9) Nishino, M.; Ramaiya, N. H.; Awad, M. M.; Sholl, L. M.; Maattala, J. A.; Taibi, M.; Hatabu, H.; Ott, P. A.; Armand, P. F.; Hodi, F. S., PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res* 2016, 22 (24), 6051-6060.
- 10) Nishino, M.; Sholl, L. M.; Hodi, F. S.; Hatabu, H.; Ramaiya, N. H., Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 2015, 373 (3), 288-90.
- 11) Kato, T.; Masuda, N.; Nakanishi, Y.; Takahashi, M.; Hida, T.; Sakai, H.; Atagi, S.; Fujita, S.; Tanaka, H.; Takeda, K.; Satouchi, M.; Namba, Y.; Tamura, T., 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, 111-118.
- 12) Sata, M.; Sasaki, S.; Oikado, K.; Saito, Y.; Tominaga, J.; Sakai, F.; Kato, T.; Iwasawa, T.; Kenmotsu, H.; Kusumoto, M.; Baba, T.; Endo, M.; Fujiwara, Y.; Sugiura, H.; Yanagawa, N.; Ito, Y.; Sakamoto, T.; Ohe, Y.; Kuwano, K., Treatment and relapse of interstitial lung disease in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2021, 112 (4), 1506-1513.

4 肝・胆・膵障害

要約

免疫チェックポイント阻害薬による肝障害は、抗 PD-1/L1 抗体薬単剤で 2~10%、抗 CTLA-4 抗体薬単剤で 1~15%、両者の併用療法で 15~30%であり、Grade 3 以上の重篤なものは単剤療法で 1~5%、併用療法で 8~14%に認められる。

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薬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薬の有害事象としての胆管炎も考慮する必要がある。

解説

1) 肝障害

◎頻度

免疫チェックポイント阻害薬で生じる肝・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 抗体薬、抗 PD-1/L1 抗体薬ともに自己免疫性の肝障害が生じうる。抗 CTLA-4 抗体薬の単剤療法は、全 Grade の肝障害が 1~15%^{1,5)}、Grade 3 以上が 0~6%^{4,6,7)}、抗 PD-1/L1 抗体薬の単剤療法は、全 Grade の肝障害が 1~10%^{1,5)}、Grade 3 以上が 1~3%^{1,3,4)}と報告されている。また、抗 PD-1/L1 抗体薬と抗 CTLA-4 抗体薬の併用療法では、全 Grade の肝障害が 8~30%^{2,4,5)}、Grade 3 以上が 2~19%^{1,5)}と報告されている。ただし、これらは免疫チェックポイント阻害薬治療中に認めた肝障害の頻度であり、全てが自己免疫性の機序に伴うものではない可能性がある。初回発現までの期間は抗 PD-1/L1 抗体薬では 8~16 週、抗 CTLA-4 抗体薬では 8~9 週、両者の併用では 6~9 週と報告されている⁸⁾。

B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス感染例に対して免疫チェックポイント阻害薬を投与しても、ウイルス性肝炎の増悪/再活性化のリスクは限りなく低いとされるが⁹⁻¹³⁾、肝炎増悪/再活性化は 2.8~5.3%に認められ、そのリスク因子は HBs 抗原または HBV-DNA 陽性かつ抗ウイルス療法未施行例であることが挙げられている¹⁴⁻¹⁶⁾。

◎臨床症状と診断

稀に発熱を伴うが多くは臨床症状を伴わないため^{3,5,17,18)}、抗 CTLA-4 抗体薬、抗 PD-1 抗体薬を投与する際には、肝機能 (AST, ALT, T-Bil, γ -GTP, ALP など) を定期的にモニタリングする必要がある。前述の如く、HBV や HCV 感染例ではウイルス量のモニタリングも行う。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。肝障害の急激な悪化や、重篤な場合は肝生検も考慮する。

◎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薬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薬の投与を休止し、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薬の再開を検討する。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菌薬の予防投与、ならびにサイトメガロウイルスを初めとするウイルスのモニタリング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総ビリルビンが正常上限の 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薬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、他の免疫抑制薬の投与を検討する。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薬による肝障害に対しては用いない。

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薬を投与。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菌薬の予防投与を考慮

		<ul style="list-style-type: none"> ●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 ^{※1} <ul style="list-style-type: none"> ●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 <ul style="list-style-type: none"> ●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 	<ul style="list-style-type: none"> ●投与を中止する。 ●投与再開しない。 	<ul style="list-style-type: none"> ●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薬を投与する。 <p>症状が Grade 2 に改善した場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ●少なくとも 4 週間以上かけてステロイドを漸減する。 <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ミコフェノール酸モフェチル 1 g の 1 日 2 回投与を行う^{※2}。 ●3～5 日以内に反応が認められない場合は他の免疫抑制薬の使用を考慮する。 <ul style="list-style-type: none"> ●日和見感染症に対して抗菌薬の予防投与、CMV のモニタリングを行う。 ●消化器内科専門医と協議する。

※1 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。

※2 保険適応外

2) 膵障害

頻度は 0.6～4% と高くないが、抗 CTLA-4 抗体薬、抗 PD-1/L1 抗体薬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^{1,19-22)}。その他の免疫関連有害事象と同様に、抗 CTLA-4 抗体薬と抗 PD-1/L1 抗体薬の併用療法では 10% と単剤療法より高い。好発時期は免疫チェックポイント阻害薬投与開始 3 カ月後とされる¹⁾。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^{19,21,23)}。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を検討する。重篤例は非常に稀であるが、晩期合併症として慢性膵炎、糖尿病を併発することがある^{1,20,21,24)}。

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.○) の項を参照していただきたい。

◎治療方針

表 2 に膵障害の Grade に応じた治療方針を示す。基本的にステロイドの投与は行わず、症候性の場合には、急性膵炎の治療を行う^{20,21)}。

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 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	● 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 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。

3) 胆道障害

免疫チェックポイント阻害薬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が^{25,44)}、まとまった報告は少ないため十分なエビデンスは得られていない。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薬による硬化性胆管炎の有害事象も考慮する必要がある⁴⁵⁾。画像上は、多くの症例で肝外胆管の狭窄起点を伴わない限局性拡張、肝外胆管壁のびまん性壁肥厚を認めるが、肝内胆管にも狭窄を認めることがある^{38,45)}。胆道鏡では、胆管上皮の炎症・壊死を反映して“Black spot”や“Yellow plaque”“Band-like narrowing”“Diverticulum-like outpouching”を認めるとされる^{29,36)}。病理学的には胆管周囲の CD8 陽性 T 細胞浸潤が特徴であり、IgG4 や抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体は陰性のことが多い^{42,45)}。ステロイドは有効であった報告がある一方で不応の報告も多く^{38,45-47)}、ミコフェノール酸メフェチルなどの免疫抑制剤の有効性も乏しい^{30,44)}。ウルソデオキシコール酸が有効であった報告がある^{27,32,34,41,43)}。

◎参考文献

- 1) Abu-Sbeih H, Wang Y. Hepatobiliary Adverse Events. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020; 1244: 271-276.

- 2) Dougan M. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immunotherapy: Current Management and Future Perspectives. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22: 15.
- 3) Reynolds K, Thomas M, Dougan M. Diagnosis and Management of Hepatitis in Patients on Checkpoint Blockade. *The oncologist.* 2018; 23: 991-997.
- 4) Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016; 44: 51-60.
- 5) Tian Y, Abu-Sbeih H, Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Hepatitis. *Advances in experimental medicine and biology.* 2018; 995: 159-164.
- 6) O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2010; 21: 1712-1717.
- 7) Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017; 390: 1853-1862.
- 8) Tang SQ, Tang LL, Mao YP, et al. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association.* 2021; 53: 339-354.
- 9) Alkrekshi A, Tamaskar I. Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Hepatitis C Virus Infection. *The oncologist.* 2021; 26: e827-e830.
- 10) Li B, Yan C, Zhu J, et al. Anti-PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy Employed in Treating Hepatitis B Virus Infection-Related Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. *Front Immunol.* 2020; 11: 1037.
- 11) Chan GH, Gwee YX, Low JL, et al. Immune checkpoint inhibition for non-small cell lung cancer in patients with pulmonary tuberculosis or Hepatitis B: Experience from a single Asian centre. *Lung cancer.* 2020; 146: 145-153.
- 12) Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. *J Immunother Cancer.* 2019; 7: 353.
- 13) Tio M, Rai R, Ezeoke OM, et al. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *European journal of cancer.* 2018; 104: 137-144.
- 14) Pu D, Yin L, Zhou Y, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with HBV/HCV infection and advanced-stage cancer: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99: e19013.

- 15) Zhang X, Zhou Y, Chen C, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer*. 2019; 7: 322.
- 16) Koksas AS, Toka B, Eminler AT, Hacibekiroglu I, Uslan MI, Parlak E. HBV-related acute hepatitis due to immune checkpoint inhibitors in a patient with malignant melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017; 28: 3103-3104.
- 17) 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: 1181-1190.
- 18) Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Investigational new drugs*. 2013; 31: 1071-1077.
- 19) Porcu M, Solinas C, Migali C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Pancreatic Injury: Imaging Findings and Literature Review. *Targeted oncology*. 2020; 15: 25-35.
- 20) George J, Bajaj D, Sankaramangalam K, et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2019; 19: 587-594.
- 21) Abu-Sbeih H, Tang T, Lu Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury. *J Immunother Cancer*. 2019; 7: 31.
- 22) Su Q, Zhang XC, Zhang CG, Hou YL, Yao YX, Cao BW. Risk of Immune-Related Pancreatitis in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: Systematic Assessment with Meta-Analysis. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 1027323.
- 23) Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *European journal of cancer*. 2016; 60: 190-209.
- 24) Das JP, Postow MA, Friedman CF, Do RK, Halpenny DF. Imaging findings of immune checkpoint inhibitor associated pancreatitis. *Eur J Radiol*. 2020; 131: 109250.
- 25) Cho JH, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Late-Onset Cholecystitis with Cholangitis after Avelumab Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2018; 13: e34-e36.
- 26) Gelsomino F, Vitale G, Ardizzoni A. A case of nivolumab-related cholangitis and literature review: how to look for the right tools for a correct diagnosis of this rare immune-related adverse event. *Investigational new drugs*. 2018; 36: 144-146.

- 27) Hamoir C, de Vos M, Clinckart F, Nicaise G, Komuta M, Lanthier N. Hepatobiliary and Pancreatic: Nivolumab-related cholangiopathy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018; 33: 1695.
- 28) Kashima J, Okuma Y, Shimizuguchi R, Chiba K. Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a case report. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2018; 67: 61-65.
- 29) Kuraoka N, Hara K, Terai S, Yatabe Y, Horio Y. Peroral cholangioscopy of nivolumab-related (induced) ulcerative cholangitis in a patient with non-small cell lung cancer. *Endoscopy*. 2018; 50: E259-e261.
- 30) Anderson B, Dawe DE. Nivolumab-Induced Secondary Sclerosing Cholangitis with Deterioration Despite Immunosuppression. *Journal of thoracic oncology ; official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2019; 14: e205-e206.
- 31) Călugăreanu A, Rompteaux P, Bohelay G, et al. Late onset of nivolumab-induced severe gastroduodenitis and cholangitis in a patient with stage IV melanoma. *Immunotherapy*. 2019; 11: 1005-1013.
- 32) Fouchard M, Jantzem H, Quere G, Descourt R, Robinet G, Poureau PG. Three cases of immune cholangitis related to anti-programmed cell death and programmed cell death ligand agents for the treatment of non-small cell lung cancer. *European journal of cancer*. 2019; 115: 107-110.
- 33) Kono M, Sakurai T, Okamoto K, et al. Efficacy and Safety of Chemotherapy Following Anti-PD-1 Antibody Therapy for Gastric Cancer: A Case of Sclerosing Cholangitis. *Internal medicine*. 2019; 58: 1263-1266.
- 34) Noda-Narita S, Mizuno S, Noguchi S, et al. Development of mild drug-induced sclerosing cholangitis after discontinuation of nivolumab. *European journal of cancer*. 2019; 107: 93-96.
- 35) Ogawa K, Kamimura K, Terai S. Antiprogrammed Cell Death-1 Immunotherapy-Related Secondary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2019; 69: 914-916.
- 36) Onoyama T, Takeda Y, Kato M, et al. Peroral cholangioscopy of programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: three case reports. *Endoscopy*. 2019; 51: E402-e403.
- 37) Rothweiler S, Feldbrügge L, Jiang ZG, et al. Selective deletion of ENTPD1/CD39 in macrophages exacerbates biliary fibrosis in a mouse model of sclerosing cholangitis. *Purinergic Signal*. 2019; 15: 375-385.

- 38) Sawada K, Shonaka T, Nishikawa Y, et al. Successful Treatment of Nivolumab-related Cholangitis with Prednisolone: A Case Report and Review of the Literature. *Internal medicine*. 2019; 58: 1747-1752.
- 39) Williams H, Aitchison R. Pembrolizumab-induced autoimmune haemolytic anaemia and cholangitis. *BMJ case reports*. 2019; 12.
- 40) Fujii M, Ozato T, Mizukawa S, et al. A rare case of immunotherapy-induced cholangitis and gastritis. *Clinical journal of gastroenterology*. 2020; 13: 1083-1090.
- 41) Sato K, Hayashi M, Abe K, Fujita M, Takahashi A, Ohira H. Pembrolizumab-induced sclerosing cholangitis in a lung adenocarcinoma patient with a remarkable response to chemotherapy: a case report. *Clinical journal of gastroenterology*. 2020; 13: 1310-1314.
- 42) Zen Y, Chen YY, Jeng YM, Tsai HW, Yeh MM. Immune-related adverse reactions in the hepatobiliary system: second-generation check-point inhibitors highlight diverse histological changes. *Histopathology*. 2020; 76: 470-480.
- 43) Talbot S, MacLaren V, Lafferty H. Sclerosing cholangitis in a patient treated with nivolumab. *BMJ case reports*. 2021; 14.
- 44) Yoshikawa Y, Imamura M, Yamaoka K, et al. A case with life-threatening secondary sclerosing cholangitis caused by nivolumab. *Clinical journal of gastroenterology*. 2021; 14: 283-287.
- 45) Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2020; 26: 353-365.
- 46) Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Investigational new drugs*. 2017; 35: 529-536.
- 47) Kashima J, Okuma Y, Shimizuguchi R, Chiba K. Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a case report. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2018; 67: 61-65.

5 胃腸障害（下痢，大腸炎）

要約

免疫チェックポイント阻害薬による下痢、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。従来の細胞傷害性抗がん薬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、Grade3 以上のものは、10%前後と報告されている。下痢は、抗 CTLA-4 抗体薬により全 Grade で 23-33%（Grade3 以上で 3～6%）、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬により全 Grade で 11～19%（Grade3 以上で 1～4%）、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法により全 Grade で 15～45%（Grade3 以上で 1～9%）、大腸炎は、抗 CTLA-4 抗体薬により全 Grade で 8～12%（Grade3 以上で 7～9%）、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬により 1～4%（Grade3 以上で 1～3%）、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法により全 Grade で 7～13%（Grade3 以上で 5～8%）に認められ、免疫チェックポイント阻害薬による副作用としては比較的頻度が高い¹⁻⁹⁾。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。Grade3 以上の腸炎の好発時期は、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬では約 7～11 週、抗 CTLA-4 抗体薬では約 4～7 週、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法では約 4～9 週と報告されている^{3,10-17)}。ただし、初回治療開始から数日で発現する症例、治療終了から数か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¹⁸⁾。

◎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یف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¹⁹⁾。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、Grade2 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、腸管壁の肥厚を認めることが多く、診断に有用であるため優先して行う。また、腸管壁に菲薄化を認めることもある²⁰⁾。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薬による腸炎は下行結腸に見られることが多く、病理組織像は陰窩炎を伴う炎症細胞浸潤を認め、クローン病で見られる肉芽腫とは異なると報告されている²¹⁾。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 Grade2 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へコンサルトする必要がある²²⁾。治癒のモニタリング、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、従来の細胞傷害性抗がん薬（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²³⁻²⁵⁾。軽微な場合には対症療法で軽快することもある。Grade1であれば、免疫チェックポイント阻害薬の投与を継続し、注意深い経過観察が勧められる²⁵⁾。排便回数増加や腹痛、粘液便または血便といった Grade2 が疑われる場合は、消化器専門医へコンサルトを行う。他の原因が否定され、免疫チェックポイント阻害薬の副作用と診断された Grade2 の下痢および大腸炎には、免疫チェックポイント阻害薬を中止し、対症療法を行う。3 日より長く続く Grade2 の下痢および大腸炎には全身性ステロイド投与（プレドニゾン換算 0.5~1mg/kg）の経口投与が行われる。全身性ステロイド投与により改善が見られた場合、ステロイドは少なくとも 30 日以上かけて漸減する。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、Grade3 として取り扱う。Grade3 であれば、高用量の全身性ステロイド（プレドニゾン換算 1~2mg/kg）の経静脈投与が推奨される。高用量全身性ステロイド投与にも関わらず、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- α 抗体薬であるインフリキシマブ（5 mg/kg）の追加投与を行うことを検討する^{19,23,25)}。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 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体薬であるベドリズマブ（5~10 mg/kg）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。なお、免疫チェックポイント療法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未収載である（表 1）。

表 1 免疫関連胃腸障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
<p>Grade1 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与継続 	<ul style="list-style-type: none"> ● 症状の悪化について綿密なモニタリングを行う
<p>Grade2 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に増加 大腸炎:腹痛、粘液便または血便</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与休止 ● ベースラインまたは Grade1以下に回復した場合、投与再開を検討 	<ul style="list-style-type: none"> ● 消化器専門医に助言を求める ● 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0.5-1mg/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、又は3-5日以内に改善が認められない場合、Grade3として取り扱う ● Grade1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検査では、腸管壁の肥厚を認めることが多く(ときに菲薄化も認める)、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される ● 3日より長く持続するGrade2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抗体薬は、永続的な投与中止を考慮。抗PD-1/PD-L1抗体薬は、G1以下に回復すれば投与再開を考慮
<p>Grade3(又は1週間より長く持続するGrade2の下痢) 下痢(G3):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(G3):高度の腹痛、腸管運動の変化、腹膜刺激</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与を休止または中止する ● ベースラインまたは Grade1以下に回復した場合、投与再開を検討 	<ul style="list-style-type: none"> ● 消化器専門医に助言を求める ● 全身性ステロイド(プレドニゾン換算1-2mg/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1~2mg/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、又は症状改善後に再増悪した場合は、抗TNF-α抗体薬(インフリキシマブ5mg/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検査では、腸管壁の肥厚や拡張、ときに菲

症状		薄化を認めることもあり、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される
Grade4 生命を脅かす；緊急処置を要する	● 投与を中止	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● Grade1 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 抗体薬は、永続的に中止する。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬は Grade3 であれば、Grade1 以下に回復すれば投与再開を考慮し、Grade4 であれば永続的に中止する

◎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: 320-330.
- 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; 174-177.
- 3) Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532.
- 4) Tang SQ, Tang LL, Mao YP et al. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. Cancer Res Treat 2021; 53: 339-354.
- 5) 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: 1345-1356.
- 6) Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2020-2031.
- 7) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018; 378: 1277-1290.
- 8) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 773-779.
- 9) Baas P, Scherpereel A, Nowak AK et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 397: 375-386.

- 10) 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: 2694-2698.
- 11) 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: 123-135.
- 12) 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: 1627-1639.
- 13) 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: 375-384.
- 14) Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028.
- 15) 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* 2015.
- 16) 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: 908-918.
- 17) Corp. MSD. Keytruda (pembrolizumab) Product Information. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf 2015.
- 18) 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: 522-530.
- 19) Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2691-2697.
- 20) Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W468-474.
- 21) 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: 1130-1137.
- 22) 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.
- 23) Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60.
- 24) Gentile NM, D'Souza A, Fujii LL et al. Association between ipilimumab and celiac disease.

Mayo Clin Proc 2013; 88: 414-417.

- 25) Cheng R, Cooper A, Kench J et al. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30: 657-666.
- 26) 22. Hsieh AHC, Ferman M, Brown MP, et al: Vedolizumab: A novel treatment for ipilimumab-induced colitis. BMJ Case Reports, 2016. <http://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-216641>
- 27) 23. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljar M, Griph H, Kinhult S, Carneiro A, Marsal J. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. Cancer Immunol Immunother. 2017; 66:581-592.

パブリックコメント用 / 禁複製

6 腎障害

要約

免疫チェックポイント阻害薬単剤による腎障害は比較的稀（2～5%）であるが、血中クレアチニン値など定期的な腎機能検査を行い、発現時には適切な鑑別診断を行い、その上で投与中止やコルチコステロイドの投与など適切な対応が必要である。また、臨床、検査、病理所見は多彩な事が多く、診断・治療において腎臓専門医との連携が重要である。

解説

腎障害は、比較的稀ではあるが、免疫関連有害事象の標的の一つとして知られている。病理学的には急性尿細管間質性腎炎の所見をとることが多いが、糸球体病変を含む様々な所見を有することもあり、幅広いスペクトルムの病態である可能性も示唆されている。実臨床では、腎生検の侵襲性も鑑み、必ずしも病理学的な診断ではなく、臨床所見に基づいて診断されることも多い。がん患者において、腎障害を生じる原因は、原病の進行、治療関連と様々であり、これらの除外をしっかりと行うことが重要である。更には、現在、殺細胞性抗がん薬や血管新生阻害薬など腎障害を起こしうる薬剤と免疫チェックポイント阻害薬との併用療法も行われるようになっており、鑑別診断がより困難になりつつある。そのため、免疫関連有害事象としての腎障害（irAE 腎障害）における、臨床所見、検査所見の特徴についての知見は実臨床において有用と考えられる。

◎頻度

irAE 腎障害は希少であり、その発現頻度に関する正確な情報は限られている。しかしながら、その発現頻度を探索した2つのメタアナリシスが存在する。Cortazarらは、11の第II, III相試験から全体で3695人を含むメタアナリシスを実施し、全体の腎障害が2.2%、そのうちGrade 3～4は0.6%であったと報告した。この報告では、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブの単剤療法における発現率がそれぞれ2.0%、1.9%、1.4%だったのに対し、イピリムマブとニボルマブ併用療法は4.9%と高い傾向にあった¹⁾。また、Manoharらは、11,482症例を含む39の臨床試験から、全体の腎障害が2.2% [95%信頼区間 (CI) 1.5-3.0%]、Grade 3～4は0.4%と報告した。この中でニボルマブ単剤では2.3% (95%CI 1.4～3.6%)、ペムブロリズマブ単剤では2.0% (95%CI 1.1～3.5%)であった²⁾。

◎臨床症状と診断（表1）

1) 発症時期

免疫チェックポイント阻害薬投与開始からirAE腎炎発症までの時期は、9～42週と報告によって幅広い。現時点で、最大規模の138人のirAE腎障害症例を含む後方視的研究³⁾では、腎障害発現までの期間中央値は14週間（四分位範囲6～37週）であったが、その中で30%の症例が1～5週間で発症しており、また頻度は下がるものの、90週以降にも約5%の発症を認めた。

2) 検査所見

無菌性膿尿もしくは白血球円柱：irAE 腎障害では、33～83%と比較的高い頻度で、尿中白血球（ ≥ 5 WBC/HPF もしくは白血球円柱と定義）を認める。また、13人のirAE 腎障害を含む後方視的研究では、診断時の尿中白血球数は免疫チェックポイント阻害薬に関連しない腎障害（34例）より有意に高いことが示された（ $P=0.048$ ）⁴⁾。

蛋白尿：irAE 腎障害では、25～81%と比較的高い頻度で、尿蛋白（タンパク定性 $\geq 1+$ もしくは24時間尿蛋白量 ≥ 0.3 g もしくは尿蛋白クレアチニン比 ≥ 0.3 g/g と定義）を認める。しかしながら、これらの症例のうち尿定性3+以上もしくは24時間尿蛋白量3g/日以上の高度の尿蛋白を認める症例は比較的少数であることが示されている。138人のirAE 腎障害を含む後方視的研究では、71%の症例で尿蛋白クレアチニン比が0.3 g/g以上であったが、3.0 g/gを越す症例は10%未満と稀であった³⁾。また、13人のirAE 腎障害を含む後方視的研究では、診断時の尿中タンパククレアチニン比は免疫チェックポイント阻害薬に関連しない腎障害の症例と有意差がないことが示されている（ $P=0.808$ ）⁴⁾。

3) 他臓器の免疫関連有害事象との合併

irAE 腎障害は、50～87%と比較的高い頻度で他臓器のirAEを合併することが知られている。頻度の高い臓器としては、皮膚・甲状腺・大腸が挙げられる^{1,5-7)}。

4) リスク因子

irAE 腎障害のリスクについて様々な因子が知られている。138人のirAE 腎障害症例を含む後方視的研究³⁾では、プロトンポンプ阻害薬の使用（オッズ比2.85, 95%CI 1.81-4.48）、ベースラインのeGFR低値（オッズ比1.99, 95%CI 1.43-2.76）、抗CTLA-4抗体薬と抗PD-1/PD-L1抗体薬の併用療法（オッズ比3.88, 95%CI 2.21-6.81）がirAE 腎障害発症のリスクとして同定された。プロトンポンプ阻害薬に関しては、他の少数例の報告でもリスク因子として上げられている^{1,5,7)}。

5) 病理所見

irAE 腎障害の最も頻度の高い病理所見は、急性尿細管間質性腎炎である。しかしながら、血栓性微小血管障害や膜性腎症など様々な所見を合併するという報告もみられる^{1,8)}。

表1 文献のまとめ

著者, 年	症例数	irAE腎障害の診断	ICI投与から発症までの期間中央値(週, 範囲)	無菌性膿尿もしくは白血球円柱 (%)†	蛋白尿 (%)‡	他臓器irAEの合併 (%)	PPIの併用 (%)	生検実施数	ATIN (%)	ステロイド治療 (%)	転機 (完全回復/部分回復) (%)
Shirali, et al. 2016 ⁵⁾	6	病理診断	42, 12-64	5 (83)	2 (33)	3 (50)	3 (50)	6	6 (100)	5 (83)	5 (83)/1 (17)
Cortazar, et al. 2016 ¹⁾	13	病理診断	13, 3-35	8 (62)	6 (46)	8 (62)	6 (46)	13 (100)	12 (92)	11 (85)	2 (15)/7 (54)
Izzedine, et al. 2019 ⁹⁾	12	病理診断	36, 4-96*	4 (33)	3 (25)	データなし	0	12 (100)	4 (33)	7 (58)	ステロイド投与/7/6症例で完全もしくは部分
Mamlouk, et al. 2019 ⁶⁾	16	病理診断	14, 6-56	7 (44)	13 (81)	9 (56)	9 (56)	16 (100)	14 (88)	14 (88)	8 (50)/5 (31)
Seethapathy, et al. 2019 ⁷⁾	30	臨床診断 (血清クレアチニン)	(平均)15, SD 12	15/23 (65)	7/23 (30)	26 (87)	23 (77)	1 (3)	1 (100)	21 (70)	ステロイド投与/18/21症例 (86%)で完全もしくは部分回復
Meraz-Muñoz, et al. 2020 ⁸⁾	12	病理診断もしくは臨床診断 (血清クレアチニン)	9, 3-26	4 (33)	4 (33)	7 (58)	4 (33)	12 (100)	6 (50)	10 (83)	5 (42)/5 (42)
Cortazar, et al. 2020 ³⁾	138	臨床診断 (血清クレアチニン)	14, 6-37*	76 (55)	98 (71)	59 (43)	75 (54)	60 (43)	56 (93)	119 (86)	55 (40)/62 (45)
Draibe, et al. 2021 ⁴⁾	13	病理診断	(平均)28, SD 26	平均WBC数 263/μL (±SD418)	平均UPCR 0.47 g/g (±SD 0.18)	データなし	9 (69)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	データなし

† ≥ 5 WBC/HPFもしくは ≥ 1 白血球円柱と定義。‡タンパク定性 $\geq 1+$ もしくは24時間尿蛋白量 ≥ 0.3 gもしくは尿蛋白クレアチニン比 ≥ 0.3 g/gと定義。* IQR

irAE: immune-related adverse events, ICI: immune checkpoint inhibitors, PPI: proton pump inhibitors, ATIN: acute tubulointerstitial nephritis, IQR: interquartile range, SD: standard deviation, UPCR: urinary protein-to-creatinine ratio

◎治療方針（表 1）

- 他の腎障害の原因（脱水，感染症，尿路閉塞，他の薬剤の投与歴，造影剤の使用歴など）を除外する。
- 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。
- irAE 腎障害に対する治療のメインはコルチコステロイドである。コルチコステロイド治療の効果について検証したランダム化試験はないが，69～100%の症例で腎機能の部分もしくは完全回復を認めており，コルチコステロイドの効果は比較的高いと考えられる。現時点で最大規模 138 人の irAE 腎障害症例を含む後方視的研究³⁾では，コルチコステロイド治療を受けた 119 人中，103 人（87%）で完全もしくは部分回復を認めた。しかしながら，コルチコステロイドの用量，投与経路（点滴か内服か），減量スケジュールに関しては報告により様々であり，一定の見解は得られていない。
- 表 2 に腎障害出現時の管理を示す。

表 2 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 ● 通常診療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 倍またはベースラインの 1.5～3 倍	● 投与を中止する。	● 他の原因の検索を行う（脱水，感染症，尿路閉塞，他の薬剤の投与歴，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薬を投与する。 ● 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菌薬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 3 ● 血中クレアチニン値が施設正常上限値の 3～6 倍またはベースラインの 3 倍以上		

<p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 血中クレアチニン値が施設正常上限値の6倍を超える 	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与を中止する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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ロ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。 <p>Grade 1 に改善した場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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菌薬の予防投与を検討する。
---	--	---

◎参考文献

検索式 [kidney disease...] にて文献検索を行ったところ 355 文献がヒットした。そのうち、4 報が 5 症例以上を含むケースシリーズであり、34 報が 5 症例未満の症例報告、15 報が関連する総説、1 報がメタアナリシスであった。残り 301 報は irAE 腎障害と関係のない文献であった。ハンドサーチにて、4 報の 5 症例以上を含むケースシリーズを追加した。結果として、5 症例以上を含むケースシリーズ 8 報とメタアナリシス 1 報を本章で使用した。

- 1) Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016 ; 90 (3) : 638-47.
- 2) Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 ; 34 (1) : 108-17.
- 3) Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020 ; 31 (2) : 435-46.
- 4) Draibe JB, Garcí'a-Carro C, Martínez-Valenzuela L, et al. Acute tubulointerstitial nephritis induced by checkpoint inhibitors versus classical acute tubulointerstitial nephritis: are they the same disease? *Clin Kidney J.* 2021 ; 14 (3) : 884-890.
- 5) Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S, Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. *Am J Kidney Dis.* 2016 ; 68 (2) : 287-91.
- 6) Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer.* 2019 ; 7 (1) : 2.
- 7) Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The incidence, cause, and risk factor of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 ; 14 (12) : 1692-1700.

- 8) Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020 ; 8 (1) : e000467.
- 9) Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J*. 2019 ; 12 (1) : 81-8.

パブリックコメント用 / 禁複製

7 神経・筋・関節障害

要約

免疫チェックポイント阻害薬の治療中に発症する神経・筋・関節の有害事象は比較的低頻度であるが、多彩である。代表的な疾患は自己免疫性脳炎、無菌性髄膜炎、多発神経根炎、重症筋無力症、筋炎、リウマチ性多発筋痛症、関節炎である。脳神経内科医あるいはリウマチ・膠原病内科医と協議して、必要な場合には迅速に免疫抑制療法を行う。

解説

1) 神経障害

◎頻度

免疫関連有害事象として発症する神経疾患は脳、小脳、脊髄、末梢神経まで幅広く出現する可能性がある¹⁻⁴⁾。頭痛、めまい、味覚障害など比較的軽微なものから、自己免疫性脳炎、無菌性髄膜炎、脊髄炎など重篤な疾患まで存在する。国内外における市販後調査や総説を含む論文を総合的に判断すると、ICIを使用したがん患者の1~4%に神経障害が出現する¹⁻⁴⁾。2014年4月~2019年3月に日本国内での発症頻度は自己免疫性脳炎・脊髄炎が0.84%、髄膜炎が0.36%、多発神経根炎を含む末梢神経障害が1.28%であった⁵⁾。

◎臨床症状と診断

自己免疫性脳炎は急性もしくは亜急性に発症し、頭痛、発熱、意識変容、失見当識、傾眠、歩行失調、振戦、痙攣、幻覚など多彩な臨床像を呈する⁶⁾。海馬や側頭葉を病変の首座とした自己免疫性辺縁系脳炎が代表的な病型であるが、典型的な経過をとらないことも多く、辺縁系脳炎、髄膜脳炎、小脳炎、atypical syndromeとして分類可能である。診断には頭部MRIおよび髄液検査が必要であり、T2強調画像で海馬、側頭葉などの辺縁系に異常信号を認めるのが特徴である。しかしMRIで異常を認めない場合や基底核に異常信号を認めるなどの非典型例も報告されている。髄液検査では単核球優位の細胞数増加、蛋白上昇を認めることもあるが、異常を認めない場合もある。

鑑別診断には感染、代謝性、内分泌、脳転移、傍腫瘍症候群などの原因の除外が必要である。実際、頭部MRIや髄液所見に異常がなく、「脳症」と診断せざるを得ない症例も存在する。髄液中のadenosine deaminaseの上昇例が報告されており、結核性髄膜脳炎との鑑別を要する。自己抗体は陰性の場合が多いが、Ma2抗体が陽性となる場合があり、irAEとして発症する自己免疫性脳炎と傍腫瘍症候群の鑑別は難しく、潜在的に存在していた傍腫瘍症候群が顕在化する可能性もある⁷⁾。

無菌性髄膜炎とは発熱、頭痛、羞明、嘔気、髄膜刺激徴候などの髄膜炎症状を認めるが、髄液中に細菌が検出されない病態である。ICIが原因の場合には、免疫学的機序の関与が考えられ、従来の薬剤性無菌性髄膜炎とは臨床像が異なる。一般的な無菌性髄膜炎は薬剤投与から1~2日

で発症し、症状は中等度で原因薬剤の中止で1～5日で軽快する。一方、irAEとしての無菌性髄膜炎は薬剤投与から発症までの期間が長く（10～30日）、脳実質に炎症が波及し自己免疫性脳炎と厳密に区別ができないことが多く、「髄膜炎」と診断がする方が適切な場合もある。

脊髄炎が起きることが報告されており、急性あるいは亜急性に両側性の筋力低下（対麻痺）、尿閉、便秘、感覚障害を認める。脊髄MRI（T2強調画像で高信号を認める）および髄液検査が診断に有用であるが、髄内転移との鑑別が難しい場合もある。一般的にはアクアポリン4抗体やmyelin oligodendrocyte glycoprotein抗体は検出されることはまれである。

末梢神経障害は中枢神経系の障害に比べて頻度は高く、病型は多岐にわたっている⁸⁾。多くの場合は感覚神経障害だけであるが、運動神経障害や脳神経障害を呈する場合もある^{8・10)}。感覚障害だけの症例は、過去に使用した抗がん薬による副作用の可能性もある。感覚神経障害の臨床像は手袋・靴下型のしびれだけで、他覚的な感覚異常がないのが一般的である。高齢者が多いため、糖尿病などの併存疾患による影響も考えられる。多くの症例ではICI治療の継続が可能である。

一方、運動麻痺が進行する場合は重篤となる。これまでのirAEの報告例は急速に四肢麻痺が進行するギランバレー症候群から緩徐な症状進行、再燃など慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーまで存在し、多発神経根炎（polyradiculoneuropathy）と一括するのが適切である⁹⁾。多発神経根炎はICIの初回投与から2カ月以内に発症した症例が多い。左右対称性の両下肢筋力低下から歩行障害を呈し、呼吸困難など生命予後に関わる場合もある。

◎治療方針

神経障害には多彩な疾患や病態が含まれているが、中でも自己免疫性脳炎（表1）、多発神経根炎（表2）が代表的である。急速に進行しかつ重篤な場合もあり、脳神経内科医と協議の上、迅速な対応が必要である。それ以外の神経障害の場合でもGrade 2以上の場合には専門医との協議が必要である。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。

表1 自己免疫性脳炎の管理

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	● 投与を休止する	● モニタリングを継続する ● 対症療法
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；対症療法あるいは免疫治療が考慮される	● ベースラインに回復するまで投与を休止する ● ベースラインに回復した場合、投与再開を検討する	● 脳神経内科医と協議する ● 対症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	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳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(プレドニゾロン 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,免疫グロブリン静注(0.4 g/kg/日, 5日間),ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g/日, 3日間),血液浄化療法を考慮する ● 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		

表 2 多発神経根炎の管理

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	<ul style="list-style-type: none"> ● モニタリングを継続する ● 対症療法
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;対症療法あるいは免疫治療が考慮される	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳神経内科医と協議する ● 対症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	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳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(プレドニゾロン 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,免疫グロブリン静注(0.4 g/kg/日, 5日間),ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g/日, 3日間),血液浄化療法を考慮する ● 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		

2) 筋障害

◎頻度

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,重症筋無力症,筋炎,リウマチ性多発筋痛症などが含まれる。国内外における市販後調査や総説を含む論文を総合的に判断すると,ICIを使用したがん患者の1~3%に筋障害が出現する¹⁻⁴⁾。2014年4月~2019年3月に日本国内での発症頻度は重症筋無力症が1.16%,筋炎が1.67%であった⁵⁾。

◎臨床症状と診断

重症筋無力症（myasthenia gravis : MG）は ICI 開始早期に発症し、重篤な症例が多い傾向にある^{11,12)}。irAE としての MG は特発性の MG と比べて球症状やクリーゼの頻度が高く、ICI 開始後に数日の経過でクリーゼに陥る場合がある。日内変動を認めない、エドロホニウム試験で症状が改善しない、電気生理検査で異常を示さないなど、MG としては非典型的である。またアセチルコリン受容体の陽性率については 50%程度と考えられ、抗体価も 1.0 mM 以下と境界値が多い。血清 CK 値が上昇しているのが特徴的であり、筋炎との鑑別が問題となる。

一方、筋炎は近位筋優位の筋力低下と筋痛を認め、血清 CK の著明な上昇、筋 MRI、針筋電図が診断に有用である。一般的には MG と筋炎は異なる疾患であり、合併はまれである。しかし irAE として発症する場合には、MG と筋炎の両者の特徴を併せ持つ症例が多いのか特徴である^{13,14)}。ICI の初回投与から筋炎発症までは平均 30 日前後とする報告が多く、経過中、眼瞼下垂、眼球運動障害といった眼症状を認める症例が多く、一見すると MG に類似した臨床像を呈する。筋病理では CD8 優位のリンパ球浸潤が筋束内に認められる。より顕著なのが、筋線維の壊死、再生変化であり血清 CK の著明な上昇を反映した所見といえる。

注意すべき点として、MG や筋炎には心筋炎が同時に起る可能性がある。心筋炎は心不全や致死的な不整脈の原因となる重篤な irAE である。病態への関与が推測されるのが、横紋筋に対する自己抗体（横紋筋抗体）である。irAE による筋疾患の 60～70%で抗横紋筋抗体が検出されており、バイオマーカーとしての役割が期待される⁴⁾。

リウマチ性多発筋痛症は高齢者に多く、発熱と肩甲帯部や腰臀部などの筋痛を認める。血液検査では炎症反応を認めるが、血清 CK 上昇を認めないのが筋炎との鑑別点である。

◎治療方針

MG、筋炎は両者の鑑別が難しい場合が多く、同じ対応をとるのが現実的である。脳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 3）。リウマチ性多発筋痛症の場合には、筋炎とは異なる治療方針が提唱されている¹⁵⁾（表 4）。ICI によるリウマチ性多発筋痛症の 94%の症例でステロイドが使用されていた¹⁶⁾。

表 3 重症筋無力症・筋炎の管理

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 ● 対症療法
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;対症療法あるいは免疫	● 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	● 脳神経内科医やリウマチ・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 ● 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

治療が考慮される	を検討する	
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	● 脳神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する ● 入院治療を判断する ● 心筋炎の有無について評価を行い,必要に応じて循環器内科医と協議する ● 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,免疫グロブリン静注(0.4 g/kg/日, 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		

表 4 リウマチ性多発筋痛症の管理

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 ● アセトアミノフェンや NSAIDs による対症療法
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;対症療法あるいは免疫治療が考慮される	● 投与休止を検討する	● 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 ● プレドニゾン少量(10~20mg/day)を3~4週間継続する ● 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	● 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 2 以下に回復した場合,投与再開の可能性のある永続的な投与中止	● 膠原病内科医と協議する ● プレドニゾン少量(20mg/day)が無効な場合は,メトトレキサート,抗 IL-6 受容体抗体薬などを考慮する

3) 関節障害

◎頻度

ICI による治療を受けた患者の中で関節炎の頻度は 1~4%である¹⁵⁾。

◎臨床症状と診断

腱付着部炎を含む炎症性関節炎は ICI 治療のあらゆる時期に起こる可能性があり,両側性に小関節から大関節まで障害される。赤沈や C-reactive protein などの炎症性マーカーやリウマチ因子, 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¹⁵⁾。ICI による関節炎で炎症反応は認められるが, リウマチ因子や CCP 抗体の陽性率は 10%以下である¹⁷⁾。

◎治療方針

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 5）。ICI による関節炎の 74%の症例でステロイドが使用されており、ステロイドの減量期間については、症状によって様々である¹⁷⁾。また ICI を中止した後 6 カ月経過した時点でも、40%以上の症例で関節炎が持続していた¹⁸⁾。

表 5 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	● 投与休止を検討する	● 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 2 以下に回復 した場合、投与再開 の可能性がある	● 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、メトレキサート、抗 TNF- α 抗体薬、抗 IL-6 受容体抗体薬などを考慮する

◎参考文献

- 1) Johansen A, Christensen SJ, Scheie D, Hojgaard JLS, Kondziella D. Neuromuscular adverse events associated with anti-PD-1 monoclonal antibodies: Systematic review. *Neurology*. 2019;92(14):663-74.
- 2) Dubey D, David WS, Reynolds KL, Chute DF, Clement NF, Cohen JV, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. *Ann Neurol*. 2020;87(5):659-69.
- 3) Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;96(16):754-66.
- 4) Seki M, Kitano S, Suzuki S. Neurological disorders associated with immune checkpoint inhibitors: an association with autoantibodies. *Cancer Immunol Immunother*. 2021. doi: 10.1007/s00262-021-03053-9.

- 5) Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol.* 2019;145(1):1-9.
- 6) Nersesjan V, McWilliam O, Krarup LH, Kondziella D. Autoimmune Encephalitis Related to Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology.* 2021;97(2):e191-e202.
- 7) Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4).
- 8) Dubey D, David WS, Amato AA, Reynolds KL, Clement NF, Chute DF, et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology.* 2019;93(11):e1093-e103.
- 9) Okada K, Seki M, Yaguchi H, Sakuta K, Mukai T, Yamada S, et al. Polyradiculoneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors: a case series and review of the literature. *J Neurol.* 2021;268(2):680-8.
- 10) Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Skowron F, et al. Cranial Nerve Disorders Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Neurology.* 2021;96(6):e866-e75.
- 11) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology.* 2017 ; 89 (11) : 1127-34.
- 12) Safa H, Johnson DH, Trinh VA, Rodgers TE, Lin H, Suarez-Almazor ME, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2019;7(1):319.
- 13) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, Kamada S, Noda T, Onda A, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun.* 2019;100:105-13.
- 14) Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Aure K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology.* 2018;91(10):e985-e94.
- 15) Cappelli LC, Bingham CO, 3rd. Expert Perspective: Immune Checkpoint Inhibitors and Rheumatologic Complications. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2021;73(4):553-65.
- 16) Calabrese C, Cappelli LC, Kostine M, Kirchner E, Braaten T, Calabrese L. Polymyalgia rheumatica-like syndrome from checkpoint inhibitor therapy: case series and systematic review of the literature. *RMD open.* 2019;5(1):e000906.
- 17) Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C, Chan KK, Jivanelli B, Cappelli L, et al. Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series.

Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2021;27(8):e317-e22.

- 18) Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, Le D, Lipson EJ, Naidoo J, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. Annals of the rheumatic diseases. 2020;79(3):332-8.

パブリックコメント用 / 禁複製

8 1 型糖尿病

要約

1 型糖尿病発症頻度は、免疫チェックポイント阻害剤のうち、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬では 0.3～3.49%と報告されており、抗 CTLA-4 抗体薬は単独での報告は極めて少数ある。日本人では 1 型糖尿病患者の半数が劇症 1 型糖尿病に分類され、治療開始が遅れば致死的であるため、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

免疫チェックポイント阻害薬による 1 型糖尿病は比較的稀な有害事象である¹⁾。免疫チェックポイント阻害薬の中では、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬によるものが多く、抗 CTLA-4 抗体薬単独によるものは稀である。

JADER (Japanese Adverse Drug Event Report) database を用いた検討では、抗 PD-1 抗体薬 2.26～3.49%、抗 PD-L1 抗体薬 0.30～0.69%と報告されている²⁾。静岡県 の 国 保 デ ー タ ベ ー ス を 用 いた 検 討 で は 抗 PD-1 抗 体 薬 投 与 患 者 の 0.3% に 発 症 し た と 報 告 が あ る³⁾。抗 PD-1 抗体薬については、他にシステマチックレビューで 0.4～2.0%⁴⁾、コホート研究で 1.0～2.2%⁵⁾と報告されている。

一方、抗 CTLA-4 抗体薬については、本邦で行われたイピリムマブの市販後調査において、安全性解析対象となった 459 例（過去にニボルマブ投与歴がある 354 例を含む）中 1 例（0.22%）と報告されている⁶⁾。他に、イピリムマブ単独投与での症例報告は 1 例⁷⁾、WHO の database を用いた検討で 12 例と報告されている⁸⁾。

投与開始から発症までの期間は、日本における抗 PD-1 抗体薬投与に関連して発症した 1 型糖尿病 22 例についての検討⁹⁾では、13～504 日（平均 155 日）と報告されている。WHO の database を用いた 283 例の検討では、5～790 日（中央値 116 日）⁸⁾、システマチックレビューでは 5～448 日（平均 49 日）¹⁰⁾、他のコホート研究では 1～228 週（中央値 20 週）¹¹⁾などの報告がある。

◎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（Grade 2～3）。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、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（Grade 4～5）。上記の報告では、1 型糖尿病診断時の血糖値は 617±248 mg/dl、HbA1c 8.1±1.3 %、血中 C ペプチド 0.46 ng/mL（中央値）であるが、それ以

降、内因性インスリン分泌（血中 C ペプチド）はさらに低下して、2 週間程度ではほぼ枯渇することが明らかにされている。このことは、診断当初は Grade 2 程度の比較的軽症の高血糖であっても、放置すれば容易に Grade 3~5 に進行すること、放置すれば致死であることを意味している。なお、31.6%で消化器症状、27.8%で感冒様症状、16.7%で意識障害を認め、85.0%でケトosis、38.9%で糖尿病性ケトアシドーシスを合併していることも報告されている。他の免疫関連有害事象を疑わせる症状の合併も 37.5%に認めている。海外の報告では発症時の HbA1c 7.8~9.9%、血中 C ペプチド 0.46 ng/mL（中央値）、糖尿病性ケトアシドーシス合併 50.2~76.0%^{8,10,11}、他の免疫関連有害事象の合併 21%⁸、70%¹¹などと報告されている。膵島関連自己抗体の陽性率は、海外では 40~50.7%^{10,11}である。日本では 4.8%（GAD 抗体）と低率であるが、多数例での検討が必要である⁹。

1 型糖尿病の診断は、日本糖尿病学会の診断基準による。先の報告では、22 例中半数が劇症 1 型糖尿病、半数が急性発症 1 型糖尿病であり、どちらかの診断基準を満たせば、1 型糖尿病と診断できる^{12,13}。

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^{14,15}。

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。

また、2 型糖尿病として治療中に免疫チェックポイント阻害剤を投与した場合、病態が変化し、1 型糖尿病を発症（合併）することがある。2 型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合は、この可能性を考慮し、至急糖尿病専門医あるいはそれに代わる担当医に紹介する。

なお、PD-1 抗体薬投与後に 1 型糖尿病を発症した症例の膵組織では、膵島領域に T リンパ球の浸潤を認めることが報告されている¹⁶。

◎治療方針

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ある。特にケトosis、ケトアシドーシス合併例では一般のケトosis、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。免疫チェック

ポイント阻害薬による1型糖尿病は膵β細胞機能廃絶が不可逆的であり、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。

また、薬理量のグルココルチコイド投与は、免疫チェックポイント阻害剤による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。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^{14,15)}。

インスリン治療によって血糖コントロールが改善するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討する。

◎参考文献

- 1) がん免疫療法ガイドライン第2版 1型糖尿病 p47-49
- 2) Takada S, Hirokazu H, Yamagishi K, Hideki S, Masayuki E. Predictors of the Onset of Type 1 Diabetes Obtained from Real-World Data Analysis in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(6):1697-1699.
- 3) Shimada K, Yamamoto H, Nakatani E, et al. Real-World Evidence of the Incidence of and Risk Factors for Type 1 Diabetes Mellitus and Hypothyroidism as Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death-1 Inhibitors. *Endocr Pract.* 2021;27(6):586-593.
- 4) de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res.* 2019;51(3):145-156.
- 5) Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000591.
- 6) 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.
- 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) Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, et al. Increased Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(12):e150-e151.
- 9) 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;10(1):58-66.
- 10) Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019;36(9):1075-1081.

- 11) Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes*. 2018;67(8):1471-1480.
- 12) 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.
- 13) Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig*. 2014;5(1):115-8.
- 14) 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.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf
- 15) 有馬 寛, 赤水 尚史, 今川 彰久, 蔭山 和則, 大月 道夫, 有安 宏之, 稲葉 秀文, 榎田 紀子, 岩間 信太郎, 一般社団法人日本内分泌学会 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン 日本内分泌学会雑誌 2018;94(Suppl.): i-iii,1-11
- 16) Yoneda S, Imagawa A, Hosokawa Y, et al. T-Lymphocyte Infiltration to Islets in the Pancreas of a Patient Who Developed Type 1 Diabetes After Administration of Immune Checkpoint Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019 Jul;42(7):e116-e118.

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 抗体薬よりも抗 CTLA-4 抗体薬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。MRI による下垂体腫大は、認められない症例が多い。ホルモン補充療法にて、症状は速やかに改善するものの下垂体機能障害、特に ACTH 分泌低下は不可逆的であることが多い。副腎皮質機能低下症、甲状腺機能低下症が併存する場合は、ステロ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

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症の発症頻度は、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬よりも抗 CTLA-4 抗体薬で高い。後ろ向き調査を元にしたシステマティックレビューによると、発症頻度は、抗 CTLA-4 抗体薬で 1.8～5.6%、抗 PD-1 抗体薬では 0.5～1.1%、抗 CTLA-4 抗体薬と抗 PD-1 抗体薬の併用療法で 8.8～10.5%にであったと報告されている¹⁾。一方、国内で実施された前向き調査における下垂体機能低下症の発症頻度は、抗 CTLA-4 抗体薬で 24%、抗 PD-1 抗体薬では 6.0%と、後ろ向き調査に比べてはるかに高い発症頻度であったと報告されている²⁾。実臨床の場では、軽微な下垂体機能低下症が見逃されている可能性があり、免疫チェックポイント使用患者において、より一層の慎重な経過観察と検査が必要と思われる。免疫チェックポイント阻害薬と従来の抗腫瘍薬との併用療法で、下垂体機能障害の頻度が上昇するといった報告はない。中枢性尿崩症の発症は極めて稀である。

平均的な発症時期は、投与開始から 6～12 週前後と言われている³⁾。しかしながら、他の irAE と同様に投与終了後数カ月経て、下垂体機能障害を発症したとの報告もあり^{4,5)}、いつまで経過観察するべきかについて一定の見解が未だ得られていない。

◎臨床症状と診断⁶⁾

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬による下垂体機能異常は、ACTH のみの分泌が障害される ACTH 単独欠損症である⁷⁾。一方、抗 CTLA-4 抗体薬による下垂体機能異常は、ACTH 単独欠損症を呈する場合と複数の下垂体前葉ホルモンが障害され汎下垂体機能低下症を呈する場合がある。後者では、ACTH 分泌低下に加えて、GH, TSH やゴナドトロピンなどの分泌が低下し、頭部 MRI で下垂体および下垂体茎の増大・腫脹を認め、造影効果の増強と認めることがある⁸⁾。

主な症状は、続発性副腎皮質機能低下症による易疲労性、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状、血圧低下、精神障害、発熱、低血糖症状、関節痛などであるが⁷⁾、下垂体が腫大している

場合、頭痛や視野障害を訴えることがある。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。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^{8,9)}、多飲・多尿を訴える症例は少ない。

主な検査所見は、下垂体前葉ホルモンの低下およびその標的臓器のホルモン値の低下である（ACTH・コルチゾル、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）。ACTH 分泌低下に伴う続発性副腎皮質機能低下症では、低ナトリウム血症、高カリウム血症、血糖値の低下などの所見が認められることがある。特に、ACTH・コルチゾ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・診断については副腎皮質機能低下症の項を参照）。

免疫チェックポイント阻害薬と従来の抗腫瘍薬との併用療法では、長時間作用型グルココルチコイド（デキサメタゾンなど）を併用する場合がある。そういったプロトコルにおいては、たとえ下垂体機能障害が発症していても副腎不全症状がマスクされる恐れがある。逆に、外因性の合成ステロイドの影響で、低 ACTH 血症・低コルチゾル血症を呈することがあり、下垂体機能障害の診断には注意を要する場合がある。

◎治療方針^{6,10)}

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 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ヒドロコルチゾン投与が開始された場合は、1～3 週間毎の血液検査（前日夕方のヒドロコルチゾンを休止して翌朝に 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¹¹⁾。

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は、必ずレボチロキシンの補充開始より先にヒドロコルチゾンの補充を開始する。ヒドロコルチゾン補充開始 5～7 日後にレボチロキシンを少量（12.5～25μg/日）から開始し、FT4 値を指標に投与量を調整する。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 およびコルチゾル測定のための採血の後、躊躇なくステロイドを投与開始する。投与するステロイドはヒドロコルチゾンが推奨されており¹²⁾、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。

薬理量のグルココルチコイド投与は免疫チェックポイント阻害薬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定する (https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/95/S.May/95_1/_pdf/-char/ja)。長期フォローアップデータ（観察期間中央値 33 カ月）¹³⁾では、ACTH 分泌障害はほぼ不可逆的とされている。また、薬理量のステロイド投与群と生理量のステロイド投与群との間で、原疾患による死亡率を比較すると、生理量のステロイド投与群の方が生存率が高かったと報告されている¹⁴⁾。

免疫チェックポイント阻害薬の再開については、ホルモン補充療法によって症状が安定した場合には可能である。

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	● 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。 ● 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、ステロ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。 ● 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）。
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。 ● 下垂体画像検査実施を検討する*。 ● 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。 ● 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繁に行う。
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。 ● 下垂体画像検査実施を検討する*。 ● 入院の上、下垂体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。 ● 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。 ● 甲状腺ホルモンの補充療法は、Grade 1 と同様に実施する。 ● 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繁に行う。

<p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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"> ● 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 およびコルチゾル測定のための採血を実施し, 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。 ● 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, ヒドロコルチゾンを 15~20 mg/日程度にまで漸減する。 ● 下垂体画像検査実施を検討する*。 ● 全身状態が安定した後, 下垂体機能検査を実施する。 ● 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繁に行う。
---	---	--

*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。

◎その他

Tremelimubab 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を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⁸⁾。

◎参考文献

- 1) de Filette J, Andreescu C, Cools F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res.* 2019; 51:145.
- 2) Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer.* 2020; 8: e000779.
- 3) Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5:1. doi: 10.1186/s40842-018-0073-4. eCollection 2019.
- 4) Yamagata S, Kageyama K, Takayasu S, et al. Progression of Hypopituitarism and Hypothyroidism after Treatment with Pembrolizumab in a Patient with Adrenal Metastasis from Non-small-cell Lung Cancer. *Intern Med.* 2019; 58: 3557.
- 5) Otsubo K, Nakatomi K, Furukawa R, et al. Two cases of late onset secondary adrenal insufficiency after discontinuation of nivolumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 3106.
- 6) 日本内分泌学会編 「免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害のガイドライン」日本内分泌学会雑誌. 2018; 94: Suppl. p.1-2.

- 7) Ariyasu R, Horiike A, Yoshizawa T, et al. Adrenal insufficiency related to anti-programmed death-1 therapy. *Anticancer Res.* 2017 ; 37 (8) : 4229-32.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 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.
- 13) Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018; 124 (18) :3706-14.
- 14) 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: 749-55.

10 副腎皮質機能低下症

要約

免疫チェックポイント阻害薬による原発性副腎皮質機能低下症は、稀な有害事象である。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，低血糖）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 およびコルチゾル測定のための採血の後，躊躇なくステロイドを投与開始する。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薬による原発性副腎皮質機能低下症は、稀な有害事象である。WHO 医薬品安全監視データベース内の個別症例の安全性報告書を用いた解析では、50,108 例の irAE 報告のうち、原発性副腎皮質機能低下症の報告は 451 例（0.9%、確実例 45 例、疑い例 406 例）であったとしている¹⁾。また、Barroso-Sousa R らのシステマティックレビューでは、発生頻度は、5,871 例中 43 例（0.7%）で認められたと報告されている²⁾。しかしながら、癌治療に伴うグルココルチコイド使用や続発性（下垂体性）副腎皮質機能低下症の合併により、過小評価されている可能性もある。抗 CTLA-4 抗体薬と抗 PD-1 抗体薬を併用した場合の発生頻度は、5.2～7.6% であったとする報告がある³⁾。原発性副腎皮質機能低下症は投与開始から 1～数カ月の発症が多い⁴⁻⁶⁾。

◎臨床症状と診断^{7,8)}

副腎皮質機能低下症は、全身倦怠感，易疲労感，脱力感，筋力低下，体重減少，食欲不振，消化器症状（悪心，嘔吐，下痢，腹痛），精神症状（無気力，不安，うつ），意識障害，低血圧といった非特異的的症状を呈することが多い。

低ナトリウム血症，高カリウム血症，低血糖，ACTH 値正常～上昇を伴ったコルチゾールの低下やレニン活性（レニン濃度）の上昇などの検査所見を認める場合に副腎皮質機能低下症の可能性を疑う。早朝（8～9 時）の血中コルチゾール値が 4 μ g/dL 未満であれば副腎皮質機能低下症の可能性は極めて高く，18 μ g/dL 以上であれば否定的である。4 μ g/dL 以上 18 μ g/dL 未満は，副腎皮質機能低下症の疑いが残る。参考所見として、腹部 CT において両側副腎腫大や¹⁸F-FDG-PET において取り込み亢進を認める場合があることが報告されているが，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⁹⁾。

診断の確定は、ACTH 値正常～上昇を伴ったコルチゾールの低下に加えて、迅速 ACTH 負荷試験でコルチゾールの反応性低下，CRH 負荷試験において ACTH の増加反応を確認する事によって成される。

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。

◎治療方針 7,8)

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 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ヒドロコルチゾン投与が開始された場合は、1～3 週間毎の血液検査（前日夕方方のヒドロコルチゾンを休止して翌朝に 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 8)。

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 およびコルチゾル測定のための採血の後、躊躇なくステロイドを投与開始する。投与するステロイドはヒドロコルチゾンが推奨されている 10)、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 時間毎に投与する。症状改善後は経口薬に切り替え 1 カ月かけて維持量まで漸減する。副腎皮質機能低下症が著しく進行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。副腎皮質機能低下症後の免疫チェックポイント阻害薬投再開は、ステロイド補充の有無は問わない。

グルココルチコイドを使用しても、低ナトリウム血症、低血圧などの塩喪失症状が改善しない場合、フルドコルチゾン（ミネラルコルチコイド）0.05～0.2mg/day を併用する。

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繁に行う。
Grade 3 ● 重症または医学的に重大であるが、	● 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

<p>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</p>		<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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。
<p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●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。 	<ul style="list-style-type: none"> ●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 およびコルチゾルなどの測定のための採血を実施し、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。 ●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。

◎参考文献

- 1) Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Primary Adrenal Insufficiency: WHO Vigibase Report Analysis. *Oncologist*. 2020; 25: 696-701.
- 2) 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.
- 3) de Filette J, Andreescu C, Cools F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019; 51:145.
- 4) Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2017 ; 24 (12) : T331-47.
- 5) 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.
- 6) Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 ; 1 (3) : e15.
- 7) 日本内分泌学会編 「免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害のガイドライン」日本内分泌学会雑誌. 2018; 94: Suppl. p.3-4.
- 8) 日本内分泌学会編 「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: Suppl. p.1-78.

- 9) Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, et al. Ipilimumab-Induced Adrenalitis: A Possible Pitfall in 18F-FDG-PET/CT. Clin Nucl Med. 2015; 40: e518-9.
- 10) Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2009 ; 94 (4) : 1059-67.

パブリックコメント用 / 禁複製

11 甲状腺機能異常症

要約

免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う内分泌障害の中では甲状腺機能異常症は最も頻度が高い。甲状腺機能異常症は、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。甲状腺中毒症は投与開始 2～6 週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。甲状腺機能異常症は抗 CTLA-4 抗体薬よりも抗 PD-1/PD-L1 抗体薬による場合が多い。本剤の投与開始前には、TSH, FT4 を測定し、異常が認められた場合には、抗 TPO 抗体や抗 Tg 抗体などを測定し病態を明らかにしておく。また、投与期間中は、4～6 週毎に TSH, FT4 を測定し、必要に応じて、β 遮断薬投与やホルモン補充療法などを行う。なお、全身状態を反映した低 T3 症候群（悪性腫瘍の末期等にみられる）の影響を受ける可能性に留意する。

解説

◎頻度

免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う内分泌障害の中では甲状腺機能異常症は最も頻度が高い有害事象である。システマティックレビューによると、単剤投与による甲状腺機能低下症頻度は、抗 PD-1 抗体薬で 8.0～8.5%，抗 PD-L1 抗体薬で 4.7～6.0%，抗 CTLA-4 抗体薬（イピリムマブ）で 3.8%，一方、甲状腺機能亢進症（中毒症）の頻度は PD-1 抗体薬で 2.8～3.7%，抗 PD-L1 抗体薬で 2.3%，抗 CTLA-4 抗体薬（イピリムマブ）で 1.4%であったと報告されている¹⁾。発症時期は、免疫チェックポイント阻害薬投与開始後、6～12 週頃の比較的早期に高いとされているが、投与開始から 1 年以上経過した症例や投与終了後の症例においても甲状腺機能異常症が発症したとの報告がある²⁾。

抗 PD-1 抗体薬と抗 CTLA-4 抗体薬の併用療法は、甲状腺機能異常症の発症頻度を高め、甲状腺機能低下症の頻度が 10.2～16.4%，亢進症の頻度が 9.4～10.4%であったと報告されている¹⁾。内分泌障害全般の評価ではあるが、発症時期が単剤投与に比べて早まるとされている³⁾。

化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法では、甲状腺機能異常症の発生頻度は、免疫チェックポイント阻害薬単剤使用時と概ね差異がないようである⁴⁻¹⁰⁾。頭頸部癌に対してプラチナ製剤＋5FU とペムブロリズマブを併用した臨床試験（KEYNOTE 048）における甲状腺機能低下症の頻度は、併用群で 16%に対して、ペムブロリズマブ単独群で 18%と両群で有意差は認めなかった⁴⁾。他の臨床試験⁵⁻¹⁰⁾でもほぼ同様の結果であったが、現在のところシステマティックレビューやメタアナリシスによる検討がなされておらず、今後の報告が待たれる。

チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）と抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の併用療法では、甲状腺機能異常症の発生頻度が上昇する。これは、TKI 単剤投与でも甲状腺機能障害が高頻度に誘発されるため、相加作用によるものと推察される。しかしながら、原因薬剤を同定し irAE か否か判断することは

容易ではない。TKI+抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の併用療法の代表的な臨床試験における甲状腺機能異常症の発生頻度を表 1 に示す。

表 1 チロシンキナーゼ阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法による甲状腺機能異常症の頻度

薬剤名	試験名	対象疾患	併用薬	甲状腺機能異常症の頻度	
				低下症	亢進症 (中毒症)
ペムブロリズマブ	KEYNOTE 426 (PMID: 30779529)	腎細胞癌	アキシチニブ	35.4%	12.8%
アベルマブ	JAVELIN Renal 101 (PMID: 30779531)	腎細胞癌	アキシチニブ	24.9%	NA
ニボルマブ	CheckMate 9ER (PMID: 33657295)	腎細胞癌	カボザンチニブ	34.1%	10.0%
アテゾリズマブ	IMbrave 150 (PMID: 32402160)	肝癌	ベバシズマブ	10.9%	4.6%

◎免疫チェックポイント阻害薬投与前における甲状腺機能異常症の発症予測

甲状腺機能異常症の発症予測に関しては、免疫チェックポイント阻害薬の投与前に抗 TPO 抗体あるいは抗 Tg 抗体陽性が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^{11,12)}。また、薬剤投与前開始前の甲状腺エコー検査で甲状腺内部が不均一な患者や、FDG-PET 検査で甲状腺に集積を認めている症例において甲状腺機能異常の発生率が高かったと報告されている^{12,13)}。

◎臨床症状と診断¹⁴⁾

甲状腺機能異常症は、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主である。稀に抗 CTLA-4 抗体薬によるバセドウ病が報告されている¹⁵⁾。甲状腺機能異常症は 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^{16,17)}。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、典型的な症例では、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、無症状で検査値の異常だけを呈する (後述)。全 Grade において、亜急性甲状腺炎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) 陰性を確認す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が多く、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) 陽性である場合も多い^{18,19)}。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。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²⁾。

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。

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。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。

甲状腺機能低下症の発症後、一部の症例は自然回復すると言われているが、7～8 割の症例では、甲状腺機能低下状態の回復は期待しにくいと言われている²⁰⁾。

◎治療方針^{14,21)}

①甲状腺中毒症：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薬休止の必要はなく、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、β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β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 に準じた対処法を表 3 に示す。Grade 1 の軽症例では、免疫チェックポイント阻害薬休止の必要はなく、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 10mIU/L 以上になった場合は、L-T4 補充療法（25～50μg/日、高齢者あるいは心疾患を有する患者では 12.5μg/日より開始）にて甲状腺機能の改善を目指す²²⁾。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、5～7 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薬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 は正常～やや低下、FT3 は低下となるが、レボチロキシンの投与は不要である。

表 2 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 3 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。

◎参考文献

- 1) de Filette J, Andreescu C, Cools F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res.* 2019; 51:145.
- 2) 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: 4431.
- 3) Tang SQ, Tang LL, Mao YP, et al. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related

Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer Res Treat.* 2021; 53:339.

- 4) Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 394: 1915.
- 5) Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378:2078.
- 6) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2040.
- 7) Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020; 396: 1817.
- 8) West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 924.
- 9) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2220.
- 10) Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2108.
- 11) 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: 241.
- 12) Okada N, Iwama S, Okuji T, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. *Br J Cancer.* 2020; 122:771.
- 13) Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, et al. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One.* 2019; 14: e0216954.
- 14) 日本内分泌学会編 「免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害のガイドライン」日本内分泌学会雑誌. 2018; 94: Suppl. p.5-6.
- 15) Gan EH, Mitchell AL, Plummer R, et al. Tremelimumab-induced graves hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2017 ; 6 (3) : 167-70.
- 16) Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017 ; 24 (12) : T331-47.

- 17) 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.
- 18) Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 ; 1 (3) : e15.
- 19) 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.
- 20) Yu A, Mansure J, Solanki S, et al. Presence of lymphocytic infiltrate cytotoxic T lymphocyte CD3+, CD8+, and immunoscore as prognostic marker in patients after radical cystectomy. *PLoS One.* 2018; 13: e0205746.
- 21) 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.
- 22) 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.

12 眼障害

要約

免疫チェックポイント阻害薬による眼障害はこれまでの報告から発症頻度は 1%程度と考えられるが、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¹⁻⁴⁾

免疫チェックポイント阻害薬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, 根治切除不能な悪性黒色腫に対するニボルマブ使用成績調査 (全例調査 2,009 例) によると眼障害は 31 例 (1.54%) に発現し, 内訳としてぶどう膜炎 15 例 (0.75%)、虹彩毛様体炎 3 例 (0.15%) などと報告されている⁵⁾。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薬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²⁾。発症時期は中央値 5 週 (範囲 1~72 週) と多岐にわたる。発症数の少なさゆえに, 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬と抗 CTLA-4 抗体薬との違いなどは詳細不明であるが, 免疫チェックポイント阻害薬単剤療法より併用療法のほうが高頻度との報告もある。

◎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。

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。

ぶどう膜炎の臨床症状と疾患の重症度は必ずしも一致しないため, 症状があれば眼科への受診と細隙灯による検査が勧められる。まれに, ぶどう膜炎が滲出性網膜剥離を引き起こし, 失明に至ることがある。上強膜炎は角膜とともに眼球壁を構成する強膜の表面に起こる炎症性疾患で充血, 痛み, 異物感, 目の不快感などが主な症状である。充血のみで自覚症状がなくても眼科への受診が勧められる。

◎治療方針（表 1）¹⁾

眼障害の機序は免疫チェックポイント阻害剤によって引き起こされる炎症を背景にしていると考えられる。irAE としての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薬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。

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。	● 直ちに眼科専門医と協議する。 ● ステロイド点眼薬，調節機能改善点眼薬。 ● 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。	● 直ちに眼科専門医と協議する。 ● プレドニゾン 1～2 mg/kg またはメチルプレドニゾン 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。硝子体内ステロイド投与。 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。	● 緊急に眼科専門医と協議する。 ● プレドニゾン 1～2 mg/kg またはメチルプレドニゾン 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。硝子体内ステロイド投与。 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，メトトレキサート，インフリキシマブまたは他の抗 TNF- α 抗体薬，メンエキグロブリン静注療法（IVIG）などが考慮される（保険適応外）⁶⁻⁸⁾。

◎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) 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.
- 3) Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrausch 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.
- 4) Carmen Alba-Linero, Emilio Alba. Ocular side effects of checkpoint inhibitors. *Surv Ophthalmol*. 2021; 66(6): 951-959.
- 5) 小野薬品工業株式会社. 根治切除不能な悪性黒色腫オブジーボ使用成績調査結果報告症 (2021年9月7日時点)
- 6) Liu X, Wang Z, Zhao C, et al: Clinical diagnosis and treatment recommendations for ocular toxicities of targeted therapy and immune checkpoint inhibitor therapy. *Thoracic Cancer*. 2020; 11: 810-818.
- 7) Pasadhika S, Rosenbaum JT, et al: Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014; 8: 67-81.
- 8) 231. Doctor P, Sultan A, Syed S, et al: Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 579-583.

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薬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抗体薬や抗CTLA-4抗体薬による有害事象としてはごく稀である(0.1%未満)。一方、T細胞誘導作用を有する二重特異性抗体療法や腫瘍特異的T細胞である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が高頻度であることが報告されている¹⁻³⁾。CAR-T療法では、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はサイトカインの放出により引き起こされる発熱、頻呼吸、頭痛、頻脈、低血圧、皮疹、低酸素症などの症状であり、初期症状としてはインフルエンザ様の症状に類似する⁴⁾。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）と経験的な抗菌薬投与をCRSに対する治療と同時並行して行う。血圧低下や低酸素血症は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⁵⁾（表1）。

表1 免疫関連 CRS の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ● 全身症状の有無は問わない発熱	● ベースラインに回復するまで投与を中断する。	● 直ちに投与を中断する。 ● 発熱に対する対処療法を行うとともに、感染の有無を確認する。 ● 対処療法にて速やかに解熱しないときは、抗サイトカイン療法(トシリズマブ [※])を検討する。
Grade 2 ● 輸液に反応する低血圧; ● <40%の酸素投与に反応する低酸素症	● ベースラインに回復するまで投与を休止する。 ● ベースラインに回復した場合、投与再開を検討する。	● 直ちに投与を中断する。 ● 集中治療室管理を検討する。症状に応じた対処療法(酸素吸入、補液など)と抗サイトカイン療法(トシリズマブ [※])による適切な処置を行う。 ● トシリズマブ [※] および対処療法にて速やかに改善しないときは、全身性ステロイド(デキサメタゾン 10-20mg/日又は同等の治療)を検討する。

Grade 3 ● 昇圧剤単剤で管理できる低血圧； $\geq 40\%$ の酸素投与を要する低酸素症	● 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*および全身性ステロイド（デキサメタゾン 10–20mg を 6 時間毎に静脈内投与など、効果がない場合はステロイドパルス療法）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		

*腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群に対し保険適応を有する。

◎治療方針

免疫チェックポイント阻害薬単独で CRS を発症することはごく稀であるが、抗 PD-1/PD-L1/CTLA4 抗体薬の複数併用療法では CRS の発症報告が増えつつある。免疫チェックポイント阻害薬による CRS では、ステロイド療法の効果が不十分の場合にトシリズマブなどの投与も検討される（保険適用外）

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、より早期に抗サイトカイン療法を開始する方針へと変遷している⁵⁾。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⁶⁾、CAR-T 療法に Grade 2 以上の CRS が生じた場合は抗 IL-6 受容体抗体薬（トシリズマブ）が第 1 選択であり、対処療法に反応せず 3 日以内に改善しない CRS Grade 1 に対しても投与を検討する。Grade 3 以上の CRS ではステロイドを開始し、トシリズマブで改善しない CRS grade 2 に対しても投与を検討する。

CAR-T 療法後に重篤な CRS 発症した場合、神経症状（Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: ICANS）として意識障害、錯乱、譫妄、失語、幻覚、振戦、歩行障害、痙攣などをきたしやすいことが知られており⁵⁾、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。CRS や ICANS は基本的に発熱を伴って発症してくるが、二重特異性抗体療法などのように前投薬としてステロイドを用いた場合は、38℃以上の発熱を伴わずに CRS や ICANS 症状を認める場合があり注意が必要である。

◎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) Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:625-638.
- 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.

パブリックコメント用 / 禁複製

14 インフュージョンリアクション

要約

免疫チェックポイント阻害薬によるインフュージョンリアクションの発症頻度は低い（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

インフュージョンリアクションは、免疫チェックポイント阻害薬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%）^{1,2)}とイピリムマブ（1%）³⁾、非小細胞性肺癌に対するニボルマブ（1～3%）^{4,5)}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薬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。インフュージョンリアクションの発症機序として血中 IL-6 や TNF- α 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，インフュージョンリアクション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。

表 1 免疫関連インフュージョンリアクションの管理

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、昇圧薬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、昇圧薬などによる適切な処置を行う。

◎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薬による心筋炎の臨床像は、無症候性から心筋障害に基づく心室性不整脈や伝導障害、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

免疫チェックポイント阻害薬に関連した心血管障害は心筋炎に代表されるが、その他にも心膜炎、心筋症（たこつぼ心筋症を含む）、不整脈（心室性、上室性）、伝導障害、心不全、狭心症（冠攣縮性、器質性）、急性心筋梗塞、血管炎、静脈血栓症など多岐にわたる。発症頻度は高くないが、急速に進行して致死的な経過をたどる症例があり、早期発見と循環器医との連携が重要である。

◎頻度

免疫チェックポイント阻害薬に関連した心血管障害の発症頻度は、近年の医薬品安全監視データベースを用いた研究では、4.2%と報告されている¹⁾。心筋炎は症状が非特異的であり、その発症を前向きにスクリーニングした報告がほとんどないために、正確な発生頻度は不明である。そのため、報告された発症頻度は0.09~1.14%と差がある^{2,3)}。抗PD-1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬の併用療法は心血管障害の発症率を高め、抗PD-1抗体薬単独では3.1%、併用療法では5.8%と報告されている¹⁾。心筋炎に関しても同様で、抗PD-1抗体薬単独では0.06~0.5%であるのに対し、併用療法では0.27~2.4%と発症頻度の増加が報告されている^{2,3)}。

◎スクリーニングと診断

①免疫チェックポイント阻害薬投与前の心血管スクリーニング

免疫チェックポイント阻害薬開始前に、胸部症状の有無や心血管病の既往、身体所見を確認する。心筋炎の初期は軽微な検査所見の異常（心電図の軽微な変化や心筋トロポニンの微増）のみで、免疫チェックポイント阻害薬投与前の検査所見と比較しなければ早期診断が困難な場合がある。そのため、免疫チェックポイント阻害薬開始前に心電図と心筋トロポニン測定を行い、BNP測定や心エコー図検査も行っておくことが望ましい⁴⁻⁸⁾。

②心筋炎の診断

心筋炎の好発時期は免疫チェックポイント阻害薬投与開始約1カ月後で、約8割の症例は3カ月以内に発症するが、投与開始5カ月以降に生じる遅発性の症例も散見される^{3,9)}。また、致死

率は高く、25～50%と報告されている¹⁰⁾。炎症に伴って生じる心筋組織の障害範囲が軽く無症候で経過する症例から、致死的不整脈の出現や伝導ブロックによる著しい徐脈、あるいは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。神経筋・関節障害を合併することが多く、25%の症例で筋炎を、11%の症例で重症筋無力症を合併したと報告されている⁹⁾。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、低血圧などが認められる。心筋に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。特に急激に重篤な経過をたどるものは劇症型心筋炎と呼ばれ、ごく短時間のうちに死亡する例も少なくない²⁾。心筋炎の劇症化は予見が困難であることから、循環器医との速やかな連携が求められる¹¹⁾。

心筋炎のサーベイランス検査として、心電図・心筋トロポニン検査を考慮する⁴⁾。心筋炎の約8割の症例は3カ月以内に発症するため^{3,9)}、この間は、免疫チェックポイント阻害薬の各サイクル前に心電図・心筋トロポニン検査の施行を考慮する⁴⁾。その後は3サイクル毎に心電図・心筋トロポニン検査の施行を考慮する⁴⁾。

心電図所見として心筋炎に特異的なものは無いが、心電図検査の感度は89%と高く³⁾、簡便である。たとえ初回的心電図変化は軽微でも時間の経過とともに異常所見が明瞭になる場合があるため、心筋炎が疑われる患者では経過を追って心電図検査を繰り返すことが肝要である。ST-T変化が最も多い心電図所見であり、鏡像を伴わないST上昇は心外膜炎の合併を示唆する。PQ間隔の延長（房室伝導障害）やQRS幅の延長（心室内伝導障害）は心筋の炎症が広範囲で刺激伝導系に波及していることを示唆し、重要な悪化徴候である。心房性／心室性不整脈のどちらも生じうるが、心室期外収縮の頻度の増悪は、心室頻拍や心室細動に移行する危険な徴候である。よって、心筋炎の急性期では連続的な心電図モニターを行う必要がある。

心筋バイオマーカーとして、心筋トロポニンは、免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎発症時に94%の症例で異常を呈したと報告がなされており³⁾、早期マーカーとして有用である。その他、CK、CK-MBも心筋傷害を反映して上昇するが感度・特異度は心筋トロポニンに劣る。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP、NT-proBNP）は心不全マーカーであるが、心筋炎発症時に異常を呈する症例は半数以下であり³⁾、早期マーカーとしては適さない可能性がある。しかし、心不全の重症度に応じて血中濃度が増加し治療に応じて低下するため、病状の把握や心不全治療効果判定に有用である。

心筋炎の発症を疑った際には直ちに免疫チェックポイント阻害薬の投与を休止し、心筋炎の可能性が低いと判断されるまで再開は控える。心電図や心筋トロポニン検査で異常を認めた際には心筋炎あるいはその他の心血管疾患の可能性があるため、速やかにさらなる精査を行わなくてはならない。心筋炎の心エコー図検査では炎症部位に一致した一過性の壁肥厚と壁運動低下が特徴的であり、心膜液貯留を伴うこともある。典型例では全周性求心性壁肥厚とびまん性壁運動低下、それに心腔の狭小化を認める。しかし、初期には異常がみられない症例も半数程度あり³⁾、心エ

コー図で異常を認めないからといって心筋炎を否定することはできない。

心筋炎の診断は、虚血性心疾患や他の原因による心筋炎を除外し、表 1 の診断基準を参考に行う。治療開始の遅れは予後不良因子であるため¹²⁾、速やかに必要な検査を行うことが重要である。なお、心筋炎が疑われる血行動態が不安定な症例（有症候性心不全や心室性不整脈、完全房室ブロックの出現など）では、診断確定を待たずにメチルプレドニゾン 500～1,000 mg の静脈内投与を行うことを考慮する⁴⁾。確定診断は心筋生検（あるいは剖検）によって得られた組織の病理組織学的検査によって炎症が証明されることで得られる。しかし局所的な心筋炎の場合、サンプリングエラーによる偽陰性の可能性があることに注意が必要である。病理学的確定診断が得られない場合には、心筋トロポニンの上昇があり、心臓 MRI 検査で改訂版 Lake Louise criteria¹³⁾を満たす所見を認める際には臨床的に心筋炎と診断する。また、心筋トロポニン上昇に加え、①心筋炎を示唆する症状・症候、②心室性不整脈、心停止、新規の伝導障害の出現、③新規に出現した局所や全体の壁運動低下、④他の irAE の合併（特に筋炎や重症筋無力症）、⑤心臓 MRI で改訂版 Lake Louise criteria を全部は満たさないが心筋炎を示唆される場合、のうち 2 個以上あてはまる場合にも臨床的に心筋炎と診断する^{4,14)}。¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査は従来の検査方法と組み合わせることで、高い診断精度で心筋炎の活動性や範囲の評価だけでなく、治療効果の判定にも有用である可能性があるが、一般的に心筋炎の診断に使用されておらず保険適応外であり、18 時間以上の炭水化物制限が必要であることに注意が必要である。

表 1 免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎の診断基準(文献 4,14)を参考に作表)

病理学的確定診断	光学顕微鏡下の炎症性細胞浸潤と心筋細胞の脱落
臨床的診断	心筋トロポニン上昇に加え、心臓 MRI 検査で改訂版 Lake Louise criteria ⁹⁾ を満たす
	心筋トロポニン上昇に加え、下記①～⑤のうち 2 項目以上該当する ①心筋炎を示唆する症状・症候 ②心室性不整脈、心停止、新規の伝導障害の出現 ③新規に出現した局所や全体の壁運動低下 ④特に筋炎や重症筋無力症の合併 ⑤心臓 MRI で改訂版 Lake Louise criteria を全部は満たさないが心筋炎を示唆する所見

③心筋炎以外の心血管障害の診断

上述のように心筋炎以外にも多彩な心血管合併症が起こりうる。遅発性（免疫チェックポイント阻害薬開始後 5 カ月以上）の非炎症性心不全の報告も散見される^{15,16)}。胸部症状や呼吸困難、循環動態の異常を認める場合には、何らかの心血管障害の存在を疑い、心電図、心エコー図、採血（CK、CK-MB、心筋トロポニン、BNP を含む）を行い鑑別をすすめていく。特に急性冠症候群（急性心筋梗塞や不安定狭心症など）を疑う場合には、速やかに循環器医に相談することが望ましい。

◎治療方針

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 の Grade に準じた心筋炎の対処方法を表 2 に示す^{4,6,10,17,18}。CTCAE version 5.0 では心筋炎の Grade 1 が削除され、Grade 2~4 のみとなっていることに注意が必要である。心筋炎の発症率は低いためエビデンスが乏しく、海外のガイドラインでも対処方針は様々である。特に無症状や Grade 2 の心筋炎に関するエビデンスは著しく不足している。しかし心筋炎は時に急速に病態が悪化し重篤な病態を呈することから、いかなる Grade であっても急速進行し致命的になる可能性があることを念頭において対処すべきである。無症状も含め、いかなる Grade であっても心筋炎発症を疑った場合にはまず免疫チェックポイント阻害薬の投与を休止し、病状の急速な悪化に注意しながら迅速に検査や治療を行う必要がある。

従来の Grade 1 に相当する、症状や症候を伴わず、心筋トロポニンの上昇や心電図の軽微な異常を認めるのみで、表 1 の診断基準を満たさない場合には、循環器医を含む多職種での協議の上、免疫チェックポイント阻害薬の再開を慎重に検討する。再開後は心筋トロポニン測定や心電図検査を各投与毎に行い、増悪がないかどうか注意深く経過観察する。

心筋炎の治療開始の遅れは予後不良因子であるため¹²、血行動態が不安定な症例（心不全症状や心室性不整脈、完全房室ブロックの出現など）では、診断確定を待たずにメチルプレドニゾロン 0.5~1.0 g の静脈投与を行うことを考慮する⁴。有症候例では、心機能低下に対する治療を行い循環動態を維持するとともに、突然発症する完全房室ブロック、心室細動など致死的不整脈へ対応できる体制を整える。重症心不全例では機械的循環補助が必要となる場合がある。合併する心不全や不整脈の治療は日本循環器学会のガイドライン（<https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>）を参考に行う。

心筋炎に対しては、Grade に関わらずステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日、3~5 日間）を早期に（入院後 24 時間以内に）開始する^{4,12}。心筋炎の治療効果は心筋トロポニン値の推移や、症状・心機能・不整脈の状態で判断する。臨床的な改善（24~72 時間以内に心筋トロポニンがピーク値から半分以下となる、心機能の改善、不整脈や房室ブロックの改善など）を認めれば、経口ステロイド薬（プレドニゾロン 1 mg/kg/日、最大 80 mg/日まで）に変更し、心筋トロポニン等で心筋炎の再増悪が無いことを確認しながら 4~6 週間以上かけてゆっくり減量する¹⁹。ステロイド不応性・難治性の場合には、ステロイドパルス療法の反復を考慮する他、血漿交換療法、免疫グロブリン（大量）療法、インフリキシマブ、アバタセプト、ミコフェノール酸モフェチルの投与、抗胸腺細胞グロブリン療法などを検討する。ただし、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。

心筋炎から回復しても、免疫チェックポイント阻害薬の再投与は避けるべきである⁴。しかし、再投与の可否は個々の症例に応じて多職種でリスク・ベネフィットを踏まえて総合的に判断する必要がある。特に、軽症の心筋炎で後遺症無く回復した場合や、原病に対して代替治療がない場

合や、免疫チェックポイント阻害薬の減量（2 剤から 1 剤への変更）などが考慮できる場合など、個々の様々な状況に応じて慎重に検討する必要がある。

表 2 心筋炎の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 2 ● 中等度の活動や労作で症状がある	● 投与を休止する ● 回復後も永続的な投与中止が望ましいが、再開が必要な場合は、多職種で慎重に検討する。	● 循環器医と協議する。 ● 入院の上、循環動態の急激な悪化に備え注意深い観察を行い、情報収集(心筋トロポニン、ナトリウム利尿ペプチド、心電図の反復チェック、心電図モニター、心エコー図)を継続的に実施する。 ● Grade 3 と 4 では集中治療室(あるいはそれに準じた施設)に入院する。 ● 心不全や不整脈に対しては、日本循環器学会のガイドライン (https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/)に従って診療を行う。 ● ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 500-1000 mg/日、3-5 日間)を行う。 ● 改善が得られた場合は、4-6 週間以上かけてステロイドを漸減する。 ● 改善が認められない場合は、ステロイドパルス療法の反復、血漿交換療法*、免疫グロブリン(大量)療法*、インフリキシマブ*、アバセプト*、トシリズマブ**、アテムツズマブ*、トファシチニブ*、ミコフェノール酸モフェテル*の投与、抗胸腺細胞グロブリン療法*を考慮する。
Grade 3 ● 安静時または最小限の活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する; 症状の新規発症		
Grade 4 ● 生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 持続点滴治療や機械的循環補助)		

*エビデンスに乏しく効果に関して不明な点がある。保険適応外。

**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。

心筋炎以外の心血管障害に対しては、日本循環器学会のガイドライン (<https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>) を参考に診療を行う。心筋炎以外の心血管障害に対するステロイドや免疫抑制薬の有効性は確立されていないため、個々の病態や病状に応じた対応が求められる。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である。免疫チェックポイント阻害薬投与の継続/中止に関しては多職種で検討する必要がある。

◎参考文献

- 1) Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1739-47. doi:10.1002/EJHF.2289.
- 2) Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
- 3) Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V., Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al.

- Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- 4) Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
 - 5) Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2019;17:255-89. doi:10.6004/jnccn.2019.0013.
 - 6) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, 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;36:1714-68. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385.
 - 7) Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:7-12. doi:10.1093/jjco/hyx154.
 - 8) Tajiri K, Ieda M. Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med* 2019;6. doi:10.3389/fcvm.2019.00003.
 - 9) Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet (London, England)* 2018;391:933. doi:10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
 - 10) Palaskas N, Lopez - Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020;9. doi:10.1161/JAHA.119.013757.
 - 11) 日本循環器学会. 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) n.d. doi:10.1253/circj.CJ-88-0008.
 - 12) Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;141:2031-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703.
 - 13) Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, et al. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019;1. doi:10.1148/RYCT.2019190010.
 - 14) Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation* 2019;140:80-91.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.

- 15) 岡田あずさ, 岡田あずさ, 黒田和宏, 和多一, 藤原知洋, 田中正道, et al. 鑑別に苦慮した, 免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ長期投与中に生じた心機能障害の 1 例. *心臓* 2022;54:944–51.
- 16) Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, Madamanchi C, Lee CB. Left Ventricular Dysfunction After Treatment With Ipilimumab for Metastatic Melanoma. *Am J Ther* 2016;23:e1925–8. doi:10.1097/MJT.0000000000000430.
- 17) Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH, Meijers WC, Allenbach Y, et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol* 2021;6:1329-37. doi:10.1001/jamacardio.2021.2241.
- 18) Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, et al. Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis: The French Working Group's Plea for a Pragmatic Approach. *JACC CardioOncology* 2021;3:157-61. doi:10.1016/J.JACCAO.2020.12.001.
- 19) Nakagomi Y, Tajiri K, Shimada S, Li S, Inoue K, Murakata Y, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myositis Overlapping With Myocarditis: An Institutional Case Series and a Systematic Review of Literature. *Front Pharmacol* 2022;0:1789. doi:10.3389/FPHAR.2022.884776.

3. がん免疫療法の癌種別エビデンス

パブリックコメント用/禁複製

1 造血器腫瘍*

*小児症例は小児腫瘍を参照。

◎エビデンスの確実性

①免疫チェックポイント阻害薬

④再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫に対して、ニボルマブまたはペムブロリズマブの投与は有効性を示す（エビデンスの強さ C）¹⁻⁴⁾。

⑤自家造血幹細胞移植後もしくは移植非適応の再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫に対して、ペムブロリズマブの投与はブレンツキシマブベドチンに比べて有意な無増悪生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ：B）⁵⁾。

②エフェクターT細胞療法（CAR-T療法）

【悪性リンパ腫】

③再発・難治性の大型細胞型 B 細胞リンパ腫の二次治療として、アキシカブタゲン シロルユーセルまたはリソカブタゲン マラルユーセルの投与は標準治療と比較し有意な無イベント生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）^{7,8)}。

（悪性リンパ腫の二次治療における投与は、2022年11月時点で本邦未承認）

④再発・難治性の大型細胞型 B 細胞リンパ腫の三次治療以降（主に自家造血幹細胞移植後の再発や移植非適応の場合）において、CD19を標的とした CAR-T療法は有効性を示す（エビデンスの強さ C）⁹⁻¹³⁾。

⑤再発・難治性の濾胞性リンパ腫の三次治療以降において、CD19を標的とした CAR-T療法は有効性を示す（エビデンスの強さ C）^{14,15)}。

（再発・難治性の濾胞性リンパ腫（グレード3Bを除く）に対して2022年11月時点で本邦において保険承認されているのは、チサゲンレクルユーセルのみである）

⑥アントラサイクリンまたはベンダムスチンを含む化学療法、抗 CD20 抗体療法および BTK 阻害薬の治療歴がある再発・難治性のマントル細胞リンパ腫に対して、brexucabtagene autoleucel の投与は有効性を示す（エビデンスの強さ C）¹⁶⁾。

（マントル細胞リンパ腫における brexucabtagene autoleucel の投与は、2022年11月時点で本邦未承認）

【B細胞性急性リンパ芽球性白血病】

③小児・若年成人の再発・難治性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に対して、チサゲンレクルユーセルの投与は有効性を示す（エビデンスの強さ C）¹⁷⁾。

④成人（18歳以上）の再発・難治性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に対して、brexucabtagene autoleucel の投与は有効性を示す（エビデンスの強さ C）¹⁸⁾。

（B細胞性急性リンパ芽球性白血病における brexucabtagene autoleucel および26歳以上の成

人に対するチサゲンレクル ユーセルの投与は、2022年11月時点で本邦未承認)

【多発性骨髄腫】

①再発・難治性の多発性骨髄腫の四次治療以降において、イデカブタゲン ビクルユーセルまたはシルタカブタゲン オートルユーセルの投与は有効性を示す（エビデンスの強さ C）^{19,20}。

③その他の免疫療法

【B細胞性急性リンパ性白血病】

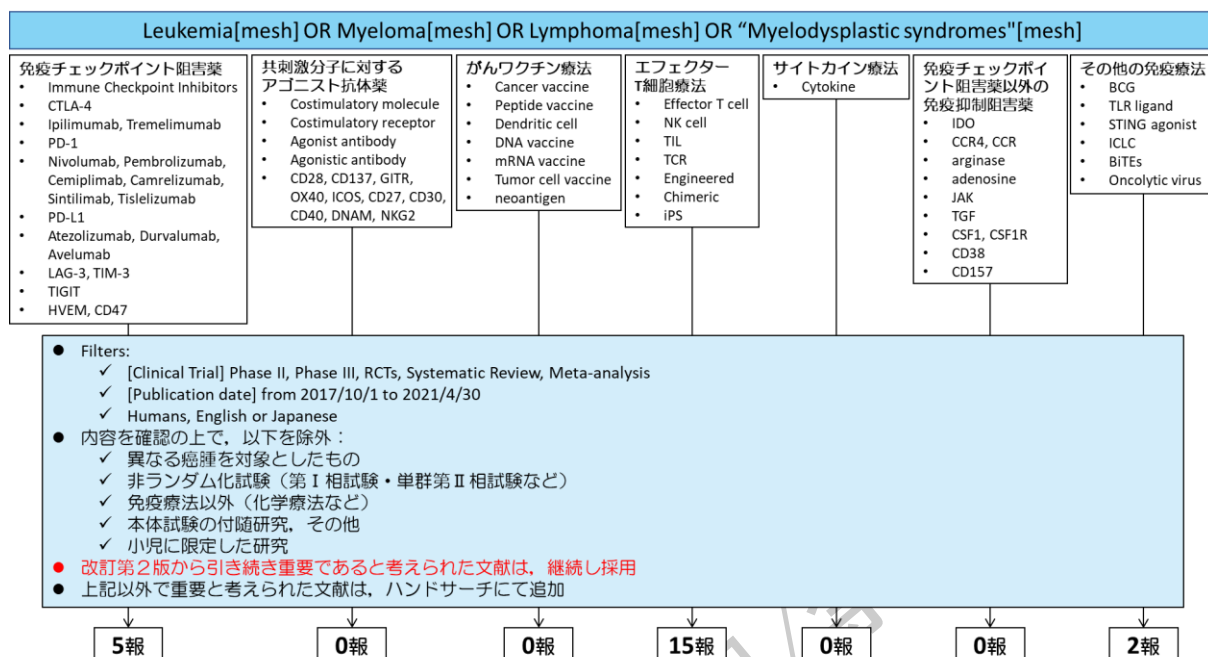
①フィラデルフィア染色体陰性の再発・難治性 B細胞性急性リンパ性白血病に対して、ブリナツモマブの投与は標準化学療法と比較し全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）²¹。

②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、ブリナツモマブの投与は良好な血液学的完全寛解割合を示す（エビデンスの強さ C）²²。

パブリックコメント用/禁複製

◎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：2021/6/27



◎文献抽出結果

- 免疫チェックポイント阻害薬では、1報のランダム化第Ⅲ相試験が抽出された。第Ⅰ相試験1報、単群第Ⅱ相試験3報をハンドサーチにて採用した。
- エフェクターT細胞療法では、単群第Ⅰ相、第Ⅱ相試験に関する12報と、第Ⅲ相試験3報をハンドサーチにて採用した。
- その他の免疫療法では、単群第Ⅱ相試験1報、第Ⅲ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薬

- 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) : 311-319.
- 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) : 1283-1294.
- 3) 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) : 1428-1439.
- 4) 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) : 2125-2132.

- 5) Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (4) : 512-524

◎抽出文献 (2) エフェクターT 細胞療法

- 6) Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 ; 386 (7) : 629-639.
- 7) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021 ; 386 (7) : 640-654.
- 8) Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 ; 399 (10343) : 2294-2308.
- 9) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019 ; 380 (1) : 45-56.
- 10) Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET) : a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2021 ; 22 (10) : 1403-1415.
- 11) 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) : 2531-2544.
- 12) Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1) : a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology.* 2019 ; 20 (1) : 31-42.
- 13) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001) : a multicentre seamless design study. *The Lancet.* 2020 ; 396 (10254) : 839-852.
- 14) Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma : the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022 ; 28 (2) : 325-332.
- 15) Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5) : a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2022 ; 23 (1) : 91-103.
- 16) Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 (14) : 1331-1342.

- 17) 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) : 439-448.
- 18) Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia : phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet.* 2021 ; 398 (10299) : 491-502.
- 19) Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 (8) : 705-716.
- 20) Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021 ; 398 (10297) : 314-324.

◎抽出文献 (3) その他の免疫療法

- 21) Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017 ; 376 (9) : 836-847.
- 22) 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) : 1795-1802.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- ④前治療として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (78%), ブ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 例を対象として、ニボルマブの投与を行う第 I 相試験が行われた。ニボルマブの投与による全奏効割合は 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率は 86% であった¹⁾。
- ④再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫 243 例を対象として、①自家造血幹細胞移植後にブレンツキシマブベドチン未投与の群 (63 例)、②自家造血幹細胞移植後にブレンツキシマブベドチン投与歴を有する群 (80 例)、③自家造血幹細胞移植前 (33 例)・自家造血幹細胞移植後 (58 例)・前後 (9 例) にブレン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、ニボルマブの投与を行う単群第 II 相試験 (CheckMate205 試験) が行われた。観察期間中央値 18 カ月時点で、40% が治療を継続し、全奏効割合は 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^{2,3)}。
- ④再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫 210 例を対象として、①自家造血幹細胞移植後にブレン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造血幹細胞移植非適応かつブレンツキシマブベドチン投与歴を有する群 (81 例)、③自家造血幹細胞移植後

にブレントキシマブベドチン未投与の群（60例）の3群に分けて、ペムブロリズマブの投与を行う単群第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）が行われた。全体の全奏効割合は69.0%、完全寛解割合は22.4%であり、各群の全奏効割合（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⁴⁾。

⑥自家造血幹細胞移植後の増悪（37%）もしくは移植非適応（63%）の再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫を対象として、ペムブロリズマブとブレントキシマブベドチンを比較する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204試験）が行われた。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は、ペムブロリズマブ群でブレントキシマブベドチン群と比べて有意な延長が認められた（中央値：13.2カ月 vs 8.3カ月，HR：0.65，95%CI：0.48-0.88， $p=0.0027$ ）⁵⁾。

◎エビデンスの解説（2）エフェクターT細胞療法（CAR-T療法）

【悪性リンパ腫】二次治療

<大細胞型B細胞リンパ腫>

・一次治療難治性または一次治療から12カ月以内に再発した大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫[DLBCL]，原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫[PMBCL]，形質転換低悪性度非ホジキンリンパ種，高悪性度B細胞リンパ腫[HGBL]，グレード3Bの濾胞性リンパ腫[FL]を含む）322例を対象として，CD19を標的としたチサゲンレクルユーセルと標準治療（救援療法で奏効した場合に自家造血幹細胞移植を行う）を比較する第Ⅲ相試験（BELINDA試験）が行われた。本試験ではCAR-T療法前にプラチナ製剤を含む化学療法による橋渡し治療が許容されていた。主要評価項目である無イベント生存期間（EFS）に有意な差は認められなかった（中央値：3.0カ月 vs. 3.0カ月，HR：1.07，95%CI：0.82-1.40， $p=0.61$ ）。有害事象による死亡は，チサゲンレクルユーセル群で6%，標準治療群で8%に認められた⁶⁾。

◎一次治療難治性または一次治療から12カ月以内に再発した大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL，形質転換濾胞性リンパ腫[tFL]，MYCおよびBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴うHGBLを含む）359例を対象として，CD19を標的としたアキシカブタゲン シロルユーセルと標準治療（救援療法後に自家造血幹細胞移植を行う）を比較する第Ⅲ相試験（ZUMA-7試験）が行われた。本試験ではCAR-T療法前の橋渡し治療がステロイドに限定されていた。主要評価項目であるEFSは，アキシカブタゲン シロルユーセル群で標準治療群と比べて有意な延長が認められた（中央値：8.3カ月 vs. 2.0カ月，HR：0.40，95%CI：0.31-0.51， $p<0.001$ ）。有害事象による死亡は，アキシカブタゲン シロルユーセル群で4%，標準治療群で1%に認められたが，サイトカイン放出症候群（CRS）や免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）による死亡はなかった⁷⁾。

◎一次治療難治性または一次治療から12カ月以内に再発した大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL，PMBCL，形質転換低悪性度非ホジキンリンパ種，MYCおよびBCL2とBCL6の両方か一方の再構成を伴うHGBL（ただし組織細胞形態がDLBCLであるものに限る），グレード3BのFLを含む）184例を対象として，CD19を標的としたリソカブタゲン マラルユーセルと標準治療（救援療法後に自家造血幹細胞移植を行う）を比較する第Ⅲ相試験（TRANSFORM試験）が

行われた。本試験ではプラチナ製剤を含む化学療法による橋渡し治療が許容されていた。主要評価項目である EFS は、リソカブタゲン マラルユーセル群で標準治療群と比べて有意な延長が認められた（中央値：10.1 カ月 vs. 2.3 カ月，HR：0.35，95%CI：0.23-0.53， $p < 0.0001$ ）。有害事象による死亡は、リソカブタゲン マラルユーセル群では確認されず、標準治療群で 1 例に認められた⁸⁾。

【悪性リンパ腫】三次治療以降

<大細胞型 B 細胞リンパ腫>

①2 ライン以上の化学療法歴がある（自家造血幹細胞移植に適応がない，あるいは自家造血幹細胞移植後に再発または増悪した）再発・難治性の DLBCL（HGBL，tFL を含む）を対象として，CD19 を標的としたチサゲンレクルユーセルの単群第 II 相試験（JULIET 試験）が行われた。主解析対象集団 93 例において，主要評価項目である全奏効割合は 52%（95%CI：41-62%）であり，完全奏効割合は 40%であった。Grade3 以上の有害事象は 89%で認められ，CRS は 58%（Grade3 が 14%，Grade4 が 8%），神経学的イベントは 21%（Grade3 が 7%，Grade4 が 5%）に生じた⁹⁾。また長期追跡結果では，チサゲンレクルユーセルを投与された 115 例において，全奏効割合は 53%（95%CI：43.5-62.4%），奏効期間中央値は未到達（95%CI：10.0 カ月-未到達），PFS 中央値は 2.9 カ月（95%CI：2.3-5.2 カ月），OS 中央値は 11.1 カ月（95%CI：6.6-23.9 カ月）であった¹⁰⁾。

①最終ラインの治療に無効もしくは自家造血幹細胞移植から 12 カ月以内に再発した再発・難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象として，CD19 を標的としたアキシカブタゲン シロルユーセルの単群第 I / II 相試験（ZUMA-1 試験）が行われた。第 II 相パートでは，DLBCL のコホートにおける 77 例と，PMBCL あるいは tFL のコホートにおける 24 例に対して，アキシカブタゲン シロルユーセルが投与された。両コホートの全 101 例において，主要評価項目である全奏効割合は 82%（95%CI：73-89%）で，そのうち完全奏効割合が 54%であった。有効性評価対象集団（92 例）における全奏効割合は 82%（95%CI：72-89%）であった。Grade3 以上の有害事象は 95%で認められ，CRS は 93%（Grade3 が 9%，Grade4 が 3%，Grade5 が 1%），神経学的イベントは 64%（Grade3 以上が 28%）に生じた¹¹⁾。また長期追跡結果では，アキシカブタゲン シロルユーセルを投与された 101 例において，全奏効割合は 83%で，奏効期間中央値は 11.1 カ月（95%CI：4.2 カ月-未到達），PFS 中央値は 5.9 カ月（95%CI：3.3-15.0 カ月），OS 中央値は未到達（95%CI：12.8 カ月-未到達）であった¹²⁾。

①2 ライン以上の化学療法歴がある再発・難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL，PMBCL，形質転換低悪性度非ホジキンリンパ種，MYC および BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う HGBL，グレード 3B の FL を含む）を対象として，CD19 を標的としたリソカブタゲン マラルユーセルの第 I 相試験（TRANSCEND NHL 001 試験）が行われた。有効性評価の対象とされた 256 例において，主要評価項目である全奏効割合は 73%（95%CI：66.8-78.0%），そのうち完全奏効割合は 53%であった。CRS は 42%（Grade3 が 1%，Grade4 が 1%），神経学的イベントは 30%（Grade3 が 9%，Grade4 が 1%）に生じた¹³⁾。

<濾胞性リンパ腫および辺縁帯リンパ腫>

⑥2 ライン以上の化学療法歴がある再発・難治性の FL を対象として、CD19 を標的としたチサゲンレクルユーセルの単群第Ⅱ相試験 (ELARA 試験) が行われた。有効性評価対象とされた 94 例において、主要評価項目である完全奏効割合は 69%、(95%CI : 58.8-78.3%) 全奏効割合は 86% (95%CI : 77.5-92.4%) であった。CRS は 49% (Grade3 以上は 0%)、神経学的イベントは 37% (Grade3 が 2%、Grade4 が 1%) に生じた¹⁴⁾。

⑥2 ライン以上の化学療法歴がある再発・難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫を対象として、CD19 を標的としたアキシカブタゲン シロルユーセルの単群第Ⅱ相試験 (ZUMA-5 試験) が行われた。有効性評価の対象とされた 104 例 (FL が 84 例、辺縁帯リンパ腫が 20 例) において、主要評価項目である全奏効割合は 92% (95%CI : 85-97%) であり、完全奏効割合は 74% であった。FL と辺縁帯リンパ腫では、全奏効割合 (完全奏効割合) はそれぞれ 94% (79%)、85% (55%) であった。CRS は 82% (Grade3 以上が 7%)、神経学的イベントは 59% (Grade3 以上が 19%) に生じた¹⁵⁾。なお、2022 年 2 月末時点では FL や辺縁帯リンパ腫に対するアキシカブタゲン シロルユーセルの投与は本邦で保険承認されていない。

<マントル細胞リンパ腫>

⑥アントラサイクリンまたはベンダムスチンを含む化学療法、抗 CD20 抗体療法および BTK 阻害薬の治療歴がある再発・難治性のマントル細胞リンパ腫 (MCL) を対象として、CD19 を標的とした brexucabtagene autoleucel の単群第Ⅱ相試験 (ZUMA-2 試験) が行われた。有効性評価の対象とされた 60 例において、主要評価項目である全奏効割合は 93% (95%CI : 84-98%)、完全奏効割合は 67% であった。Grade3 以上の有害事象は 99% で認められ、CRS は 91% (Grade3 が 12%、Grade4 が 3%)、神経学的イベントは 63% (Grade3 が 22%、Grade4 が 9%) に生じた¹⁶⁾。なお、2022 年 2 月末時点では MCL に対する brexucabtagene autoleucel の投与は本邦で保険承認されていない。

【B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL)】

⑥2 ライン以上の化学療法歴がある再発・難治性の小児・若年成人 (診断時 21 歳以下) における B-ALL を対象として、CD19 を標的としたチサゲンレクルユーセルの単群第Ⅱ相試験 (ELIANA 試験) が行われ、75 例に対してチサゲンレクルユーセルが投与された。主要評価項目である 3 カ月以内の寛解割合は 81% (95%CI : 71-89%)、完全寛解割合が 60%、血球数回復が不十分な完全寛解率が 21% であった。観察期間中央値 13.1 カ月で、寛解持続期間中央値は未到達、12 カ月時点での無イベント生存率は 50% (95%CI : 35~64%)、全生存率は 76% (95%CI : 63-86%) であった。Grade3 以上の有害事象は 88% で認められ、CRS は 77% (Grade3 が 21%、Grade4 が 25%)、神経学的イベントは 40% (Grade3 が 13%、Grade4 は 0%) に生じた¹⁷⁾。

⑥再発・難治性の成人 (18 歳以上) における B-ALL を対象として、CD19 を標的とした brexucabtagene autoleucel の単群第Ⅱ相試験 (ZUMA-3 試験) が行われ、55 例に対して brexucabtagene autoleucel が投与された。主要評価項目である全寛解割合は 71% (95%CI :

57-82%), 完全寛解割合は 56%であり, MRD 陰性化率は 76%であった。寛解持続期間中央値は 12.8 カ月 (95%CI : 8.7 カ月-未到達), RFS 中央値は 11.6 カ月 (95%CI : 2.7-15.5 カ月), OS 中央値は 18.2 カ月 (95%CI : 15.9 カ月-未到達) であった。Grade3 以上の有害事象は 95%で認められ, CRS は 89% (Grade3 が 13%, Grade4 が 11%), 神経学的イベントは 60% (Grade3 が 24%, Grade4 が 0%, Grade5 が 2%) に生じた¹⁸⁾。なお, 2021 年 12 月末時点では B-ALL に対する brexucabtagene autoleucel の投与は本邦で保険承認されていない。

【多発性骨髄腫】

- ①免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤および抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 ライン以上の化学療法歴があり、直近の治療に不応性 (60 日以内に進行) である再発・難治性の多発性骨髄腫を対象として, BCMA を標的としたイデカブタゲン ビクルユーセルの単群第 II 相試験 (KarMMa 試験) が行われ, 128 例に対してイデカブタゲン ビクルユーセルが投与された。主要評価項目である全奏効割合は 73% (95%CI : 66-81%), 完全奏効もしくは厳格な完全奏効の割合は 33%で, MRD 陰性化率は 26%であった。PFS 中央値は 8.8 カ月 (95%CI : 5.6-11.6 カ月) であった。Grade3 以上の有害事象は 99%で認められ, CRS は 84% (Grade3 が 4%, Grade4 が 1%, Grade5 が 1%), 神経学的イベントは 18% (Grade3 が 3%, Grade4 以上は 0%) に生じた¹⁹⁾。
- ①3 ライン以上の化学療法歴もしくはプロテアソーム阻害薬と免疫調節薬の両方に抵抗性で抗 CD38 抗体の投与歴があり、直近の治療に不応性 (12 カ月以内に進行) である再発・難治性の多発性骨髄腫を対象として, BCMA を標的としたシルタカブタゲン オートルユーセルの単群第 I b/II 相試験 (CARTITUDE-1 試験) が行われ, 97 例に対してシルタカブタゲン オートルユーセルが投与された。主要評価項目である全奏効割合は 97% (95%CI : 91-99%), 厳格な完全奏効の割合は 67%であった。12 カ月時点の無増悪生存割合は 77%, 全生存割合は 89%であった。Grade3 以上の有害事象は 94%で認められ, CRS は 95% (Grade3 が 3%, Grade4 が 1%, Grade5 が 1%), 神経学的イベントは 21% (Grade3 以上が 9%) に生じた²⁰⁾。
- ◎エビデンスの解説 (3) その他の免疫療法
- ①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 405 例を対象として, ブリナツモマブ単剤と標準的化学療法を比較する第 III 相試験 (TOWER 試験) が行われた。中間解析において, ブリナツモマブ投与群は標準化学療法群と比べて主要評価項目である OS の有意な延長が認められた (中央値 : 7.7 カ月 vs. 4 カ月, HR : 0.71, 95%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) もブリナツモマブ投与群で優れていた (44% vs. 25%, $p < 0.001$)²¹⁾。
- ②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 45 例を対象として, ブリナツモマブ単剤の投与を行う単群第 II 相試験では, 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% (T315I 変異を有する 10 例中 4 例を含む) であり, 無再発生

存期間中央値は 6.7 カ月，OS 中央値は 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%）を高頻度に認めた。免疫関連有害事象として Grade 1～2 の CRS を 3 例に認めた。ICANS（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 ICANS を 3 例（失語，片麻痺，神経障害，意識障害）に認めたが，Grade 4 以上の ICANS は認められなかった²²⁾。

パブリックコメント用 / 禁複製

2 食道癌

◎エビデンスの強さ

術後補助療法

④術前化学放射線療法後に食道切除術を行った場合、ニボルマブの投与はプラセボの投与と比較し有意な無病生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁾。

切除不能・進行再発期：化学療法未治療例

⑤5-FU+シスプラチン併用化学療法にペムブロリズマブの併用投与は、5-FU+シスプラチン併用化学療法と比較し全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）²⁾。

⑥扁平上皮癌に対して、5-FU+シスプラチン併用化学療法にニボルマブの併用投与は5-FU+シスプラチン併用化学療法と比較し全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）³⁾。

⑦扁平上皮癌に対して、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法は化学療法（FP療法）と比較し有意な全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）³⁾。

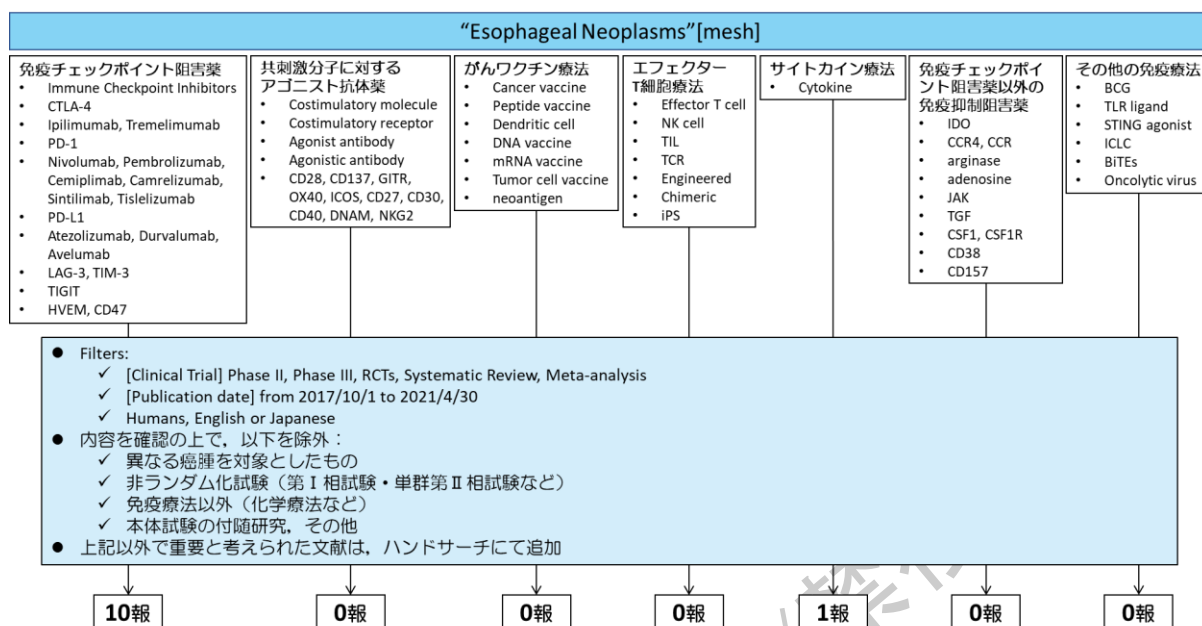
切除不能・進行再発期：化学療法既治療例

⑧扁平上皮癌に対して、ニボルマブ単剤療法は化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）⁷⁾。

⑨扁平上皮癌かつ PD-L1 CPS \geq 10 に対して、ペムブロリズマブ単剤療法は化学療法と比較し全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ C）⁸⁾。

◎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：2021/6/27



◎文献抽出結果

- ・ 11報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：10報（うちハンドサーチ3報）、サイトカイン療法：1報であった。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 (13) : 1191-203.
- 2) Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590) : a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021 ; 398 (10302) : 759-771.
- 3) Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022 ; 386 (5) : 449-462.
- 4) Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 ; 326 (10) : 916-925.
- 5) Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15) : multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.*

2022 ; 377 : e068714.

- 6) Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06) : A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*. 2022 ; 40 (3) : 277-288.
- 7) Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 ; 20 (11) : 1506-1517.
- 8) Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 ; 38 (35) : 4138-4148.
- 9) Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 ; 21 (6) : 832-842.
- 10) Shen L, Kato K, Kim SB, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302) : A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2022 ; 40 (26) : 3065-3076.

◎抽出文献 (2) サイトカイン療法

- 11) Wang FH, Wang Y, Sun GP, et al. Efficacy and safety of recombinant human lymphotoxin- α 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) : 3986-3894.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【術後補助療法】

- ④臨床病期Ⅱ・Ⅲ期 (AJCC 第7版) の食道または食道胃接合部癌において、プラチナ併用術前化学放射線療法後に根治的切除症例のうち、病理学的完全奏効が得られていない患者を対象に、ニボルマブとプラセボによる術後補助療法の比較第Ⅲ相試験 (CheckMate577 試験) が行われた。本試験では、扁平上皮癌と腺癌がそれぞれ 29%, 71%を占めていた。中間解析において主要評価項目である無病生存期間 (DFS) は、ニボルマブ群で有意な延長を認めた (22.4 カ月 vs. 11.0 カ月, HR 0.69, 96.4%CI 0.56-0.86, $p < 0.001$)¹⁾。

【切除不能・進行再発期：化学療法未治療例】

- ⑤前治療歴のない根治切除不能な進行・再発食道癌を対象として、5-FU+シスプラチン併用化学

療法（以下 FP 療法）にペムプロリズマブまたはプラセボを併用する比較第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590 試験）が行われた。本試験では、扁平上皮癌と腺癌がそれぞれ 73%、27% を占めていた。中間解析において、主要評価項目の一つである全生存期間（OS）の有意な延長を認めた（中央値：12.4 カ月 vs. 9.8 カ月，HR 0.73，95%CI 0.62-0.86， $p < 0.0001$ ）²⁾。

③④前治療歴のない根治切除不能な進行・再発食道扁平上皮癌を対象に、FP 療法とニボルマブ＋FP 療法，そしてイピリムマブ＋ニボルマブの 3 群による比較第Ⅲ相試験（CheckMate648 試験）が行われた。中間解析において、ニボルマブ＋FP 療法は FP 療法と比較し OS の有意な延長を認めた（中央値：13.2 カ月 vs. 10.7 カ月，HR 0.74，99.1%CI 0.58-0.96， $p = 0.002$ ）。また、イピリムマブ＋ニボルマブ療法も同じく FP 療法と比較し OS の有意な延長を認めた（中央値：12.8 カ月 vs. 10.7 カ月，HR 0.78，98.2%CI 0.62-0.98， $p = 0.01$ ）³⁾。

・前治療歴のない根治切除不能な進行・再発食道扁平上皮癌を対象に、パクリタキセル＋シスプラチン併用化学療法に Camrelizumab（抗 PD-1 抗体薬，本邦未承認）またはプラセボを併用する比較第Ⅲ相試験（ESCOR-1st 試験）が行われた。中間解析において、主要評価項目の一つである OS は Camrelizumab 併用群において有意な延長を認めた（中央値：15.3 カ月 vs. 12.0 カ月，HR 0.70，95%CI 0.56-0.88， $p = 0.001$ ）⁴⁾。

・前治療歴のない根治切除不能な進行・再発食道扁平上皮癌を対象に、シスプラチンに 5-FU またはパクリタキセル併用化学療法に Sintilimab（抗 PD-1 抗体薬，本邦未承認）またはプラセボを併用する比較第Ⅲ相試験（ORIENT-15 試験）が行われた。中間解析において、主要評価項目である OS の有意な延長を認めた（中央値：16.7 カ月 vs. 12.5 カ月，HR 0.63，95%CI 0.51-0.78， $p < 0.001$ ）⁵⁾。

・前治療歴のない根治切除不能な進行・再発食道扁平上皮癌を対象に、パクリタキセル＋シスプラチン併用化学療法に Toripalimab（抗 PD-1 抗体薬，本邦未承認）またはプラセボを併用する比較第Ⅲ相試験（JUPITER-06 試験）が行われた。中間解析において、主要評価項目の一つである OS は Toripalimab 併用群で有意な延長を認めた（中央値：17.0 カ月 vs. 11.0 カ月，HR 0.58，95%CI 0.43-0.78， $p = 0.0004$ ）⁶⁾。

【切除不能・進行再発期：化学療法既治療例】

⑤一次治療として化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌を対象に、ニボルマブと医師選択化学療法（パクリタキセル，ドセタキセルの中から研究者が選択）の比較第Ⅲ相試験（ATTRACTION-3 試験）が行われた。主要評価項目である OS は、ニボルマブ群で有意な延長を認めた（中央値：10.9 カ月 vs. 8.4 カ月，HR 0.77，95%CI 0.62-0.96， $p = 0.019$ ）⁷⁾。

⑥一次治療として化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌を対象に、ペムプロリズマブと医師選択化学療法（パクリタキセル，ドセタキセル又はイリノテカンの中から研究者が選択）の比較第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181 試験）が行われた。全体集団において、ペムプロリズマブは化学療法と比較して有意な OS の延長を認めなかった（中央値：7.1 カ月 vs. 7.1 カ月，HR 0.89，95%CI 0.75-1.05， $p = 0.560$ ）。一方，探索的な解析結果にお

ける PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌において、ペムブロリズマブ群で OS の延長を認めた (中央値 : 10.3 カ月 vs. 6.7 カ月, HR 0.64, 95%CI 0.46-0.90) ⁸⁾。

- ・一次治療として化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌を対象に、Camrelizumab (抗 PD-1 抗体薬, 本邦未承認) と医師選択化学療法 (ドセタキセル, イリノテカンの中から研究者が選択) の比較第Ⅲ相試験 (ESCORT 試験) が行われた。主要評価項目である OS は, Camrelizumab 群で有意な延長を認めた (中央値 : 8.3 カ月 vs. 6.2 カ月, HR 0.71, 95%CI 0.57-0.87, $p=0.0010$) ⁹⁾。
- ・一次治療として化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌を対象に、Tislelizumab (抗 PD-1 抗体薬, 本邦未承認) と医師選択化学療法 (パクリタキセル, ドセタキセル, イリノテカンの中から研究者が選択) の比較第Ⅲ相試験 (RATIONALE-302 試験) が行われた。主要評価項目である OS は, Tislelizumab 群で有意な延長を認めた (中央値 : 8.6 カ月 vs. 6.3 カ月, HR 0.70, 95%CI 0.57-0.85, $p=0.0001$) ¹⁰⁾。

◎エビデンスの解説 (2) 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- α derivative (rhLT α) 10 μ g/m² と PF 療法+rhLT α 20 μ g/m² と PF 療法の 3 群を比較する第Ⅱ相試験が報告された。主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) 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 rhTL α を上乗せすることによる PFS の有意な延長は示されなかった ¹¹⁾。

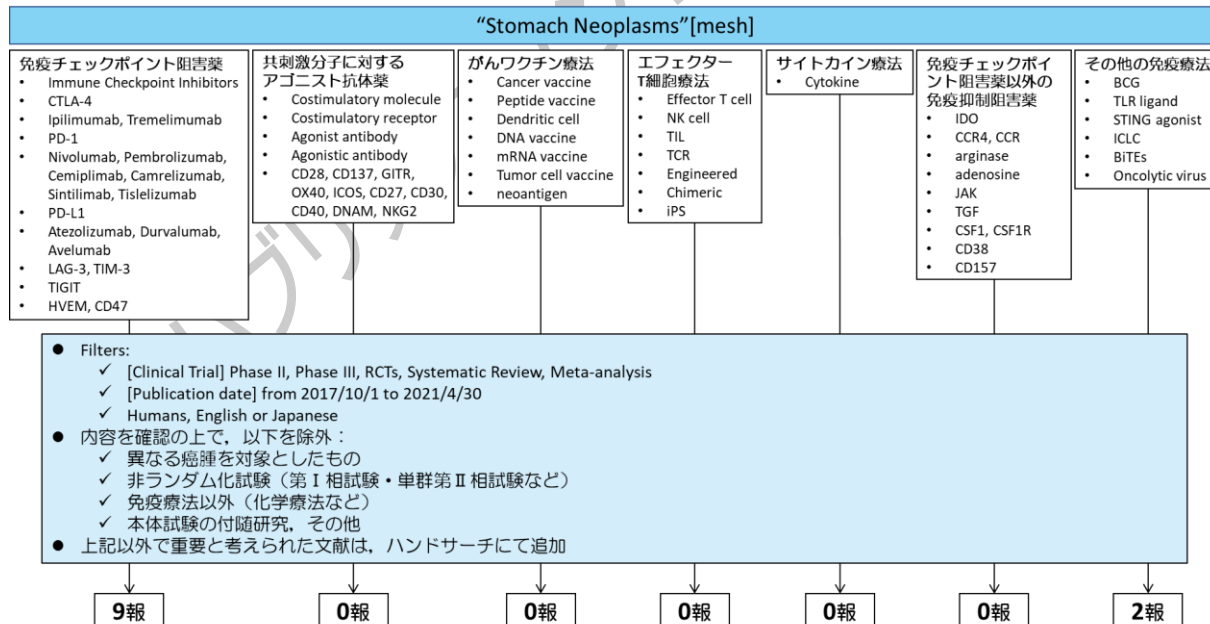
3 胃癌

◎エビデンスの確実性

- 進行期・一次治療：
 - ①標準的化学療法にニボルマブを併用する治療法は、化学療法と比較し全生存期間の有意な延長を示す（エビデンスの強さ：B）。ただし、PD-L1 CPS 5 未満の症例に対しては、ハザード比の点推定値が全体集団に対し劣る傾向にある¹⁾。
- 進行期・二次治療（免疫チェックポイント阻害薬未投与例）：
 - ②マイクロサテライト高度不安定性を認める場合、ペムプロリズマブ単剤療法は化学療法と比較しOSの延長を認める（エビデンスの強さ：C）⁷⁾。
- 進行期・三次治療（免疫チェックポイント阻害薬未投与例）：
 - ③ニボルマブ単剤療法は、プラセボと比較し全生存期間の延長を示す。（エビデンスの強さ：B）⁸⁾。

◎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：2021/6/27



◎文献抽出結果

- 10報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬8報（ハンドサーチ4報）、その他の免疫療法2報であった。
- ハンドサーチにて、ランダム化比較試験のサブグループ解析報告1報を採用した。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 ; 398 (10294) : 27–40.
- 2) Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4) : a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 ; 23 (2) : 234–247.
- 3) Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 ; 6 (10) : 1571–1580.
- 4) Moehler M, Dvorkin M, Boku N, et al. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *J Clin Oncol*. 2021 ; 39 (9) : 966–977.
- 5) Bang YJ, Cho JY, Kim YH, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 ; 23 (19) : 5671–5678.
- 6) Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018 ; 392 (10142) : 123–133.
- 7) 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) : 2461–2471.
- 8) Bang YJ, Yañez Ruiz E, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol*. 2018 ; 29 (10) : 2052–2060.

- 9) Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open*. 2021 ; 6 (1) : 100036.

◎抽出文献 (2) その他の免疫療法

- 10) 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) : 520–526.
- 11) 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) : 240–245.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【進行期・一次治療】

- ④HER2 陰性未治療切除不能進行・転移性胃がん・食道胃接合部がん・食道がん（腺癌）を対象として、標準化学療法（CapeOX 療法または FOLFOX 療法）に対するニボルマブの上乗せ効果あるいはニボルマブ+イピリムマブの優越性を検証する比較第Ⅲ相試験（CheckMate649 試験）が行われ、標準化学療法+ニボルマブ併用群の結果が報告された。主要評価項目である PD-L1 Combined positive score (CPS) ≥ 5 の症例における全生存期間 (OS) および無増悪生存期間 (PFS) は、どちらもニボルマブ併用群で有意な延長が認められた (OS 中央値 : 14.4 カ月 vs. 11.1 カ月, HR : 0.71, 98.4%CI : 0.59-0.86, $p < 0.0001$, PFS 中央値 : 7.7 カ月 vs. 6.0 カ月, HR : 0.68, 98%CI : 0.56-0.81, $p < 0.0001$)。全体集団においても、ニボルマブ併用群で有意な OS, PFS の延長が認められた (OS 中央値 : 13.8 カ月 vs. 11.3 カ月, HR : 0.80, 99.3% CI : 0.68-0.94, $p = 0.0002$, PFS 中央値 : 7.7 カ月 vs. 6.9 カ月, HR : 0.77, 95%CI : 0.68-0.87)。一方、PD-L1 CPS < 5 症例に対する OS および PFS の HR は、それぞれ 0.94 (95%CI : 0.78-1.13), 0.93 (95%CI : 0.76-1.12) であった¹⁾。
- ・HER2 陰性切除不能進行・再発胃がん・食道胃接合部がん（腺癌）を対象に、標準化学療法 (SOX 療法または CapeOX 療法) に対するニボルマブの上乗せ効果を検証する比較第Ⅲ相試験 (ATTRACTION-4 試験) が行われた。主要評価項目である PFS は、ニボルマブ併用群で有意な延長を認めた (中央値 : 10.45 カ月 vs. 8.34 カ月, HR : 0.68, 98.51%CI : 0.51-0.90, $p = 0.0007$)。一方、もう一つの主要評価項目である OS は、ニボルマブ併用群で統計学的に有意な差を証明することはできなかった (中央値 : 17.45 カ月 vs. 17.15 カ月, HR : 0.90, 95%CI : 0.75-1.08, $p = 0.26$)²⁾。
- ・HER2 陰性 PD-L1 CPS ≥ 1 の切除不能進行・再発胃または食道胃接合部癌症例を対象に、標準化学療法 (FP 療法または XP 療法) に対するペムブロリズマブ併用療法の優越性並びにペムブ

ロリズマブ単独療法の優越性と非劣性を検証する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-062 試験）が行われた。主要評価項目は PD-L1 CPS \geq 1 および CPS \geq 10 の患者集団における OS ならびに CPS \geq 1 における PFS であった。CPS \geq 1 の症例において、ペムブロリズマブ併用群の化学療法に対する OS の優越性は証明されなかった（中央値：12.5 カ月 vs. 11.1 カ月，HR：0.85，95%CI：0.70-1.03， $p=0.05$ ）。ペムブロリズマブ単独群は，化学療法群に対して OS は非劣性であったが，優越性は証明されなかった（中央値：10.6 カ月 vs. 11.1 カ月，HR：0.91，95%CI：0.74-1.10）。また，PFS に関してもペムブロリズマブ併用群（HR：0.84，95%CI：0.70-1.02， $p=0.04$ ），ペムブロリズマブ単独群（HR：1.66，95%CI：1.37-2.01）と，どちらも優越性を証明することはできなかった。CPS \geq 10 の症例において，ペムブロリズマブ併用群の化学療法群に対する OS の優越性は証明されなかった（中央値：12.3 カ月 vs. 10.8 カ月，HR：0.85，95%CI：0.62-1.17， $p=0.16$ ）。一方，ペムブロリズマブ単独群は OS において良好な傾向がみられた（中央値：17.4 カ月 vs. 10.8 カ月，HR：0.69，95%CI：0.49-0.97）³⁾。

- HER2 陰性切除不能局所進行・転移性胃がんおよび食道胃接合部がんで，12 週間の標準治療（FOLFOX 療法または CapeOX 療法）後に増悪しなかった症例を対象に，アベルマブによる維持療法の BSC に対する優越性を検証する第Ⅲ相試験（JAVELIN Gastric 100 試験）が行われた。主要評価項目はランダム化された全症例および PD-L1 陽性（PD-L1 TPS $>$ 1%）における OS であった。全症例集団において，アベルマブ群の化学療法群に対する OS の優越性は証明されなかった（中央値：10.4 カ月 vs. 10.9 カ月，HR：0.91，95%CI：0.74-1.11， $p=0.1779$ ）。PD-L1 陽性集団においても，アベルマブ群の OS の優越性は証明されなかった（中央値：16.2 カ月 vs. 17.7 カ月，HR：1.13，95%CI：0.57-2.23， $p=0.6352$ ）⁴⁾。
- フッ化ピリミジン+プラチナによる 1 次化学療法の治療効果（CR, PR, SD）を認めた切除不能局所進行・転移性胃がん及び食道胃接合部がんを対象に，イピリムマブと BSC（フッ化ピリミジンの継続を含む）を比較したランダム化第Ⅱ相試験では，主要評価項目である免疫関連 PFS（irPFS）は，イピリムマブ群で有意な延長は認められなかった（中央値：2.92 カ月 vs. 4.90 カ月，HR：1.44，80%CI：1.09-1.91， $p=0.097$ ）⁵⁾。

【進行期・二次治療】

- ⑥フッ化ピリミジン+プラチナ（HER2 陽性の場合トラスツズマブも）に対し不応となった PD-L1 陽性（CPS \geq 1）の切除不能進行・再発胃がんおよび食道胃接合部がんを対象として，ペムブロリズマブのパクリタキセルに対する優越性を検証する比較第Ⅲ相試験（KEYNOTE-061 試験）が行われた。主要評価項目である OS，PFS において，ペムブロリズマブ群はパクリタキセル群と比較し優越性は証明されなかった（OS 中央値：9.1 カ月 vs. 8.3 カ月，HR：0.82，95%CI：0.66-1.03， $p=0.0421$ ）（PFS 中央値：1.5 カ月 vs. 4.1 カ月，HR：1.27，95%CI：1.03-1.57）⁶⁾。なお，MSI-H 症例を対象としたサブセット解析では，ペムブロリズマブ群で OS の著明な延長を認めた（中央値：未到達 vs. 8.1 カ月，HR：0.42，95%CI：0.13-1.31）⁷⁾。

【進行期・三次治療以降】

◎2 レジメン以上の標準化学療法に不耐ないし不応の切除不能進行・再発の胃癌ないしは食道胃接合部癌を対象に、プラセボに対するニボルマブの優越性を検証した比較第Ⅲ相試験（ATTRACTION-2 試験）が行われた。主要評価項目である OS は、ニボルマブ群で有意な延長が認められた（中央値：5.26 カ月 vs. 4.14 カ月，HR：0.63，95%CI：0.51-0.78， $p<0.0001$ ）⁸⁾。

- ・切除不能進行・再発胃癌ないし食道胃接合部癌を対象に、三次治療として化学療法（パクリタキセルまたはイリノテカン）に対するアベルマブの優越性を検証する第Ⅲ相試験（JAVELIN Gastric 300 試験）が行われた。主要評価項目である OS において、化学療法群に対するアベルマブ群の優越性は証明されなかった（中央値：4.6 カ月 vs. 5.0 カ月，HR：1.1，95% CI：0.9-1.4； $p=0.81$ ）⁹⁾。

◎エビデンスの解説（2）その他の免疫療法

- ・根治切除術を施行された術後Ⅱ／Ⅲ期胃癌症例を対象に、術後補助化学療法として化学療法（5-FU＋ドキシソルビシン）に対する polyadenylic-polyuridylic acid（poly A:U）の上乗せ効果を検証した第Ⅲ相試験が行われた。併用療法群は、化学療法単独群と比較し OS（HR 0.67， $p=0.013$ ）および無再発生存期間（HR：0.61， $p=0.005$ ）の有意な延長を示した¹⁰⁾。
- ・D2 郭清を伴う胃切除後（R0 または R1）の TNM 分類第 5 版に基づく術後Ⅲ／Ⅳ期症例を対象に、手術単独に対する FAM（5-fluorouracil，adriamycin，mitomycin C）療法および BCG（bacille Calmette-Guérin）と FAM の併用療法の 3 群の比較試験が行われた。手術単独群・化学療法群と比較して、BCG 併用群において 10 年生存率の有意な改善が認められた（10 年生存率：BCG 併用群 47.1% vs. 化学療法群 30%， $p<0.037$ ，BCG 併用群 vs. 手術単独群 15.2%， $p<0.0006$ ）¹¹⁾。

4 大腸癌

◎エビデンスの確実性

未治療進行期：

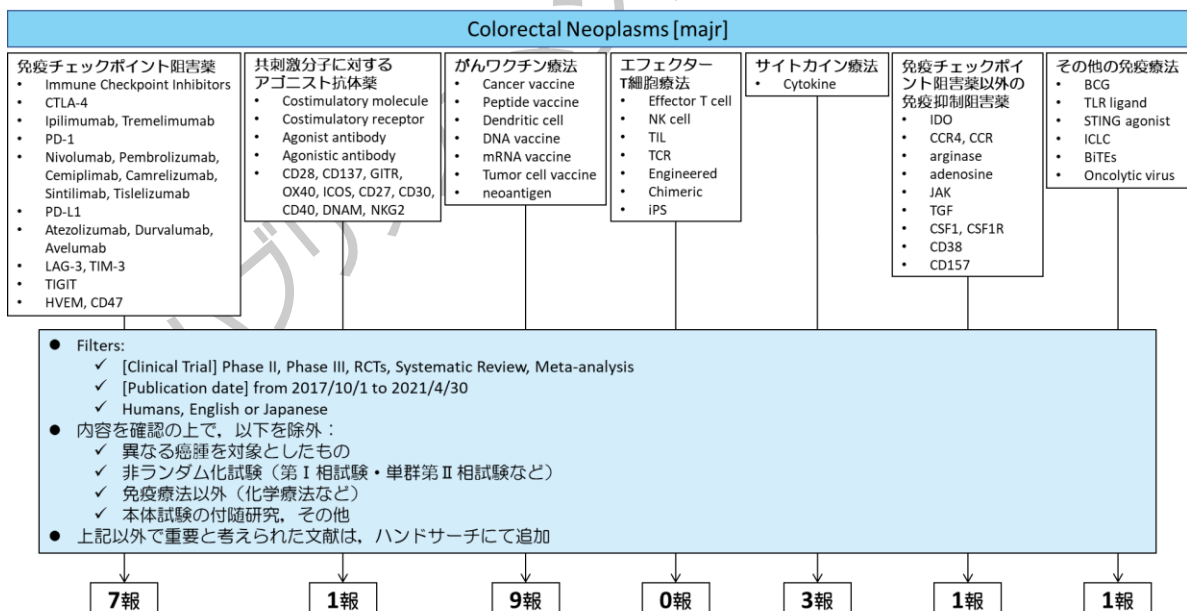
- ①Mismatch repair protein deficiency (dMMR) / microsatellite instability-high (MSI-H) 大腸癌に対するペムプロリズマブ単剤療法は、標準化学療法 (FOLFOX / FOLFIRI ± ベバシズマブ / セツキシマブ) と比較し、有意な無増悪生存期間の延長を示す (エビデンスの強さ：B) ¹⁾。

既治療進行期：

- ②dMMR / MSI-H 大腸癌に対するペムプロリズマブ単剤療法は、奏効割合などの有効性を示す (エビデンスの強さ：C) ^{2,3)}。
- ③dMMR / MSI-H 大腸癌に対するニボルマブ単剤療法は、奏効割合などの有効性を示す (エビデンスの強さ：C) ⁴⁾。
- ④dMMR / MSI-H 大腸癌に対するニボルマブ + イピリムマブ併用療法は、奏効割合などの有効性を示す (エビデンスの強さ：C) ⁵⁾。

◎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：2021/7/1



◎文献抽出結果

- 18報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬 3報 (うち第III相試験 3報)、共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬 1報、がんワクチン療法 9報、サイトカイン療法 3報 (うち第III相試験 1報)、免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫抑制阻害薬 1

報, その他の免疫療法 1 報であった。

- ・ハンドサーチにて, 免疫チェックポイント阻害薬による 4 報の単群試験を採用した。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- 1) André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 (23) : 2207-2218.
- 2) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 ; 372 (26) : 2509-2520.
- 3) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (1) : 11-19.
- 4) 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) : 1182-1191.
- 5) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36 (8) : 773-779.
- 6) Tabernero J, Grothey A, Arnold D, et al. MODUL cohort 2 : an adaptable, randomized, signal-seeking trial of fluoropyrimidine plus bevacizumab with or without atezolizumab maintenance therapy for BRAF wt metastatic colorectal cancer. *ESMO Open.* 2022 ; 7 (5) : 100559.
- 7) Eng C, Kim TW, Bendell J, Argilés G, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370) : a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 ; 20 (6) : 849-861.

◎抽出文献 (2) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

- 8) 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) : 1615-1624.

◎抽出文献 (3) がんワクチン療法

- 9) 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) : 2379-2387.
- 10) 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) : 148-157.
- 11) Rodriguez J, Castañón E, Perez-Gracia JL, et al. A randomized phase II clinical trial of dendritic cell vaccination following complete resection of colon cancer liver metastasis. *J Immunother Cancer.* 2018 ; 6 (1) : 96.
 - 12) Caballero BM, Benitez RD, 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 : 167-174.
 - 13) 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) : 879-886.
 - 14) 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) : 5548-5556.
 - 15) 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) : 2044-2051.
 - 16) Schulze T, Kemmner 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) : 61-69.
 - 17) 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) : 7389-7896.

◎抽出文献 (4) サイトカイン療法

- 18) 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) : 1019-1022.
- 19) 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.
- 20) 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) : 275-281.

◎抽出文献 (5) 免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫抑制阻害薬

21) Fogelman D, Cubillo A, García-Alfonso P, et al. Randomized, double-blind, phase two study of ruxolitinib plus regorafenib in patients with relapsed/refractory metastatic colorectal cancer. Cancer Med. 2018 ; 7 (11) : 5382-5393.

◎抽出文献 (6) その他の免疫療法

22) 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) : 157-164.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

④Mismatch repair protein deficiency (dMMR) または microsatellite instability-high (MSI-H) の未治療大腸癌を対象として、ペムブロリズマブ単剤療法と標準療法 (FOLFOX±ベバシズマブ/セツキシマブまたは FOLFIRI±ベバシズマブ/セツキシマブを比較した第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-177 試験) が行われた。主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) は、ペムブロリズマブ単剤療法群で有意な延長が示された (中央値 : 16.5 カ月 vs. 8.2 カ月, HR 0.60, 95%CI : 0.45-0.80, $p=0.0002$)。もう一つの主要評価項目である全生存期間 (OS) は、中間解析の時点でイベント数の不足により詳細は報告されていない¹⁾。

⑤dMMR の大腸癌, mismatch-repair proficient (pMMR) の大腸癌, dMMR の転移性固形がん*を対象として、ペムブロリズマブ単剤療法を用いる第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 32 例において、奏効割合は 40% vs. 0%, 病勢制御割合は 60% vs. 11%, PFS 中央値は未到達 vs. 2.2 カ月 (HR 0.10, 95%CI : 0.03-0.37, $p<0.001$)、および全生存期間 (OS) 中央値は未到達 vs. 5.0 カ月 (HR 0.22, 95%CI : 0.05-1.00, $p=0.05$) であり、dMMR 大腸癌で良好な結果が認められた²⁾。

*dMMR の転移性固形癌に関しては他項を参照されたい。

⑥dMMR または MSI-H の既治療大腸癌を対象として、ペムブロリズマブ単剤療法の単群第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-164 試験) が行われた。63 例が投与され、奏効割合 33%, 病勢制御割合 57%, PFS 中央値 4.1 カ月、および OS 中央値は未到達と報告された³⁾。

⑦dMMR または MSI-H の大腸癌を対象として、ニボルマブ単剤療法の単群第Ⅱ相試験 (CheckMate142 試験) が行われた。74 例が投与され、奏効割合 31%, 病勢制御割合 69%, PFS 中央値 14 カ月、および OS 中央値は未到達と報告された。解析時点で、奏効を認めた 23 例全例が生存しており、その内の 8 例は奏効が 12 カ月以上持続していた⁴⁾。

⑧dMMR または MSI-H の既治療大腸癌を対象として、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法の第Ⅱ相試験 (CheckMate142 試験) が行われた。119 例が投与され、奏効割合 55%, 病勢制御割

合 86%, PFS/OS はともに未到達と報告された。奏効例の 94%は解析時点で奏効が持続しており, 83%の症例では 6 カ月以上にわたって奏効が持続していた⁵⁾。

- BRAF 野生型を有する未治療大腸癌で, 導入療法として FOLFOX+ベバシズマブを 8 サイクル (16 週), または FOLFOX+ベバシズマブ併用療法を 6 サイクル (12 週) 後に 5-FU+レボホリナート+ベバシズマブ併用療法を 2 サイクル (4 週) 実施され病勢コントロール (CR/PR/SD) の得られた症例を対象として, 維持療法としてアテゾリズマブを標準療法 (フッ化ピリミジン系薬+ベバシズマブ) に加えた試験治療群と標準療法群を比較したランダム化第 II 相試験 (MODUL 試験 cohort 2) が行われた。主要評価項目である PFS は両群で統計学的な有意差は認められなかった (中央値: 7.13 カ月 vs. 7.39 カ月, HR 0.92, 95%CI: 0.72-1.17, $p=0.483$)⁶⁾。
- 二次治療以上の治療歴がある既治療大腸癌を対象として, アテゾリズマブ+Cobimetinib (MEK 阻害薬) の併用療法群, アテゾリズマブ単剤療法群, 標準療法であるレゴラフェニブ群を比較した第 III 相試験 (IMblaze370 試験) が行われた。主要評価項目である OS 中央値は, アテゾリズマブ+Cobimetinib 併用療法群が 8.9 カ月, アテゾリズマブ単剤療法群が 7.1 カ月, レゴラフェニブ群が 8.5 カ月であった。レゴラフェニブ群に対する HR は, アテゾリズマブ+Cobimetinib 併用療法群が 1.00 (95%CI: 0.73-1.38, $p=0.9871$), アテゾリズマブ単剤療法群が 1.19 (95%CI: 0.83-1.71, $p=0.3360$) と, とともに統計学的な有意差は認められなかった⁷⁾。

◎エビデンスの解説 (2) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

- 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を対象として, MGN1703 (TLR-9 アゴニスト) 投与群とプラセボ群を比較した第 II 相試験が行われた。登録不良で早期終了となったが, 主要評価項目である PFS は, MGN1703 投与群で良い傾向にあった (中央値: 2.8 カ月 vs. 2.7 カ月, HR 0.56, 95%CI: 0.29-1.08, $p=0.07$)⁸⁾。

◎エビデンスの解説 (3) がんワクチン療法

- 根治切除後大腸癌を対象に, 術後療法として自己腫瘍細胞を用いた BCG ワクチン (OncoVAX) を投与する群と経過観察を行う群を比較する第 III 相試験が行われた。5 年無再発生存率は 41.5% vs. 40.6% ($p=0.98$), 5 年生存率は 37.6% vs. 36.2% ($p=0.73$) であり, 有意な差は認められなかった^{9,10)}。
- 周術期化学療法 (5-FU とプラチナ併用療法) に加え, 原発巣 (残っている場合) と肝転移に対する手術を行い, 切除断端陰性が確認された大腸癌患者に対して, 樹状細胞ワクチン投与群と経過観察群を比較するランダム化第 II 相試験が行われた。途中終了となったが, 無病生存期間 (DFS) 中央値は, 樹状細胞ワクチン投与群 25.26 カ月, 経過観察群 9.53 カ月 ($p=0.067$) であり, ワクチン接種群で有意な延長を認めなかった¹¹⁾。
- 他臓器転移を有する切除不能大腸癌を対象に, 樹状細胞ワクチン投与群と Best supportive care (BSC) 群を比較するランダム化第 II 相試験が行われた。途中終了となったが, 主要評価項目である PFS 中央値は, 樹状細胞ワクチン投与群 2.7 カ月, BSC 群 2.3 カ月 ($p=0.628$) であり, ワクチン接種群で有意な延長を認めなかった¹²⁾。

- ・転移巣切除後の大腸癌を対象に、CEA ならびに MUC1 をコードした poxvector ワクチン (PANVAC) と PANVAC により修飾された樹状細胞ワクチン投与群を比較するランダム化比較試験が行われた。2 年無再発生存率は 47% vs. 55% ($p=0.48$) であり、有意な差は認められなかった¹³⁾。
- ・転移巣切除後の大腸癌を対象に、細胞表面分子である CD40L による活性化を受けた樹状細胞ワクチンと活性化を受けなかった樹状細胞ワクチン投与群を比較するランダム化比較試験が行われた。CD40L による活性化の有無によって予後に有意な差はなかった。しかし、腫瘍特異的 T 細胞応答が誘導された 8 人 (33%) の患者では、5 年無再発生存率の増加を認めた (63% vs. 18%, $p=0.037$)¹⁴⁾。
- ・切除不能大腸癌を対象に、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 で投与する群のランダム化比較試験が行われた。両群で DT 抗体に対する反応や OS (33.4 vs. 38.7 週, $p=0.17$) に有意な差は認められなかった¹⁵⁾。
- ・肝転移切除後の大腸癌を対象に、TV-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を比較するランダム化比較試験が行われた。OS/PFS は、両群においてともに有意な差は認めなかった¹⁶⁾。
- ・原発巣の手術を受ける予定の大腸癌を対象に、105AD7 (細胞表面分子である CD55 を模倣したヒト型抗体) ±BCG ワクチンを周術期に投与する群と経過観察を行う群を比較するランダム化比較試験が行われた。本試験はワクチン接種による予後に及ぼす影響を検討する設計の試験ではなかったが、腫瘍特異的 T 細胞応答が誘導された患者では、2 人 (14%) の患者で再発したのに対して、誘導されなかった患者では、5 人 (28%) の患者で再発した¹⁷⁾。

◎エビデンスの解説 (4) サイトカイン療法

- ・進行期胃癌または大腸癌の術後症例を対象として、腹腔内温熱療法に腹腔内インターロイキン-2 (IL-2) 投与を併用する群と腹腔内温熱療法を行う群を比較するランダム化試験が行われ、腹腔内 IL-2 投与を併用する群において 3 年生存率が 47.7% vs. 65.8% (コントロール群 vs. IL-2 投与群) であった。報告が古いためか症例設定に関する統計学的事項の記載はなく詳細不明であり、エビデンスレベルは低いものと考えられる¹⁸⁾。
- ・転移性直腸癌を対象として、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 (ゲムシタビン, オキサリプラチン, レボホリナート, aldesleukin) と FOLFOX4 を比較した第Ⅲ相試験が行われた。登録不良により早期終了となったため信頼度は高くないが、PFS は GOLFIG 群が FOLFOX4 群に対して有意に延長し (中央値: 9.23 カ月 vs. 5.70 カ月, $p=0.002$), 奏効割合 (66.1% vs. 37.0%, $p=0.0002$) も有意に良好であった¹⁹⁾。
- ・完全切除直腸癌を対象として、術後補助化学療法として 5-FU, 5-FU/フォリン酸併用, 5-FU/インターフェロン- α 2a (IFN- α) 併用の 3 群を比較した第Ⅲ相試験が行われた。全再発率は、それぞれ 30%, 24%, 28%, 4 年全生存率は、それぞれ 66.1%, 77.5%, 66.2% であり、IFN- α 併用の有効性は示されなかった。一方、WHO グレード 2 以上の有害事象の頻度は、それぞれ 8.4%, 13.5%, 31.7% であり、IFN- α 併用群で高かった²⁰⁾。

◎エビデンスの解説 (5) 免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫抑制阻害薬

- ・フッ化ピリミジン系薬，オキサリプラチンまたはイリノテカンを含む化学療法を受けたことのある既治療大腸癌を対象として，JAK1/JAK2 の経口選択的阻害薬であるルキソリチニブ+レゴラフェニブ併用療法群とプラセボ+レゴラフェニブ投与群を比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われた。登録患者は modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) に応じて，Substudy 1 (mGPS 1 : CRP > 10 mg/dL, アルブミン \geq 3.5 g/dL および mGPS2 : CRP > 10 mg/dL, アルブミン < 3.5 g/dL) と Substudy 2 (mGPS 0 : CRP \leq 10 mg/dL) の 2 つに分けて評価された。主要評価項目である OS において，Substudy 1/Substudy 2 のそれぞれで統計学的な有意差は認められなかった (Substudy 1, 中央値 : 4.6 カ月 vs. 5.3 カ月, HR 1.04, 95% CI : 0.73~1.49, $p=0.588$) (Substudy 2, 中央値 : 11.4 カ月 vs. 10.9 カ月, HR 0.767, 95% CI : 0.48~1.23, $p=0.136$)²¹⁾。

◎エビデンスの解説 (6) その他の免疫療法

- ・原発巣切除後の大腸癌を対象に，polysaccharide K (NF- κ B 活性化を阻害することによりアポトーシスを促進する作用を持つ抗腫瘍薬) および経口フルオロウラシル薬を投与する群と，経口フルオロウラシル薬のみ投与する群を比較するランダム化比較試験が行われた。7 年無再発生存率において，両群に有意な差を認めなかった²²⁾。

5 肝癌

◎エビデンスの確実性

進行期・化学療法未治療例：

④根治切除不能な進行肝細胞癌に対する初回治療として、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法はソラフェニブと比較し有意な生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁾。

⑤根治切除不能な進行肝細胞癌に対する初回治療として、デュルバルマブ＋Tremelimumab 併用療法はソラフェニブと比較し有意な生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）²⁾。

（Tremelimumab [抗 CTLA-4 抗体薬]は、2022 年 11 月時点で本邦未承認）

⑥根治切除不能な進行肝細胞癌に対する初回治療として、デュルバルマブ単独療法はソラフェニブと比較し生存期間の非劣性を示す（エビデンスの強さ B）²⁾。

進行期・化学療法既治療例：（二次治療は、2022 年 11 月時点で本邦未承認）

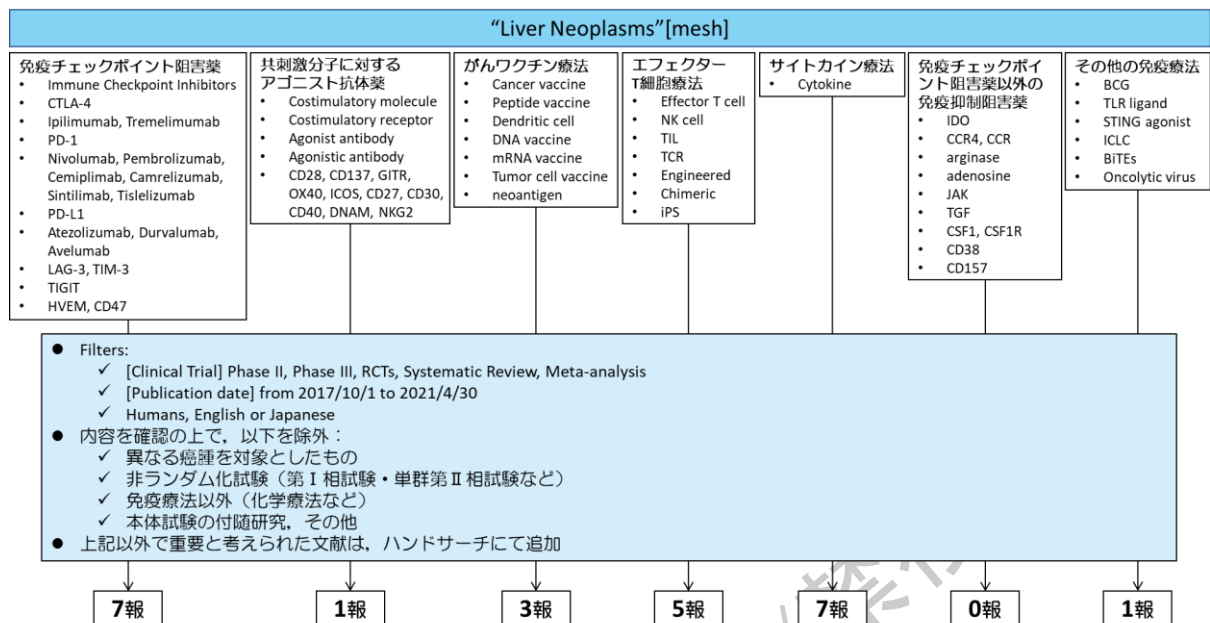
⑦根治切除不能な進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブに不応または不耐の場合の二次治療として、ペムプロリズマブはプラセボと比較して無増悪生存期間・生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）⁵⁾。

⑧根治切除不能な進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブに不応または不耐の場合の二次治療として、ニボルマブは良好な奏効割合を示す（エビデンスの強さ C）⁶⁾。

⑨根治切除不能な進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブに不応または不耐の場合の二次治療として、ニボルマブ＋イピリムマブを併用する治療法は良好な奏効割合を示す（エビデンスの強さ C）⁷⁾。

◎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：2021/6/28



◎文献抽出結果

- 21報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：4報（うち第Ⅲ相試験2報）、共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬：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報であった。
- 検索期間外にハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による第Ⅲ相試験3報を採用した。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 ; 382 (20) : 1894-1905.
- 2) Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022 : 1 (8)
- 3) Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459) : a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 ; 23 (1) : 77-90.
- 4) Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 ; 23 (8) : 995-1008.

- 5) Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (3) : 193-202.
- 6) El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040) : an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017 ; 389 (10088) : 2492-2502.
- 7) Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 ; 6 (11) : e204564.

◎抽出文献 (2) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

- 8) 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 (3) がんワクチン療法

- 9) 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.
- 10) Peng B, Liang L, Chen Z, et al. Autologous tumor vaccine lowering postsurgical recurrent rate of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2006 ; 53 (69) : 409-14.
- 11) 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 (4) エフェクターT細胞療法

- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomized trial. *Lancet.* 2000 ; 356 (9232) : 802-7.

- 16) 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 (5) サイトカイン療法

- 17) Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000 ; 31 (1) : 54-8.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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 (6) その他の免疫療法

- 24) 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) 免疫チェックポイント阻害薬

【進行期・化学療法未治療例】

- ①局所治療の適応でない未治療進行期肝細胞癌を対象として、アテゾリズマブ+ベバシズマブの併用療法とソラフェニブ療法を比較した第Ⅲ相試験が行われた (IMbrave150 試験)。主要評価項目は全生存期間 (OS) と無増悪生存期間 (PFS) であり、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併

用療法群はソラフェニブ群と比べて、OS（中央値：未到達 vs. 13.2 カ月，HR：0.58，95%CI：0.42~0.79， $p<0.001$ ），PFS（中央値：6.8 カ月 vs. 4.3 カ月，HR：0.59，95%CI：0.47-0.76， $p<0.001$ ）が有意に優れていた¹⁾。

- ⑧ ⑨ 局所治療の適応でない未治療進行期肝細胞癌を対象として、デュルバルマブ + Tremelimumab の併用療法、デュルバルマブ単独療法とソラフェニブ療法を比較した第Ⅲ相試験が行われた（HIMALAYA 試験）。主要評価項目である、ソラフェニブに対するデュルバルマブ + Tremelimumab 併用療法の全生存期間（OS）は有意に優れていた（中央値：16.43 カ月 vs. 13.77 カ月，HR：0.78，95%CI：0.65-0.93， $p=0.0035$ ）。また、副次評価項目である、ソラフェニブに対するデュルバルマブ単独療法の OS は非劣性が示された（中央値：16.56 カ月 vs. 13.77 カ月，HR：0.86，95%CI：0.73-1.03）²⁾。（2022 年 11 月現在，本邦未承認）
- ・局所治療の適応でない未治療進行期肝細胞癌を対象として、ニボルマブとソラフェニブを比較する第Ⅲ相試験が行われ（CheckMate459 試験），ニボルマブはソラフェニブと比べて OS の優越性を示せなかった（中央値：16.4 カ月 vs. 14.7 カ月，HR：0.85，95%CI：0.72-1.02， $p=0.075$ ）³⁾。
 - ・局所治療の適応でない未治療進行期肝細胞癌を対象として、カボザンチニブ + アテゾリズマブ併用療法，ソラフェニブ単独療法，カボザンチニブ単独療法を比較した第Ⅲ相試験（COSMIC-312 試験）が行われた。主要評価項目は，ソラフェニブ群に対するカボザンチニブ + アテゾリズマブ併用療法群の PFS および OS であり，PFS は併用療法群が有意に優れていた（中央値：6.8 カ月 vs. 4.2 カ月，HR：0.63，99%CI：0.44-0.91， $p=0.0012$ ）が，中間解析時に OS は有意差を認めなかった（中央値：15.4 カ月 vs. 15.5 カ月，HR：0.90，96%CI：0.69-1.18， $p=0.44$ ）⁴⁾。

【進行期・化学療法既治療例】

- ⑩ 一次治療ソラフェニブに不応の進行期肝細胞癌を対象として，ペムブロリズマブ群とプラセボ群を比較した第Ⅲ相試験が行われた（KEYNOTE-240 試験）。最終解析において，主要評価項目である OS は，中央値がペムブロリズマブ群で 13.9 カ月，プラセボ群で 10.6 カ月（HR：0.781，95%CI：0.61-0.998， $p=0.0238$ ）であり，PFS の中央値はそれぞれ 3.0 カ月および 2.8 カ月（HR：0.718，95%CI：0.570~0.904， $p=0.0022$ ）であった。しかし，事前に設定した有意水準（初回の中間解析における PFS の p 値 0.002，最終解析における OS の p 値 0.0174）を超えなかった⁵⁾。
- ⑪ 局所治療の適応とならない進行期肝細胞癌 214 例を対象として，ニボルマブ単剤療法の第 I / II 相試験が行われた（CheckMate 040 試験）。ニボルマブ単剤療法の奏効割合は 20%であり，肝炎ウイルス感染例においてウイルス再活性化は認めなかった⁶⁾。本邦では保険適用でない。
- ⑫ ソラフェニブ治療歴のある進行期肝細胞癌を対象として，ニボルマブ 1mg/kg + イピリムマブ 3mg/kg を 3 週ごと 4 回投与後にニボルマブ 240mg を 2 週ごと投与（A 群），ニボルマブ 3mg/kg + イピリムマブ 1mg/kg を 3 週ごと 4 回投与後にニボルマブ 240mg を 2 週ごと投与（B 群），ニボルマブ 3mg/kg を 2 週ごととイピリムマブ 1mg/kg を 6 週ごと投与（C 群），を比較するラ

ランダム化第 I / II 相試験が行われた (CheckMate 040 試験)。主要評価項目の一つである奏効割合は A 群が 32%, B 群が 27%, C 群が 29% であり, 忍容性, 有害事象は各群同様であった⁷⁾。いずれの治療も本邦では保険適用でない。

◎エビデンスの解説 (2) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

- ・進行期肝細胞癌を対象として, 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第 II 相試験が行われた。主要評価項目である PFS の中央値は, mapatumumab 併用群 4.1 カ月, プラセボ群 5.6 カ月 (HR : 1.192, 90%CI : 0-1.737) で有意差は認められず, 副次評価項目である OS でも差は認められなかった⁸⁾。

◎エビデンスの解説 (3) がんワクチン療法

- ・肝細胞癌に対して根治的肝切除が行われた患者を対象に, 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 例と経過観察群 22 例を比較したランダム化第 II 相試験が行われ, 自家ワクチン療法群は経過観察群と比べて DFS ($p=0.003$) や OS ($p=0.01$) が有意に優れることが示された⁹⁾。

*自家ホルマリン固定腫瘍組織片と, GM-CSF, IL-2, BCG の混合による自家ワクチン

- ・肝細胞癌に対して根治的肝切除が行われた患者を対象に, 術後補助療法として自家ワクチン療法**を実施する群 32 例と経過観察群 35 例を比較したランダム化第 II 相試験が行われた。主要評価項目である初回再発までの期間 (34 カ月 vs. 25 カ月, $p=0.037$) および再発割合 (1 年 : 12.6% vs. 31.6%, 2 年 : 35.6% vs. 61.3%, 3 年 : 54% vs. 72.1%, $p=0.037$) は, とともに自家ワクチン療法群において優れていた¹⁰⁾。

**自家ホルマリン固定腫瘍組織片と, GM-CSF, IL-2, アジュバントの混合による自家ワクチン

- ・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患者 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 例を比較したランダム化第 II 相試験が行われた。毒性は忍容可能であり, 樹状細胞ワクチン療法群は BSC 群と比べて OS (中央値 : 7 カ月 vs. 4 カ月, $p=0.008$) が有意に優れることが示された¹¹⁾。

***患者の末梢血単核球由来の樹状細胞に HepG2-GFP 細胞の total RNA を導入して活性化したワクチン

◎エビデンスの解説 (4) エフェクター T 細胞療法

- ・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肝細胞癌患者対象に, 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 例を比較するランダム化第 II 相試験が行われた。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で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、生存期間に寄与するかどうかは示されていない¹²⁾。

- ・単発肝細胞癌に対して根治的肝切除を施行した患者を対象に、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群を比較するランダム化第Ⅱ相試験が行われた。OSや1年、3年、5年における無再発生存割合を評価した。無再発生存割合は2種類の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優れることが示されたが、OSは3群間に有意差は認めなかった ($p=0.884$)¹³⁾。
- ・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患者を対象に、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例を比較するランダム化第Ⅱ相試験が行われた。主要評価項目であるOSは、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で有意に長かった [中央値は肝動脈化学塞栓療法: 17.1カ月 vs. 11.3カ月 ($p=0.002$), BSC: 13.5カ月 vs. 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られなかった [81カ月 vs. 47.7カ月 ($p=0.324$)]¹⁴⁾。
- ・根治的肝切除を施行した患者を対象に、本邦において術後療法として活性化リンパ球療法を実施する群76例と経過観察群74例を比較するランダム化比較試験が行われた。主要評価項目はRFSとTime to first recurrenceであり、Time to first recurrenceは活性化リンパ球療法群において有意に優れることが示された (中央値: 2.8年 vs. 1.6年, $p=0.008$)。また、もう一つの主要評価項目であるRFSは活性化リンパ球療法群が有意に優れることが示された [28例 (37%) vs. 16例 (22%), $p=0.01$]。一方でOSでは有意差は認められなかった (3年生存割合: 88% vs. 74%, 5年生存割合: 68% vs. 62%, $p=0.09$)¹⁵⁾。
- ・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) を施行した肝細胞癌患者を対象に、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114例と経過観察群112例を比較するランダム化比較試験が行われた。主要評価項目であるRFSはサイトカイン誘導キラー細胞療法群が経過観察群と比較し有意に優れることが示され (中央値: 44カ月 vs. 30カ月, HR 0.63, 95%CI: 0.43-0.94, $p=0.01$)、またOSでも有意差を認めた (HR: 0.21, 95%CI: 0.06-0.75, $p=0.008$)¹⁶⁾。ただし、本試験では、腫瘍サイズなどの群間のばらつき、OSのイベント数が全体で15例であるなど、生存成績の評価に関わる問題点も指摘されている。

◎エビデンスの解説 (5) サイトカイン療法

- ・根治的切除, 移植, 局所穿刺療法, 化学塞栓療法の適応がない進行肝細胞癌患者を対象に、インターフェロン (IFN) α -2b 投与群30例とBSC群28例を比較するランダム化第Ⅱ相試験が行われた。主要評価項目である2年生存割合について、IFN群の有効性は示されなかった (IFN群 vs. BSC群: 1年 58% vs. 38%, 2年 36% vs. 12%, $p=0.14$)。副次評価項目である奏効割合は6.6%であり、IFN群のうち13例が有害事象により治療が中止された¹⁷⁾。
- ・根治的肝切除を施行したC型肝炎陽性肝細胞癌を対象に、術後療法としてIFN α 投与群15例と経過観察群15例を比較するランダム化第Ⅱ相試験が行われた。再発割合は両群に有意差は認めなかった ($p=0.055$) が、全生存期間ではIFN α 投与群のほうが良好であった ($p=0.041$)

18)。

- ・局所穿刺療法を施行した肝細胞癌患者を対象に、術後療法として IFN α 継続投与群と間欠投与群と経過観察群を比較するランダム化第 II 試験が行われた。主要評価項目である再発割合は、継続投与群と間欠投与群合わせた IFN α 投与群で、経過観察群と比べて有意に低かった ($p=0.013$)¹⁹⁾。
- ・根治的肝切除を施行した B 型肝炎陽性肝細胞癌患者を対象に、術後療法として IFN α 投与群 118 例と経過観察群 118 例を比較するランダム化第 II 相試験が行われた。主要評価項目である DFS は有意差を認めなかったが (中央値 : 31.2 カ月 vs. 17.7 カ月, $p=0.1425$)、OS は IFN 投与群のほうが良好であった (中央値 : 63.8 カ月 vs. 38.8 カ月, $p=0.001$)²⁰⁾。
- ・根治的肝切除を施行した HCV-RNA 陽性肝細胞癌患者を対象に、術後療法として IFN α 投与群 76 例と経過観察群 74 例を比較するランダム化試験が行われた。主要評価項目である 3 年 RFS は、全体では両群に有意差は認めなかったが (24.3% vs. 5.8%, $p=0.49$)、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²¹⁾。
- ・主に B 型肝炎を背景とし、根治的肝切除を施行した肝細胞癌患者を対象に、術後補助療法として IFN α -2b 10MIU/m²×3/週群, IFN α -2b 30MIU/m²×3/週群, と経過観察群を比較するランダム化第 II 相試験が行われた。主要評価項目である再発割合は、6 カ月時点では経過観察群 25% に対し 10MIU/m² 投与群が 7.5% と優れていたが、DFS, OS はともに両群に有意差は認めなかった。また、HBV 陽性や pTNM stage III/IVa では IFN α -2b の有用性が示唆された²²⁾。
- ・主に B 型肝炎を背景とし、根治的肝切除を施行した肝細胞癌患者を対象に、術後療法として IFN α -2b 投与群 133 例と経過観察群 135 例を比較するランダム化第 II 相試験が行われた。主要評価項目である RFS の中央値は 42.2 カ月および 48.6 カ月 ($p=0.828$) であり、OS についても両群に有意差は認めなかった²³⁾。

◎エビデンスの解説 (6) その他の免疫療法

- ・標準治療に不応、不耐の進行肝細胞癌患者 (Karnofsky PS 60%以上, Child-Pugh 12 点以上) を対象に、胸腺ペプチド分画であるサイモスチムリン投与群 67 例とプラセボ群 68 例を比較するランダム化試験が行われた。主要評価項目として 1 年生存割合、副次評価項目として OS, QOL などを評価した。いずれの評価項目も両群間で有意差を認めなかった²⁴⁾。

6 胆道癌

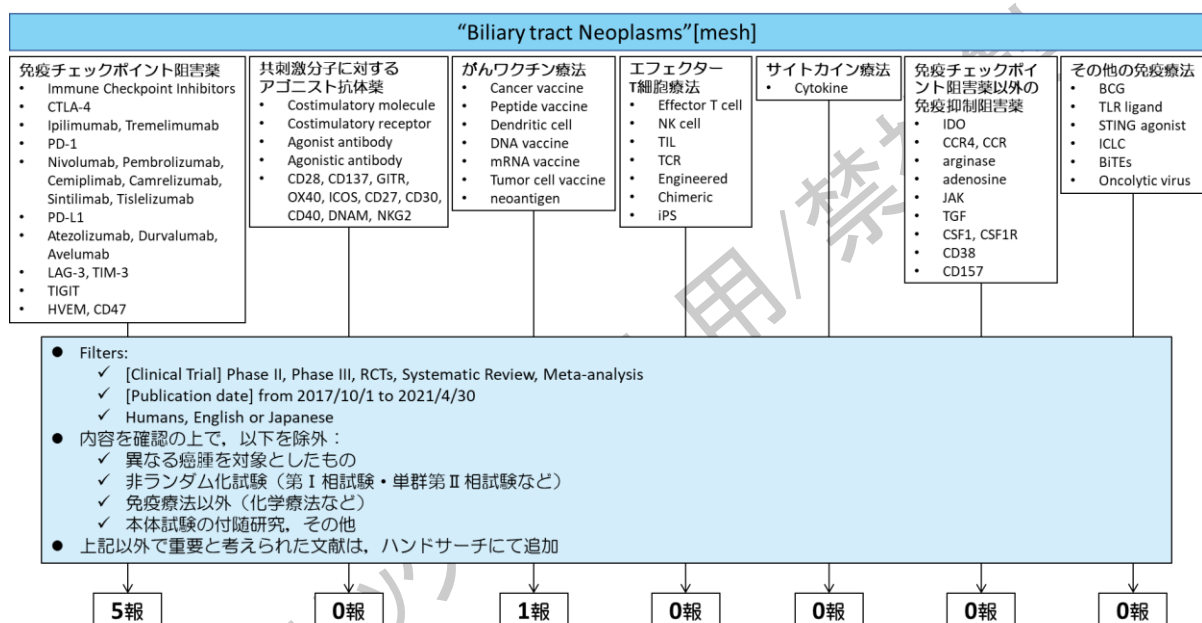
◎エビデンスの確実性

④切除不能進行・再発期に対して、標準化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）とデュルバルマブの併用療法は、標準化学療法と比較して全生存期間および無増悪生存期間の有意な延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁾。

（胆道癌における ICI の投与は、2022 年 11 月時点で本邦未承認）

◎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：2021/6/28



◎文献抽出結果

- ・ 1 報のランダム化比較試験（がんワクチン療法：1 報）が抽出された。
- ・ ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による 4 報の単群試験を採用した。
- ・ 検索期間外にハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による第Ⅲ相試験 1 報を採用した。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid 2022 ; 1 (8)
- 2) Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. JAMA Oncol. 2020 ; 6 (6) : 888-894.

- 3) Klein O, Kee D, Nagrial A, et al. Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers: Subgroup Analysis of a Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 ; 6 (9) : 1405-1409.
- 4) Feng K, Liu Y, Zhao Y, et al. Efficacy and biomarker analysis of nivolumab plus gemcitabine and cisplatin in patients with unresectable or metastatic biliary tract cancers: results from a phase II study. *J Immunother Cancer.* 2020 ; 8 (1) : e000367.
- 5) Chen X, Wu X, Wu H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial. *J Immunother Cancer.* 2020 ; 8 (2) : e001240.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 6) 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 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

④未治療の進行胆道癌 685 例を対象として、デュルバルマブとゲムシタビンとシスプラチン併用療法と、ゲムシタビンとシスプラチン併用療法を比較した第Ⅲ相試験 (TOPAZ-1 試験) が行われた。主要評価項目は全生存期間 (OS) であり、デュルバルマブ併用群は化学療法群と比較し OS (中央値 : 12.8 カ月 vs. 11.5 カ月, HR : 0.80, 95%CI : 0.66-0.97, $p=0.021$), 無増悪生存期間 (PFS) (中央値 : 7.2 カ月 vs. 5.7 カ月, HR : 0.75, 95%CI : 0.63-0.89, $p=0.001$) において、ともに統計学的に有意に優れていた¹⁾。

- ・少なくとも 1 レジメンに不応の進行胆道癌 54 例を対象として、ニボルマブ単独療法の単群第Ⅱ相試験が行なわれた。46 例において画像評価がなされ、主要評価項目である担当医判断による奏効割合は 22% であり、病勢制御割合は 59% であった。PFS 中央値は 3.68 カ月 (95%CI : 2.30-5.69), OS 中央値は 14.24 カ月 (95%CI : 5.98-未到達) であった²⁾。
- ・ニボルマブ+イピリムマブの併用療法の単群第Ⅱ相試験のうち、進行期胆道癌 39 例における有効性・安全性について報告された。内訳は、少なくとも 1 レジメンに不応の患者 33 人と未治療患者 6 人であり、主要評価項目である病勢制御割合は 44% であり、奏効割合は 23% であった。PFS 中央値は 2.9 カ月 (95%CI : 2.2-4.6), OS 中央値は 5.7 カ月 (95%CI : 2.7-11.9) であった。奏効例は肝内胆管がんと胆嚢がんにおいてのみ認められ (それぞれ 31%), 肝外胆管がんでは認められなかった³⁾。
- ・ゲムシタビン+シスプラチン併用療法不応例 7 例 (コホート A) と未治療例 25 例 (コホート B) とを対象として、ゲムシタビンとシスプラチンとニボルマブの併用療法の有効性と安全性を評価する単群第Ⅱ相試験が行われた。27 例において画像評価がなされ、主要評価項目である担当医判断による奏効割合は 55.6% であり、病勢制御割合は 92.6% であった。コホート A とコホ

ート B においてそれぞれ、PFS 中央値は 6.2 カ月および 3.5 カ月、OS 中央値は 8.6 カ月および 6.7 カ月であった⁴⁾。

- ・未治療の進行胆道癌 54 例を対象として、Camrelizumab（抗 PD-1 抗体薬、本邦未承認）とゲムシタビンとオキサリプラチンの併用療法の有効性と安全性を検討する単群第Ⅱ相試験が行なわれた。主要評価項目である 6 カ月無増悪生存割合は 50%（95%CI：33-65%）であり、奏効割合は 54%、PFS 中央値が 6.1 カ月、OS 中央値が 11.8 カ月であった⁵⁾。

◎エビデンスの解説（2）がんワクチン療法

- ・少なくとも 1 レジメンに不応の進行期胆道癌を対象として、Personalized peptide 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相試験が行われた⁶⁾。PFS（中央値：6.1 カ月 vs. 2.9 カ月、 $p < 0.008$ ）と OS（中央値：12.1 カ月 vs. 5.9 カ月、HR：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、がんワクチン療法そのものの有用性は明らかではない。

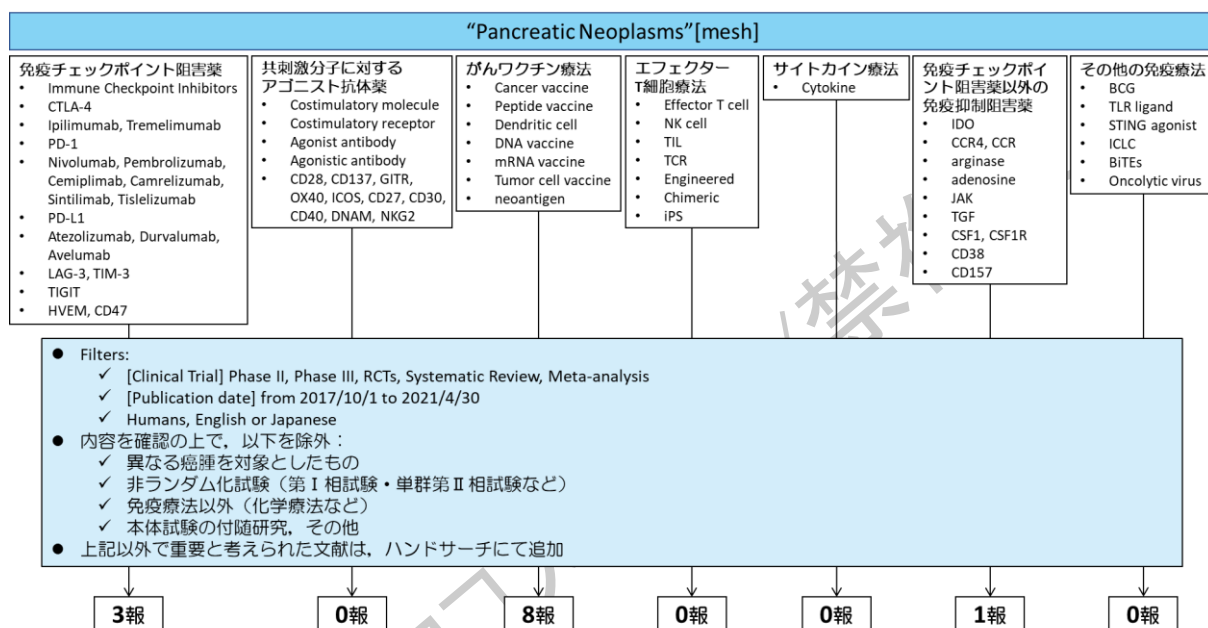
7 膵癌

◎エビデンスの確実性

- いずれの病期においても生存期間を延長させるがん免疫療法はなく、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：2021/6/28



◎文献抽出結果

- 12報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：3報、がんワクチン療法：8報、免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫抑制阻害薬：1報であった。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- 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.
- 2) Overman M, Javle M, Davis RE, et al. Randomized phase II study of the Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib, alone or with pembrolizumab in patients with advanced pancreatic cancer. J Immunother Cancer. 2020 ; 8 (1) : e000587.
- 3) Tsujikawa T, Crocenzi T, Durham JN, et al. Evaluation of Cyclophosphamide/GVAX Pancreas Followed by Listeria-Mesothelin (CRS-207) with or without Nivolumab in Patients with Pancreatic Cancer. Clin Cancer Res. 2020 ; 26 (14) : 3578-3588.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Wu AA, Bever KM, Ho WJ, et al. A Phase II Study of Allogeneic GM-CSF-Transfected Pancreatic Tumor Vaccine (GVAX) with Ipilimumab as Maintenance Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 ; 26 (19) : 5129-5139.
- 8) Le DT, Picozzi VJ, Ko AH, et al. Results from a Phase IIb, Randomized, Multicenter Study of GVAX Pancreas and CRS-207 Compared with Chemotherapy in Adults with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (ECLIPSE Study) . *Clin Cancer Res.* 2019 ; 25 (18) : 5493-5502.
- 9) 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.
- 10) Shima H, Tsurita G, Wada S, et al. Randomized phase II trial of survivin 2B peptide vaccination for patients with HLA-A24-positive pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Sci.* 2019 ; 110 (8) : 2378-2385.
- 11) Nishida S, Ishikawa T, Egawa S, et al. Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase II randomized study. *Cancer Immunol Res.* 2018 ; 6 (3) : 320-331.

◎抽出文献 (3) 免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫抑制阻害薬

- 12) Melisi D, Garcia-Carbonero R, Macarulla T, et al. Galunisertib plus gemcitabine vs. gemcitabine for first-line treatment of patients with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2018 ; 119 (10) : 1208-1214.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- ゲムシタビン投与歴のない膵癌を対象として、ゲムシタビン+LY2603618 (checkpoint kinase I 阻害薬) 併用群とゲムシタビン単剤群を比較したランダム化第II相試験が行われた。主要評価項目である全生存期間 (OS) は、併用群が優れる事後確率が 0.33 (中央値: 7.8 カ月 vs. 8.3 カ月) であり、LY2603618 の有効性は示されなかった¹⁾。
- 1 レジメン以上の化学療法歴のある膵癌を対象として、Acalabrutinib (Bruton tyrosine kinase 阻害薬) +ペムブロリズマブ併用群と、Acalabrutinib 単剤群を比較したランダム化第II相試験が行われた。主要評価項目である安全性は Grade 3 以上の治療関連有害事象が併用群 15.8%, 単剤群 14.3% であり、忍容可能と考えられたが、有効性は限定的であり (両群とも無増悪生存期間[PFS]中央値 1.4 カ月), Bruton tyrosine kinase 阻害薬およびペムブロリズマブ併用の有効性は示されなかった²⁾。
- GVAX ワクチン (GM-CSF 産生型膵癌細胞株ワクチン) とシクロホスファミドとニボルマブの併用療法後にニボルマブと CRS-207 (リステリア発現メソセリン) を投与する A 群と、GVAX ワクチンとシクロホスファミドの併用療法後に CRS-207 を投与する B 群とを比較するランダム化第II相試験が行われた。主要評価項目である OS は有意な延長を認めなかった (中央値: 5.88 カ月 vs. 6.11 カ月, HR: 0.86, 95%CI: 0.55-1.34) であり、ニボルマブ併用の有効性は示されなかった³⁾。

◎エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

- 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 のゲムシタビン+カペシタビン療法に対する上乗せ効果を検証した比較第III相試験が行われた (TeloVac 試験)。化学療法群, 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, GV1001 の上乗せによって主要評価項目である OS の有意な延長は認められなかった [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 8.4 カ月, (化学療法群 vs. 逐次 GV1001 併用群, HR: 1.19, 98.25%CI: 0.97~1.48, $p=0.05$), (化学療法群 vs. 同時 GV1001 併用群, HR: 1.05, 98.25%CI: 0.85~1.29, $p=0.64$)]⁴⁾。
- 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 のゲムシタビン単剤療法に対する上乗せ効果を検証した盲検化比較第II/III相試験が行われた (PEGASUS-PC 試験)。主要評価項目である OS の有意な延長は認めなかった (中央値: 8.36 カ月 vs. 8.54 カ月, HR: 0.87, 95%CI: 0.486-1.557)⁵⁾。
- 治療歴のある転移性膵癌を対象に, GVAX と CRS-207 の効果を検討するランダム化第II相試験が行われた⁶⁾。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, 主要評価項目である OS は A 群で有意に延長した (中央値: A 群 6.1 カ月, B 群 3.9 カ月, HR: 0.59, 95%CI: 0.36~0.97, $p=0.02$)。この結果を受けて, GVAX+CRS-207 併用療法にニボルマブの上乗せを検討するランダム化第II相試験⁶⁾,

FOLFIRINOX 療法後の維持療法として GVAX とイピリムマブの併用療法と FOLFIRINOX 継続を比較するランダム化第Ⅱ相試験⁷⁾、シクロホスファミド+GVAX+CRS-207 と医師判断による単剤化学療法を比較するランダム化第Ⅱ相試験⁸⁾が行われた。しかし、GVAX+CRS-207 とニボルマブ併用による OS の延長は認められなかった（中央値：5.9 カ月 vs. 6.1 カ月，HR：0.86，95%CI：0.55-1.34， $p=0.49$ ）。GVAX+イピリムマブ併用による維持療法は、FOLFIRINOX 療法継続に比べて劣っていた（中央値：9.38 カ月 vs. 14.7 カ月，HR：1.75，95%CI：1.09-2.79， $p=0.019$ ）。シクロホスファミド+GVAX+CRS-207 併用療法（A 群）は、医師判断による単剤療法（C 群）に比べて OS の延長は示されなかった（中央値：A 群 3.7 カ月 vs. C 群 4.6 カ月，HR：1.17，95%CI：0.84~1.64）。以上より、GVAX および GVAX+CRS-207 併用療法の有効性は示されていない。

- ・ 進行期膵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療法を比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われた。遠隔転移例に限定したサブグループ解析では、併用療法群で OS の有意な延長が認められた（中央値：7.0 カ月 vs. 4.4 カ月，HR：0.54，95%CI：0.33~0.87， $p=0.01$ ）が、主解析である全体集団の OS は有意な延長が認められなかった（中央値：6.7 カ月 vs. 5.6 カ月，HR：0.68，95%CI：0.44~1.04， $p=0.074$ ）⁹⁾。
- ・ ゲムシタビンまたは S-1 による治療歴のある転移性膵癌を対象に、survivin 2B をペプチド抗原とするがんワクチン SVN-2B（グループ 1）と INF- β ，SVN-2B 単独（グループ 2），プラセボ（グループ 3）の 3 群を比較するランダム化第Ⅱ相試験が行なわれた。主要評価項目である PFS の有意な延長は認めなかった（中央値：グループ 1；102 日 vs. グループ 2；96.5 日 vs. グループ 3；111 日，全体 $p=0.457$ ）¹⁰⁾。
- ・ HLA-A*02:01-または HLA-A*24:02-陽性の進行期膵癌に、ゲムシタビン単剤療法と WT1 ペプチドワクチン+ゲムシタビン併用療法とを比較するランダム化第Ⅱ相試験が行なわれた。主要評価項目である OS の有意な延長は認めなかった（中央値：8.9 カ月 vs. 9.6 カ月，HR：0.82，90%CI：0.57-1.18， $p=0.36$ ）。一方、PFS は 10%の有意水準で有意な延長を認めた（中央値：3.3 カ月 vs. 5.2 カ月，HR：0.66，90%CI：0.44~0.98， $p=0.084$ ）¹¹⁾。
- ・ がんワクチン療法の有効性が示唆される結果も報告されているが^{4,9,11)}，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。

◎エビデンスの解説（3）免疫チェックポイント阻害薬以外の免疫抑制阻害薬

- ・ 局所進行または転移性膵癌を対象として、galunisertib (TGF β receptor I 阻害薬) +ゲムシタビン併用療法とプラセボ+ゲムシタビン療法を比較する第Ⅱ試験が行われた。主要評価項目である OS は、galunisertib 併用群が優れる傾向が認められた（中央値：8.9 カ月 vs. 7.1 カ月，HR：0.79，95%CI：0.59-1.09）¹²⁾。

8 胸部悪性腫瘍

(1) 肺癌

◎エビデンスの確実性

①免疫チェックポイント阻害薬

【非小細胞肺癌】

・ 周術期・術前療法：

①切除可能，術前臨床病期Ⅱ～ⅢA期の術前療法として，プラチナ併用化学療法にニボルマブを併用する治療法は，プラチナ併用化学療法と比較し無イベント生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁾。

（術前療法における ICI の投与は，2022 年 11 月時点で本邦未承認）

・ 周術期・術後補助療法：

②PD-L1 \geq 1%の術後病理病期ⅡB～ⅢA期の補助療法として，プラチナ併用化学療法後のアテゾリズマブの投与は BSC と比較し有意な無再発生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）²⁾。

・ 切除不能・局所進行期：

③化学放射線療法後の維持療法として，デュルバルマブの投与はプラセボの投与と比較し有意な無増悪生存期間・全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）^{3,4)}。

・ 進行期・化学療法未治療例：

④PD-L1 高発現例に対し，抗 PD-1 抗体薬または抗 PD-L1 抗体薬の単剤療法は，プラチナ併用化学療法と比較し全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ A）^{21,23,26,28)}。

⑤プラチナ併用化学療法に抗 PD-1 抗体薬または抗 PD-L1 抗体薬を併用する治療法は，プラチナ併用化学療法と比較し無増悪生存期間・全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ A）⁷⁻¹⁶⁾。

⑥プラチナ併用化学療法にニボルマブ＋イピリムマブを併用する治療法は，プラチナ併用化学療法と比較し全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁷⁾。

⑦ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法は，プラチナ併用化学療法と比較し全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）²⁴⁾。

・ 進行期・化学療法既治療例（免疫チェックポイント阻害薬未投与例）：

⑧抗 PD-1 抗体薬または抗 PD-L1 抗体薬の単剤療法は，化学療法（ドセタキセル）と比較し全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ A）^{31~34,36)}。

【小細胞肺癌】

・進展型 (Extensive disease) :

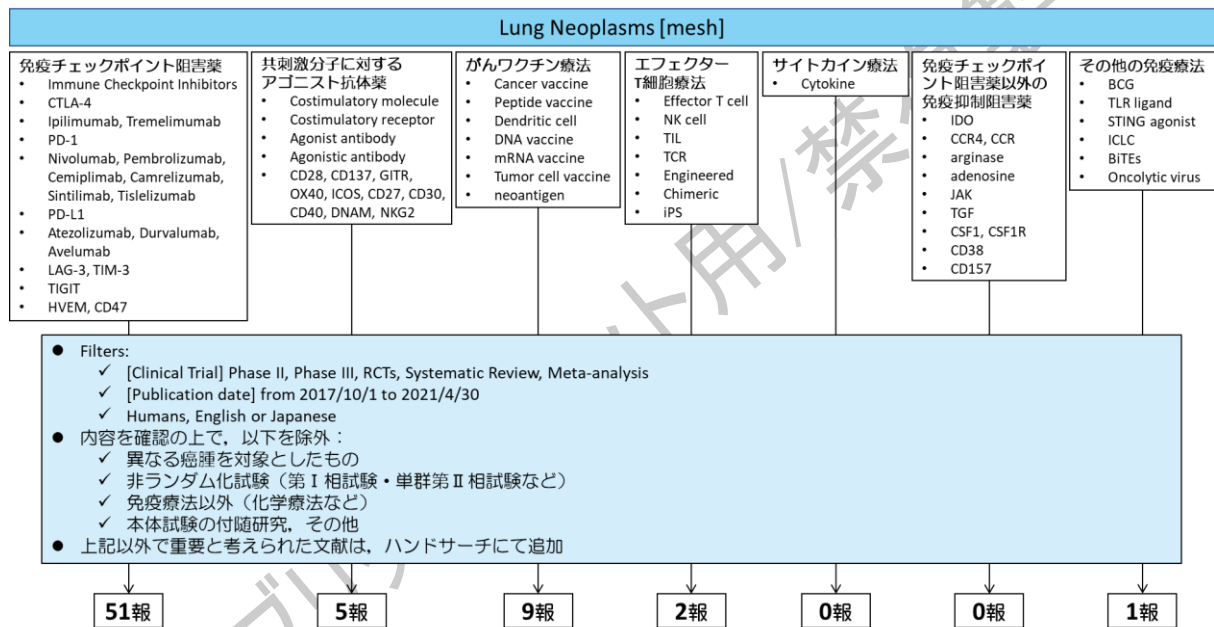
①プラチナ併用化学療法に抗 PD-L1 抗体薬を併用する治療法は、プラチナ併用化学療法と比較し無増悪生存期間・全生存期間の延長を示す (エビデンスの強さ A) ^{44,45}。

②がんワクチン療法

①肺癌に対するがんワクチン療法は、一部の試験でのみ有効性が示唆されている (エビデンスの強さ : B) ⁵⁷⁻⁶⁵。(肺癌に対するがんワクチン療法は、本邦での適応はない。)

◎検索用語と抽出結果

検索データベース : PubMed, 検索実行日 : 2021/06/30



◎文献抽出結果

・68報のランダム化比較試験が抽出された (アップデート報告を除く)。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬 : 51報 (うちハンドサーチ 6報), 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬 : 5報, がんワクチン療法 : 9報 (うちハンドサーチ 1報), エフェクターT細胞療法 : 2報, サイトカイン療法 : 3報, その他の免疫療法 : 1報であった。なお、免疫チェックポイント阻害薬を用いた第III相試験の QOL 報告は、10報抽出された。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【非小細胞肺癌】術後補助療法

1) Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 ; 386 (21) : 1973-1985.

【非小細胞肺癌】術後補助療法

- 2) Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010) : a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 ; 398 (10308) : 1344-1357.

【非小細胞肺癌】切除不能・局所進行期

- 3) 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) : 1919-1929.
- 4) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 ; 379 (24) : 2342-2350.
- 5) Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC) : a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 ; 20 (12) : 1670-1680.

【非小細胞肺癌】進行期・化学療法未治療例：プラチナ併用化学療法＋免疫チェックポイント阻害薬

- 6) Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 ; 35 (30) : 3449-3457.
- 7) 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) : 2078-2092.
- 8) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 ; 378 (24) : 2288-2301.
- 9) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 ; 379 (21) : 2040-2051.
- 10) West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 ; 20 (7) : 924-937.
- 11) Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131) : Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*. 2020 ; 15 (8) : 1351-1360.
- 12) Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC : a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (Oncology pProgram by InnovENT anti-PD-1-11) . *J Thorac Oncol*. 2020 ; 15 (10) : 1636-1646.

- 13) Nishio M, Barlesi F, West H, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC : Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 ; 16 (4) : 653-664.
- 14) Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL) : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 ; 9 (3) : 305-314.
- 15) Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304) : A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 ; 16 (9) : 1512-1522.
- 16) Zhou C, Wu L, Fan Y, et al. Sintilimab Plus Platinum and Gemcitabine as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Squamous NSCLC: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ORIENT-12) . *J Thorac Oncol.* 2021 ; 16(9) : 1501-1511.
- 17) Paz-Ared L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA) : an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (2) : 198-211.
- 18) Mazieres J, Kowalski D, Luft A, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (3) : 271-280.
- 19) Garassino M, Gadgeel S, Esteban E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189) : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (3) : 387-397.
- 20) Reck M, Wehler T, Orlandi F, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (22) : 2530-2542.

【非小細胞肺癌】 進行期・化学療法未治療例：免疫チェックポイント阻害薬

- 21) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016 ; 375 (19) : 1823-1833.
- 22) Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 ; 376 (25) : 2415-2426.
- 23) Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer

- (KEYNOTE-042) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 ; 393 (10183) : 1819-1830.
- 24) Hellmann M, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019 ; 381 (21) : 2020-2031.
 - 25) Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer : The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 ; 6 (5) : 661-674.
 - 26) Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 ; 383 (14) : 1328-1339.
 - 27) Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol*. 2021 ; 39 (21) : 2327-2338.
 - 28) Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50% : a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 ; 397 (10274) : 592-604.
 - 29) Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024) : a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 ; 18 (12) : 1600-1609.
 - 30) Reck M, Ciuleanu TE, Lee JS, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC With 1% or Greater Tumor PD-L1 Expression : Patient-Reported Outcomes From CheckMate 227 Part 1. *J Thorac Oncol*. 2021 ; 16 (4) : 665-676.

【非小細胞肺癌】 進行期・化学療法既治療例：免疫チェックポイント阻害薬

- 31) 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) : 123-135.
- 32) 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) : 1627-1639.
- 33) 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) : 1540-1550.
- 34) 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) : 255-265.

- 35) Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200) : an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19 (11) : 1468-1479.
- 36) Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC : CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *J Thorac Oncol.* 2019 ; 14 (5) : 867-875.
- 37) Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, et al. ARCTIC : durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2020 ; 31 (5) : 609-618.
- 38) Waterhouse DM, Garon EB, Chandler J, et al. Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (33) : 3863-3873.
- 39) Reck M, Taylor F, Penrod JR, et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol.* 2018 ; 13 (2) : 194-204.
- 40) Bordoni R, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Patient-Reported Outcomes in OAK : A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2018 ; 19 (5) : 441-449.
- 41) Reck M, Brahmer J, Bennett B, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer.* 2018 ; 102 : 23-30.
- 42) Barlesi F, Garon EB, Kim DW, et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019 ; 14 (5) : 793-801.

【小細胞肺癌】

- 43) Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 (31) : 3740-3748.
- 44) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 (23) : 2220-2229.
- 45) Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 ; 394 (10212) : 1929-1939.

- 46) Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (21) : 2369-2379.
- 47) Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol.* 2019 ; 14 (5) : 903-913.
- 48) Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol.* 2021 ; 32 (5) : 631-641.
- 49) Owonikoko TK, Park K, Govindan R, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 (12) : 1349-1359.
- 50) Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133) : a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol.* 2020 ; 31 (2) : 310-317.
- 51) Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer.* 2020 ; 149 : 46-52.

◎抽出文献 (2) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

- 52) Belani CP, Chakraborty BC, Modi RI, et al. A randomized trial of TLR-2 agonist CADI-05 targeting desmocollin-3 for advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017 ; 28 (2) : 298-304.
- 53) 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) : 72-77.
- 54) 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) : 2667-2674.
- 55) Thomas M, Ponce-Aix S, Navarro A, et al. Immunotherapeutic maintenance treatment with toll-like receptor 9 agonist lefitolimod in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the exploratory, controlled, randomized, international phase II IMPULSE study. *Ann Oncol.* 2018 ; 29 (10) : 2076-2084.
- 56) 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) : 557-563.

◎抽出文献 (3) がんワクチン療法

- 57) 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) : 2321-2329.
- 58) 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.
- 59) 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) : 3660-3671.
- 60) 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) : 2178-2184.
- 61) 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 Cancer08971-08971B ; Silva Study) . *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 (28) : 6854-6864.
- 62) 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) : 906-914.
- 63) Gridelli C, Ciuleanu T, Domine M, et al. Clinical activity of a htert (vx-001) cancer vaccine as post-chemotherapy maintenance immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer: final results of a randomised phase 2 clinical trial. *Br J Cancer.* 2020 ; 122 (10) : 1461-1466.
- 64) Chiappori AA, Williams CC, Gray JE, et al. Randomized-controlled phase II trial of salvage chemotherapy after immunization with a TP53-transfected dendritic cell-based vaccine (Ad.p53-DC) in patients with recurrent small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019 ; 68 (3) : 517-527.
- 65) Giaccone G, Felip E, Cobo M, et al. 1260MO – Activity of OSE-2101 in HLA-A2+ non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after failure to immune checkpoint inhibitors (ICD): Step 1 results of phase III ATALANTE-1 randomised trial. *Ann Oncol.* 2020 ; 31 (suppl_4) : S754-S840.

◎抽出文献 (4) エフェクターT 細胞療法

- 66) 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) : 51-59.
- 67) Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A, et al. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemoimmunotherapy with activated cytotoxic T cells and dendritic cells from regional lymph nodes of patients with lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 ; 67 (8) : 1231-1238.

◎抽出文献 (5) その他の免疫療法

- 68) Gerber DE, Horn L, Boyer M, et al. Randomized phase III study of docetaxel plus bavituximab in previously treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018 ; 29 (7) : 1548-1553

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【非小細胞肺癌】術前療法

- ①臨床病期 I B (腫瘍径 4cm 以上, 第 8 版 II A 期) ~ III A 期切除可能例を対象として, 術前療法においてプラチナ併用化学療法に併用してニボルマブとプラセボ (それぞれ 3 サイクル) を比較する第 III 相試験 (CheckMate816 試験) が行われ, ニボルマブ群はプラセボ群と比べて有意な病理学的完全奏効割合の改善 (24.0% vs. 2.2%, オッズ比 13.94, 99%CI : 3.49-55.75, $p < 0.001$), 有意な無イベント生存期間の延長 (中央値 : 31.6 カ月 vs. 20.8 カ月, HR : 0.63, 97.38% CI : 0.43-0.91, $p = 0.005$) が認められた。全生存期間 (OS) も延長させる傾向が示されているが, 観察期間が不十分であり有意差は示されていない (HR : 0.57, 99.67%CI : 0.30-1.07) 1)。

【非小細胞肺癌】術後補助療法

- ②術後病理病期 I B (腫瘍径 4cm 以上, 第 8 版 II A 期) ~ III A 期完全切除例を対象として, プラチナ併用化学療法終了後にアテゾリズマブ (1 年間投与) と BSC を比較した第 III 相試験 (IMpower010 試験) が行われた。PD-L1 \geq 1%の II B~III A 期完全切除例において, アテゾリズマブ投与群は BSC 群と比べて有意な無再発生存期間 (DFS) の延長が認められた (中央値 : 未到達 vs. 35.3 カ月, HR : 0.66, 95%CI : 0.50-0.88, $p = 0.0039$)。PD-L1 発現を問わない II B~III A 期完全切除例における DFS でも有意な延長が認められた (中央値 : 42.3 カ月 vs. 35.3 カ月, HR : 0.79, 95%CI : 0.64-0.96, $p = 0.020$) が, PD-L1 $<$ 1%の II B~III A 期完全切除例においては同等の傾向であった (HR : 0.97, 95%CI : 0.72-1.31)。OS は観察期間が不十分であるが, PD-L1 \geq 1%の II B~III A 期完全切除例においてのみ延長させる傾向が認められている (HR : 0.77, 95%CI : 0.51-1.17) 2)。

【非小細胞肺癌】切除不能・局所進行期

③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を比較した第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）が行われた。デュルバルマブ群はプラセボ群と比べて有意な無増悪生存期間（PFS）の延長が認められ（中央値：16.8 カ月 vs. 5.6 カ月，HR：0.52，95%CI：0.42-0.65， $p<0.001$ ）³⁾，さらに有意な OS の延長も認められた（24 カ月 OS：66.3% vs. 55.6%，HR：0.68，99.73%CI：0.47-0.997， $p=0.0025$ ）⁴⁾。QOL は QLQ-C30 を用いて評価され，12 カ月時点において両群間で有意差はみられなかった（GHS/QoL の差：+0.8，95%CI：-1.55-3.14）⁵⁾。

【非小細胞肺癌】進行期・化学療法未治療例：プラチナ併用化学療法＋免疫チェックポイント阻害薬

- ・進行期扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に，カルボプラチン＋パクリタキセルに併用する治療としてイピリムマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験が行われ，イピリムマブ群はプラセボ群と比べて有意な OS の延長は認められなかった（中央値：13.4 カ月 vs. 12.4 カ月，HR：0.91，95%CI：0.77-1.07， $p=0.25$ ）⁶⁾。
- ④進行期非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に，プラチナ＋ペムプロリズマブに併用する治療としてペムプロリズマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）が行われ，ペムプロリズマブ群はプラセボ群と比べて有意な PFS の延長（中央値：8.8 カ月 vs. 4.9 カ月，HR：0.52，95%CI：0.43-0.64， $p<0.001$ ），有意な OS の延長（中央値：未到達 vs. 11.3 カ月，HR：0.49，95%CI：0.38-0.64， $p<0.001$ ）が認められた。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群で優れていた⁷⁾。QOL は QLQ-C30 を用いて評価され，12 週時点において両群間で有意な差はみられなかった（GHS/QoL：+1.0 vs. -2.6， $p=0.053$ ）¹⁹⁾。
- ⑤進行期非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に，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（IMpower150 試験）が行われ，前 2 者の成績が報告された。PFS は化学療法群と比べてアテゾリズマブ併用群で有意な延長が認められ（中央値：8.3 カ月 vs. 6.8 カ月，HR：0.62，95%CI：0.52-0.74， $p<0.001$ ），OS もアテゾリズマブ併用群で有意な延長が認められた（中央値：19.2 カ月 vs. 14.7 カ月，HR：0.78，95%CI：0.64-0.96， $p=0.02$ ）⁸⁾。QOL 報告では，13 サイクル時点までにおいて両群間で有意な差はみられなかった²⁰⁾。
- ⑥進行期扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に，カルボプラチン＋パクリタキセルまたはナブパクリタキセルに併用する治療としてペムプロリズマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）が行われ，ペムプロリズマブ併用群はプラセボ併用群と比べて有意な PFS の延長（中央値：6.4 カ月 vs. 4.8 カ月，HR：0.56，95%CI：0.45-0.70， $p<0.001$ ），有意な OS の延長（中央値：15.9 カ月 vs. 11.3 カ月，HR：0.64，95%CI：0.49-0.85， $p<0.001$ ）が認められた⁹⁾。QOL は QLQ-C30 を用いて評価され，ペムプロリズマブ群で QOL を改善する傾向がみられた（18 週時点 GHS/QoL：+4.3 vs. -0.57）¹⁸⁾。

- ⑩進行期非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に、カルボプラチン+ナブパクリタキセルに併用する治療としてアテゾリズマブと BSC（維持療法としてペメトレキセドを許容）を比較した第Ⅲ相試験（IMpower130 試験）が行われ、PFS は BSC 群と比べてアテゾリズマブ併用群で有意な延長が認められ（中央値：7.0 カ月 vs. 5.5 カ月，HR：0.64，95%CI：0.54-0.77， $p<0.0001$ ），OS もアテゾリズマブ併用群で有意な延長が認められた（中央値：18.6 カ月 vs. 13.9 カ月，HR：0.79，95%CI：0.64-0.98， $p=0.033$ ）¹⁰⁾。
- ⑪進行期扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に、カルボプラチン+ナブパクリタキセルとカルボプラチン+ナブパクリタキセル+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（IMpower131 試験）が行われ、前二者の成績が報告された。PFS は化学療法群と比べてアテゾリズマブ併用群で有意な延長が認められたが（中央値：6.3 カ月 vs. 5.6 カ月，HR：0.71，95%CI：0.60-0.85， $p=0.0001$ ），OS はアテゾリズマブ併用群で有意な延長は認められなかった（中央値：14.2 カ月 vs. 13.5 カ月，HR：0.88，95%CI：0.73-1.05， $p=0.16$ ）¹¹⁾。
- ⑫進行期非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に、プラチナ+ペメトレキセドに併用する治療として Sintilimab（抗 PD-1 抗体薬，本邦未承認）とプラセボを比較する第Ⅲ相試験（ORIENT-11 試験）が行われ、Sintilimab 併用群はプラセボ併用群と比べて有意な PFS の延長が認められた（中央値：8.9 カ月 vs. 5.0 カ月，HR：0.482，95%CI：0.362-0.643， $p<0.00001$ ）¹²⁾。
- ⑬進行期扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に、プラチナ+ペメトレキセドに併用する治療としてアテゾリズマブと BSC を比較する第Ⅲ相試験（IMpower132 試験）が行われ、PFS は BSC 群と比較しアテゾリズマブ併用群で有意な延長が認められたが（中央値：7.6 カ月 vs. 5.2 カ月，HR：0.60，95%CI：0.49-0.72， $p<0.0001$ ），OS はアテゾリズマブ併用群で有意な延長は認められなかった（中央値：17.5 カ月 vs. 13.6 カ月，HR：0.81，95%CI：0.64-1.03， $p=0.0797$ ）¹³⁾。
- ⑭進行期非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に、カルボプラチン+ペメトレキセドに併用する治療として Camrelizumab（抗 PD-1 抗体薬，本邦未承認）と BSC を比較する第Ⅲ相試験（Camel 試験）が行われ、Camrelizumab 併用群は化学療法群と比べて有意な PFS の延長が認められた（中央値：11.3 カ月 vs. 8.3 カ月，HR：0.60，95%CI：0.45-0.79， $p=0.0001$ ）¹⁴⁾。
- ⑮進行期非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に、プラチナ+ペメトレキセドに併用する治療として Tislelizumab（抗 PD-1 抗体薬，本邦未承認）と BSC を比較する第Ⅲ相試験（RATIONALE 304 試験）が行われ、Tislelizumab 併用群は化学療法群と比べて有意な PFS の延長が認められた（中央値：9.7 カ月 vs. 7.6 カ月，HR：0.645，95%CI：0.462-0.902， $p=0.0044$ ）¹⁵⁾。
- ⑯進行期扁平上皮・非小細胞肺癌を対象に、プラチナ+ゲムシタビンに併用する治療として Sintilimab とプラセボを比較する第Ⅲ相試験（ORIENT-12 試験）が行われ、Sintilimab 併用群はプラセボ併用群と比べて有意な PFS の延長が認められた（中央値：5.5 カ月 vs. 4.9 カ月，HR：0.536，95%CI：0.422-0.681， $p<0.00001$ ）¹⁶⁾。
- ⑰進行期非小細胞肺癌を対象に、ニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ併用化学療法 2 サイクルとプラチナ併用化学療法（4 サイクル±維持療法）を比較する第Ⅲ相試験（CheckMate 9LA 試験）が行われ、前者の治療で化学療法と比べて有意な OS の延長が認められた（中央値：14.1

カ月 vs. 10.7 カ月, HR : 0.69, 96.71%CI : 0.55-0.87, $p=0.00067$)¹⁷⁾。

【非小細胞肺癌】 進行期・化学療法未治療例：免疫チェックポイント阻害薬

- ①PD-L1 TPS \geq 50%の進行期非小細胞肺癌を対象として、ペムブロリズマブとプラチナ併用化学療法を比較する第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験) が行われた。PFS は化学療法群と比べてペムブロリズマブ群で有意な延長が認められ (中央値 : 10.3 カ月 vs. 6.0 カ月, HR : 0.50, 95% CI 0.37-0.68, $p<0.001$), OS もペムブロリズマブ群で有意な延長が認められた (HR : 0.60, 95%CI 0.41-0.89, $p=0.005$)²¹⁾。QOL は QLQ-C30 を用いて評価され, 15 週時点においてペムブロリズマブ群で有意に高かった (GHS/QoL の差 : +7.8, 95%CI : 2.9-12.8, $p=0.0020$)²⁸⁾。
- ・ PD-L1 TPS \geq 1%の進行期非小細胞肺癌を対象として, ニボルマブとプラチナ併用化学療法を比較する第Ⅲ相試験 (CheckMate026 試験) が行われた。PD-L1 TPS \geq 5%において, ニボルマブ群は化学療法群と比べて PFS (中央値 : 4.2 カ月 vs. 5.9 カ月, HR : 1.15, 95%CI : 0.91-1.45, $p=0.25$), OS (中央値 : 14.4 カ月 vs. 13.2 カ月, HR : 1.02, 95%CI : 0.80-1.30) の延長は認められなかった²²⁾。
- ②PD-L1 TPS \geq 1%の進行期非小細胞肺癌を対象として, ペムブロリズマブとプラチナ併用化学療法を比較する第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験) が行われた。PD-L1 TPS \geq 50%における OS は, 化学療法と比べてペムブロリズマブ群で有意な延長が認められ (中央値 : 20.0 カ月 vs. 12.2 カ月, HR : 0.69, 95%CI : 0.56-0.85, $p=0.0003$), PD-L1 TPS \geq 1%でも有意な延長が認められた (中央値 : 16.7 カ月 vs. 12.1 カ月, HR : 0.81, 95%CI : 0.71-0.93, $p=0.0018$)。なお, PD-L1 TPS 1~49%では有意な OS の延長は認められなかった (中央値 : 13.4 カ月 vs. 12.1 カ月, HR : 0.92, 95%CI : 0.77-1.11)²³⁾。
- ③進行期非小細胞肺癌を対象に, プラチナ併用化学療法とニボルマブ+イピリムマブ, ニボルマブ (PD-L1 \geq 1%) もしくはニボルマブ+プラチナ併用化学療法 (PD-L1 $<$ 1%) の比較第Ⅲ相試験 (CheckMate227 試験) が行われ, 前 2 者の成績が報告された。PD-L1 \geq 1%の OS は, 化学療法群と比べてニボルマブ+イピリムマブ群で有意な延長が認められた (中央値 : 17.1 カ月 vs. 14.9 カ月, HR : 0.79, 97.72%CI 0.65-0.96, $p=0.007$)。また, 探索的評価項目である PD-L1 $<$ 1%の OS でも, 化学療法群と比べてニボルマブ+イピリムマブ群で有意な延長が認められた (中央値 : 17.2 カ月 vs. 12.2 カ月, HR : 0.62, 95%CI 0.48-0.78)²⁴⁾。QOL は LCSS・EQ-5D を用いて評価され, 両群で改善がみられた³⁰⁾。
- ・ 進行期非小細胞肺癌を対象に, プラチナ併用化学療法とデュルバルマブ, デュルバルマブ+Tremelimumab (抗 CTLA-4 抗体薬, 本邦未承認) の比較第Ⅲ相試験 (MYSTIC 試験) が行われた。PD-L1 TC \geq 25%の OS は, プラチナ併用化学療法群 (中央値 : 12.9 カ月) と比べてデュルバルマブ群 (中央値 : 16.3 カ月, HR : 0.76, 97.54%CI : 0.56-1.02, $p=0.04$ [有意差なし]), デュルバルマブ+Tremelimumab 群 (中央値 : 11.9 カ月, HR : 0.85, 98.77%CI : 0.61-1.17, $p=0.20$) であり, いずれも統計学的に有意な延長は認められなかった²⁵⁾。
- ④PD-L1 陽性の進行期非小細胞肺癌を対象として, アテゾリズマブとプラチナ併用化学療法を比

較する第Ⅲ相試験（IMpower110 試験）が行われた。PD-L1 TC3 または IC3 において、OS は化学療法群と比べてアテゾリズマブ群で有意な延長が認められた（中央値：20.2 カ月 vs. 13.1 カ月，HR：0.59，95%CI：0.40-0.89， $p=0.01$ ）²⁶⁾。

・PD-L1 TPS \geq 50%の進行期非小細胞肺癌を対象に、ペムブロリズマブに併用する治療としてイピリムマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-598 試験）が行われ、イピリムマブ併用群はプラセボ併用群と比べてPFS（中央値：8.2 カ月 vs. 8.4 カ月，HR：1.06，95%CI：0.86-1.30， $p=0.72$ ），OS（中央値：21.4 カ月 vs. 21.9 カ月，HR：1.08，95%CI：0.85-1.37， $p=0.74$ ）の延長は認められなかった²⁷⁾。

⑩PD-L1 TPS \geq 50%の進行期非小細胞肺癌を対象として、Cemiplimab（抗 PD-1 抗体薬，本邦未承認）とプラチナ併用化学療法を比較する第Ⅲ相試験（EMPOWER-Lung 1 試験）が行われた。PFS は化学療法群と比べて Cemiplimab 群で有意な延長が認められ（中央値：8.2 カ月 vs. 5.7 カ月，HR：0.54，95%CI 0.43~0.68， $p<0.0001$ ），OS も Cemiplimab 群で有意な延長が認められた（中央値：未到達 vs. 14.2 カ月，HR：0.57，95%CI 0.42-0.77， $p=0.0002$ ）²⁸⁾。

【非小細胞肺癌】進行期・化学療法既治療例：免疫チェックポイント阻害薬

⑪既治療進行期扁平上皮・非小細胞肺癌を対象として、ニボルマブとドセタキセルを比較する第Ⅲ相試験（CheckMate017 試験）が行われ、ニボルマブ群はドセタキセル群と比べて有意な OS の延長が認められた（中央値：9.2 カ月 vs. 6.0 カ月，HR：0.59，95%CI：0.44-0.79， $p<0.001$ ）³¹⁾。QOL は LCSS を用いて評価され、ニボルマブ群で治療開始時と比較し改善がみられた³⁹⁾。

⑫既治療進行期非扁平上皮・非小細胞肺癌を対象として、ニボルマブとドセタキセルを比較する第Ⅲ相試験（CheckMate057 試験）が行われ、ニボルマブ群はドセタキセル群と比べて有意な OS の延長が認められた（中央値：12.2 カ月 vs. 9.4 カ月，HR：0.73，95%CI：0.59-0.89， $p=0.002$ ）³²⁾。QOL は LCSS を用いて評価され、ニボルマブ群でドセタキセル群と比較し有意な改善がみられた⁴¹⁾。

⑬PD-L1 TPS \geq 1%の既治療進行期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（KEYNOTE-010 試験）が行われた。OS は、ドセタキセル群（中央値：8.5 カ月）と比較し、ペムブロリズマブ 2mg/kg 群（中央値：10.4 カ月，HR：0.71，95%CI：0.58-0.88， $p=0.0008$ ），ペムブロリズマブ 10mg/kg 群（中央値：12.7 カ月，HR：0.61，95%CI：0.49-0.75， $p<0.0001$ ）であり、ペムブロリズマブ群はドセタキセル群と比べて有意な OS の延長が認められた³³⁾。QOL は QLQ-C30 を用いて評価され、ドセタキセル群と比較しペムブロリズマブ 2mg/kg 群で QOL 悪化が抑制される傾向がみられた（12 週時点 GHS/QoL：-1.2 vs. -3.8）⁴²⁾。

⑭既治療進行期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を比較する第Ⅲ相試験（OAK 試験）が行われ、アテゾリズマブ群はドセタキセル群と比べて有意な OS の延長が認められた（中央値：13.8 カ月 vs. 9.6 カ月，HR：0.73，95%CI：0.62-0.87， $p=0.0003$ ）³⁴⁾。QOL は QLQ-C30 を用いて評価され、アテゾリズマブ群でドセタキセル群と比較し健康関連 QOL が高い傾向がみられた⁴⁰⁾。

- ・既治療進行期非小細胞肺癌を対象として、アベルマブとドセタキセルを比較する第Ⅲ相試験（JAVELIN Lung 200 試験）が行われ、アベルマブ群はドセタキセル群と比べて有意な OS の延長は認められなかった（中央値：11.4 カ月 vs. 10.3 カ月，HR：0.90：96%CI：0.72-1.12， $p=0.16$ ）³⁵⁾。
- ①既治療進行期非小細胞肺癌を対象として、ニボルマブとドセタキセルを比較する第Ⅲ相試験（CheckMate078 試験）が行われ、ニボルマブ群はドセタキセル群と比べて有意な OS の延長が認められた（中央値：12.0 カ月 vs. 9.6 カ月，HR：0.68，97.7%CI：0.52-0.90， $p=0.0006$ ）³⁶⁾。
- ・既治療進行期非小細胞肺癌を対象として、PD-L1 TC \geq 25%では化学療法とデュルバルマブ，PD-L1 TC<25%では化学療法とデュルバルマブ+Tremelimumab をそれぞれ比較する第Ⅲ相試験（ARCTIC 試験）が行われた。PD-L1 TC \geq 25%では，デュルバルマブ群は化学療法群と比べて OS の延長が認められた（中央値：11.7 カ月 vs. 6.8 カ月，HR：0.63，95%CI：0.42-0.93）。PD-L1 TC<25%では，デュルバルマブ+Tremelimumab 群は化学療法群と比べて OS の延長は認められなかった（中央値：11.5 カ月 vs. 8.7 カ月，HR：0.80，95%CI：0.61-1.05， $p=0.109$ ）³⁷⁾。
- ・ニボルマブを 1 年継続投与されている既治療非小細胞肺癌を対象として，ニボルマブの継続投与と休薬を比較する試験（CheckMate153 試験）が行われ，継続投与群は休薬群と比べて OS の延長が認められた（中央値：未到達 vs. 28.8 カ月，HR：0.62，95%CI：0.42-0.92）³⁸⁾。

【小細胞肺癌】

- ・未治療進展型小細胞肺癌を対象に，プラチナ+エトポシドに併用する治療としてイピリムマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験が行われ，イピリムマブ併用群はプラセボ併用群に比べて OS の延長は認められなかった（中央値：11.0 カ月 vs. 10.9 カ月，HR：0.94，95%CI：0.81-1.09， $p=0.3775$ ）⁴³⁾
- ①未治療進展型小細胞肺癌を対象に，カルボプラチン+エトポシドに併用する治療としてアテゾリズマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験（IMpower133 試験）が行われ，アテゾリズマブ併用群はプラセボ併用群と比べて有意な PFS の延長（中央値：5.2 カ月 vs. 4.3 カ月，HR：0.77，95%CI：0.62-0.96， $p=0.02$ ），有意な OS の延長（中央値：13.9 カ月 vs. 12.3 カ月，HR：0.70，95%CI：0.54-0.91， $p=0.007$ ）が認められた⁴⁴⁾。QOL は QLQ-C30 を用いて評価され，健康関連 QOL は両群で改善が認められた⁵⁰⁾。
- ①未治療進展型小細胞肺癌を対象に，プラチナ+エトポシドとプラチナ+エトポシド+デュルバルマブ，プラチナ+エトポシド+デュルバルマブ+Tremelimumab の比較第Ⅲ相試験（CASPIAN 試験）が行われ，前二者の成績が報告された。デュルバルマブ併用群は化学療法群と比べて有意な OS の延長が認められた（中央値：13.0 カ月 vs. 10.3 カ月，HR：0.73，95%CI：0.59-0.91， $p=0.0047$ ）⁴⁵⁾。QOL は QLQ-C30 を用いて評価され，健康関連 QOL は両群で改善が認められた⁵¹⁾。
- ・未治療進展型小細胞肺癌を対象に，プラチナ+エトポシドに併用する治療としてペムブロリズ

マブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-604 試験）が行われ、PFS はプラセボ併用群と比べてペムブロリズマブ併用群で有意な延長が認められたが（中央値：45.カ月 vs. 4.3 カ月，HR：0.75，95%CI：0.61~0.91， $p=0.023$ ），OS は延長させたものの統計学的閾値を満たさなかった（中央値：10.8 カ月 vs. 9.7 カ月，HR：0.80，95%CI：0.64~0.98， $p=0.0164$ ）⁴⁶⁾。

- ・再発小細胞肺癌を対象として、アテゾリズマブと化学療法を比較する第Ⅱ相試験（IFCT-1603 試験）が行われ、PFS は化学療法群と比べてアテゾリズマブ群で有意に短く（中央値：1.4 カ月 vs. 4.3 カ月，HR：2.26，95%CI：1.30~3.93， $p=0.004$ ），OS は両群間で明らかな差は認められなかった（中央値：9.5 カ月 vs. 8.7 カ月，HR：0.84，95%CI：0.45~1.58）⁴⁷⁾。
- ・再発小細胞肺癌を対象として、ニボルマブと化学療法を比較する第Ⅲ相試験（CheckMate331 試験）が行われ、PFS は化学療法群と比べてニボルマブ群で短縮し（中央値：1.4 カ月 vs. 3.8 カ月，HR：1.41，95%CI：1.18~1.69），OS でも有意な延長は認められなかった（中央値：7.5 カ月 vs. 8.4 カ月，HR：0.86，95%CI：0.72~1.04， $p=0.11$ ）⁴⁸⁾。
- ・進展型小細胞肺癌のうち化学療法による無増悪例を対象に、プラセボとニボルマブ+イピリムマブ、ニボルマブの比較第Ⅲ相試験（CheckMate451 試験）が行われた。OS は、プラセボ群（中央値：9.6 カ月）と比較しニボルマブ+イピリムマブ群（中央値：9.2 カ月，HR：0.92，95%CI：0.75~1.12， $p=0.37$ ），ニボルマブ群（中央値：10.4 カ月，HR：0.84，95%CI：0.69~1.02）であり、いずれも有意な延長は認められなかった⁴⁹⁾。

◎エビデンスの解説（2）共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

- ・進行期非小細胞肺癌を対象に、カルボプラチン+パクリタキセルに併用する治療として CADI-05（TLR-2 アゴニスト）を評価した比較試験が行われ、化学療法群と比べて CADI-05 併用群で有意な OS の延長は認められなかった（HR：0.86，95%CI：0.63~1.19， $p=0.3804$ ）⁵²⁾。
- ・進行非小細胞肺癌を対象に、シスプラチン+ゲムシタビンに併用する治療として PF3512676（TLR-9 アゴニスト）を評価した第Ⅲ相試験が行われ、PF3512676 併用群で OS の延長は認められなかった（11.0 カ月 vs. 10.7 カ月， $p=0.98$ ）⁵³⁾。
- ・進行非小細胞肺癌を対象に、カルボプラチン+パクリタキセルに PF3512676（TLR-9 アゴニスト）を評価した第Ⅲ相試験が行われ、PF3512676 併用群で OS の延長は認められなかった（10.0 カ月 vs. 9.8 カ月， $p=0.56$ ）⁵⁴⁾。
- ・EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌を対象に、エルロチニブに併用する治療として PF3512676（TLR-9 アゴニスト）を評価した第Ⅱ相試験（IMPULSE 試験）が行われ、PF3512676 併用群で PFS の延長は認められなかった（HR：1.00，95%CI：0.5~2.0， $p=0.9335$ ）⁵⁵⁾。
- ・進展型小細胞肺癌のうち化学療法による無増悪例を対象に、lefitolimod（TLR-9 アゴニスト）と標準治療の比較試験が行われ、lefitolimod 投与群で OS の延長は認められなかった（HR：1.14，95%CI：0.73~1.76， $p=0.98$ ）⁵⁶⁾。

◎エビデンスの解説（3）がんワクチン療法

- ①プラチナ併用療法後の維持療法として belagenpumatucel-L*の第Ⅲ相試験⁵⁷⁾では、プラセボ群

と比較して PFS, OS は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, $p=0.594$)].

*belagenpumatucel-L: 特定の遺伝子発現を抑制する技術 (アンチセンス法) を用いて TGF-beta の産生を抑制した 4 種の非小細胞肺癌株を放射線照射後に凍結保存して製造されたがんワクチンである。

①切除不能な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 (START 試験)⁵⁸⁾では, L-BLP25 投与により OS の有意な延長は示されなかった (25.6 カ月 vs. 22.3 カ月, adjusted HR 0.88, 95%CI 0.75-1.03, $p=0.123$)。

①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シ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⁵⁹⁾がキューバ国内のみで行われ, PFS, OS はともに有意な延長が示された [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, 両群ともに OS が非常に短く後治療の施行割合が低いことなどから, 医療環境が大きく異なる状況でのエビデンスであることに注意が必要である。

①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 (EORTC08971/SILVA 試験)^{60,61)}が行われたが, Bec2/BCG ワクチンの投与による OS の延長は認められなかった (16.4 カ月 vs. 14.3 カ月, $p=0.28$)。

①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⁶²⁾では OS の延長は認められなかった (223 日 vs. 225 日, $p=0.65$)。

①転移性非小細胞肺癌のうち TERT 発現腫瘍で, 1 次治療で増悪を認めなかった症例に, プラセボとがんワクチン htert (vx-001)^{**}のランダム化比較第Ⅱ相試験⁶³⁾が行われたが, OS, PFS はいずれも有意な延長は認められなかった [それぞれ HR : 0.97 (95%CI : 0.70-1.34, $p=0.86$), PFS-HR : 0.89 (95%CI : 0.67-1.20, $p=0.46$)].

**htert (vx-001) は, テロメラーゼを構成するテロメア逆転酵素 (Telomerase Reverse Transcriptase ; TERT) に対するがんワクチンである。

①化学療法後の小細胞肺癌を対象に, 経過観察群, Ad.p53-DC^{***}単独群, Ad.p53-DC+all-trans-retinoic acid 群のランダム化比較第Ⅱ相試験が実施された⁶⁴⁾。主要評価項目である二次化学療法 (パクリタキセルを含む) に対する ORR は, 各群で 15.4% (95%CI : 2.7-46.3%), 16.7% (95%CI : 2.9~49.1%), 23.8% (95%CI : 9.1-47.5%) で, 統計学的に有意な差は認められなかった。

***Ad.p53-DC は, 野生型 TP53 をトランスフェクトした樹状細胞ワクチンである。

①免疫チェックポイント阻害薬とプラチナ併用化学療法後に病勢進行した HLA-A2+の進行非小細胞肺癌 (EGFR 野生型, ALK 融合遺伝子陰性) の症例を対象として, 標準化学療法 (DTX または PEM) 群と OSE-2101^{****}群の第Ⅲ相試験 (ATALANTE-1 試験) では, OSE-2101 は標準化学療法群と比して OS の有意な延長が認められた (11.1 カ月 vs. 7.5 カ月, HR 0.59, 95%CI 0.38-0.91, $p=0.017$)⁶⁵⁾。

****OSE-2101 は, 5 つの腫瘍抗原から選択・最適化された, ネオエピトープベースのがんワク

チンである。

◎エビデンスの解説 (4) エフェクターT 細胞療法

- ・術後病期 I B～IV期の非小細胞肺癌を対象に，術後補助療法としてプラチナ併用化学療法に **Activated Killer T cells and dendritic cells (AKT-DC) 療法***を併用した群と，化学療法単独で治療した群を比較した第Ⅲ相試験が行われ，AKT-DC 療法併用群 (50 例) で化学療法単独群 (51 例) よりも OS の有意な延長が認められた (HR : 0.451, 95%CI : 0.253-0.807, $p=0.0072$)^{66,67}。ただし，試験治療群の設定根拠や中間解析で登録が終了された統計学的根拠など，不明確な点がある。また，単施設での非盲検化研究で，対象にIV期症例が約 8%含まれた不均一な集団であり，解釈には注意が必要である。

*AKT-DC 療法は，手術時に採取した所属リンパ節を用いて，体外で樹状細胞と自己リンパ球を活性化させ，主に細胞傷害性 T リンパ球を誘導して輸注する免疫療法である。

◎エビデンスの解説 (5) その他の免疫療法

- ・既治療進行期非小細胞肺癌を対象に，ドセタキセルに併用する治療として **Bavituximab** (ホスファチジルセリンに結合するモノクローナル抗体) とプラセボを比較する第Ⅲ相試験 (SUNRISE 試験)⁶⁸が行われ，**Bacituximab** 群で OS の有意な延長は認められなかった (中央値 : 10.5 カ月 vs 10.9 カ月, HR : 1.06, 95%CI : 0.88-1.29, $p=0.533$)。

(2) 悪性胸膜中皮腫

◎エビデンスの確実性

- ・未治療進行期：

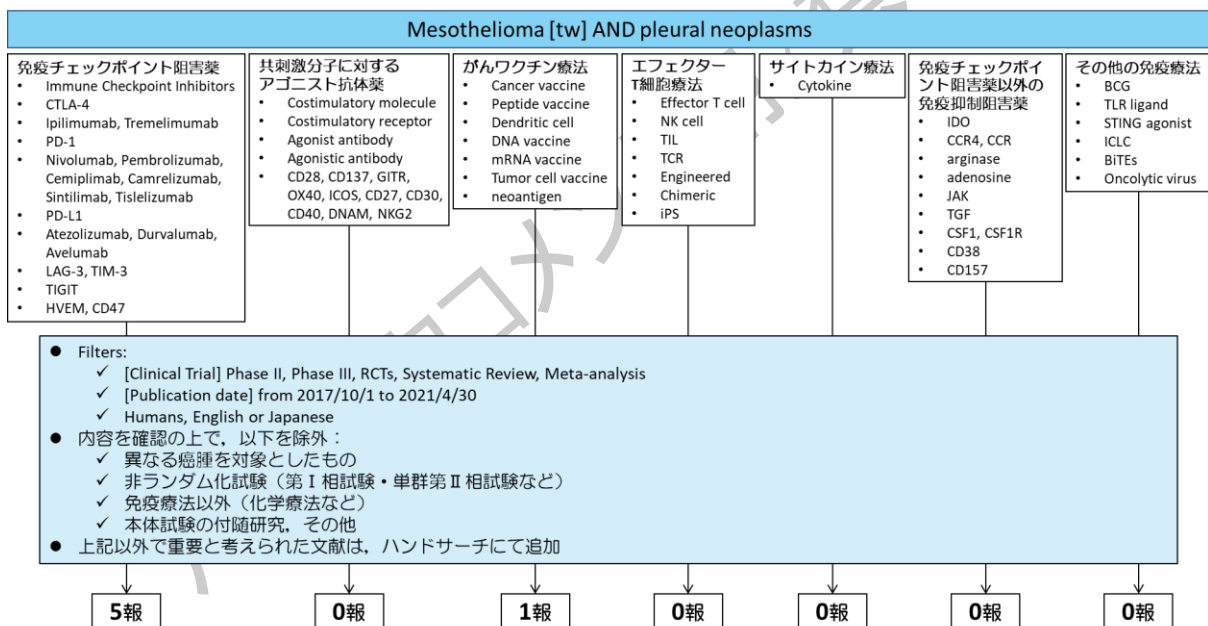
④ニボルマブ+イピリムマブ併用療法は、プラチナ併用化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）⁴⁾。

- ・既治療進行期：

⑤ニボルマブ単独療法は、プラセボと比較し有意な無増悪生存期間および全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）⁵⁾。

◎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：2021/06/30



◎文献抽出結果

- ・5報のランダム化比較試験（うち、第Ⅲ相試験は1報）が抽出された（免疫チェックポイント阻害薬：4報，がんワクチン療法：1報）。
- ・ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による1報の単群試験，1報の第Ⅲ相試験を採用した。

◎抽出文献(1) 免疫チェックポイント阻害薬

1) Maio M, Scherpereel A, Clabriò, 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) : 1261-1273.
- 2) Okada M, Kijima T, Aoe K, et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT) . *Clin Cancer Res.* 2019 ; 25 (18) : 5482-5492.
 - 3) Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2) : a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 ; 20 (2) : 239-253.
 - 4) Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 ; 397 (10272) : 375-386.
 - 5) Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM) : a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (11) : 1530-1540.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 6) Zauderer MG, Tsao AS, Dao T, et al. A randomized phase II trial of adjuvant galinpepimut-S, WT-1 analogue peptide vaccine, after multimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2017 ; 23 (24) : 7483-7489.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- ・既治療悪性胸膜中皮腫を対象として、Tremelimumab (抗 CTLA-4 抗体薬, 本邦未承認) とプラセボを比較する第Ⅱ相試験 (DETERMINE 試験) が行われ、Tremelimumab はプラセボと比べて有意な OS の延長が認められなかった (中央値 : 7.7 カ月 vs 7.3 カ月, HR : 0.92, 95% CI : 0.76-1.12, $p=0.41$)¹⁾。
- ・既治療悪性胸膜中皮腫を対象として、ニボルマブの単群第Ⅱ相試験 (MERIT 試験) が行われた。34 例が投与され、奏効割合は 29% (95%CI : 16.8-46.2%) であり、PFS/OS 中央値は、6.4 カ月/17.3 カ月であった²⁾。
- ・既治療悪性胸膜中皮腫を対象として、ニボルマブ、ニボルマブ+イピリムマブをそれぞれ評価するランダム化 (非比較) 第Ⅱ相試験 (IFCT-1501 試験) が行われた。12 週間時の病勢制御率はニボルマブ群で 44% (95%CI : 31~58%), ニボルマブ+イピリムマブ群で 50% (95%CI : 37-63%) であり、PFS/OS 中央値は、ニボルマブ群で 4.0 カ月/11.9 カ月、ニボルマブ+イピリムマブ群で 5.6 カ月/15.9 カ月であった³⁾。

- ④未治療進行悪性胸膜中皮腫を対象として、ニボルマブ+イピリムマブとプラチナ併用化学療法

を比較する第Ⅲ相試験（CheckMate743 試験）が行われた。ニボルマブ+イピリムマブ群はプラチナ併用化学療法と比べて有意な OS の延長が認められた（中央値：18.1 カ月 vs 14.1 カ月，HR：0.74，96.6%CI：0.60-0.91， $p=0.0020$ ）⁴⁾。

⑧ プラチナ併用化学療法既治療後の進行悪性胸膜中皮腫を対象として，ニボルマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験（CONFIRM 試験）が行われた。ニボルマブ群はプラセボと比べて有意な PFS の延長（中央値：3.0 カ月 vs 1.8 カ月，HR：0.67，95%CI：0.53-0.85， $p=0.0012$ ）および OS の延長（中央値：10.2 カ月 vs 6.9 カ月，HR：0.69，95%CI：0.52-0.91， $p=0.0090$ ）が認められた⁵⁾。

◎エビデンスの解説（2）がんワクチン療法

・手術および追加治療後の悪性胸膜中皮腫症例に，GM-CSF+Montanide*（コントロール）群、galinpepimut-S**+GM-CSF+Montanide（がんワクチン）群のランダム化比較Ⅱ相試験が行われた。OS は，コントロール群（中央値：18.3 カ月）と比較し併用群（中央値：22.8 カ月，HR：0.79，95%CI：0.4-1.7， $p=0.54$ ），PFS の中央値はそれぞれ 7.4 カ月と 10.1 カ月（HR：0.78，95%CI：0.4-1.5， $p=0.46$ ）であり，いずれも有意な延長は認められなかった⁶⁾。

*Montanide は、免疫賦活作用を有するアジュバントである。抗原ワクチンに対する免疫応答が増強されると考えられている。

** galinpepimut-S は、WT1 peptide をターゲットとするがんワクチンである。

(3) 胸腺腫瘍

(がん免疫療法は 2022 年 11 月時点で本邦未承認)

◎エビデンスの確実性

・ 胸腺癌：

① ペムブロリズマブの投与は、奏効割合などの有効性を示す (エビデンスの強さ C) ¹⁾。

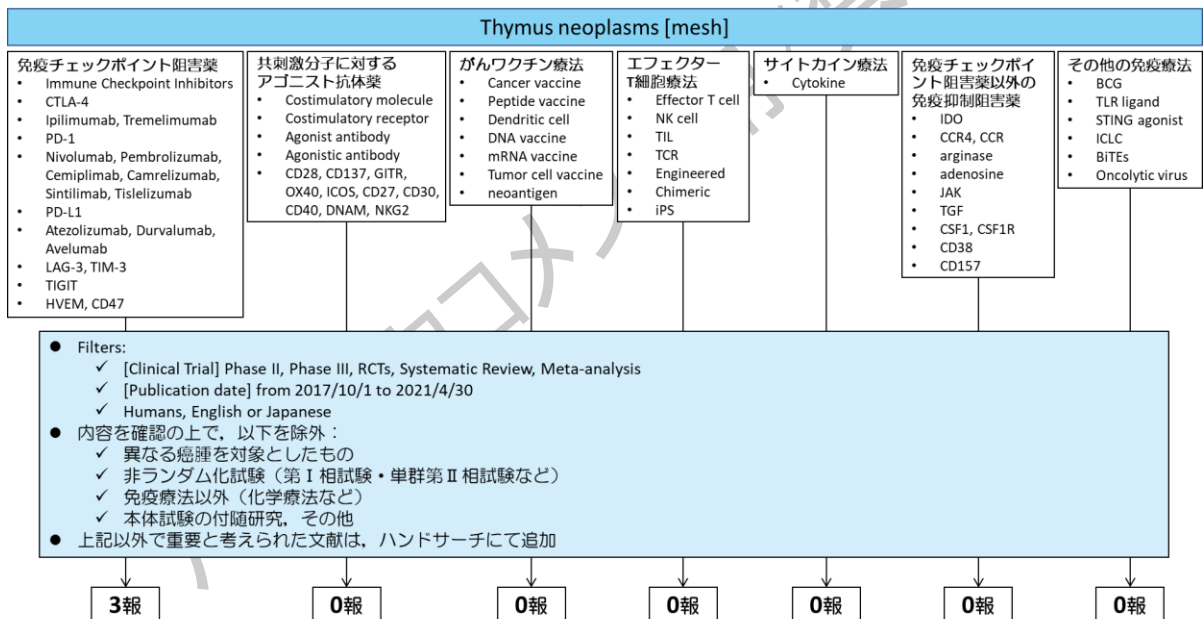
(2022 年 11 月時点で本邦未承認)

・ 胸腺腫：

② ペムブロリズマブの投与は、奏効割合などの有効性を示す可能性がある一方で、免疫関連有害事象の頻度が高まる (エビデンスの強さ D) ²⁾。

◎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：2021/06/30



◎文献抽出結果

・ ランダム化比較試験は 0 報であった。

・ ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による 3 報の単群試験を採用した。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

1) Giaccone G, Kim C, Thompson J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 ; 19 (3) : 347-355.

2) Katsuya Y, Horinouchi H, Seto T, et al. Single-arm, multicentre, phase II trial of

nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study. Eur J Cancer. 2019 ; 113 : 78-86.

- 3) Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol. 2019 ; 37 (24) : 2162-2170.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- ①既治療進行胸腺癌を対象として、ペムブロリズマブの単群第Ⅱ相試験が行われた。評価可能であった 40 例において、奏効割合は 22.5% (95%CI : 10.8-38.5%) であり、PFS/OS 中央値は 4.2 カ月/24.9 カ月であった¹⁾。
- ②本邦において既治療進行胸腺腫瘍 (胸腺腫・胸腺癌) を対象として、ペムブロリズマブの単群第Ⅱ相試験 (PRIMER 試験) が行われた。胸腺腫 7 例/胸腺癌 26 例が投与され、奏効割合はそれぞれ 28.6% (95%CI : 8.2-64.1%) /19.2% (95%CI : 8.5-37.9%) であり、PFS 中央値はそれぞれ 6.1/6.1 カ月であった。なお、胸腺腫コホートでは Grade 3 以上の免疫関連有害事象を 5 例 (71.3%) に認めており、心筋炎 (42.9%) や肝炎 (28.6%) などが報告された²⁾。
- ・既治療進行胸腺癌を対象として、ニボルマブの単群第Ⅱ相試験が行われた。第一段階で 15 例が登録され、奏効割合は 0% (95%CI : 0-21.8%) であり、PFS 中央値は 3.8 カ月であった。奏効例を認めなかったため、無効中止となった³⁾。

9 頭頸部癌

◎エビデンスの確実性

【頭頸部扁平上皮癌】

転移／再発期・化学療法未治療例，プラチナ製剤使用后 6 カ月以上無再発で経過しその後に増悪した症例：

- ④ペムブロリズマブ単剤療法もしくはペムブロリズマブ+化学療法併用療法は，化学療法と比較し全生存期間の有意な延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁾。ただし，PD-L1 CPS（Combined positive score）1 未満の症例に対するペムブロリズマブ単剤療法は，化学療法群と比較しハザード比の点推定値が全体集団に対し劣る傾向にある²⁾。

転移／再発期・プラチナ抵抗性症例：

- ⑤抗 PD-1 抗体薬（ニボルマブ，ペムブロリズマブ）の単剤療法は，その他の化学療法と比較し全生存期間の有意な延長を示す（エビデンスの強さ A）³⁾⁴⁾。ただし，PD-L1 CPS（Combined positive score）1 未満の症例に対するペムブロリズマブ単剤療法は，化学療法群と比較しハザード比の点推定値が全体集団に対し劣る傾向にある。

局所進行期：

- ・ 周術期あるいは根治的放射線治療後の補助療法として，免疫チェックポイント阻害薬の第Ⅲ相試験が複数行われているが，未だ確立されたエビデンスはない。

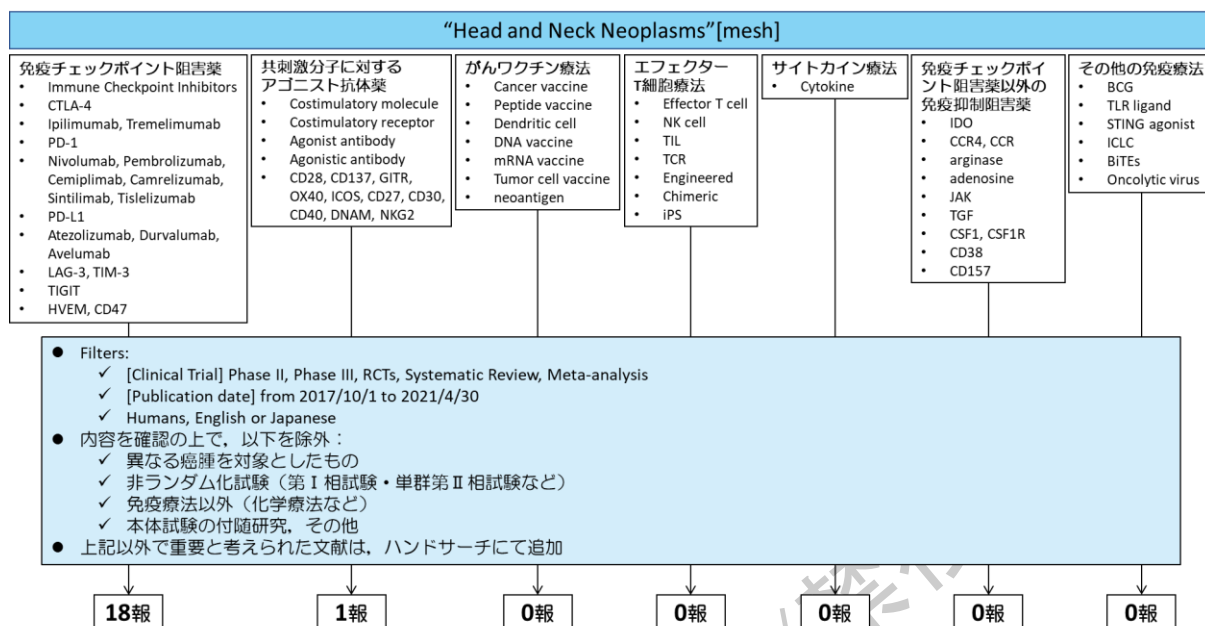
【その他の原発巣，組織型*】

- ・ 上咽頭癌・唾液腺癌・甲状腺癌は，頭頸部扁平上皮癌と異なる組織学的特徴を有している。
- ・ 上咽頭癌および唾液腺癌では，一部の報告で抗 PD-1 抗体薬の有効性が示されている（エビデンスの強さ C）。

*本邦では，ペムブロリズマブおよびニボルマブの両者が，原発巣・組織型を問わず保険承認されている。

◎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：2021/06/30



◎文献抽出結果

- 11報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：10報（うち第Ⅲ相試験：6報）、共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬：1報であった。
- ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による2報の第Ⅲ相試験、5報の単群試験、1報の追加報告を採用した。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 ; 394 (10212) : 1915-1928.
- 2) Burtness B, Rischin D, Greil R, et al. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048 : Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score. J Clin Oncol. 2022 ; 40 (21) : 2321-2332.
- 3) Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. New England Journal of Medicine. 2016 ; 375 (19) : 1856-1867.
- 4) Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell

carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 ; 393 (10167) : 156-167.

- 5) Ferris RL, Haddad R, Even C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Ann Oncol*. 2020 ; 31 (7) : 942-950.

【頭頸部扁平上皮癌】 局所進行例

- 6) Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 ; 22 (4) : 450-462.
- 7) Tao Y, Aupérin A, Sun X, et al. Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: The safety phase of a randomised phase III trial GORTEC 2017-01 (REACH). *Eur J Cancer*. 2020 ; 141 : 21-29.
- 8) Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 ; 6 (10) : 1563-1570.
- 9) Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Unrelated Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial. *Clin Cancer Res*. 2020 ; 26 (19) : 5140-5152.

【上咽頭癌】

- 10) Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol*. 2018 ; 36 (14) : 1412-1418.
- 11) Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st) : a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 ; 22 (8) : 1162-1174.
- 12) Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2021 ; 27 (9) : 1536-1543.

【唾液腺癌】

- 13) Cohen RB, Delord JP, Doi T, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *Am J Clin*

Oncol. 2018 ; 41 (11) : 1083-1088.

- 14) Rodriguez CP, Wu QV, Voutsinas J, et al. A Phase II Trial of Pembrolizumab and Vorinostat in Recurrent Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinomas and Salivary Gland Cancer. Clin Cancer Res. 2020 ; 26 (4) : 837-845.

【甲状腺癌】

- 15) Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. BMC Cancer. 2019 ; 19 (1) : 196.

◎抽出文献 (2) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

- 16) Ferris RL, Saba NF, Gitlitz BJ, et al. Effect of Adding Motolimod to Standard Combination Chemotherapy and Cetuximab Treatment of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Active8 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 ; 4 (11) : 1583-1588.

◎エビデンスの解説

(1) 免疫チェックポイント阻害薬

【頭頸部扁平上皮癌】 転移／再発例

- ① プラチナ製剤による治療歴を有さない、もしくはプラチナ製剤使用終了後 6 カ月以上無再発でその後に増悪した転移／再発頭頸部扁平上皮癌を対象に、ペムブロリズマブ単剤療法、ペムブロリズマブ+プラチナ製剤+5-FU 併用療法とセツキシマブ+プラチナ製剤+5-FU 併用療法（標準化学療法）の 3 群を比較した第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）が行われた¹⁾。主要評価項目のひとつである全生存期間（OS）において、ペムブロリズマブ単剤療法は、標準化学療法と比較し CPS \geq 20%の患者集団（中央値：14.9 カ月 vs. 10.7 カ月，HR：0.61，95%CI：0.45-0.83， $p=0.0007$ ）と CPS \geq 1%の患者集団（中央値：12.3 カ月 vs. 10.3 カ月，HR：0.78，95%CI：0.64-0.96， $p=0.0086$ ）でそれぞれ有意な延長が認められたが、全患者集団ではペムブロリズマブ単剤療法の OS の非劣性は示されたが統計学的な優越性は示されなかった（中央値：11.6 カ月 vs. 10.7 カ月，HR：0.85，95%CI：0.71-1.03， $p=0.0456$ ）。ペムブロリズマブ併用療法と標準化学療法との比較では、全患者集団（中央値 13.0 カ月 vs. 10.7 カ月，HR：0.77，95%CI：0.63-0.93， $p=0.0034$ ），CPS \geq 20%の患者集団（中央値：14.7 カ月 vs. 11.0 カ月，HR：0.60，95%CI：0.45-0.82， $p=0.0004$ ），CPS \geq 1%の患者集団（中央値：13.6 カ月 vs. 10.4 カ月，HR：0.65，95%CI：0.53-0.80， $p<0.0001$ ）のいずれにおいても OS の延長が認められた。なお、CPS<1%の患者集団に限った解析では、ペムブロリズマブ単剤療法が標準化学療法と比較し OS において劣る傾向にあった（中央値：7.9 カ月 vs. 11.3 カ月，HR：1.51，95%CI：0.96-2.37）²⁾。

- ② 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）の第Ⅲ相試験（CheckMate141 試験）が行われた。ニボルマブの投与によって，研究者選択治療群と比較し主要評価項目である OS の有意な延長が認められた（中央値：7.5 カ月 vs. 5.1 カ月，HR：0.70，97.73%CI：0.51-0.96， $p=0.01$ ）³⁾。

- ⑧ 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，ペムブロリズマブを研究者選択治療群（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）と比較した第Ⅲ相試験（KEYNOTE-040 試験）が行われた。主要評価項目である OS は，ペムブロリズマブで有意な延長が認められた（中央値：8.4 カ月 vs. 6.9 カ月，HR：0.80，95%CI：0.65-0.98， $p=0.0161$ ）。ただし，CPS<1%の患者集団に限った解析では，ペムブロリズマブ単剤療法群が研究者選択治療群と比較し OS において劣る傾向にあった（中央値：6.3 カ月 vs. 7.0 カ月，HR：1.28，95%CI：0.80-2.07）⁴⁾。
- ・ 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，デュルバルマブ単剤群，デュルバルマブ+Tremelimumab（抗 CTLA-4 抗体薬，本邦未承認）併用群と，研究者選択治療群（セツキシマブ，タキサン系，メトトレキサートもしくはフルオロピリミジン系の中から主治医が選択）の 3 群を比較した第Ⅲ相試験（EAGLE 試験）が行われた。主要評価項目である OS は，研究者選択治療群と比較しデュルバルマブ単剤群（中央値：7.6 カ月 vs. 8.3 カ月，HR：0.88，95%CI：0.72-1.08， $p=0.20$ ）およびデュルバルマブ+Tremelimumab 併用群（中央値：6.5 カ月 vs. 8.3 カ月，HR：1.04，95%CI：0.85-1.26， $p=0.76$ ）のいずれにおいても有意差は示されなかった⁵⁾。

【頭頸部扁平上皮癌】局所進行例

- ・ 局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して，シスプラチン+放射線療法にアベルマブの同時併用とその後の維持療法を上乗せの意義を検証する第Ⅲ相比較試験（JAVELIN Head and Neck 100 試験）では，アベルマブの投与によって主要評価項目である PFS の延長は示されなかった（中央値：未到達 vs. 未到達，HR：1.21，95%CI：0.93-1.57， $p=0.92$ ）⁶⁾。
- ・ 局所進行頭頸部扁平上皮癌に対して，シスプラチン+放射線療法（シスプラチン投与可能群，コホート 1）あるいはセツキシマブ+放射線療法（シスプラチン不耐群，コホート 2）を標準治療として，アベルマブを上乗せの意義を検証する第Ⅲ相試験（REACH 試験）が行われている。登録途中の安全性報告では，化学療法+放射線療法+アベルマブ療法は忍容性があると評価された⁷⁾。
- ・ 根治的放射線療法に対する免疫チェックポイント阻害薬の上乗せ効果はエビデンスが確立されておらず，現時点で保険適用は得られていない。
- ・ 切除可能な局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する，手術療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用において，2 報が報告されている。口腔癌に対して術前にニボルマブもしくはニボルマブ+イピリムマブを投与するランダム化第Ⅱ相試験⁸⁾および，頭頸部扁平上皮癌に対して術前および術後にペムブロリズマブを投与する単群第Ⅱ相試験⁹⁾の両者において，安全性と良好な病理学的奏効が示された。

- ・周術期の免疫チェックポイント阻害薬については十分なエビデンスが確立されておらず、現時点で保険適用は得られていない。

【上咽頭癌】

- ・プラチナ製剤による治療歴を有する根治困難な転移・再発上咽頭癌を対象に、ニボルマブを投与する単群第Ⅱ相試験が報告された。対象となった上咽頭癌 44 例において、奏効割合は 20.5% (95%CI : 9.8~35.3%), PFS 中央値は 2.8 カ月 (95%CI : 1.8-7.4 カ月), OS 中央値は 17.1 カ月 (95%CI : 10.9 カ月-未到達) であった¹⁰⁾。
- ・治療歴のない上咽頭癌に対して、標準治療であるゲムシタビン+シスプラチン併用療法に Camrelizumab (抗 PD-1 抗体薬, 本邦未承認) の上乗せを評価した第Ⅲ相試験 (CAPTAIN-1st 試験) において、主要評価項目である PFS はプラセボ群と比較し Camrelizumab 群で有意に優れていた (中央値 : 9.7 カ月 vs. 6.9 カ月, HR : 0.54, $p=0.0002$)¹¹⁾。
- ・治療歴のない進行上咽頭癌に対して、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法に Toripalimab (抗 PD-1 抗体薬, 本邦未承認) の上乗せを評価した第Ⅲ相試験 (JUPITER-02 試験) において、主要評価項目である PFS はプラセボ群と比較し Toripalimab 群で有意に優れていた (中央値 : 11.7 カ月 vs. 8.0 カ月, HR : 0.52, $p=0.0003$)¹²⁾。

【唾液腺癌】

- ・PD-L1 陽性の固形癌を対象としたペムブロリズマブの第Ⅰb 相試験 (KEYNOTE-028 試験) において、進行期唾液腺癌コホートにおけるペムブロリズマブの効果が報告されている¹³⁾。26 例が投与され、奏効割合は 12%, PFS 中央値は 4 カ月 (95%CI : 2-5 カ月), OS 中央値は 13 カ月 (95%CI : 6 カ月-未到達) であった。
- ・頭頸部扁平上皮癌と唾液腺癌を対象とした、ペムブロリズマブ+ボリノスタットの単群第Ⅱ相試験が行われた。唾液腺癌 25 例のうち、奏効割合は 16% (95%CI : 5-37%) であり、PFS 中央値は 6.9 カ月 (95%CI : 4.1 カ月-未到達), OS 中央値は 14.0 カ月 (95%CI : 8.5 カ月-未到達) であった¹⁴⁾。

【甲状腺癌】

- ・PD-L1 陽性の固形癌を対象としたペムブロリズマブの第Ⅰb 相試験 (KEYNOTE-028 試験) において、進行期甲状腺癌コホートにおけるペムブロリズマブの効果が報告されている¹⁵⁾。22 例が投与され、奏効割合は 9% (95%CI : 1-29%), PFS 中央値は 7 カ月 (95%CI : 2-14 カ月) であった¹⁵⁾。

◎エビデンスの解説 (2) 共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬

- ・頭頸部扁平上皮癌に対して、Toll-like receptor 8 (TLR8) に対するアゴニストである motolimod をセツキシマブ+プラチナ系+5-FU に上乗せするランダム化盲検第Ⅱ相試験が報告されている。Motolimod 併用群はプラセボ併用群と比較して、PFS (中央値 : 6.1 カ月 vs. 5.9 カ月, HR :

0.99, 1-sided 90%CI : 0.00-1.22, $p=0.47$), OS (中央値 : 13.5 カ月 vs. 11.3 カ月, HR : 0.95, 1-sided 90%CI : 0.00-1.22, $p=0.40$) と, 有意差は示されなかった。一方で, HPV 陽性中咽頭癌患者では, motolimod 併用群で良好な傾向が示された¹⁶⁾。

パブリックコメント用 / 禁複製

10 婦人科癌

(1) 卵巣癌

◎エビデンスの確実性

①免疫チェックポイント阻害薬

進行症例に対する初回治療例：

④FIGO 分類Ⅲ~Ⅳ期卵巣癌の初回治療としてプラチナ製剤併用化学療法に抗 PD-L1 抗体薬を併用する治療法は，プラチナ併用化学療法と比較し無増悪生存期間の延長を示さない（エビデンスの強さ A）^{1,2)}

プラチナ抵抗性再発例：

⑥プラチナ抵抗性再発卵巣・卵管・原発性腹膜癌に対して，アベルマブ単剤およびリポソーム化ドキソルビシン（PLD）とアベルマブの併用療法は，PLD 単剤療法と比較して無再発生存期間および全生存期間の延長を示さない（エビデンスの強さ B）³⁾。

⑦プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対して，ニボルマブ単剤療法は，リポソーム化ドキソルビシンあるいはゲムシタビン単剤治療と比較して全生存期間の延長を示さない（エビデンスの強さ B）⁴⁾。

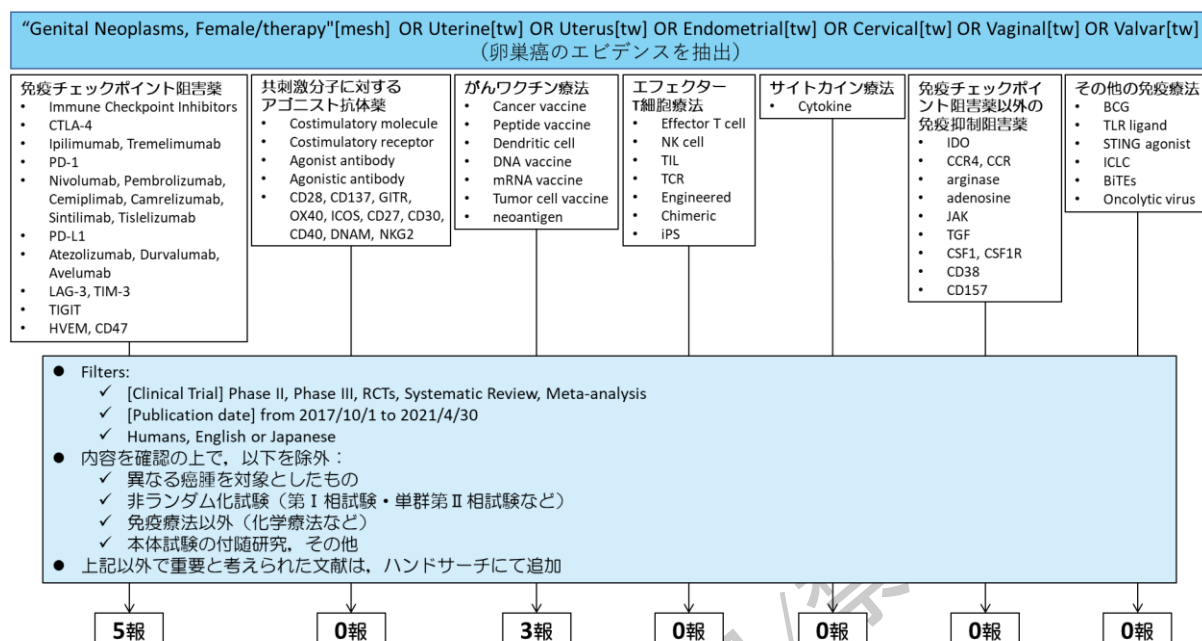
②がんワクチン療法

標準的治療後の再発予防

⑧手術及び術後化学療法を行った後の再発予防において，がんワクチン療法は，現時点で無病生存率，全生存率の改善を示さない（エビデンスの強さ C）⁶⁾。

◎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：2021/6/30



◎文献抽出結果

- 4報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：1報，がんワクチン療法：3報であった。
- 検索期間外にハンドサーチにて，免疫チェックポイント阻害薬による第Ⅲ相試験 4報を採用した。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【進行症例に対する初回治療症例】

- 1) Moore KN, Bookman M, Sehouli J, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: Placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG3015/ENGOT-OV39) . J Clin Oncol. 2021 ; 39 (17) : 1842-1855.
- 2) Monk BJ, Colombo N, Oza AM, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 100) : an open-label, randomized, phase 3 trial. J Clin Oncol. 2021 ; 22 (7) : 1275-1289.

【プラチナ抵抗性再発症例】

- 3) Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, et al. Avelumab alone or in combination

with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200) : an open-label, three-arm, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (7) : 1034-1046.

- 4) Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, et al. Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant ovarian cancer: open-label, randomized trial in Japan (NINJA) . *Lancet Oncol.* 2021 ; 39 (33) : 3671-3681.
- 5) Zamarin D, Burger RA, Sill MW, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (16) : 1814-1823.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 6) Brown TA, Byrd K, Vreeland TJ, et al. Final analysis of a phase I/IIa trial of the folate - binding proteinderived E39 peptide vaccine to prevent recurrence in ovarian and endometrial cancer patients. *Cancer Med.* 2019 ; 8 (10) : 4678-4687.
- 7) O’Cearbhaill RE, Deng W, Chen L, et al. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of a Polyvalent Vaccine-KLH Conjugate (NSC 748933 IND# 14384) + OPT-821 versus OPT-821 in Patients with Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Who Are in Second or Third Complete Remission: An NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol.* 2019 ; 155 (3) : 393-399.
- 8) Rocconi RP, Grosen EA, Ghamande SA, et al. Gemogenovatumel-T (Vigil) immunotherapy as maintenance in frontline stage III/IV ovarian cancer (VITAL) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (12) : 1661-1672.

◎エビデンス解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【進行症例に対する初回治療症例】

- ④進行期Ⅲ期またはⅣ期末治療卵巣癌を対象として、プラチナ製剤併用化学療法+ベバシズマブ+プラセボとプラチナ製剤併用化学療法+ベバシズマブ+アテゾリズマブを比較する第Ⅲ相試験 (IMagyn050 試験) が行われた。アテゾリズマブ併用群はプラセボ併用群と比較して、ITT 集団, PD-L1 陽性集団のいずれにおいてもの有意な無増悪生存期間 (PFS) の延長は認められなかった (中央値: ITT 集団 19.5 カ月 vs. 18.4 カ月, HR : 0.92, 95%CI : 0.79-1.07, $p=0.28$, PD-L1 陽性集団 20.8 カ月 vs. 18.5 カ月, HR : 0.80, 95%CI : 0.65-0.99, $p=0.038$)。共主要評価項目である全生存期間 (OS) は、観察期間が十分でない¹⁾。
- ④進行期Ⅲ期またはⅣ期末治療卵巣・卵管癌・原発性腹膜癌を対象として、プラチナ製剤併用化学療法とプラチナ製剤併用化学療法にアベルマブの維持療法および併用維持療法の 3 群を比較した第Ⅲ相試験 (JAVELIN Ovarian 100 試験) が行われた。PFS 中央値は、プラチナ製剤併用化学療法群 : 未到達, アベルマブ維持療法群 : 16.8 カ月, アベルマブ併用維持療法群 : 18.1

カ月であり、アベルマブを含むいずれの群においても有意な PFS の延長は認められなかった (アベルマブ維持療法群 HR : 1.43, 95%CI : 1.05-1.95, $p=0.99$, アベルマブ併用維持療法群 HR : 1.14, 95%CI : 0.83-1.56, $p=0.79$)²⁾。

【プラチナ抵抗性再発症例】

⑧プラチナ抵抗性再発卵巣・卵管癌・原発性腹膜癌を対象として、リポゾーマル化ドキソルビシン (PLD) 単剤療法とアベルマブ単剤および PLD+アベルマブ併用療法の 3 群を比較した第Ⅲ相試験 (JAVELIN Ovarian 200 試験) が行われた。PFS 中央値は、PLD 単剤療法群 : 3.5 カ月, PLD+アベルマブ併用療法群 : 3.7 カ月, アベルマブ単剤療法群 : 1.9 カ月であり、アベルマブを含むいずれの群においても有意な PFS の延長は認められなかった (PLD+アベルマブ併用療法群 HR : 0.78, 93.1%CI : 0.59-1.24, $p=0.030$, アベルマブ単剤療法群 HR : 1.68, 93.1%CI : 1.32-2.60, $p>0.99$)。また OS 中央値は、PLD 単剤療法群 : 13.1 カ月, PLD+アベルマブ併用療法群 : 15.7 カ月, アベルマブ単剤療法群 : 11.8 カ月で、アベルマブを含むいずれの群においても有意な OS の延長は認められなかった (PLD+アベルマブ併用療法群 HR : 0.89, 88.85%CI : 0.74-1.24, $p=0.21$, アベルマブ単剤療法群 HR : 1.14, 88.85%CI : 0.95-1.58, $p=0.83$)³⁾。

⑨プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対して、単剤化学療法 (PLD あるいはゲムシタビン) とニボルマブ単剤療法を比較した第Ⅲ相試験 (NINJA 試験) が行われた。ニボルマブ単剤療法群は、単剤化学療法群と比べて有意な OS の延長は認められなかった (OS 中央値 : 10.1 カ月 vs. 12.1 カ月, HR : 1.0, 95%CI : 0.8-1.3, $p=0.808$)⁴⁾。

- ・プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対して、ニボルマブ単剤療法とニボルマブ+イピリムマブ併用療法を比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われた。主要評価項目である 6 カ月以内の客観的奏効割合は、ニボルマブ群で 12.2%, ニボルマブ+イピリムマブ併用群で 31.4%であり、ニボルマブ+イピリムマブ併用群がより優れていた。PFS 中央値はそれぞれ 2 カ月, 3.9 カ月であり、OS 中央値はそれぞれ 21.8 カ月, 28.1 カ月であった⁵⁾。

◎エビデンス解説 (2) がんワクチン療法

⑩卵巣癌, 卵管癌, 腹膜癌, 子宮内膜癌に対して手術及び術後化学療法など標準的治療が行われ癌遺残のなかった患者を対象として、がんワクチン (E39*) +GM-CSF 群 29 例と無投薬 22 例を比較した準ランダム化第Ⅱ相試験において、2 年無病生存率において両群間で有意差は認められなかった (55.5% vs. 40.0%, $p=0.339$)⁶⁾。

*E39 は葉酸結合タンパク質に由来する免疫原性がんペプチドワクチンである。

- ・卵巣癌, 卵管癌, 腹膜癌の初回治療 (腫瘍縮小手術+プラチナ系抗癌剤治療) 後に再発し、追加治療で完全緩解が得られた症例を対象として、がんワクチン (KLH**) +OPT-821***群 86 例と OPT-821 群 84 例を比較したランダム化第Ⅱ相試験において、がんワクチン (KLH) 併用療法による PFS (HR : 0.98, 95%CI : 0.71-1.36, $p=0.46$), OS (HR : 0.83, 95%CI : 0.55-1.24,

$p=0.18$) の有意な改善は認められなかった。⁷⁾ **KLH はがん表面に発現する MUC1 に由来するがんワクチンである。

***OPT-821 は、*Quillaja Saponaria* という樹木から抽出されて製剤化された免疫補助剤である。

- 卵巣癌に対して手術と化学療法（シスプラチン、パクリタキセルを含む）により完全奏効が得られた症例を対象として、がんワクチン（Gemogenovatumel-T****）群 47 例とプラセボ群 44 例を比較したランダム化第 II 相試験が行われ、Gemogenovatumel-T による無再発生存期間（HR : 0.69, 95%CI : 0.44-1.07, $p=0.078$ ）および OS（HR : 0.71, 95%CI : 0.38-1.33, $p=0.18$ ）の有意な延長は認められなかった。⁸⁾

**** Gemogenovatumel-T は自己腫瘍細胞ワクチンで、フーリンおよびその下流の TGF- β 1、TGF- β 2 の発現を特異的に低下させる。

パブリックコメント用 / 禁複製

(2) 子宮頸癌

◎エビデンスの確実性

切除不能な進行／再発期・化学療法未治療例：

- ①標準化学療法（プラチナ併用化学療法±ベバシズマブ）とペムブロリズマブの併用療法は、標準化学療法と比較して全生存期間および無再発生存期間の有意な延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁾。

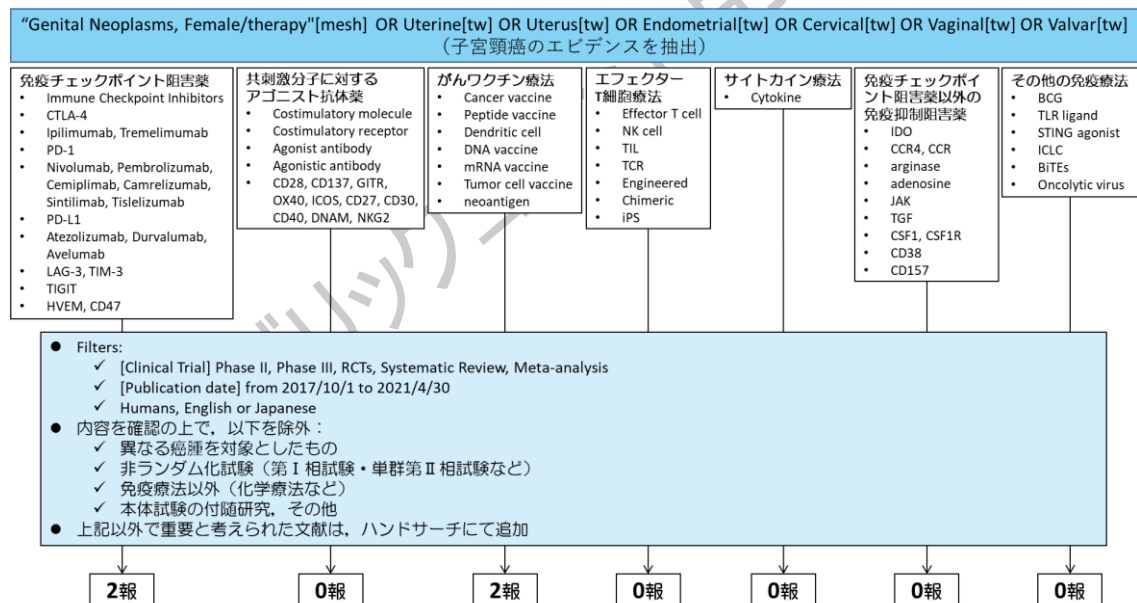
進行／再発期・化学療法既治療例：

- ②Cemiplimab 単剤療法は、標準療法（単剤化学療法）と比較して全生存期間および無再発生存期間の有意な延長を示す（エビデンスの強さ B）²⁾。

（プラチナ製剤による治療後に増悪を認めた切除不能な再発もしくは転移例における ICI の投与は、2022 年 11 月時点で本邦未承認）

◎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：2021/6/30



◎文献抽出結果

- ・2報のランダム化比較試験（がんワクチン療法：2報）が抽出された。
- ・検索期間外にハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による第Ⅲ相試験 2報を採用した。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or

metastatic cervical cancer. N Engl J Med. 2021 ; 385 (20) : 1856-1867.

- 2) Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. N Engl J Med. 2022 ; 386 (6) : 544-555.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 3) Noda K, Ohashi Y, Sugimori H et al. Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIb cervical cancer in combination with low- or high-dose Z-100: treatment with immunomodulator, more is not better. Gynecol Oncol. 2006 ; 101 (3) : 455-463.
- 4) 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) : 1011-1017.

◎エビデンス解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

④全身化学療法の既往のない切除不能な進行・再発子宮頸癌を対象として、標準療法（プラチナ製剤＋パクリタキセル±ベバシズマブ）＋プラセボと標準療法＋ペムブロリズマブを比較した第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）が行われた。標準療法＋ペムブロリズマブ併用群においてプラセボ併用群と比べて、PFS（中央値：10.4 カ月 vs. 8.2 カ月，HR 0.65，95%CI：0.53-0.79， $p<0.001$ ）および OS（24 カ月 OS 率：50.4% vs. 40.4%，HR：0.67，95%CI：0.54-0.84， $p<0.001$ ）の有意な延長が認められた¹⁾。

⑤プラチナ製剤を含んだ全身化学療法後に増悪した切除不能な再発もしくは転移性子宮頸癌を対象として、単剤化学療法と Cemiplimab（抗 PD-1 抗体薬，本邦未承認）単剤療法を比較した第Ⅲ相試験（EMPOWER-Cervical 1 試験）が行われた。Cemiplimab 単剤療法群において単剤化学療法と比べて、PFS（中央値：2.8 カ月 vs. 2.9 カ月，HR：0.75，95%CI：0.63-0.89， $p<0.001$ ）および OS（中央値：12.0 カ月 vs. 8.5 カ月，HR：0.69，95%CI：0.56-0.84， $p<0.001$ ）の有意な延長が認められた²⁾。

◎エビデンス解説 (2) がんワクチン療法

- ・ステージⅡB～ⅣA の子宮頸癌を対象として、がんワクチン（Z-100****）とプラセボを比較したランダム化第Ⅲ相試験において、Z-100 の投与による有意な 5 年生存割合の改善（78.7% vs. 65.8%），OS の延長（HR：0.65，95%CI：0.40-1.04），無再発生存期間の改善（HR：0.86，95%CI：0.57-1.29）はいずれも認められなかった^{3,4)}。

**** Z-100 は、多糖類を含むヒト型結核菌からの熱水抽出物である。

(3) 子宮体癌

◎エビデンスの確実性

①免疫チェックポイント阻害薬

進行／再発期・化学療法既治療例：

④レンバチニブとペムブロリズマブの併用療方は，単剤化学療法と比較して全生存期間および無再発生存期間の有意な延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁾。

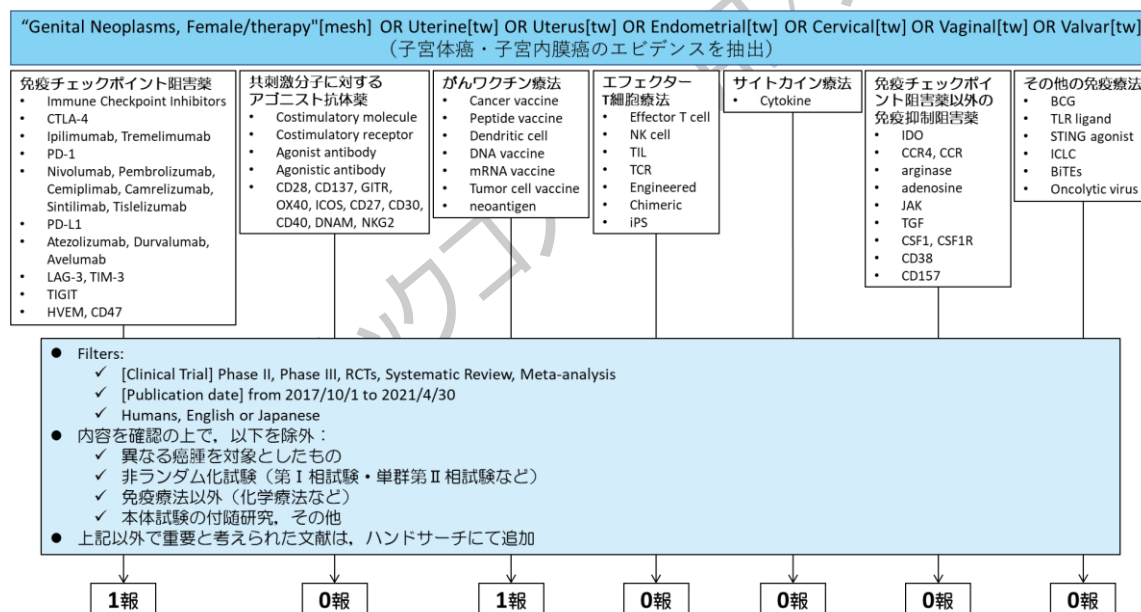
②がんワクチン療法

標準的治療後の再発予防

⑤手術及び術後化学療法を行った後の再発予防において，がんワクチン療法は，現時点で無病生存率，全生存率の改善を示さない（エビデンスの強さ C）²⁾。

◎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：2021/6/30



◎文献抽出結果

- 1報のランダム化比較試験（がんワクチン療法：1報）が抽出された。
- 検索期間外にハンドサーチにて，免疫チェックポイント阻害薬による第Ⅲ相試験1報を採用した。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

1) Makker N, Colombo N, Herraез AC, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced

endometrial cancer. N Engl J Med. 2022 ; 386 (5) : 437-448.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 2) Brown TA, Byrd K, Vreeland TJ, et al. Final analysis of a phase I/IIa trial of the folate-binding protein-derived E39 peptide vaccine to prevent recurrence in ovarian and endometrial cancer patients. Cancer Med. 2019 ; 8 (10) : 4678-4687.

◎エビデンス解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- ④がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発子宮体癌を対象として、単剤化学療法（ドキシゾルビシンあるいは週 1 回パクリタキセル）とレンバチニブ+ペムブロリズマブ併用療法を比較した第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775 試験）が行われた。レンバチニブ+ペムブロリズマブ併用群において単剤化学療法群と比較し PFS（中央値：7.2 カ月 vs. 3.8 カ月，HR：0.56，95%CI：0.47-0.66， $p<0.0001$ ）および OS（中央値：18.3 カ月 vs. 11.4 カ月，HR：0.62，95%CI：0.51-0.75， $p<0.0001$ ）の有意な延長が認められた¹⁾。

◎エビデンス解説 (2) がんワクチン療法

- ⑤卵巣癌，卵管癌，腹膜癌，子宮内膜癌に対して手術及び術後化学療法など標準的治療が行われ癌遺残のなかった患者を対象として，がんワクチン（E39*）+GM-CSF 群 29 例と無投薬 22 例を比較した準ランダム化第Ⅱ相試験において，2 年無病生存率において両群間で有意差は認められなかった（55.5% vs. 40.0%， $p=0.339$ ）²⁾。

*E39 は葉酸結合タンパク質に由来する免疫原性がんペプチドワクチンである。

11 腎細胞癌

◎エビデンスの確実性

①免疫チェックポイント阻害薬

未治療進行期：

④IMDC リスク分類で中リスク，高リスクに対して，イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法は，スニチニブと比較し有意な全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ：B）¹⁾。

⑤IMDC リスク分類に関わらず，マルチキナーゼ阻害薬＋抗 PD-1 抗体薬併用療法は，スニチニブと比較し有意な全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ A）²⁻⁴⁾。

⑥IMDC リスク分類に関わらず，アキシチニブ＋アベルマブ併用療法は，スニチニブと比較し有意な無増悪生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ：B）⁵⁾。

既治療進行期：

⑦血管新生阻害薬による治療後の進行腎細胞癌に対して，ニボルマブ単剤療法は，エベロリムスと比較し有意な全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ：B）⁷⁾。

周術期：

⑧再発ハイリスク腎細胞がんに対して，ペムブロリズマブ単剤療法は，プラセボと比較して有意な無病生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ：B）⁸⁾。

② がんワクチン療法

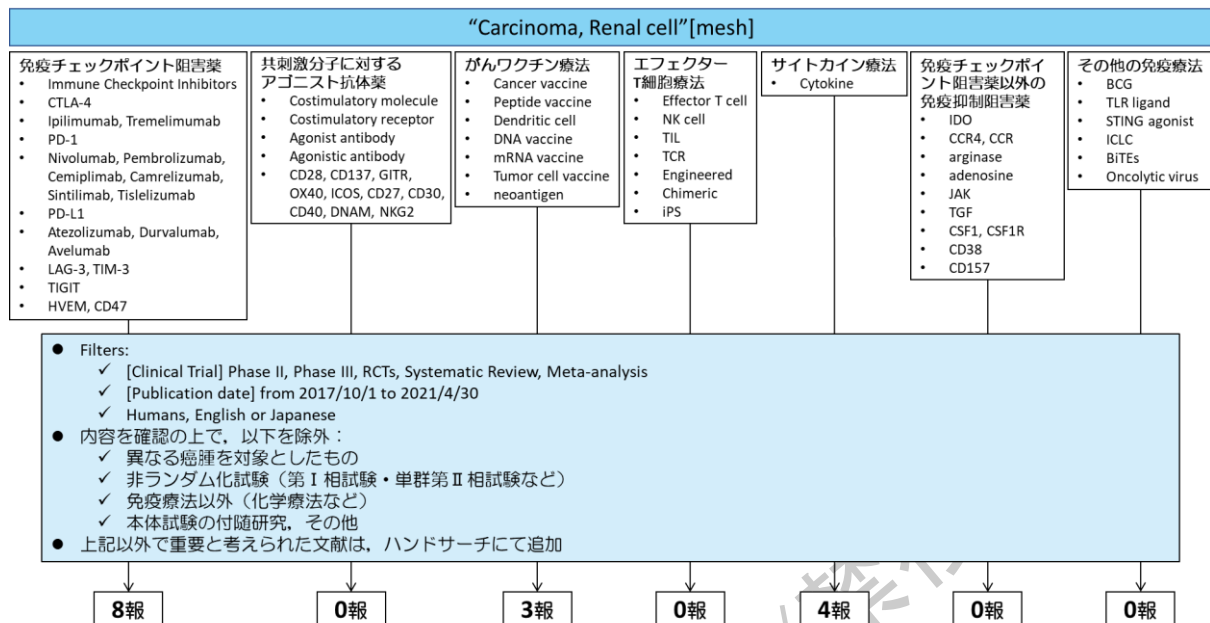
⑨未治療進行期および既治療進行期の腎細胞癌に対する有効性は示されていない⁹⁻¹¹⁾。

③ サイトカイン療法

⑩局所進行もしくは転移性腎細胞癌に対して，IFN 療法は全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）^{12,13)}。

◎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：2021/7/1



◎文献抽出結果

- ・ 13報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：6報（うち第Ⅲ相試験：6報）、がんワクチン療法：3報、サイトカイン療法：4報であった。
- ・ 検索期間外にハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による第Ⅲ相試験 2報を採用した。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- 1) 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) : 1277-1290.
- 2) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 ; 380 (12) : 1116-1127.
- 3) Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 ; 384 (9) : 829-841.
- 4) Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 ; 384 (14) : 1289-1300.
- 5) Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 ; 380 (12) : 1103-1115.
- 6) Rini BI, Powles T, Atkins MB et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151) : a

multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 ; 393 (10189) : 2404-2415.

- 7) 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) : 1803-1813.
- 8) Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 ; 385 (8) : 683-694.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 9) Jocham 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) : 594-599.
- 10) 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) : 1599-1611.
- 11) Figlin RA, Tannir NM, Uzzo RG, et al. Results of the ADAPT Phase 3 Study of Rocabudencel-T in Combination with Sunitinib as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020 ; 26 (10) : 2327-2336.

◎抽出文献 (3) サイトカイン療法

- 12) 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) : 2859-2867.
- 13) 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) : 14-17.
- 14) 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) : 133-141.
- 15) Donskov F, Jensen NV, Smidt-Hansen T et al. A randomized phase II trial of interleukin-2 and interferon- α plus bevacizumab versus interleukin-2 and interferon- α in metastatic renal-cell carcinoma (mRCC) : results from the Danish Renal Cancer Group (DaRenCa) study-1. *Acts Oncol*. 2018 ; 57 (5) : 589-594.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬
未治療進行期 :

- ④未治療の進行性腎癌を対象として、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法とスニチニブを比較した第Ⅲ相試験（CheckMate214 試験）が行われた。IMDC 中リスク，高リスク症例において，イピリムマブ+ニボルマブ併用療法群は，スニチニブ群と比べて全生存期間（OS）の有意な延長が認められ（中央値：未到達 vs. 26.0 カ月，HR：0.63，95%CI，0.44-0.89， $p<0.001$ ），奏効割合でも有意な増加が認められた（42% vs. 27%， $p<0.001$ ）。ただし，無増悪生存期間（PFS）は有意水準を満たさなかった（中央値：11.6 カ月 vs. 8.4 カ月，HR：0.82，99.1%CI：0.64-1.05， $p=0.03$ ）¹⁾。
- ⑤未治療の進行性腎癌を対象として，アキシチニブとペムブロリズマブの併用療法とスニチニブを比較した第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）が行われた。主要評価項目は OS，PFS であった。アキシチニブとペムブロリズマブの併用療法群はスニチニブ群と比べて，OS（HR：0.53，95%CI，0.38-0.74， $p<0.0001$ ），PFS（中央値：15.1 カ月 vs. 11.1 カ月，HR：0.69，95%CI，0.57-0.84， $p<0.001$ ）の有意な延長が認められた²⁾。
- ⑥未治療の進行性腎癌を対象として，カボザンチニブとニボルマブの併用療法とスニチニブを比較した第Ⅲ相試験（CheckMate9ER 試験）が行われた。主要評価項目は PFS であった。カボザンチニブとニボルマブの併用療法群はスニチニブ群と比べて，PFS（中央値：16.6 カ月 vs. 8.3 カ月，HR：0.51，95%CI，0.41-0.64， $p<0.001$ ），OS（HR：0.60，98.89%CI，0.40-0.89， $p=0.001$ ）の有意な延長が認められた³⁾。
- ⑦未治療の進行性腎癌を対象として，レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法，レンバチニブとエベロリムスの併用療法と，スニチニブを比較した第Ⅲ相試験（CLEAR 試験）が行われた。主要評価項目は PFS であった。レンバチニブとペムブロリズマブの併用療法群はスニチニブ群と比べて，PFS（中央値：23.9 カ月 vs. 9.2 カ月，HR：0.39，95%CI：0.32-0.49， $p<0.001$ ）。また，OS（HR：0.66，95%CI，0.49-0.88， $p=0.005$ ）の有意な延長が認められた⁴⁾。
- ⑧未治療の進行性腎癌を対象として，アキシチニブとアベルマブの併用療法とスニチニブを比較した第Ⅲ相試験（JAVELIN Renal 101 試験）が行われた。主要評価項目は PD-L1 陽性症例における PFS と OS であった。中間解析において，アキシチニブとアベルマブの併用療法群はスニチニブ群と比べて，PD-L1 陽性症例において PFS の有意な延長が認められた（中央値：13.8 カ月 vs. 7.2 カ月，HR：0.61，95%CI，0.47-0.79， $p<0.001$ ）。OS は観察期間が不十分である。なお，全体集団の PFS においても有意な延長が認められた（中央値：13.8 カ月 vs. 8.4 カ月，HR：0.69，95%CI，0.56-0.84， $p<0.001$ ）⁵⁾。
- ・未治療の進行性腎癌を対象として，アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法とスニチニブを比較した第Ⅲ相試験（IMmotion151 試験）が行われた。主要評価項目は PD-L1 陽性症例における PFS と全体集団の OS であった。アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法は，PD-L1 陽性症例において PFS の有意な延長を示した（中央値：11.2 カ月 vs. 7.7 カ月，HR：0.74，95%CI，0.57-0.96， $p=0.0217$ ）。ただし，中間解析において全体集団の OS は延長が示されていない（HR：0.93，95%CI，0.76-1.14）⁶⁾。

既治療進行期：

①1 つまたは 2 つのレジメンの血管新生阻害薬による治療を受けた進行性腎細胞癌に対し、ニボルマブとエベロリムスを比較した第Ⅲ相試験（CheckMate025 試験）が行われた。ニボルマブ群はエベロリムス群と比べて OS で有意な延長を示した（中央値：25.0 カ月 vs. 19.6 カ月，HR：0.73，95%CI, 0.57-0.93， $p=0.002$ ）⁷⁾。

術後補助療法：

⑥根治的腎摘除術後に再発高リスク（核グレード 4 もしくは肉腫様変化を伴う T2, T3 以上，所属リンパ節転移，もしくは NED の stage M1）の淡明細胞型腎細胞癌を対象に，術後のペムブロリズマブとプラセボをそれぞれ 17 サイクル（約 1 年間）投与を比較する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）が実施された。主要評価項目は無病生存期間（DFS）であった。初回中間解析において，ペムブロリズマブはプラセボと比較し，DFS の有意な延長を示した（推定 24 カ月無病生存割合：77.3% vs. 68.1%，HR：0.68，95%CI, 0.53-0.87， $p=0.002$ ）。OS は観察期間が十分でないが，有効性が示唆されている（HR：0.54，95%CI, 0.30-0.96）⁸⁾。

◎エビデンスの解説（2）がんワクチン療法

⑦限局性または局所進行性腎細胞癌を対象に，根治的腎摘除術後の術後補助療法として治療が可能であった自己腎癌細胞由来ワクチン療法群と無治療群との比較第Ⅲ相試験が行われた。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）⁹⁾。

⑧進行性または転移性腎細胞癌を対象として，IMA901（multi-peptide cancer vaccine＋スニチニブとスニチニブ単独療法の抗腫瘍効果（OS）を比較した第Ⅲ相試験（IMPRINT 試験）が行われたが，有効性は認められなかった（中央値：33.17 カ月 vs. 未到達，HR：1.34，95%CI：0.96-1.86， $p=0.087$ ）¹⁰⁾。

⑨転移性腎細胞癌を対象に，Rocapuldencel-T * + スニチニブ併用療法とスニチニブ単独療法の抗腫瘍効果（OS）を比較した第Ⅲ相試験（ADAPT 試験）が行われたが，Rocapuldencel-T 併用療法の有効性は認めらず，早期無効中止となった（中央値：27.7 カ月 vs. 32.4 カ月，HR：1.10，95%CI：0.83-1.40）¹¹⁾。

* Rocapuldencel-T は各患者の腫瘍から分離した RNA を用いたがんワクチンである。

◎エビデンスの解説（3）サイトカイン療法

⑩局所進行または転移性腎細胞癌に対して，ビンブラスチン単独群とインターフェロン（IFN）- α 2＋ビンブラスチン併用群を比較した第Ⅲ相試験が行われた。OS 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，IFN- α 2 併用群で有意な延長が認められた（ $p=0.049$ ）¹²⁾。

⑪転移性腎細胞癌に対して，IFN- α 群とメドロキシプロゲステロン酢酸塩（MPA；medroxyprogesterone acetate）群を比較した第Ⅲ相試験が行われた。OS 中央値および 1 年生存割合は，IFN- α 群が 8.5 カ月と 42%，MPA 群が 6 カ月と 31%であり，IFN- α 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, $p=0.017$)¹³⁾。

- ・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+IFN- α を比較した第Ⅲ相試験が行われた。OS 中央値は、高用量 IL-2 群 : 17.5 カ月 vs. 低用量 IL-2+IFN- α 群 : 13 カ月と差がなかった ($p=0.24$)¹⁴⁾。
- ・転移性腎細胞癌を対象として、IFN+IL-2+ベバシズマブと IFN+IL-2 を比較した第Ⅲ相試験が行われた。PFS 中央値は、IFN+IL-2+ベバシズマブ群: 8.0 カ月 vs. IFN+IL-2 群: 8.1 カ月と差がなかった ($p=0.73$)¹⁵⁾。

パブリックコメント用/禁複製

12 尿路上皮癌

◎エビデンスの確実性

初回治療維持療法：

④一次治療で病勢進行を認めなかった進行性尿路上皮癌に対して、アベルマブ単剤による維持療法は、プラセボと比較し有意な全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ：B）¹⁾。

既治療進行期：

⑤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、ペムプロリズマブ単剤療法は、化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ：B）⁵⁾。

筋層浸潤尿路上皮癌：

⑥根治切除後に再発高リスクの筋層浸潤尿路上皮癌に対して、ニボルマブ単剤療法は、プラセボと比較し有意な無病生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ：B）⁷⁾。

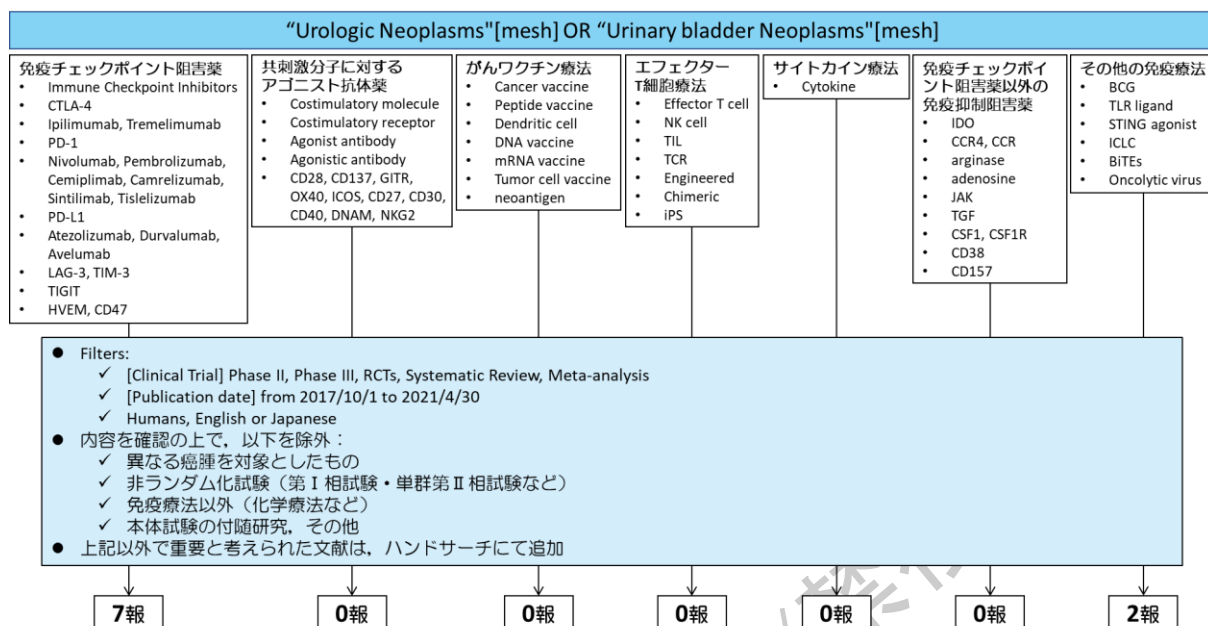
筋層非浸潤尿路上皮癌：

- ・中・高リスク（EORTC 分類）の筋層非浸潤性膀胱癌に対して、経尿道的手術後の BCG*膀胱内注入療法は、再発リスクを減少させる（エビデンスの強さ：A）。
- ・中・高リスク（EORTC 分類）の筋層非浸潤性膀胱癌に対して、経尿道的手術後の BCG*膀胱内注入療法の維持療法は、再発リスクを減少させる（エビデンスの強さ：A）。

*BCG は株によって抗腫瘍効果が異なるとする報告もあるが、現時点では株間の比較に関するエビデンスは限られている。日本では、2022 年 9 月現在、コンノート株製剤の製造は中止されており、Tokyo 株製剤のみが使用可能である。

◎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：2021/7/1



◎文献抽出結果

- ・ 5報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：5報（うち5報が第Ⅲ相試験）であった。
- ・ その他の免疫療法に関して、メタ解析2報を採用した。
- ・ 検索期間外にハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による第Ⅲ相試験2報を採用した。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020 ; 383 (13) : 1218-1230.
- 2) Galsky MD, Arija JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130) : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020 ; 395 (10236) : 1547-1557.
- 3) Powles T, Czoszi T, Ozguroglu M et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361) : a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 ; 22 (7) : 931-45.
- 4) Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE) : a

randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (12) : 1574-1588.

- 5) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 ; 376 (11) : 1015-1026.
- 6) Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211) : a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 ; 391 (10122) : 748-757.
- 7) Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 (22) : 2102-2114.

◎抽出文献 (2) その他の免疫療法

- 8) Schmidt S, Kunath F, Coles B, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 ; 1 (1) : CD011935.
- 9) Quan Y, Jeong CW, Kwak C, et al. Dose, duration and strain of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine.* 2017 ; 96 (42) : e8300.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

進行期・初回治療例 :

①初回治療 (4~6 サイクルのゲムシタビンとシスプラチンもしくはカルボプラチン併用療法) で病勢進行を認めなかった進行期尿路上皮癌を対象として, アベルマブの維持療法とプラセボを比較する第Ⅲ相試験 (JAVELIN Bladder 100 試験) が実施された。アベルマブ維持療法群はプラセボ群と比較し, 全体集団における全生存期間 (OS) (中央値 : 21.4 カ月 vs. 14.3 カ月, HR : 0.69, 95%CI, 0.56-0.86, $p=0.001$), PD-L1 陽性症例における OS (1 年 OS 率 : 79.1% vs. 60.4%, HR : 0.56, 95%CI, 0.40-0.79, $p<0.001$) の有意な延長が認められた¹⁾。

- ・未治療の進行期尿路上皮癌を対象として, プラチナ併用化学療法 (プラチナ製剤+ゲムシタビン) +アテゾリズマブ, アテゾリズマブ単剤, プラチナ併用化学療法+プラセボの 3 群を比較した第Ⅲ相試験 (IMvigor130 試験) が行われた。アテゾリズマブ併用群は化学療法群と比較し有意な PFS の延長が認められた (中央値 : 8.2 カ月 vs. 6.3 カ月, HR : 0.82, 95%CI : 0.70-0.96, $p=0.007$)。OS は現時点で観察期間が不十分であるが, アテゾリズマブ併用群と化学療法群 (中央値 : 16.0 カ月 vs. 13.4 カ月, HR : 0.83, 95%CI : 0.69-1.00), アテゾリズマブ単剤群と化学療法群 (中央値 : 15.7 カ月 vs. 13.1 カ月, HR : 1.02, 95%CI : 0.83-1.24) の成績が報告されている²⁾。
- ・未治療の進行期尿路上皮癌を対象として, プラチナ併用化学療法 (プラチナ製剤+ゲムシタビ

ン) +ペムブロリズマブ, ペムブロリズマブ単剤, プラチナ併用化学療法の 3 群を比較した第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-361 試験) が行われた。ペムブロリズマブ+化学療法併用群は化学療法群と比較し, PFS (中央値: 8.3 カ月 vs. 7.1 カ月, HR: 0.78, 95%CI: 0.65-0.93, $p=0.0033$), OS (中央値: 17.0 カ月 vs. 14.3 カ月, HR: 0.86, 95%CI: 0.72-1.02, $p=0.0407$) であり, 規定の有意水準を満たさなかった³⁾。

- ・未治療の進行期尿路上皮癌を対象として, デュルバルマブ単剤療法, デュルバルマブ+ Tremelimumab (抗 CTLA-4 抗体薬, 本邦未承認) 併用, プラチナ併用化学療法 (プラチナ製剤+ゲムシタビン) の 3 群を比較した第Ⅲ相試験 (DANUBE 試験) が行われた。PD-L1 陽性例において, デュルバルマブ単剤療法群は化学療法群と比較し有意な OS の延長は示されなかった (中央値: 14.4 カ月 vs. 12.1 カ月, HR: 0.89, 95%CI: 0.71-1.11, $p=0.30$)。また, 全体集団において, デュルバルマブ+Tremelimumab 併用群は化学療法群と比較し有意な OS の延長は示されなかった (中央値: 15.1 カ月 vs. 12.1 カ月, HR: 0.85, 95%CI: 0.72-1.02, $p=0.075$)⁴⁾。

進行期・化学療法既治療例:

- ⑤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, ペムブ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ビンフルニンの中から担当医が選択) の比較第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045 試験) が行われた。ペムブロリズマブ群は化学療法群と比較し, 有意な OS の延長が認められた (中央値: 10.3 カ月 vs. 7.4 カ月, HR: 0.73, 95%CI: 0.59-0.91, $p=0.002$)。一方, 無増悪生存期間 (PFS) の延長は認められなかった (中央値: 2.1 カ月 vs. 3.3 カ月, HR: 0.98, 95%CI: 0.81-1.19, $p=0.42$)⁵⁾。
- ・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, アテゾリズマブ単剤療法と化学療法 (パクリタキセル, ドセタキセルまたはビンフルニンの中から担当医が選択) の比較第Ⅲ相試験 (IMvigor211 試験) が行われた。PD-L1 陽性例において, アテゾリズマブ単剤療法群は化学療法群と比較し, 有意な OS の延長は示されなかった (中央値: 11.1 カ月 vs. 10.6 カ月, HR: 0.87, 95%CI: 0.63-1.21, $p=0.41$)。なお, 全体集団ではアテゾリズマブ群で良好な傾向が示された (中央値: 8.6 カ月 vs. 8.0 カ月, HR: 0.85, 95%CI: 0.73-0.99)⁶⁾。

周術期:

- ⑥筋層浸潤尿路上皮癌の根治切除後に再発高リスク (pT3, pT4a もしくは pN+で, かつシスプラチンを基盤とした術後化学療法が不適格もしくは拒絶した症例, 術前化学療法の結果, ypT2-ypT4a もしくは ypN+の症例) の症例を対象に, 術後のニボルマブとプラセボをそれぞれ 1 年間投与する比較第Ⅲ相試験 (CheckMate274 試験) が実施された。ニボルマブ群はプラセボ群と比較し, 全体集団においても (中央値: 20.8 カ月 vs. 10.8 カ月, HR: 0.70, 98.22%CI: 0.55-0.90, $p<0.001$), PD-L1 陽性例においても (HR: 0.55, 98.72%CI: 0.35-0.85, $p<0.001$)

有意な DFS の延長が示された。OS は観察期間が十分でなく、現時点では示されていない⁷⁾。

◎エビデンスの解説 (2) その他の免疫療法

- ・中・高リスク (EORTC 分類) の筋層非浸潤性膀胱癌症例を対象とし、経尿道的腫瘍切除後の BCG 膀胱内注入療法とマイトマイシン C (MMC) 膀胱注入療法の効果を比較するために、メタ解析が実施された。12 のランダム化比較試験 (1995 年から 2013 年に公表された) が抽出され、全体で 2932 例の症例が解析対象となった。OS において、BCG は MMC と比較し有意な減少を示さなかった (HR : 0.97, 95%CI : 0.79-1.20)。BCG は MMC と比較し、再発までの期間を延長したが、統計学的に有意な差は示されなかった (HR : 0.88, 95%CI : 0.71-1.09)。また、筋層浸潤膀胱癌まで病勢進行するまでの期間について、BCG は MMC と比較し、有意な延長は示されなかった (HR : 0.96, 95%CI : 0.73-1.26)。一方で、重篤な副作用において、BCG は MMC と比較し、多い傾向にあった [プールされたリスク比 (RR) : 2.31, 95%CI : 0.82-6.52]⁸⁾。
- ・筋層非浸潤性膀胱癌症例を対象とし、経尿道的腫瘍切除後の BCG 膀胱内注入療法の投与量、期間、BCG 株の種類について検証したメタ解析が実施された。19 のランダム化比較試験 (1987 年から 2016 年までに公表された) が抽出された。BCG 導入療法のみは、BCG 維持療法と比較し、有意な無再発生存期間の悪化を示した (RR : 1.33, 95%CI : 1.17-1.50)。しかしながら、他の臨床的アウトカム (PFS, 癌特異的生存期間, OS) では有意な差は認められなかった。また、BCG の投与量において、低用量は標準用量と比較し、有意な無再発生存期間の悪化を示した (RR : 1.17, 95%CI : 1.06-1.30)⁹⁾。

13 前立腺癌

◎エビデンスの確実性

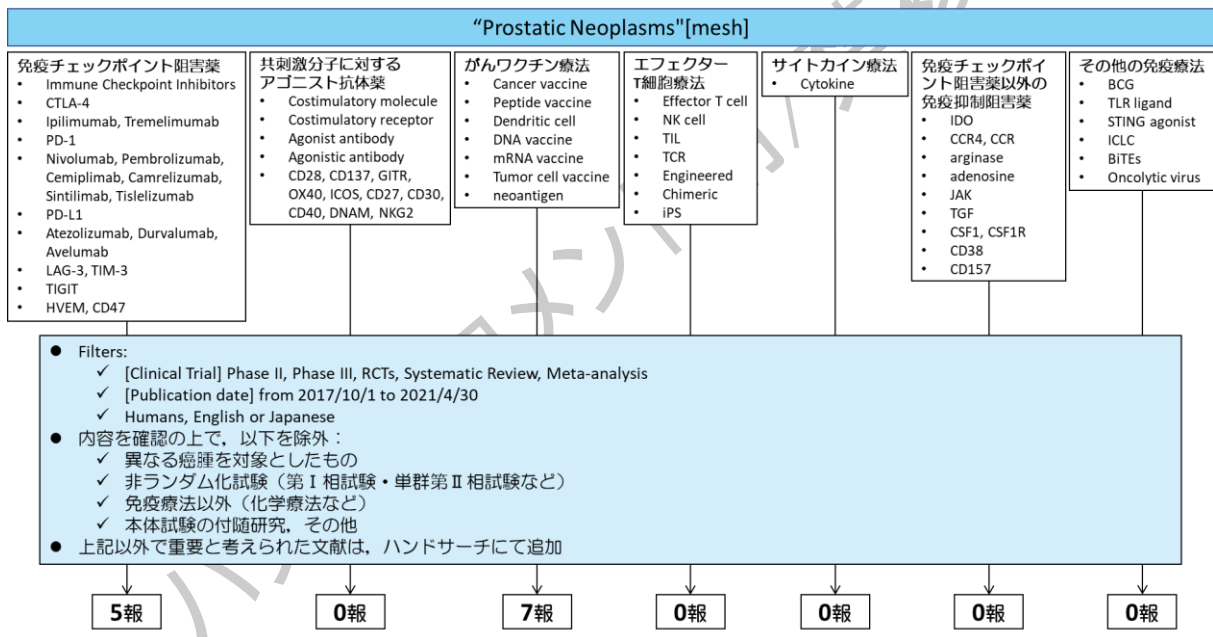
④Microsatellite instability-high (MSI-H) / Mismatch repair protein deficiency (dMMR) の去勢抵抗性前立腺癌に対して、ペムブロリズマブは PSA 低下と腫瘍縮小効果などの有効性を示す (エビデンスの強さ : D) ^{3,4)}。

⑤転移性去勢抵抗性前立腺癌に対して、がんワクチン ; sipuleucel-T の投与はプラセボと比較し生存期間の延長を示す (エビデンスの強さ B) ^{6,8)}。

(前立腺癌における sipuleucel-T の投与は、2022 年 9 月時点で本邦未承認)

◎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 : 2021/7/1



◎文献抽出結果

- 9 報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬 : 2 報, がんワクチン療法 : 7 報であった。
- ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による観察研究 : 3 報を採用した。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- 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 multicentre, randomised, double-blind, phase 3

trial. *Lancet Oncol.* 2014 ; 15 (7) : 700-712.

- 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-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2017 ; 35 (1) : 40-47.
- 3) Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol.* 2019 ; 5 (4) : 471-478.
- 4) Barata P, Agarwal N, Nussenzeig R, et al. Clinical activity of pembrolizumab in metastatic prostate cancer with microsatellite instability high (MSI-H) detected by circulating tumor DNA. *J Immunother Cancer.* 2020 ; 8 (2) : e001065.
- 5) Powles T, Yuen KC, Gillessen S, et al. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2022 ; 28 (1) : 144-153.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 6) McNeel DG, Eickhoff JC, Johnson LE, et al. Phase II Trial of a DNA Vaccine Encoding Prostatic Acid Phosphatase (pTVG-HP [MVI-816]) in Patients With Progressive, Nonmetastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 ; 37 (36) : 3507-3517.
- 7) 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) : 3089-3094.
- 8) 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) : 3670-3679.
- 9) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2010 ; 363 (5) : 411-422.
- 10) 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) : 1099-1105.
- 11) Gulley JL, Borre M, Vogelzang NJ, et al. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 ; 37 (13) : 1051-1061.
- 12) Noguchi M, Arai G, Egawa S, et al. Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with

docetaxel and dexamethasone for castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2020 ; 69 (5) : 847-857.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- ・ドセタキセル治療後に進行し少なくとも骨転移を 1 個以上有する去勢抵抗性前立腺癌を対象として、骨転移に対し緩和放射線治療後にイピリムマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験が行われた。主要評価項目である全生存期間 (OS) において、イピリムマブはプラセボと比べて有意な延長は認められなかった (中央値 : 11.2 カ月 vs. 10.0 カ月, HR : 0.85, 95%CI : 0.72-1.00, $p=0.053$)。
 - ・無症状または症状が軽微で、転移が確認されておらず化学療法未施行の去勢抵抗性前立腺癌を対象として、イピリムマブとプラセボを比較する第Ⅲ相試験が行われた。主要評価項目である OS において、イピリムマブはプラセボと比べて有意な延長は認められなかった (中央値 : 28.7 カ月 vs. 29.7 カ月, HR : 1.11, 95.87%CI : 0.88-1.39, $p=0.3667$)。
- ④腫瘍組織を使用した MSI もしくは MMR 検査を受けた 1033 例の前立腺癌に対する後方視的研究が実施され、32 症例 (3.1%) に MSI-H/dMMR が認められた。そのうち、11 例の去勢抵抗性前立腺癌が抗 PD-1 抗体薬もしくは抗 PD-L1 抗体薬による治療を受けた。6 症例 (54.5%) で 50%以上の PSA 減少を認め、4 症例 (36.4%) で画像上の腫瘍縮小を認めた。治療後 6 カ月時点で、5 例 (45.5%) が臨床的効果を得られ治療継続が可能であったが、5 例 (45.5%) は治療効果が認められなかった³⁾。
- ④cell-free DNA 次世代シーケンシングアッセイにより MSI-H が検出された転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした多施設後方視的研究が実施された。460 例が検査を受け、15 例 (3.3%) に MSI-H が認められた。ペムプロリズマブが投与された 9 例において、4 症例 (44.4%) で 50%以上の PSA 減少を認めた。画像評価可能な 5 症例において、1 例に完全奏効、2 例に部分奏効が認められた⁴⁾。
- ・アビラテロン治療後 (タキサン系薬剤の治療歴を有する症例も許容) に PSA 上昇もしくは画像上の進行を示した転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象として、エンザルタミド+アテゾリズマブとエンザルタミドを比較する第Ⅲ相試験 (IMbassador250 試験) が行われた。事前に計画された中間解析にて、エンザルタミド+アテゾリズマブはエンザルタミドと比較し、主要評価項目である OS の有意な延長を示さなかった (中央値 : 15.2 カ月 vs. 16.6 カ月, HR : 1.12, 95%CI : 0.91~1.37, $p=0.28$)。このため、本試験は早期中止となった⁵⁾。

◎エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

【去勢感受性前立腺癌】

- ④去勢感受性かつ PSA 倍加時間が 12 カ月未満の前立腺癌を対象として、pTVG-HP*+GM-CSF (48 例) と GM-CSF 単独投与 (49 例) を比較するランダム化第Ⅱ相試験が行われたが、無転移生存期間に有意な差は認められなかった (中央値 : 18.9 カ月 vs. 18.3 カ月, HR : 1.6,

95%CI : 0.9-2.8, $p=0.13$)⁶⁾。

*pTVG-HP は、前立腺酸性ホスファターゼ (PAP) をコードする DNA ワクチンである。

【去勢抵抗性前立腺癌】

- ・ 転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象として、sipuleucel-T*とプラセボを比較する第Ⅲ相試験 (D9901 試験) が行われ、sipuleucel-T 群に 82 例、プラセボ群に 45 例が割り付けられた。観察期間中央値 36 カ月の時点で、主要評価項目である無増悪期間 (TTP) に有意な差は認められなかったものの、副次的評価項目である OS で sipuleucel-T 群の有意な延長が認められた (中央値 : 25.9 カ月 vs. 21.4 カ月, HR : 0.59, 95%CI : 0.39-0.88, $p=0.01$)⁷⁾。
- ⑧上記と同一のデザインで行われた sipuleucel-T とプラセボを比較する第Ⅲ相試験 (D9902A 試験) は、D9901 試験⁶⁾の結果を受けて登録が途中で中止された (sipuleucel-T 群 147 例、プラセボ群 78 例)。主要評価項目の TTP に有意な差はなく、OS に関しても延長する傾向にあったが有意差は認められなかった (中央値 : 19.0 カ月 vs. 15.7 カ月, HR : 0.79, 95%CI : 0.48-1.28, $p=0.33$)⁸⁾。
- ・ D9901 試験⁶⁾の結果を受け、転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象に、sipuleucel-T とプラセボを比較する第Ⅲ相試験 (IMPACT/D9902B 試験) が行われた。sipuleucel-T 群に 341 例、プラセボ群に 171 例が割り付けられた。主要評価項目である OS は、sipuleucel-T 群でプラセボ群と比べて有意な延長が認められた (中央値 : 25.8 カ月 vs. 21.7 カ月, HR : 0.78, 95%CI : 0.61-0.98, $p=0.03$)。なお、TTP に統計学的有意差は認められなかった (中央値 : 3.7 カ月 vs. 3.6 カ月, HR : 0.95, 95%CI : 0.77~1.17, $p=0.63$)⁹⁾。
- ・ 前立腺癌における sipuleucel-T*の投与は、2022 年 11 月時点では本邦未承認である。
*Sipuleucel-T は、患者よりアフエレーシスした末梢血単核球を処理し、抗原提示細胞 (主に樹状細胞) を PAP と GM-CSF の融合タンパク質で刺激・培養した自家樹状細胞ワクチンである。患者自身に輸注することで、PAP を発現する前立腺癌に対する免疫反応を誘発するよう設計されている。
- ・ 転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象として、PROSTVAC** (82 例) とプラセボ (40 例) を比較するランダム化第Ⅱ相試験が行われ、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) に有意な差は認められなかったものの、副次的評価項目である OS では PROSTVAC 群においてプラセボ群と比べて有意な延長が認められた (中央値 : 25.1 カ月 vs. 16.6 カ月, HR : 0.56, 95%CI : 0.37-0.85, $p=0.0061$)¹⁰⁾。
- ・ 上記試験⁹⁾を受けて行われた、PROSTVAC** (432 例) および PROSTVAC+G-CSF (432 例) のそれぞれをプラセボ (433 例) と比較する第Ⅲ相試験 (PROSPECT 試験) では、主要評価項目である OS はプラセボ群と比べて有意差は認められず、3 回目の中間解析時点で早期終了された (PROSTVAC 群 ; 中央値 : 34.4 カ月 vs. 34.3 カ月, HR : 1.01, 95%CI : 0.84-1.20, $p=0.47$) (PROSTVAC+G-CSF 群 ; 中央値 : 33.2 カ月 vs. 34.3 カ月, HR : 1.02, 95%CI : 0.86-1.22, $p=0.59$)¹¹⁾。

** PROSTVAC は、前立腺特異的抗原 (PSA) を標的として、2 種類の生ポックスウイルスベクターを用いて作成されたワクチンである。

- 去勢抵抗性前立腺癌を対象として、ドセタキセル+デキサメタゾンに併用する免疫療法として、KRM-20*** (25 例) とプラセボ (26 例) を比較するランダム化第 II 相試験が行われた。主要評価項目である PSA の低下 (56.5% vs. 53.8%, $p=0.851$)、および OS, PFS に有意差は認められなかった¹²⁾。

*** KRM-20 は、20 種類のがんペプチドから構成される混合ペプチドワクチンである。

パブリックコメント用 / 禁複製

14 脳腫瘍

◎エビデンスの確実性

【原発性脳腫瘍】

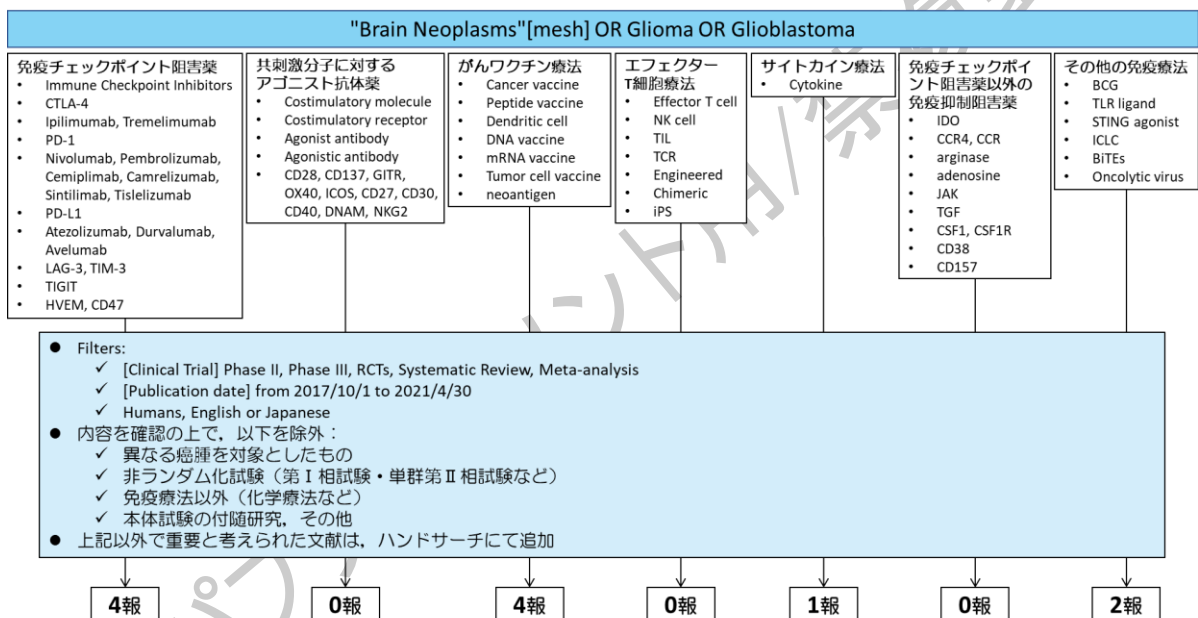
①再発 Glioblastoma に対するテセルパツレブ (G47Δ) の投与は、良好な1年生存割合など有効性を示す (エビデンスの強さ C) ^{10,11)}。

【他臓器がんの脳転移】

②免疫チェックポイント阻害薬の全身治療が標準治療である悪性黒色腫、非小細胞肺がんの脳転移に対して免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待される (エビデンスの強さ C) ²⁻⁴⁾。

◎検索用語と抽出結果

検索データベース : PubMed, 検索実行日 : 2022/1/4



◎文献抽出結果

【原発性脳腫瘍】

- 6報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬 : 1報, がんワクチン療法 : 4報, サイトカイン療法 : 1報であった。再発 Glioblastoma における1本の第III相試験が抽出された。
- ハンドサーチにて、その他の免疫療法 (Oncolytic virus) による2報の単群試験 (第I/II相試験, 第II相試験) を採用した。

【他臓器がんの脳転移】

- 1報のランダム化比較試験 (免疫チェックポイント阻害薬) が抽出された。
- ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による2報の単群試験 (同一試験) を採用し

た。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【原発性脳腫瘍】

- 1) Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 ; 6 (7) : 1003-1010.

【他臓器がんの脳転移】

- 2) Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 ; 17 (7) : 976-983.
- 3) Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (5) : 655-663.
- 4) Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19 (5) : 672-681.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 5) Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase II Trial of Dendritic Cell Vaccine ICT-107 in Newly Diagnosed Patients with Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2019 ; 25 (19) : 5799-5807.
- 6) Narita Y, Arakawa Y, Yamasaki F, et al. A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2019 ; 21 (3) : 348-359.
- 7) Yao Y, Luo F, Tang C, et al. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 ; 67 (11) : 1777-1788.
- 8) Liau LM, Ashkan K, Tran DD, et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med.* 2018 ; 16 (1) : 142.

◎抽出文献 (3) サイトカイン療法

【原発性脳腫瘍】

- 9) Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, et al. JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon β plus temozolomide in comparison with

temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. J Neurooncol. 2018 ; 138 (3) : 627-636.

◎抽出文献 (4) その他の免疫療法

- 10) Todo T, Ino Y, Ohtsu H, et al. A phase I/II study of triple-mutated oncolytic herpes virus G47Δ in patients with progressive glioblastoma. Nat Commun. 2022 ; 13 (1) : 4119.
- 11) Todo T, Ito H, Ino Y, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. Nat Med. 2022 ; 28 (8) : 1630-1639.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【原発性脳腫瘍】

・初回治療として放射線照射とテモゾロミド療法後に増悪した Glioblastoma または Gliosarcoma を対象に、ニボルマブとベバシズマブを比較した第Ⅲ相試験 (CheckMate143 試験) が行われた。369 例の患者 (Glioblastoma : 367 例, Gliosarcoma : 2 例) がニボルマブ群 (184 例), ベバシズマブ群 (185 例) に割り付けられた。全生存期間 (OS) において, ニボルマブ群はベバシズマブ群と比べて有意な延長は認められなかった (中央値: 9.8 カ月 vs. 10.0 カ月, HR: 1.04, 95%CI : 0.83-1.30, $p=0.76$)。無増悪生存期間 (PFS) 中央値においては, ニボルマブ群で有意に劣る結果であった (中央値: 1.5 カ月 vs. 3.5 カ月, HR : 1.97, 95%CI : 1.57-2.48, $p<0.001$)。評価可能患者における奏効割合は, ニボルマブ群で 7.8%, ベバシズマブ群で 23.1% と, ニボルマブ群で劣る結果であったが, 奏効患者における奏効期間はニボルマブ群において持続的な効果を示す傾向がみられた。事前に定められたサブグループ解析において, 治療前にコルチコステロイドの使用のある患者の OS はニボルマブ群でベバシズマブ群に比べて短かった (HR : 1.41, 95%CI : 1.01-1.97)¹⁾。

【他臓器がんの脳転移】

⑥未治療脳転移を有する悪性黒色腫, 非小細胞肺癌患者を対象として, ペムブロリズマブを投与する第Ⅱ相試験が実施され, 早期での結果が報告された。18 例の悪性黒色腫, 34 例の PD-L1 発現 (TPS 1%以上) を有する非小細胞肺癌患者にペムブロリズマブが投与された。脳転移の奏効割合は, それぞれ 22% (95%CI : 7-48%), 33% (95%CI : 14-59%) であった。また脳転移への奏効を認める患者では, 脳転移以外の全身病変への奏効が認められ, 頭蓋内病変と頭蓋外病変の奏効には強い一致が認められた²⁾。

⑦上記第Ⅱ相試験は, 非小細胞肺癌患者において長期経過観察の結果が報告されている。PD-L1 発現 (TPS 1%以上) の Cohort1 (37 例) および PD-L1 未発現または評価不能の Cohort2 (5 例) においてペムブロリズマブが投与され, 脳転移の奏効割合は Cohort1 で 29.7% (95%CI : 15.9-47.0%), Cohort2 で 0% であった。Cohort1 における脳転移奏効例における脳転移奏効期間中央値は 5.7 カ月で, 脳転移 PFS は 2.3 カ月 (95%CI : 1.9 カ月-未到達), 1 年時点での脳転移無増悪割合は 33% (95%CI : 19-56%) であった³⁾。

⑥脳転移を有する悪性黒色腫を対象として、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法とニボルマブ単剤療法のランダム化第Ⅱ相試験が実施された。未治療かつ無症状脳転移を有する悪性黒色腫患者が Cohort A (イピリムマブ+ニボルマブ併用：36例)、Cohort B (ニボルマブ単剤：27例)のいずれかに割り付けられ、有症状又は髄膜病変を有する患者は Cohort C (ニボルマブ単剤：16例)に割り付けられた。脳転移への奏効割合は、Cohort A で 46% (95%CI : 29-63%)、Cohort B で 20% (95%CI : 7-41%)、Cohort C で 0%であった。Cohort A で 17%、Cohort B で 12%に脳転移の完全奏効が認められた。脳転移における PFS 中央値は、Cohort A で未到達 (95%CI : 2.9 カ月-未到達)、Cohort B で 2.5 カ月 (95%CI : 1.7-2.8 カ月) であった⁴⁾。

◎エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

【原発性脳腫瘍】

- Glioblastoma に対して切除術が施行され HLA-A1 または A2 陽性で残存腫瘍が 1cm 以下でテモゾロミド+放射線照射を受けた症例を対象として、ICT-107*と刺激なし樹状細胞ワクチン(対照)を比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われた。ICT-107 群投与は対照群と比べて主要評価項目である OS の有意な延長は認められなかった(中央値：17.0 カ月 vs. 15.0 カ月, HR : 0.87, $p=0.580$) が、副次的評価項目 PFS の延長は認められた(中央値：11.2 カ月 vs. 9 カ月, HR : 0.57, $p=0.011$)⁵⁾。

*ICT-107 は、MAGE-1/HER-2/AIM-2/TRP-2/gp100/IL13R α 2 の 6 つのエピトープで刺激した樹状細胞ワクチンである。

- HLA-A24 陽性の再発 Glioblastoma を対象として、個別化ペプチドワクチン (PPV) の有効性を検証した第Ⅲ相試験が行われた。PPV 群はプラセボ群と比べて、有意な OS の延長は示されなかった(中央値：8.4 カ月 vs. 8.0 カ月, HR : 1.13, 95%CI : 0.6-1.9, $p=0.621$)⁶⁾。
- Glioblastoma の術後症例を対象として、Glioblastoma 幹細胞様抗原で刺激した樹状細胞ワクチンとプラセボを比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われた。ワクチン投与により、主要評価項目である PFS の有意な延長は認められなかった(中央値：7.7 カ月 vs. 6.9 カ月, $p=0.75$) が、副次的評価項目である OS の延長が示唆された(中央値：13.7 カ月 vs. 10.7 カ月, $p=0.05$)⁷⁾。
- 切除術と化学放射線療法で治療された Glioblastoma を対象として、テモゾロミド+DCVax-L**とテモゾロミド+プラセボを比較した第Ⅲ相試験が行われた。クロスオーバーデザインであり、全体集団の約 90%で DCVax-L が投与された。OS 中央値は術後 23.1 カ月であった。比較結果は現時点で公表されていない⁸⁾。

**DCVax-L は、自家腫瘍溶解物で刺激した樹状細胞ワクチンである。

◎エビデンスの解説 (3) サイトカイン療法

【原発性脳腫瘍】

- 未治療 Glioblastoma に対するテモゾロミド+放射線照射とテモゾロミド+インターフェロン (IFN) β +放射線照射を比較するランダム化第Ⅱ相試験 (JCOG0911/INTEGRA 試験) が実

施された。テモゾロミド+放射線照射群に 63 例，テモゾロミド+IFN β +放射線照射群に 59 例が割り付けられた。主要評価項目である OS において，テモゾロミド+放射線照射群はテモゾロミド+IFN β +放射線照射群はテモゾロミド+放射線照射群と比べて，有意な上乗せ効果は認められなかった（中央値：24.0 カ月 vs. 20.3 カ月，HR：1.00，95%CI：0.65-1.55）⁹⁾。

◎エビデンスの解説（4）その他の免疫療法

【原発性脳腫瘍】

①放射線照射とテモゾロミド療法後に増悪した Glioblastoma を対象として，テセルパツレブ（G47 Δ ）の第 I/II 相試験が実施された¹⁰⁾。テセルパツレブは，腫瘍内に 5～14 日以内に 2 回（同一座標）， 3×10^8 pfu（3 例）， 1×10^9 pfu（10 例）の用量で投与された。主要評価項目である 1 年生存割合は 92.3%（95%CI：64.0～99.8%），副次的評価項目のひとつである OS は 7.3 カ月（95%CI：6.2～15.2 カ月）であった。13 例中 3 例で 46 カ月以上の生存が確認された。

②放射線照射とテモゾロミド療法後に残存または増悪した Glioblastoma を対象として，テセルパツレブの第 II 相試験（19 例）が実施された¹¹⁾。テセルパツレブは，腫瘍内に 1 回 1×10^9 pfu の用量で最大 6 回（1 回目と 2 回目は 5～14 日の間隔，3 回目以降は前回の投与から 4 週間の間隔）まで投与された。また，テモゾロミドとの併用は可能とし，その他の抗悪性腫瘍薬との併用は禁止された。主要評価項目である 1 年生存割合は 84.2%（95%CI：60.4～96.6%），副次的評価項目である OS は 20.2 カ月（95%CI：16.8～23.6 カ月）であった。2 年までの最良総合効果は，PR 1 例，SD 18 例であった。腫瘍内投与時に繰り返し実施された腫瘍生検において，腫瘍に浸潤する CD4+および CD8+リンパ球数の増加と Foxp3+細胞数の持続した低下が認められた。

*テセルパツレブ（G47 Δ ）は，がん細胞でのみ増殖可能となるよう設計された人為的三重変異を有する増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型で，悪性神経膠腫患者の腫瘍内に直接投与することで，腫瘍細胞で選択的に複製し，複製の過程で感染細胞を破壊して殺細胞効果を示すこと，および腫瘍反応性 T 細胞の誘導により抗腫瘍免疫効果を示すことが期待されている。2021 年 6 月に本邦で薬事承認された。

15 皮膚悪性腫瘍

皮膚悪性腫瘍では、皮膚悪性黒色腫およびメルケル細胞癌以外の組織型では、がん免疫療法の明確なエビデンスは未だ得られていないため本稿では悪性黒色腫とメルケル細胞癌の2疾患につき記載する。

(1) 悪性黒色腫

◎エビデンスの確実性

①免疫チェックポイント阻害薬

- ・切除不能Ⅲ/Ⅳ期進行期

④既治療の根治切除不能Ⅲ/Ⅳ期症例に対して、イピリムマブ単剤療法は全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ A）^{1,2)}。

⑤未治療の根治切除不能Ⅲ/Ⅳ期症例に対して、抗 PD-1 抗体薬単剤療法は化学療法（ダカルバジン）やイピリムマブ単剤療法と比較して無増悪生存期間、全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ A）³⁻⁶⁾。

⑥未治療の根治切除不能Ⅲ/Ⅳ期症例に対して、ニボルマブとイピリムマブの併用療法はイピリムマブ単剤療法と比較して無増悪生存期間、全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）⁷⁻⁹⁾。

⑦未治療の転移性または切除不能Ⅲ/Ⅳ期症例に対し、抗 LAG-3 抗体薬である Relatlimab とニボルマブ併用療法はニボルマブ単剤と比較し無増悪生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）¹⁰⁾。（Relatlimab は 2022 年 11 月時点で本邦未承認）

- ・術後補助療法

⑧ⅢB/ⅢC/Ⅳ期で根治切除後の術後補助療法として、ニボルマブ単剤療法はイピリムマブ単剤療法と比較して無再発生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）^{11,12)}。

⑨ⅡB/ⅡC/ⅢA-ⅢC 期で根治切除後の術後補助療法として、ペムブロリズマブ単剤療法はプラセボと比較して無再発生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）¹³⁻¹⁵⁾。

⑩ⅢA-ⅢC 期で根治切除後の術後補助療法として、イピリムマブ単剤療法はプラセボと比較して無再発生存期間、全生存期間の延長を示すが、有害事象の頻度が高い（エビデンスの強さ B）^{16,17)}。（術後補助療法として本邦での適応はない）

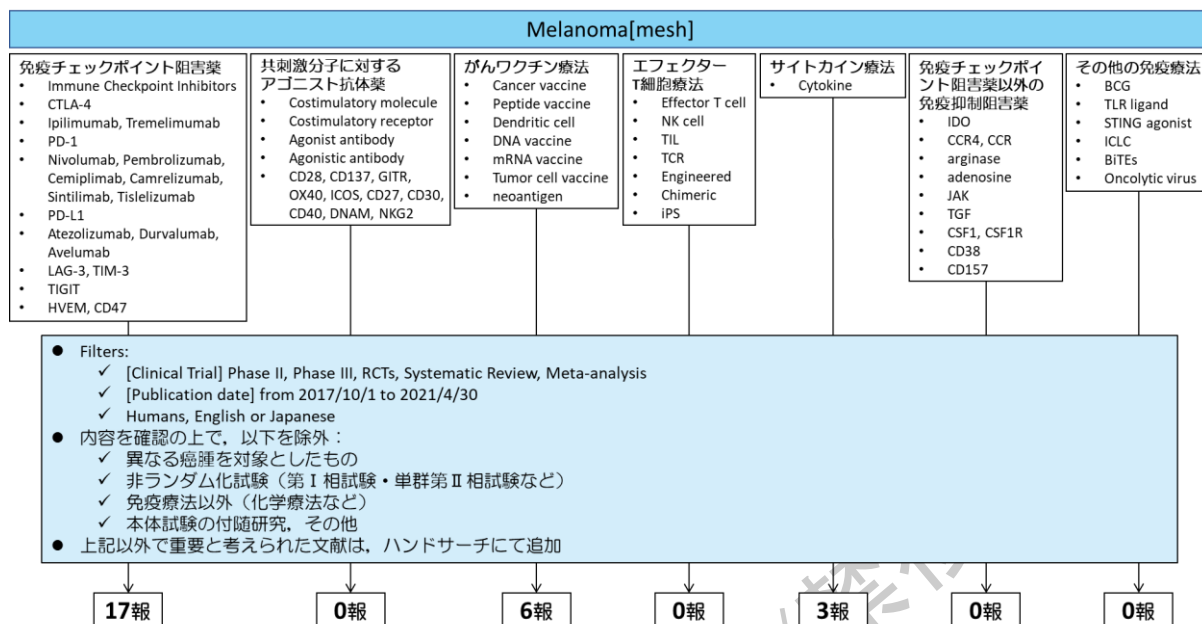
⑪再発リスクの高い根治切除後悪性黒色腫の術後補助療法として、インターフェロン療法は無再発生存期間、全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ C）²⁴⁻²⁶⁾。

②がんワクチン療法

①遠隔転移を有する症例に対するがんワクチン療法は、現時点で有効性が示されていない（エビデンスの強さ：C）¹⁸⁻²³⁾。

◎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：2021/7/1



◎文献抽出結果

- ・ 24 報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：15 報，がんワクチン療法：6 報，サイトカイン療法：3 報であった。
- ・ 検索期間外にハンドサーチにて，免疫チェックポイント阻害薬による第Ⅲ相試験 2 報を採用した。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

切除不能Ⅲ／Ⅳ期進行期：

- 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) : 711-723.
- 2) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011 ; 364 (26) : 2517-2526.
- 3) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 ; 372 (4) : 320-330.
- 4) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2020 ; 38 (33) : 3937-3946.
- 5) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 ; 372 (26) : 2521-2532.
- 6) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced

melanoma (KEYNOTE-006) : post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 ; 20 (9) : 1239-1251.

- 7) 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.
- 8) 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) : 1345-1356.
- 9) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 (16) : 1535-1546.
- 10) Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022 ; 386 (1) : 24-34.

術後補助療法 :

- 11) 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) : 1824-1835.
- 12) Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238) : 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (11) : 1465-1477.
- 13) Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018 ; 378 (19) : 1789-1801.
- 14) Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054) : distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (5) : 643-654.
- 15) Jason JL, Piotr R, Paola Q, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716) : a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 ; 399 (10336) : 1718-1729.
- 16) 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) : 522-530.
- 17) 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) : 1845-1855.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 18) Jansen Y, Kruse V, Corthals J, et al. A randomized controlled phase II clinical trial on

mRNA electroporated autologous monocyte-derived dendritic cells (TriMixDC-MEL) as adjuvant treatment for stage III/IV melanoma patients who are disease-free following the resection of macrometastases. *Cancer Immunol Immunother.* 2020 ; 69 (12) : 2589-2598.

- 19) Cebon JS, Gore M, Thompson JF, et al. Results of a randomized, double-blind phase II clinical trial of NY-ESO-1 vaccine with ISCOMATRIX adjuvant versus ISCOMATRIX alone in participants with high-risk resected melanoma. *J Immunother Cancer.* 2020 ; 8 (1) : e000410.
- 20) Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19 (7) : 916-929.
- 21) Faries MB, Mozzillo N, Kashani-Sabet M, et al. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017 ; 24 (13) : 3991-4000.
- 22) Boudewijns S, Bloemendal M, Nienke de Haas, et al. Autologous monocyte-derived DC vaccination combined with cisplatin in stage III and IV melanoma patients: a prospective, randomized phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2020 ; 69 (3) : 477-488.
- 23) Dillman RO, Cornforth AN, Nistor GI, et al. Randomized phase II trial of autologous dendritic cell vaccines versus autologous tumor cell vaccines in metastatic melanoma: 5-year follow up and additional analyses. *J Immunother Cancer.* 2018 ; 6 (1) : 19.

◎抽出文献 (3) サイトカイン療法

- 24) 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) : 3810-3818.
- 25) Eggermont AM, Rutkowski P, Dutriaux C, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon-alfa2b vs observation in stage II B/C patients with ulcerated primary: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18081 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2020 ; 133 : 94-103.
- 26) 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.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬
切除不能Ⅲ/Ⅳ期進行期 :

【イピリムマブ】

④前治療を有する HLA-A*0201 陽性・根治切除不能Ⅲ/Ⅳ期症例を対象として、イピリムマブ、イピリムマブと gp100 (悪性黒色腫タンパク由来のペプチドワクチン) の併用療法または gp100 ペプチドワクチン単独療法を比較する第Ⅲ相試験が行われた。イピリムマブ+gp100 群 vs. イピリムマブ単独群 vs. gp100 単独群の全生存期間 (OS) の中央値は、それぞれ 10.0 カ月 vs. 10.1 カ月 vs. 6.4 カ月であり、gp100 単独群と比べてイピリムマブを含む群はどちらも有意な OS の延長が認められた (イピリムマブ+gp100 群, HR: 0.69, 95%CI: 0.56-0.85, $p < 0.001$) (イピリムマブ単独群, HR: 0.66, $p = 0.003$)。しかし、イピリムマブを含む群において免疫に関連した有害事象が全体で 60%, grade 3/4 は 20%程度でみられた¹⁾。未治療の根治切除不能Ⅲ/Ⅳ期症例を対象として、ダカルバジン+プラセボ群とダカルバジン+イピリムマブ群との比較第Ⅲ相試験が行われた。イピリムマブ併用群において、プラセボ併用群と比べて有意な OS の延長が認められた (中央値: 11.2 カ月 vs. 9.1 カ月, HR: 0.72, 95%CI: 0.59-0.87, $p < 0.001$)²⁾。

【ニボルマブ】

⑤BRAF 遺伝子変異のない未治療の根治切除不能Ⅲ/Ⅳ期または再発症例を対象として、ニボルマブとダカルバジンの比較第Ⅲ相試験 (CheckMate066 試験) が行われた。ニボルマブ群はダカルバジン群と比べて、有意な OS の延長が認められた (1 年生存率: 72.9% vs. 42.1%, HR: 0.42, 99.79%CI: 0.25-0.73, $p < 0.001$)³⁾。同試験の 5 年フォローアップ報告では、5 年生存率においてニボルマブ群が 39%に対してダカルバジン群は 17%であり、ニボルマブ群のほうが有意に優れていた⁴⁾。

【ペムブロリズマブ】

⑥化学療法未治療および既治療の根治切除不能Ⅲ/Ⅳ期症例を対象として、ペムブロリズマブを 2 週間隔で投与する群、ペムブロリズマブを 3 週間隔で投与する群、イピリムマブを投与する群の 3 群が比較された第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験) が行われた。ペムブロリズマブ群 (2 週間隔/3 週間隔) は、どちらもイピリムマブ群と比べて PFS [6 カ月無増悪生存率: 47.3% vs. 46.4% vs. 26.5%, HR (2 週投与): 0.58, 95%CI: 0.46-0.72, HR (3 週投与): 0.58, 95%CI: 0.47-0.72, とともに $p < 0.001$] および OS [HR (2 週投与): 0.63, 95%CI: 0.47-0.83, $p = 0.0005$, HR (3 週投与): 0.69, 95%CI: 0.52-0.90, $p = 0.0036$] の有意な延長が認められた⁵⁾。5 年フォローアップデータでは、OS の中央値がペムブロリズマブ群では 32.7 カ月であったのに対しイピリムマブ群は 15.9 カ月で、ペムブロリズマブ群の長期効果が認められた⁶⁾。

【イピリムマブ+ニボルマブ併用】

⑦未治療の根治切除不能または転移性症例に対して、ニボルマブ単剤、ニボルマブとイピリムマブの併用、イピリムマブ単剤を比較する第Ⅲ相試験 (CheckMate067 試験) が行われた。イピリムマブ単剤群と比べて、ニボルマブ単剤群とイピリムマブ+ニボルマブ併用群では有意な PFS の延長が認められた (HR[併用群]: 0.42, 99.5%CI: 0.31~0.57, $p < 0.001$, HR[ニボルマブ単剤群]: 0.57, 99.5%CI: 0.43-0.76, $p < 0.001$)⁷⁾。また、有意な OS の延長も認められた

[HR (併用群) : 0.55, 98%CI : 0.42~0.72, $p < 0.001$, HR (ニボルマブ単剤群) : 0.63, 98%CI : 0.48-0.81, $p < 0.001$] ⁸⁾。5年フォローアップデータでは、5年全生存率はそれぞれ44%, 52%, 26%であった ⁹⁾。

【Relatlimab+ニボルマブ併用】

①未治療の根治切除不能または転移性症例に対して、抗LAG-3抗体薬であるRelatlimabとニボルマブ併用と、ニボルマブ単剤とを比較する第II/III相試験 (RELATIVITY-047試験) が行われた。PFSの中央値は、Relatlimab+ニボルマブ併用群では10.1カ月 (95%CI : 6.4-15.7カ月) に対し、ニボルマブ群では4.6カ月 (95%CI : 3.4-5.6カ月) であり、Relatlimab+ニボルマブ併用群で有意な延長が認められた (HR : 0.75, 95%CI : 0.62~0.92, $p = 0.006$) ¹⁰⁾。12カ月の時点での無増悪生存率は、レラトリマブ+ニボルマブ併用群では47.7% (95%CI : 41.8-53.2%) であったのに対し、ニボルマブ単剤群では36.0% (95%CI : 30.5-41.6%) であった。Grade 3または4の治療関連有害事象は、Relatlimab+ニボルマブ併用群で18.9%、ニボルマブ単剤群で9.7%にみられた。OSについては追跡調査中である。(Relatlimabは、2022年11月時点で本邦未承認である)

術後補助療法 :

- ②完全切除後のIII B/III C/IV期術後補助療法として、ニボルマブとイピリムマブを比較した第III相試験 (CheckMate238試験) が行われた。ニボルマブ群において、イピリムマブ群と比べて有意な無再発生存期間 (RFS) の延長が認められた (HR : 0.65, 97.56%CI : 0.51-0.83, $p < 0.001$) ¹¹⁾。4年フォローアップ報告では、4年生存率はそれぞれ77.9%と76.6%であり (HR : 0.87, 95%CI : 0.66-1.14, $p = 0.31$)、有意差は認められなかった ¹²⁾。
- ③完全切除後のIII A-III C期の術後補助療法として、ペムブロリズマブとプラセボを比較した第III相試験 (KEYNOTE-054試験) が行われた。ペムブロリズマブ群において、プラセボ群と比べて有意なRFSの延長が認められた (HR : 0.57, 98.4%CI : 0.43-0.74, $p < 0.001$) ¹³⁾。3.5年フォローアップ報告では、3.5年無再発生存率はプラセボ群が41.4%に対し、ペムブロリズマブ群が59.8%であった ¹⁴⁾。OSは観察期間が十分でなく、現時点では示されていない。
- ④完全切除後のII B/II C期の術後補助療法として、ペムブロリズマブとプラセボと比較した第III相試験 (KEYNOTE-716試験) が行われた。ペムブロリズマブ群において、プラセボ群と比べて有意なRFSの延長が認められた (HR : 0.65, 95%CI : 0.46-0.92, $p = 0.0066$) ¹⁵⁾。
- ⑤完全切除後のIII A-III C期の術後補助療法として、イピリムマブとプラセボと比較した第III相試験 (EORTC18071試験) が行われた。イピリムマブ群はプラセボ群と比べて、RFS (中央値 : 26.1カ月 vs. 17.1カ月, HR : 0.75, 95%CI : 0.64-0.90, $p = 0.0013$)、とOS (5年生存率 : 65.4% vs. 54.4%, HR : 0.72, 95%CI : 0.58-0.88, $p = 0.001$)、のいずれにおいても有意な延長が示されたが、grade 3/4の有害事象が42%と多く、有害事象による治療中止が52%、治療関連死も1.1%にみられた ^{16,17)}。イピリムマブは、術後補助療法として本邦での保険適用はない。

◎エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

【がんワクチン治療群と非使用群との比較】

①切除後Ⅲ/Ⅳ期の術後補助療法として、自己単球由来の樹状細胞ワクチン (TriMixDC-MEL) による治療群 (21 例) と経過観察群 (20 例) を比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われた。主要評価項目である 12 カ月時点の DFS は、介入群で 71%、対照群で 35% であり、TriMixDC-MEL の投与により DFS の延長がみられた。OS, RFS については、両群で有意差は認められなかった¹⁸⁾。

①再発リスクの高い完全切除後の NY-ESO-1 陽性症例の術後補助療法として、NY-ESO-1 ワクチン+ISCOMATRIX*併用群 (56 例) と ISCOMATRIX+プラセボ併用群 (54 例) を比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われた。この結果、両群において RFS, OS とともに有意差は認められなかった¹⁹⁾。

*ISCOMATRIX は、抗体と T 細胞の両方の反応を誘導するワクチンである。

①切除後ⅢB/ⅢC 期の MAGE-A3 陽性症例の術後補助療法として、MAGE-A3 ワクチン群 (895 例) とプラセボ群 (450 例) を比較した第Ⅲ相試験 (DERMA 試験) が行われた。全体集団において、MAGE-A3 ワクチン群はプラセボ群と比べて DFS の延長は認められなかった (中央値: 11.0 カ月 vs. 11.2 カ月, HR: 1.02, 95%CI: 0.89-1.18, $p=0.75$)。効果予測可能な遺伝子の特徴を有する集団においても、DFS の延長は認められなかった (中央値: 9.9 カ月 vs. 11.6 カ月, HR: 1.09, 95%CI: 0.82-1.46, $p=0.54$)。OS についても両群間で有意差は認められなかった (HR: 1.06, 95%CI: 0.89-1.26, $p=0.52$)²⁰⁾。

①遠隔転移を含めて病変を完全切除したⅣ期症例の術後補助療法として、Bacille Calmette-Guerin (BCG) +同種全細胞ワクチン** (246 例) と BCG+プラセボ (250 例) を比較した第Ⅲ相試験が行われた。主要評価項目である OS は、同種全細胞ワクチン併用群においてプラセボ群と比較し有意な延長が認められなかった (中央値: 34.9 カ月 vs. 38.6 カ月, HR: 1.04, 95%CI: 0.80-1.35)。DFS 中央値も、両群間で有意差は認められなかった (中央値: 8.5 カ月 vs. 7.6 カ月, HR: 0.88, 95%CI: 0.71-1.10)²¹⁾。

**同種全細胞ワクチンは、メラノーマの細胞株を放射線処理して調製したがんワクチンである。

【両群にワクチン治療を実施した研究の比較】

①Ⅲ/Ⅳ期症例を対象として、gp100 およびチロシナーゼ mRNA を発現させた単球由来樹状細胞ワクチンにシスプラチン併用 (27 例) または非併用 (27 例) の有効性を評価するランダム化第Ⅱ相試験が行われた。主要評価項目は、免疫学的反応性と忍容性であった。ベースラインからの KLH 特異的 T 細胞の増殖は両群で認められたが、併用群と非併用群の間で有意な差は認められなかった ($p=0.453$)²²⁾。

①再発Ⅲ期および遠隔転移を伴うⅣ期症例を対象として、自己腫瘍細胞ワクチン (TCV) (24 例) と自己樹状細胞ワクチン (DCV) (18 例) を比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われた。主要評価項目である OS は、DCV 群において TCV 群と比べて良好であった (中央値: 43.4 カ月 vs. 20.5 カ月, HR: 0.304, 95%CI: 0.131-0.702)²³⁾。

◎エビデンスの解説 (3) サイトカイン療法

【IFN- α 】

- ・Ⅲ期皮膚原発悪性黒色腫の術後補助療法として、インターフェロン (Pegylated IFN) - α と経過観察を比較する第Ⅲ相試験が行われた。Pegylated IFN- α 群は、経過観察群に比べて7年無再発生存率において 39.1% vs. 34.6% で有意な延長が認められたが、OS に有意差はみられなかった。安全性については、Pegylated IFN- α で Grade 3/4 の副作用が 66%、副作用による治療中止が 37% にみられた²⁴⁾。
- ・原発巣に潰瘍を有しセンチネルリンパ節転移陰性例 (ⅡB/ⅡC 期) 悪性黒色腫を対象として、Pegylated IFN- α 投与群と経過観察群とを比較する第Ⅲ相試験が行われた。Pegylated IFN- α 投与群は経過観察群と比べて、RFS (3年生存率: 80% vs 72.9%, HR: 0.66, 95%CI: 0.32-1.37), 無遠隔転移生存期間 (3年無遠隔転移生存率: 90.6% vs. 76.4%, HR: 0.39, 95%CI: 0.15-0.97) と、良好な傾向が認められた²⁵⁾。
- ・再発リスクの高い悪性黒色腫患者の術後補助療法として、IFN- α (IFN/PEG-IFN) の有効性を検証した 15 件の比較試験 (IFN- α 投与群対未使用群, あるいは IFN- α 以外の治療群の比較) についてのメタ解析が行われた。術後の IFN- α 投与は対照群と比較して、無イベント生存期間 (HR: 0.86, 95%CI: 0.81-0.91), OS (HR: 0.90, 95%CI: 0.85-0.97) であり、ともに有意な延長が示された。IFN- α 投与群と対照群の点推定値絶対差は、5年無イベント率において 3.5%, 10年無イベント率において 2.7%, 5年生存率において 3.0%, 10年生存率において 2.8%であった。サブグループ解析では、原発巣の潰瘍のみが IFN- α の有効性と関連していた²⁶⁾。

(2) メルケル細胞癌

◎エビデンスの確実性

- ・根治切除不能進行期

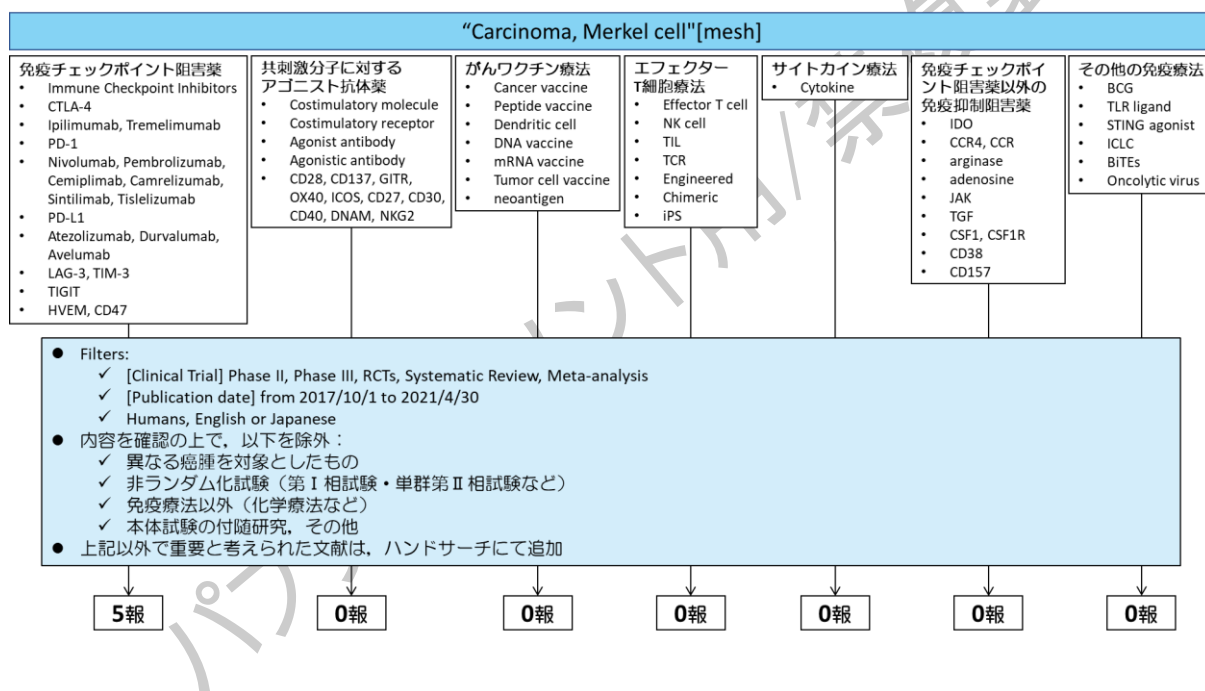
④根治切除不能メルケル細胞癌に対して、アベルマブの投与は奏効割合などの有効性を示す（エビデンスの強さ C）¹⁻³⁾。

⑤根治切除不能メルケル細胞癌に対して、ペムブロリズマブ投与は奏効割合などの有効性を示す（エビデンスの強さ C）⁴⁾。

（根治切除不能メルケル細胞癌に対するペムブロリズマブは、2022年11月時点で本邦未承認）

◎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：2021/7/1



◎文献抽出結果

- ・ランダム化比較試験は0報であった。
- ・ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による4報の単群試験を採用した。

◎抽出文献 免疫チェックポイント阻害薬

- 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) : 1374~1385.
- 2) D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-

- arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. J Immunother Cancer. 2020 ; 8 (1) : e000674.
- 3) D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, Brohl AS, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200) : primary and biomarker analyses of a phase II study. J Immunother Cancer. 2021 ; 9 (7) : e002646.
 - 4) Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. J Clin Oncol. 2019 ; 37 (9) : 693-702.
 - 5) Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. J Clin Oncol. 2020 ; 38 (22) : 2476-2487.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【アベルマブ】

- ④化学療法歴を有するIV期メルケル細胞癌 88 例に対するアベルマブの第II相試験 (JAVELIN Merkel 200 試験) が行われた (パート A)。奏効割合は 31.8% (95.9%CI : 21.9-43.1%) であり, 8 例の完全奏効が認められた¹⁾。アップデート報告では, 観察期間中央値 40.8 カ月において, 奏効割合は 33.0% (95%CI : 23.3-43.8%) であり, 10 例の完全奏効が認められた。OS 中央値は 12.6 カ月, 42 カ月の時点での全生存割合は 31%であった²⁾。
- ④化学療法歴のないIV期メルケル細胞癌 116 例に対するアベルマブの第II相試験 (JAVELIN Merkel 200 試験) が行われた (パート B)。奏効割合は 39.7% (95%CI : 30.7-49.2%) であり, 観察期間中央値 21.2 カ月において PFS 中央値は 4.1 カ月, OS 中央値は 20.3 カ月であった³⁾。

【ペムブロリズマブ】

- ④未治療進行期メルケル細胞癌 50 例に対して, ペムブロリズマブを投与する第II相試験が行われた。奏効割合は 56% (95%CI : 41.3-70.0%) で, 完全奏効が 24%に認められた。24 カ月無増悪生存率は 48.3%, PFS 中央値 16.8 カ月, 24 カ月全生存率は 68.7%であった⁴⁾。

【ニボルマブ】

- ・II A~IV期で切除可能なメルケル細胞癌 39 例に対して, 術前にニボルマブを投与する第 I /II 相試験 (CheckMate358 試験) が行われた。3 例 (7.7%) で腫瘍進行もしくは有害事象により外科切除が施行されなかった。手術を施行された 36 例において, 47.2%で病理学的完全奏効が認められた。現時点で観察期間が十分でなく, RFS, OS は明確に示されていない⁵⁾。

16 骨軟部腫瘍

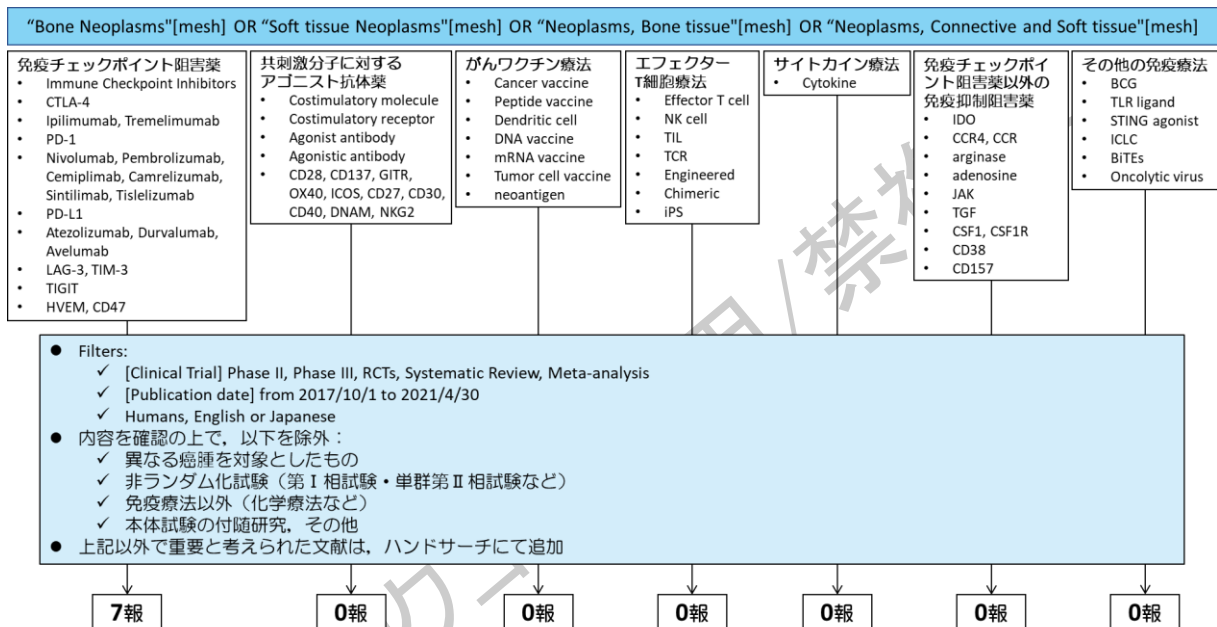
◎エビデンスの確実性

- 既治療肉腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の第Ⅱ相試験において有効性が示唆されているが、未だ確立されたエビデンスはない（エビデンスの強さ：C）。

（骨軟部腫瘍におけるICIの投与は、2022年11月時点で本邦未承認）

◎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：2021/7/2



◎文献抽出結果

- ランダム化比較試験は0報であった。
- ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による1報のランダム化非比較試験、6報の単群試験を採用した。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401) : two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. Lancet Oncol. 2018 ; 19 (3) : 416-426.
- Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028) : a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 ; 18 (11) : 1493-1501.
- Boye K, Longhi A, Guren T, et al. Pembrolizumab in advanced osteosarcoma: results of a

- single-arm, open-label, phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2021 ; 70 (9) : 2617-2624.
- 4) Martin-Broto J, Hindi N, Grignani G, et al. Nivolumab and sunitinib combination in advanced soft tissue sarcomas: a multicenter, single-arm, phase Ib/II trial. *J Immunother Cancer.* 2020 ; 8 (2) : e001561.
 - 5) Kelly CM, Antonescu CR, Bowler T, et al. Objective Response Rate Among Patients With Locally Advanced or Metastatic Sarcoma Treated With Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 ; 6 (3) : 402-408.
 - 6) Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 ; 20 (6) : 837-848.
 - 7) Wagner MJ, Othus M, Patel SP, et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) . *J Immunother Cancer.* 2021 ; 9 (8) : e002990.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- ・既治療肉腫を対象として、ニボルマブ単剤治療、ニボルマブとイピリムマブ併用療法の効果と安全性を検討するランダム化非比較第Ⅱ相試験 (Alliance A091401 試験) が行われた。評価可能症例/奏効割合はニボルマブ単剤群で 38 例/5% (92%CI : 1-16%), 併用療法群で 38 例/16% (92%CI : 7-30%) であった。PFS 中央値, OS 中央値はニボルマブ単剤群で 1.7/10.7 カ月, 併用群で 4.1/14.3 カ月であった¹⁾。
- ・既治療肉腫を対象としたペムブロリズマブの単群第Ⅱ相試験 (SARC028 試験) が行われ, 80 例で奏効率の評価が可能であった。軟部肉腫コホート 40 例の奏効割合は 18% (95%CI : 7-33%), PFS 中央値, OS 中央値はそれぞれ 18 週, 49 週であった。原発性骨腫瘍コホート 40 例の奏効割合は 5%, PFS 中央値, OS 中央値はそれぞれ 8 週, 52 週であった。組織型による効果の違いが示唆された²⁾。
- ・既治療骨肉腫を対象として, ペムブロリズマブの単群第Ⅱ相試験 (PROMO 試験) が行われた。第一段階で 12 例が登録されたが, 主要評価項目である 18 週時点での臨床的有用割合は 0% であり無効中止となった。PFS 中央値は 1.7 カ月, OS 中央値 6.6 カ月であった³⁾。
- ・前治療歴を有する軟部肉腫を対象として, ニボルマブ+スニチニブ併用療法の第Ⅰb/Ⅱ相試験 (ImmunoSarc 試験) が行われた。第Ⅱ相試験パートの 49 例における 6 カ月時点 PFS 率 (主要評価項目) は 48% (95%CI : 41-55%), PFS 中央値は 5.6 カ月, OS 中央値は 24 カ月であった⁴⁾。
- ・既治療肉腫を対象として, ペムブロリズマブと Talimogene laherparepvec (T-VEC) を併用す

る第Ⅱ相試験が行われた。20例が登録され、主要評価項目である24週時点での奏効割合は30% (95%CI: 12-54%)であった。奏効割合、PFS中央値、疾患特異的生存期間中央値はそれぞれ35% (95%CI: 15-59%), 17.1週, 74.7週であった。Grade 3以上の有害事象を4例(20%)に認めており、肺炎、貧血、発熱、低リン血症が1例ずつと報告された⁵⁾。

- ・既治療肉腫を対象として、ペムブロリズマブとアキシチニブ併用療法の効果と安全性を検討する第Ⅱ相試験が行われた。試験治療を受けた33例のうち、12例は胞巣状軟部肉腫(Alveolar soft part sarcoma: ASPS)であった。主要評価項目である3カ月時点でのPFS率は65.6% (95%CI: 46.6-79.3%)であった。PFS中央値、全生存期間中央値はそれぞれ4.7カ月, 18.7カ月、評価可能な32例における奏効割合は25% (95%CI: 12.1-43.8%)であった。ASPSにおける3カ月時点でのPFS率は72.7% (95%CI: 37.1-79.3%)であった。Grade 3以上の有害事象は39% (13/33)に認めており、高血圧と自己免疫毒性がそれぞれ5例(15%)、痙攣と嘔気・嘔吐がそれぞれ2例(6%)含まれていた⁶⁾。
- ・血管肉腫を対象として行われたニボルマブとイピリムマブを併用する第Ⅱ相試験(DART試験)では、16例の適格症例における奏効率(主要評価項目)は25% (95%CI: 9-45%)、6カ月時点でのPFS率は38% (95%CI: 20-71%)、OS中央値は未到達と報告されている⁷⁾。

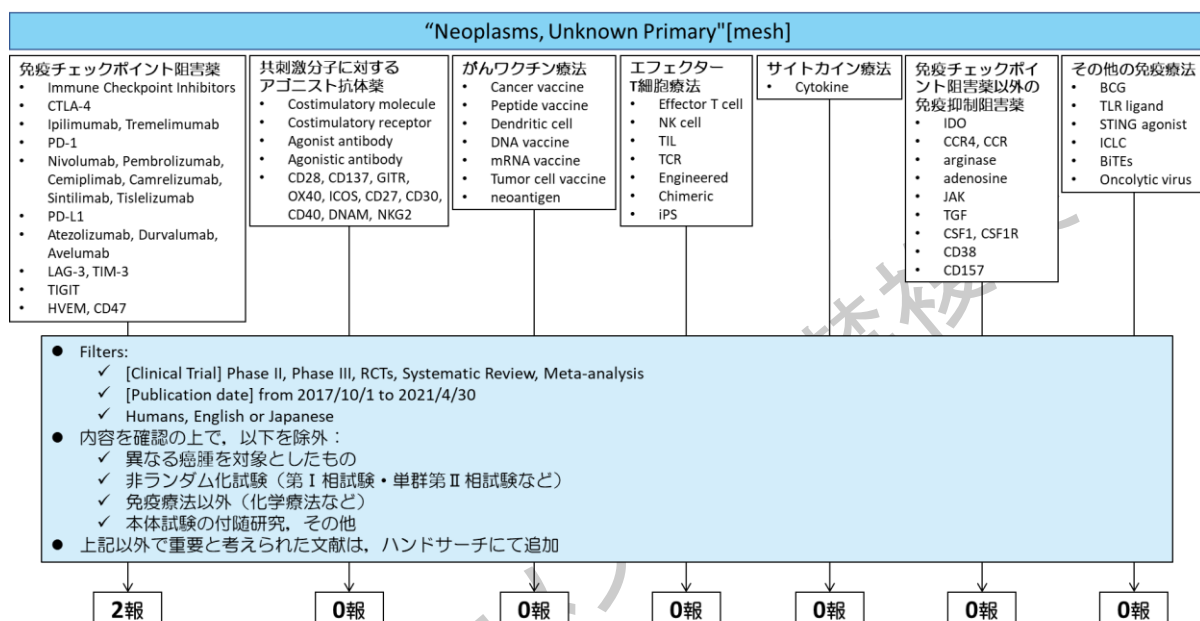
17 原発不明癌

◎エビデンスの確実性

④ニボルマブの投与は、奏効割合などの有効性を示す（エビデンスの強さ C）¹⁾。

◎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：2021/7/2



◎文献抽出結果

- ・ランダム化比較試験は0報であった。
- ・ハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬による2報の単群試験を採用した。

◎抽出文献 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol.* 2022 ; 33 (2) : 216-226.
- 2) Raghav KP, Stephen B, Karp DD, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced cancer of unknown primary (CUP) : a phase 2 non-randomized clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2022 ; 10 (5) : e004822.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

④原発不明癌予後不良群を対象として、ニボルマブの単群第Ⅱ相試験（NivoCUP試験）が行われた。主要評価項目のプラチナ化学療法既治療集団45例における奏効割合は22.2%（95%CI：11.2-37.1%）であり、PFS/OS中央値は4.0カ月/15.9カ月であった。化学療法歴のない未

治療集団 11 例における奏効割合は 18.2% (95%CI : 2.3-51.8%) であり, PFS/OS 中央値は 2.8 カ月/未到達であった。有害事象は, ニボルマブおよび同種同効薬の既知の有害事象報告と同様であると報告された¹⁾。

- 稀少癌を対象として, ペムブロリズマブのマルチコホート単群第 II 相試験が行われた。原発不明癌コホートの評価可能症例は 25 例であり, 主要評価項目の 27 週時点 non-progression rate (immune-related RECIST 判定) は 28.0%, 奏効割合は 20.0%, PFS/OS 中央値は 4.1 カ月/11.3 カ月であった²⁾。

パブリックコメント用/禁複製

18 乳癌

◎エビデンスの確実性

①免疫チェックポイント阻害薬

【限局期】

- ・トリプルネガティブ乳癌

④術前化学療法において、アンスラサイクリン系およびタキサン系抗がん薬に対する抗 PD-1 抗体薬または抗 PD-L1 抗体薬の併用療法は、病理学的完全奏効割合を増加させる（エビデンスの強さ A）¹⁻⁶⁾。

⑤術前化学療法において、アンスラサイクリン系およびタキサン系抗がん薬に対するペムブロリズマブの併用療法は、無イベント生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ B）^{1,2)}。

- ・HER2 陽性乳癌

③術前化学療法において、アンスラサイクリン系およびタキサン系抗がん薬とトラスツズマブとペルツズマブ併用に対して、アテゾリズマブの追加による病理学的完全奏効割合の増加は示されていない（エビデンスの強さ B）⁷⁾。

【転移・再発期】

- ・トリプルネガティブ乳癌

④PD-L1 陽性症例において、化学療法に対する抗 PD-1 抗体薬または抗 PD-L1 抗体薬の併用療法は、無増悪生存期間、全生存期間の延長を示す（エビデンスの強さ A）⁸⁻¹²⁾。

⑤化学療法既治療例において、ペムブロリズマブ単剤療法は化学療法と比べて、奏効割合の改善、無増悪生存期間、全生存期間の延長は示されていない（エビデンスの強さ B）¹⁴⁾。

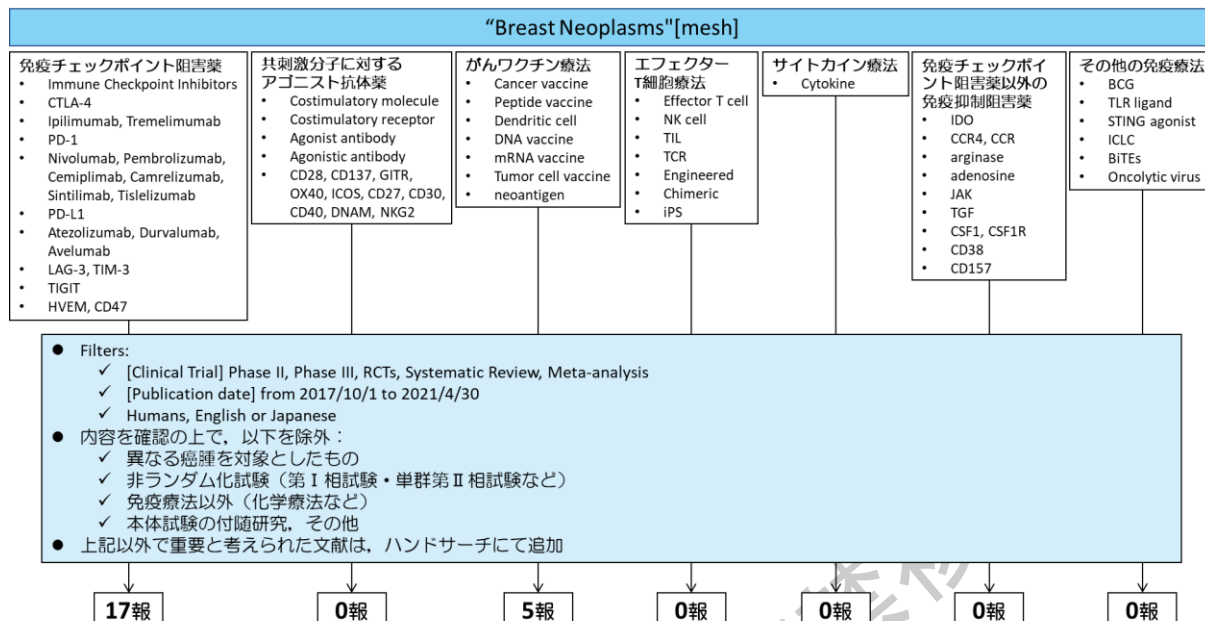
②がんワクチン療法

⑥乳癌術後の再発予防において、がんワクチン療法による無病生存率の改善は示されていない（エビデンスの強さ C）¹⁸⁻²⁰⁾。

③術前補助化学療法において、がんワクチン療法による残存腫瘍量の改善は示されていない（エビデンスの強さ C）²¹⁾。

◎検索用語と抽出結果

検索データベース：PubMed, 検索実行日：2021/7/2



◎文献抽出結果

- ・ 22報のランダム化比較試験が抽出された。内訳は、免疫チェックポイント阻害薬：17報、がんワクチン療法：5報であった。
- ・ 検索期間外にハンドサーチにて、免疫チェックポイント阻害薬によるランダム化第Ⅱ相試験5報を採用した。

◎抽出文献（1）免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 (9) : 810-821.
- 2) Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 ; 386 (6) : 556-567.
- 3) Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031) : a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 ; 396 (10257) : 1090–1100.
- 4) Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol.* 2022 [Online ahead of print]
- 5) Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo

- study. *Ann Oncol.* 2019 ; 30 (8) : 1279-1288.
- 6) Loibl S, Schneeweiss A, Huober JB, et al. Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 (15) : suppl_506.
 - 7) Huober J, Barrios CH, Niikura N, et al. IMpassion050: A phase III study of neoadjuvant atezolizumab + pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy (neoadj A + PH + CT) in high-risk, HER2-positive early breast cancer EBC). *Ann Oncol.* 2021 ; 32 (8) : suppl_1061-1062.
 - 8) Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 (22) : 2108-2121.
 - 9) Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130) : updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (1) : 44-59.
 - 10) Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021 ; 32 (8) : 983-993.
 - 11) Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355) : a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020 ; 396 (10265) : 1817-1828.
 - 12) Rugo HS, Cortes J, Cescon DW, et al. LBA16 - KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol.* 2021 ; 32 (suppl_5) : S1283-S1346.
 - 13) Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 ; 32 (8) : 994-1004.
 - 14) Winer EP, Lipatov O, Im SA, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (4) : 499-511.
 - 15) Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, et al. Horlings 4Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med.* 2019 ; 25 (6) : 920-928.
 - 16) Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2) : a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial.

Lancet Oncol. 2020 ; 21 (10) : 1283-1295.

- 17) Tolaney SM, Barroso-Sousa R, Keenan T, et al, Effect of Eribulin With or Without Pembrolizumab on Progression-Free Survival for Patients With Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 ; 6 (10) : 1598-1605.

◎抽出文献 (2) がんワクチン療法

- 18) Valdes-Zayas A, Gonzalez Z, Mulens V, et al. Immunologic response elicited in breast cancer patients receiving a NeuGcGM3-based vaccine as adjuvant therapy. J Immunother. 2017; ; 40 (8) : 289-301.
- 19) Clifton GT, Peace KM, Holmes JP, et al. Initial safety analysis of a randomized phase II trial of nelipepimut-S + GM-CSF and trastuzumab compared to trastuzumab alone to prevent recurrence in breast cancer patients with HER2 low-expressing tumors. Clin Immunol. 2019 ; 201 : 48-54.
- 20) Mittendorf EA, Lu B, Melisko M, et al. Efficacy and Safety Analysis of Nelipepimut-S Vaccine to Prevent Breast Cancer Recurrence: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. Clin Cancer Res. 2019 ; 25 (14) : 4248-4254.
- 21) Brown II TA, Mittendorf EA, Hale DF, et al. Prospective, randomized, single-blinded, multi-center phase II trial of two HER2 peptide vaccines, GP2 and AE37, in breast cancer patients to prevent recurrence. Breast Cancer Res Treat. 2020 ; 181 (2) : 391-401.
- 22) Singer CF, Pfeiler G, Hubalek M, et al. Efficacy and safety of the therapeutic cancer vaccine tecemotide (L-BLP25) in early breast cancer: Results from a prospective, randomised, neoadjuvant phase II study (ABCSCG 34) . Eur J Cancer 2020 ; 132 : 43e52.

◎エビデンスの解説 (1) 免疫チェックポイント阻害薬

【限局期】トリプルネガティブ乳癌

- ⑥前治療歴のない切除可能Ⅱ／Ⅲ期トリプルネガティブ乳癌を対象として、標準的術前化学療法に対するペムブロリズマブの併用の有効性を検証した第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-522 試験) が行われ、カルボプラチンとパクリタキセル併用療法とアンスラサイクリン系治療 (EC または AC 療法) の逐次投与に対して、ペムブロリズマブ併用群とプラセボ併用群で比較された。第 1 回中間解析で登録された 602 例が解析され、ペムブロリズマブ併用群がプラセボ併用群と比べて有意な病理学的完全奏効 (pCR 割合) の増加が認められた [pCR 割合 : 64.8% vs. 51.2%, 差 : 13.6% (95%CI : 5.4-21.8%), $p < 0.001$]。Grade 3 以上の治療関連有害事象は、ペムブロリズマブ併用群 76.8%, プラセボ併用群 72.2% で認められた¹⁾。その後のフォローアップ報告 (追跡期間中央値 : 39.1 カ月) において、ペムブロリズマブ併用群はプラセボ併用群と比べて有意な無イベント生存期間 (EFS) の延長が認められた (3 年 EFS 率 : 84.5% vs. 76.8%, HR : 0.63, 95%CI : 0.48-0.82, $p < 0.001$)²⁾。

- ⑦前治療歴のない手術可能Ⅱ／Ⅲ期トリプルネガティブ乳癌を対象として、標準的術前化学療法に対するアテゾリズマブの併用の有効性を検証した第Ⅲ相試験 (IMpassion031 試験) が行わ

れ、nab-paclitaxel (nab-PTX) 毎週投与と dose dense AC 療法の逐次投与に対して、アテゾリズマブ併用群とプラセボ併用群で比較された。主要評価項目である全体集団の病理学的完全奏効 (pCR) 割合は、アテゾリズマブ併用群 vs. プラセボ併用群でそれぞれ 57.6% vs. 41.1%と、アテゾリズマブ併用群で有意な pCR 割合の増加が認められた ($p=0.0044$; 有意水準の $p<0.0184$)。一方で、もう一つの主要評価項目であった PD-L1 陽性集団における pCR 割合は、それぞれ 68.8% vs. 49.3%であり、アテゾリズマブ併用群の優越性は検証されなかった ($p=0.021$)。Grade 3 または 4 の有害事象頻度は両群で差はなく、治療関連の重篤な有害事象はアテゾリズマブ併用群 : 22.6%, プラセボ併用群 : 15.6%で認められた³⁾。

④前治療歴のない手術可能トリプルネガティブ乳癌を対象として、術前化学療法に対するアテゾリズマブの併用の有効性を検証した第Ⅲ相試験 (NeoTrPaPDL1 試験) が行われた。カルボプラチンと nab-PTX の毎週投与に対して、アテゾリズマブ併用群と併用なし群で比較され、アテゾリズマブ併用群において有意な pCR 割合の増加は認められなかった (pCR 割合 : 48.6% vs. 44.4%, オッズ比 : 1.18, 95%CI : 0.74-1.89, $p=0.48$)。主要評価項目である EFS の結果は報告されていない⁴⁾。

⑤前治療歴のない 2cm 以上の浸潤トリプルネガティブ乳癌を対象として、術前化学療法に対するデュルバルマブの併用の有効性を検討したランダム化第Ⅱ相試験 (GeparNUEVO 試験) が行われた。nab-PTX と EC 療法の逐次投与に対して、デュルバルマブ併用群とプラセボ併用群で比較され、全体集団において、デュルバルマブ併用群において有意な pCR 割合の増加は認められなかった (pCR 割合 : 53.4% vs. 44.2%, $p=0.287$)⁵⁾。長期フォローアップ報告では、デュルバルマブ併用群とプラセボ併用群の 3 年無浸潤癌再発率は、それぞれ 85.6% vs. 77.2% (HR : 0.48, $p=0.0398$)、3 年遠隔無再発率はそれぞれ 91.7% vs. 78.4% (HR : 0.31, $p=0.0078$) であり、全生存割合 (OS) はそれぞれ 95.2% vs. 83.5% (HR : 0.24, $p=0.0108$) と、いずれにおいてもデュルバルマブ併用群で有意に良好な結果であった⁶⁾。

【限局期】HER2 陽性乳癌

⑥前治療歴のない手術可能 HER2 陽性乳癌を対象として、標準的術前化学療法に対するアテゾリズマブの併用の有効性を検証した第Ⅲ相試験 (IMpassion050 試験) が行われた。dose dense AC 療法ののちのパクリタキセルとペルツズマブとトラスツズマブ併用療法の逐次投与に対して、アテゾリズマブ併用群とプラセボ併用群で比較され、主要評価項目である pCR 割合は、全体集団 (62.4% vs. 62.7%, $p=1.0$)、PD-L1 陽性集団 (64.2% vs. 72.5%, $p=0.2$) で、アテゾリズマブ併用群はどちらの集団においても有意な pCR 割合の増加は示されなかった⁷⁾。

【転移・再発期】トリプルネガティブ乳癌

⑦前治療歴のない転移/再発トリプルネガティブ乳癌を対象として、初回標準的化学療法に対するアテゾリズマブの併用の有効性を検証した第Ⅲ相試験 (IMpassion130 試験) が行われ、nab-PTX を投与するに際して、アテゾリズマブ併用群とプラセボ併用群で比較された。主要評価項目は、全体集団と PD-L1 陽性 (SP142, IC \geq 1) 集団における、無増悪生存期間 (PFS) と OS であった。アテゾリズマブ併用群はプラセボ併用群と比較して、全体集団 (PFS 中央値 : 5.5 カ月 vs. 7.2 カ月, HR : 0.80, 95%CI : 0.69-0.92, $p=0.002$)、PD-L1 陽性集団 (PFS 中央値 :

5.0 カ月 vs. 7.5 カ月, HR : 0.62, 95%CI : 0.49-0.78, $p < 0.001$) の, いずれにおいても有意な PFS の延長が認められた⁸⁾。フォローアップ報告 (追跡期間中央値 : 18.8 カ月) では, 全体集団においてアテゾリズマブ併用群はプラセボ併用群と比べて有意な OS の延長は示されなかった (OS 中央値 : 21.0 カ月 vs. 18.7 カ月, HR : 0.87, 95%CI : 0.75-1.02, $p = 0.077$)。PD-L1 陽性症例では, アテゾリズマブ併用群で良好な傾向が示された (OS 中央値 : 25.4 カ月 vs. 17.9 カ月, 95%CI : 0.53-0.86)¹⁰⁾。

⑩前治療歴のない転移/再発トリプルネガティブ乳癌を対象として, 初回標準的化学療法に対するペムブロリズマブの併用の有効性を検証した第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-355 試験) が行われ, nab-PTX, PTX またはカルボプラチンとゲムシタビン併用療法の 3 レジメンのいずれかを投与する際において, ペムブロリズマブ併用群とプラセボ併用群で比較された。主要評価項目は, PD-L1 陽性集団 (CPS \geq 10, CPS \geq 1) と全体集団での PFS と OS であった。PFS は, CPS \geq 10 の PD-L1 陽性集団でのみ, ペムブロリズマブ併用群で有意な延長が認められ (PFS 中央値 : 9.7 カ月 vs. 5.6 カ月, HR : 0.65, 95%CI : 0.49-0.86, $p = 0.0012$), CPS \geq 1 集団 (HR : 0.74, 95%CI : 0.61-0.90) や全体集団 (HR : 0.82, 95%CI : 0.69~0.97) では有意水準を満たさなかった¹¹⁾。フォローアップ報告 (追跡期間中央値 : 44.1 カ月) の OS においても, CPS \geq 10 の PD-L1 陽性集団でのみ, ペムブロリズマブ併用群で有意な延長が認められ (OS 中央値 : 23.0 カ月 vs. 16.1 カ月, HR : 0.73, 95%CI : 0.55-0.95, $p = 0.0093$), CPS \geq 1 集団 (HR : 0.86, 95%CI : 0.72-1.04) や全体集団 (HR : 0.89, 95%CI : 0.76-1.05) では有意な延長が示されなかった¹²⁾。

・前治療歴のない転移/再発トリプルネガティブ乳癌を対象として, 初回標準的化学療法に対するアテゾリズマブの併用の有効性を検証した第Ⅲ相試験 (IMpassion131 試験) が行われ, PTX を投与するに際して, アテゾリズマブ併用群とプラセボ併用群で比較された。主要評価項目である PFS は, アテゾリズマブ併用群はプラセボ併用群と比べて, PD-L1 陽性集団 (PFS 中央値 : 6.0 カ月 vs. 5.7 カ月, HR : 0.82, 95%CI : 0.60-1.12, $p = 0.20$), 全体集団 (PFS 中央値 : 5.7 カ月 vs. 5.6 カ月, HR : 0.86, 95%CI : 0.70-1.05) のいずれにおいても有意差は認められなかった。OS においても, アテゾリズマブ併用群による延長は示されなかった (PD-L1 陽性集団 ; OS 中央値 : 22.1 カ月 vs. 28.3 カ月, HR : 1.11, 95%CI : 0.76-1.64)¹³⁾。

⑪進行トリプルネガティブ乳癌の二次治療または三次治療として, ペムブロリズマブ単剤と治験担当医師が選択した化学療法 (カペシタビン, エリブリン, ゲムシタビン, ビノレルビン) を比較した第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-119 試験) が行われた。主要評価項目である OS (PD-L1 陽性 (CPS \geq 10, CPS \geq 1, 全体集団) は, いずれもペムブロリズマブ単剤群による有意な延長は示されなかった (CPS \geq 10 集団 ; HR : 0.78, 95%CI : 0.57-1.06, $p = 0.057$) (CPS \geq 1 集団 ; HR : 0.86, 95%CI : 0.69-1.06, $p = 0.073$) (全体集団 ; HR : 0.97, 95%CI : 0.82-1.15)¹⁴⁾。

・進行トリプルネガティブ乳癌を対象として, ニボルマブ投与をする以前の 2 週間に, 導入療法なし (12 例), 放射線療法 (3 \times 8 Gy) (12 例), シクロホスファミド (12 例), シスプラチン (13 例), ドキソルビシン (17 例) といった治療のいずれかを行う適応的デザインによるランダム化第Ⅱ相試験 (TONIC 試験) が行われた。12 週時点での PFS 率 (閾値 : 30%) は, 導入療法なし群 17%, 放射線照射群 17%, シクロホスファミド群 15%, シスプラチン群 23%, ドキソルビシン群 24%であり, 閾値を超えた群は認められなかった。また奏効割合は, 導入療法な

し群 17%, 放射線照射群 8%, シクロホスファミド群 8%, シスプラチン群 23%, ドキソルビシン群 35%であり, 導入化学療法の内容によってニボルマブの効果が変わることが示唆された¹⁵⁾。

【転移/再発期】HER2 陽性乳癌

- ・トラスツズマブとタキサンに治療歴がある進行 HER2 陽性乳癌に対して, トラスツズマブ・エムタンシン (T-DM1) に対するアテゾリズマブの併用の有効性を検討したランダム化第Ⅱ相試験 (KATE2 試験) が行われた。主要評価項目である全体集団の PFS において, アテゾリズマブ併用群はプラセボ併用群と比較して有意な PFS の延長は示されなかった (PFS 中央値: 8.2 カ月 vs. 6.8 カ月, HR: 0.82, 95%CI: 0.55-1.23, $p=0.33$)¹⁶⁾。

【転移/再発期】ホルモン受容体陽性乳癌

- ・ホルモン療法 2 レジメン以上, 抗がん薬は 0~2 レジメンの投与歴がある既治療のホルモン受容体陽性進行乳癌に対して, エリブリンへのペムブロリズマブの上乗せ効果を検討した第Ⅱ相試験 (COLET 試験) が行われ, エリブリンとペムブロリズマブ併用療法群とエリブリン単剤群が比較された。主要評価項目である PFS において, 両群間で有意差は認められなかった (4.1 カ月 vs. 4.2 カ月, HR: 0.80, 95%CI: 0.50-1.26, $p=0.33$)¹⁷⁾。

◎エビデンスの解説 (2) がんワクチン療法

- ⑥切除可能・Ⅱ/Ⅲ期で, 切除術と初回化学・放射線・ホルモン治療を終了した乳癌を対象とした補助化学療法として, がんワクチン (NeuGcGM3/VSSP) *+ Montanide ISA51 群とプラセボ (Tris-HCL 溶液) + Montanide ISA51 群を比較したランダム化比較試験が行われ, ワクチン群とプラセボ群間で有害事象の発生割合に有意差は認められなかった¹⁸⁾。

* NeuGcGM3/VSSP は, ナイセリア髄膜炎の外膜タンパク質複合体とガングリオシドと組み合わせることでプロテオリポソーム製剤化されたワクチンである。

- ⑥HER2 1+/2+ (HER2/CEP17 比<2.0) で, 切除術, 術前または術後補助化学療法, 放射線治療を含む標準的治療により残存病変のない乳癌を対象として, がんワクチン (Nelipecimut-S) **+GM-CSF+トラスツズマブ群と GM-CSF+トラスツズマブ群を比較したランダム化第Ⅱ相試験が行われ, 両群間で有害事象の発生割合に有意差は認められなかった (がんワクチン群: 79% vs. 対照群: 84%, $p=0.43$)。無病生存期間 (DFS) は未報告である¹⁹⁾。

** Nelipecimut-S は, HER2 タンパクから作られた免疫原性ペプチドワクチンである。

- ⑥T1-3, N 陽性, HER2 1+/2+ (HER2/CEP17 比<2.0) で, 術前または術後補助化学療法を含む全身治療をされて残存病変のない乳癌を対象として, がんワクチン群 (Nelipecimut-S+GM-CSF) とプラセボ+GM-CSF 群を比較した第Ⅲ相試験 (PRESENT 試験) が行われ, 有害事象の発生割合は両群で同程度であった (Nelipecimut-S 群: 88.7%, プラセボ群: 89.5%)。両群間で DFS に有意差は認められなかった (3 年 DFS 率: 77.1% vs. 77.5%, HR: 1.564, 95%CI: 0.960-2.549)。術後 12 カ月での再発が Nelipecimut-S 群 17 例, プラセボ群 9 例, 術後 24 カ月で Nelipecimut-S 群 6 例, プラセボ群 1 例であり, Nelipecimut-S 群で術後早期の再発症例が多く発生したため, 中間解析で研究終了となった²⁰⁾。

- ⑥リンパ節転移陽性またはリンパ節転移陰性/High-risk 症例で, 6 カ月間の標準治療 (ホルモン

治療を除く)を受けて残存病変のない乳癌を対象として、がんワクチン (AE37) ***+GM-CSF と GM-CSF を比較し、がんワクチン (GP2) +GM-CSF と GM-CSF を比較した 4 群のランダム化第 II 相試験が行われた。有害事象において AE37 群と対照群間で有意差は認められず (局所毒性 $p=0.067$, 全身毒性 $p=0.341$), GP2 群と対照群間でも有意差は認められなかった (局所毒性 $p=0.558$, 全身毒性 $p=0.898$)。5 年 DFS 率では, AE37 群と対照群間で有意差は認められず (80.1% vs 79.3%, HR : 0.989, 95%CI : 0.588-1.665, $p=0.968$), GP2 群と対照群間でも有意差は認められなかった (82.9% vs. 80.4%, HR : 0.967, 95%CI : 0.460-2.034, $p=0.930$)²¹⁾。

*** AE37 は, HER2 タンパクから作られた免疫原性ペプチドワクチンである。

- HER2 陰性早期乳癌の術前補助化学療法として, がんワクチン (tecemotide ; L-BLP25) ****+標準治療 (化学療法または内分泌療法) と標準治療のみを比較したランダム化第 II 相試験 (ABC SG34 試験) が行われ, 化学療法後の残存腫瘍量が評価された。微小残存または残存なし (RCB0/I) の割合において, がんワクチン併用群と対照群で差は認められなかった (36.4% vs. 31.9%, $p=0.40$)²²⁾。

**** tecemotide は MUC1 抗原に対するがんワクチンである。

19 小児腫瘍

◎エビデンスの確実性

【急性リンパ性白血病】

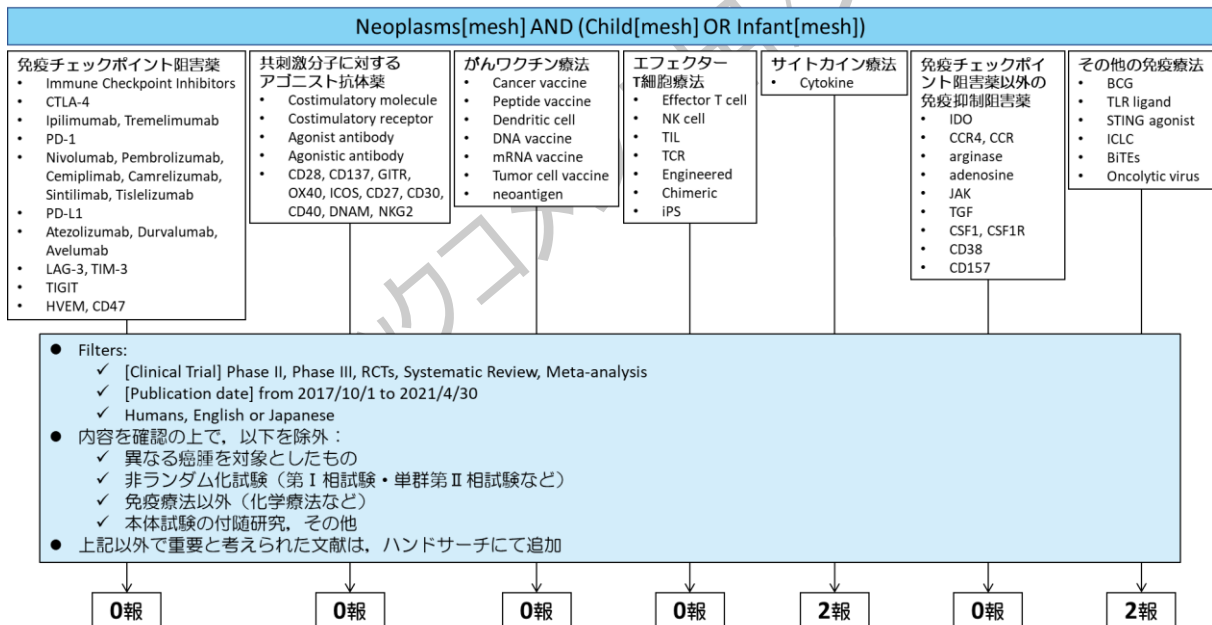
④小児再発・難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病の強化療法として、ブリナツモマブの投与は無病生存期間、全生存期間の延長と有害事象発生割合の減少を示す（エビデンスの強さ A）^{1,2)}。

【神経芽腫】

- ・高リスク神経芽腫に対する大量化学療法後の強化療法として、ジヌツキシマブ+フィルグラスチム+テセロイキン（IL-2）併用療法は良好な無イベント生存期間を示す（エビデンスの強さ C）。

◎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：2021/7/2



◎文献抽出結果

- ・抽出されたランダム化比較試験は 1 報（サイトカイン療法）であった。
- ・その他の免疫療法として、再発・難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病に対するブリナツモマブ 第Ⅲ相試験 2 報と、サイトカイン療法として、神経芽腫に対する IL-2 を含む免疫療法に関連する第Ⅲ相試験 1 報をハンドサーチにて採用した。

◎抽出文献 (1) その他の免疫療法

【急性リンパ性白血病】

- 1) Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 ; 325 (9) : 833-842.
- 2) Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 ; 325 (9) : 843-854.

◎抽出文献 (2) サイトカイン療法

【神経芽腫】

- 3) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 2010 ; 363 (14) : 1324-1334.
- 4) Ladenstein R, Potschger U, Valteau-Couanet D, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 ; 19 (12) : 1617-1629.

◎エビデンスの解説 (1) その他の免疫療法

【急性リンパ性白血病】

- ①小児 (18 歳未満) の再発・難治 B 細胞性急性リンパ性白血病のうち、高リスク例 (早期再発) と中間リスク (晩期再発かつ残存病変あり) を対象として、強化療法として 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と標準化学療法を比較する第Ⅲ相試験 (AALL1331 試験) が行われた。主要評価項目である無病生存期間は、ブリナツモマブ群が標準化学療法群と比較し有意な延長が認められた (2 年無病生存率: 54.4% vs. 39.0%, HR : 0.70, 95%CI : 0.47~1.03, 片側 $p=0.03$)。全生存期間においても、ブリナツモマブ群で有意な延長が認められた (2 年生存率: 71.3% vs. 58.4%, HR : 0.62, 95%CI : 0.39-0.98, 片側 $p=0.02$) 重篤な有害事象の割合は、標準化学療法と比較しブリナツモマブ群の方が少なかった¹⁾。
- ②小児 (18 歳未満) の再発・難治 B 細胞性急性リンパ性白血病のうち高リスク例を対象として、強化療法としてブリナツモマブと標準的化学療法を比較する第Ⅲ相試験が行われた。主要評価項目である無イベント生存期間は、ブリナツモマブ群が標準化学療法群と比較し有意な延長が認められた (24 カ月無イベント生存率: 66.2% vs. 27.1%, HR : 0.33, 95%CI : 0.18-0.61, $p<0.001$)。全生存期間においても、ブリナツモマブ群で延長する傾向が認められた (HR:0.43, 95%CI:0.18-1.01)。また、微小残存病変の陰性化率もブリナツモマブ群で高く (90% vs. 54%),

一方で、Grade3以上の有害事象の発生割合はブリナツモマブ群で少なかった（57.4% vs. 82.4%）²⁾。

◎エビデンスの解説 (2) サイトカイン療法

【神経芽腫】

- 高リスク神経芽腫のうち化学療法に反応が得られ大量化学療法が実施された患者を対象として、強化療法としてイソトレチノイン（本邦未承認）にジヌツキシマブ（抗GD2抗体）+GM-CSF+IL-2併用療法を追加する意義を検証する第Ⅲ相試験が行われた。主要評価項目である無イベント生存期間において、ジヌツキシマブ+GM-CSF+IL-2併用群はイソトレチノイン単独群と比較し有意な延長が認められた（2年無イベント生存率：66% vs. 46%, $p=0.01$ ）。全生存期間においても、ジヌツキシマブ+GM-CSF+IL-2併用群で有意な延長が認められた（2年生存率：86% vs. 75%, $p=0.02$ ）³⁾。
- 高リスク神経芽腫のうち化学療法に反応が得られ大量化学療法が実施された患者を対象として、強化療法としてジヌツキシマブにIL-2を追加する意義を検証する第Ⅲ相試験（HR-NBL1/SIOPEN試験）では、主要評価項目である3年無イベント生存率において、ジヌツキシマブ+IL-2併用群はジヌツキシマブ単独群と比較し有意差は認められず（60% vs. 56%, $p=0.76$ ），一方で有害事象はIL-2併用群の頻度が高かった⁴⁾。
- 本邦では、国内第Ⅱ相試験（GD2-PⅡ試験）の結果を受けて（添付文書参照），ジヌツキシマブ+フィルグラスチム+テセロイキン（IL-2）併用療法が承認されている。

20 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*

*小児腫瘍を含む。大腸癌に関しては、大腸癌の項を参照。

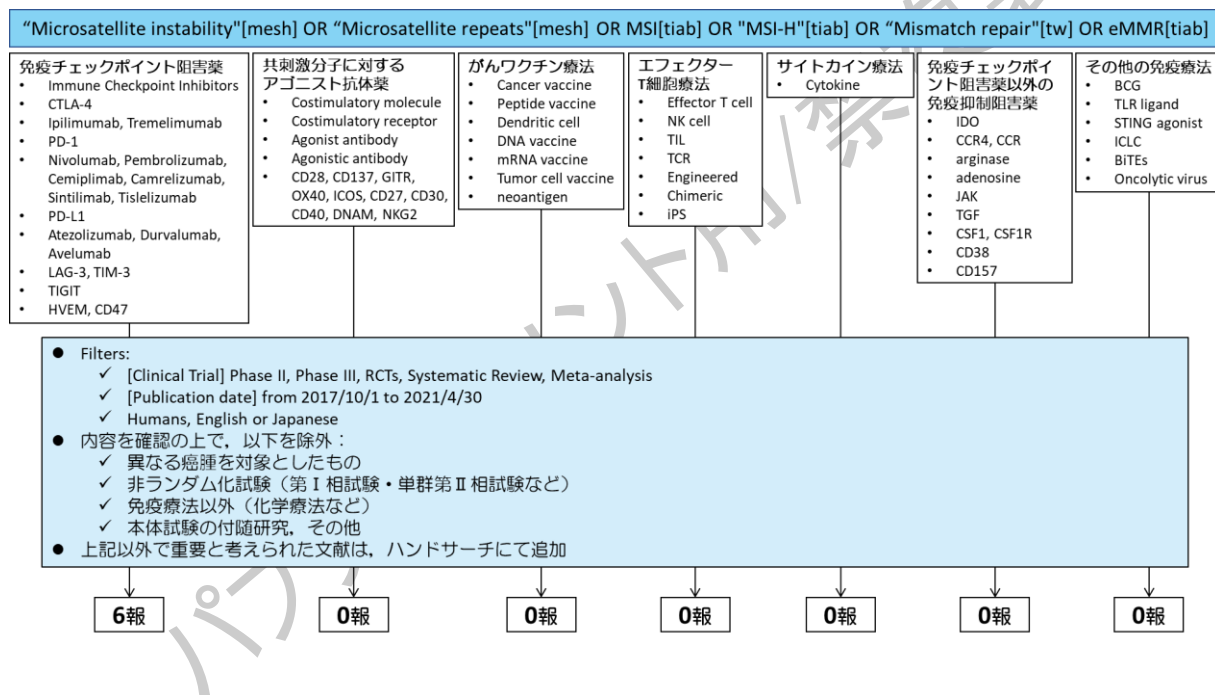
◎エビデンスの確実性

- 化学療法既治療の MSI-H (microsatellite instability-high) /dMMR (deficient mismatch repair) を有する固形癌 (大腸癌を除く) に対して、抗 PD-1 抗体薬または抗 PD-L1 抗体薬の投与は奏効割合などの有効性を示す (エビデンスの強さ C)。

(2022 年 11 月時点において、本邦ではペムブロリズマブのみ承認されている。)

◎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：2021/7/2



◎文献抽出結果

- 本疾患 (MSI-H/dMMR を有する固形癌) に関するランダム化比較試験の報告は 0 報であった (個別の癌腫を対象とした試験を除く)。
- ハンドサーチにて、MSI-H/dMMR を有する固形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の単群試験に関する 5 報、メタ解析 1 報を採用した。

◎抽出文献 免疫チェックポイント阻害薬

- 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) : 2509-2520.
- 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) : 409-413.
- 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) : 1409-1412.
 - 4) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 ; 38 (1) : 1-10.
 - 5) Li J, Deng Y, Zhang W, et al. Subcutaneous envafolimab monotherapy in patients with advanced defective mismatch repair/microsatellite instability high solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2021 ; 14 (1) : 95.
 - 6) Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, et al. Outcomes Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment of Patients With Microsatellite Instability-High Cancers : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020 ; 6 (7) : 1068-1071.

◎エビデンスの解説 免疫チェックポイント阻害薬

- 5つのペムブロリズマブ単群の早期臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験^{1,2)}）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³⁾。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、ペムブロリズマブ投与による客観的奏効割合（ORR）は 39.6%（95%CI : 31.7-47.9%），うち完全奏効割合は 7.4%（11 例），部分奏効割合は 32.2%（48 例）であり，大腸癌を除く固形癌では 46%であった。奏効例の 78%で 6 カ月以上効果が持続していた。
- MSI-H/dMMR を有する切除不能・転移性の固形癌を対象として，ペムブロリズマブの単群第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）が行われた（上述した単群第Ⅱ相試験の追加報告⁴⁾）。大腸癌を除く 233 例の固形癌患者（27 癌腫）が登録され，ORR は 34.3%（95%CI : 28.3-40.8%）であった。無増悪生存期間（PFS）中央値は 4.1 カ月（95%CI : 2.4-4.9 カ月），全生存期間（OS）中央値は 23.5 カ月（95%CI : 13.5 カ月-未到達）であった。表 1 に癌腫別の効果を示す。
- MSI-H/dMMR を有する切除不能・転移性の固形癌を対象として，Envafolimab（抗 PD-L1 抗体薬，本邦未承認）の単群第Ⅱ相試験が行われた⁵⁾。133 例（大腸癌 65 例，胃癌 18 例，その他固形癌 20 例）が登録され，大腸癌を除く 38 例の ORR は 42.1%（95%CI : 26.3-59.2%），PFS 中央値は未到達（95%CI : 5.5 カ月-未到達）であった。
- MSI-H/dMMR を有する固形癌を対象として，免疫チェックポイント阻害薬の効果を検証した前向き試験のメタ解析（14 試験，939 例）が報告された⁶⁾。変量効果モデルを用いたプール解析では，全体の ORR は 41.5%（95%CI : 34.9-48.4%）であり，癌腫別の効果は同等であった。PFS 中央値は 4.3 カ月（95%CI : 3-6.8 カ月），OS 中央値は 24 カ月（95%CI : 20.1-28.5 カ月）であった。1 年および 2 年 OS は，75.6%（95%CI : 61.8-85.5%）および 56.5%（95%CI : 46-66.4%）であった。

表 1 大腸癌を除く固形癌に対するペムブロリズマブの効果(文献 4)

癌腫(症例数)	ORR (95%CI)	PFS 中央値 (95%CI)	OS 中央値 (95%CI)
子宮体癌(49)	57.1% (42.2~71.2%)	25.7 カ月 (4.9 カ月~未到達)	未到達 (27.2 カ月~未到達)
胃癌(24)	45.8% (25.6~67.2%)	11.0 カ月 (2.1 カ月~未到達)	未到達 (7.2 カ月~未到達)
胆管癌(22)	40.9% (20.7~63.6%)	4.2 カ月 (2.1 カ月~未到達)	24.3 カ月 (6.5 カ月~未到達)
膵癌(22)	18.2% (5.2~40.3%)	2.1 カ月 (1.9~3.4 カ月)	4.0 カ月 (2.1~9.8 カ月)
小腸癌(19)	42.1% (20.3~66.5%)	9.2 カ月 (2.3 カ月~未到達)	未到達 (10.6 カ月~未到達)
卵巣癌(15)	33.3% (11.8~61.6%)	2.3 カ月 (1.9~6.2 カ月)	未到達 (3.8 カ月~未到達)
脳腫瘍(13)	0% (0.0~24.7%)	1.1 カ月 (0.7~2.1 カ月)	5.6 カ月 (1.5~16.2 カ月)

パブリックコメント用/禁複製

21 高腫瘍遺伝子変異量 (TMB-H) を有する切除不能・転移性の固形癌*

*小児腫瘍を含む。

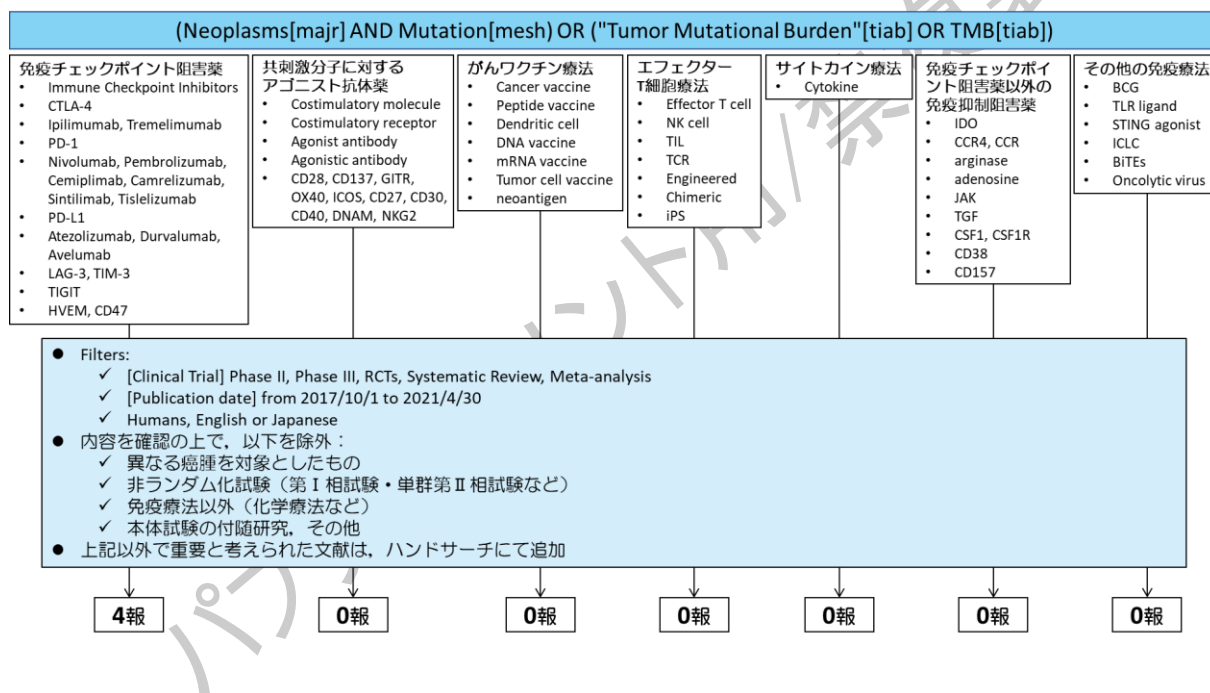
◎エビデンスの確実性

- 化学療法既治療の TMB-H (high tumor mutational burden) を有する固形癌に対して、抗 PD-1 抗体薬もしくは抗 PD-L1 抗体薬の投与は奏効割合などの有効性を示す (エビデンスの強さ C)。

(2022 年 11 月時点において、本邦ではペムブロリズマブ[TMB 10mt/Mb 以上]のみ承認されている。)

◎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：2021/12/19



◎文献抽出結果

- 本疾患 (TMB-H を有する固形癌) に関するランダム化比較試験の報告は 0 報であった (個別の癌腫を対象とした試験を除く)。
- ハンドサーチにて、TMB-H を有する固形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の単群試験に関する 2 報、メタ解析 1 報、観察研究 1 報を採用した。

◎抽出文献 免疫チェックポイント阻害薬

- 1) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158

- study. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (10) : 1353-1365.
- 2) Friedman CF, Hainsworth JD, Kurzrock R, et al. Atezolizumab Treatment of Tumors With High Tumor Mutational Burden From MyPathway, a Multicenter, Open-label, Phase 2a Multiple Basket Study. *Cancer Discov.* 2022 ; 12 (3) : 654-669.
 - 3) Osipov A, Lim SJ, Popovic A, et al. Tumor Mutational Burden, Toxicity, and Response of Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD(L)1, CTLA-4, and Combination: A Meta-regression Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020 ; 26 (18) : 4842-4851.
 - 4) McGrail DJ, Pilié PG, Rashid NU, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol.* 2021 ; 32 (5) : 661-72.

◎エビデンスの解説 免疫チェックポイント阻害薬

- ・ 切除不能・転移性の固形癌を対象としたペムブロリズマブの単群第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158 試験) のバイオマーカー解析において、腫瘍組織における遺伝子変異量 (tTMB) が高い群 (tTMB-H ; 1 メガベースあたり 10 個以上の変異[$\geq 10\text{mt/Mb}$]を有する) と tTMB が低い群 (tTMB-low ; $< 10\text{mt/Mb}$) の比較が行われた¹⁾。tTMB は FoundationOne CDx で測定された。登録されペムブロリズマブの治療を受けた症例のうち 805 例で tTMB 測定が可能であり、そのうち 13% が tTMB-H であった。tTMB-H 群におけるペムブロリズマブ投与の客観的奏効割合 (ORR) は 29% (95%CI : 21-39%)、tTMB-low 群では 6% (95%CI : 5-8%) であり、tTMB-H 群で高かった。tTMB-H 群と tTMB-low 群の 1 年無増悪生存率は 26% と 13%、2 年無増悪生存率は 22% と 7% であった。表 1 に癌腫毎の効果を示す。
- ・ TMB-H (tTMB $\geq 10\text{mt/Mb}$) を有する切除不能・転移性の固形癌を対象として、アテゾリズマブの単群第Ⅱ相試験 (MyPathway 試験) が行われた²⁾。tTMB は FoundationOne CDx で測定され、19 癌腫で 90 例の固形癌患者が評価対象となった。主要評価項目であった tTMB $\geq 16\text{mt/Mb}$ 群の ORR は 38.1% (95%CI : 23.6-54.4%)、tTMB 10~16mt/Mb 群の ORR は 2.1% (95%CI : 0.1-11.1%) であった。tTMB $\geq 16\text{mt/Mb}$ 群と tTMB 10~16mt/Mb 群の無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、それぞれ 5.7 カ月 (95%CI : 2.7-8.5 カ月) と 1.8 カ月 (95%CI : 1.4-2.6 カ月)、全生存期間 (OS) 中央値は、それぞれ 19.8 カ月 (95%CI : 11.9 カ月-未到達) と 11.4 カ月 (95%CI : 5.3-15.7 カ月) であり、PFS と OS のどちらも tTMB $\geq 16\text{mt/Mb}$ 群の方が有意に長かった。
- ・ 臨床試験として免疫チェックポイント阻害薬の投与を受けた 12,450 例 (29 癌腫) において、その効果と tTMB との関連性を検証したメタ回帰分析が報告された³⁾。tTMB は、PD-1/PD-L1 阻害薬、CTLA-4 阻害薬、および免疫チェックポイント阻害薬の併用療法のいずれも ORR と有意な相関がみられたが、毒性には関連性がみられなかった。
- ・ TCGA (The Cancer Genome Atlas) のデータベースを用いた免疫チェックポイント阻害薬の効果と tTMB との関連性を評価した観察研究では、癌腫によって必ずしも TMB-H 症例であっても免疫チェックポイント阻害薬の効果に反映しない場合があることが報告されている⁴⁾。

表 1 TMB-H 症例におけるペムブロリズマブの客観的奏効割合(文献 1)

癌種	TMB-H		TMB-low	
	症例数	ORR	症例数	ORR
大腸癌	14	1(7%)	75	8(11%)
胆道癌	0	—	63	2(3%)
子宮頸癌	16	5(31%)	59	7(12%)
子宮体癌	15	7(47%)	67	4(6%)
悪性中皮腫	1	0	84	9(11%)
神経内分泌癌	5	2(40%)	82	1(1%)
唾液腺癌	3	1(33%)	79	3(4%)
小細胞肺癌	34	10(29%)	42	4(10%)
甲状腺癌	2	2(100%)	78	3(4%)
外陰部癌	12	2(17%)	59	2(3%)
合計	102	30(29%)	688	43(6%)

4. がん免疫療法における背景疑問 (Background Question)

パブリックコメント用/禁複製

Background Question 一覧

Background Question 1 :

進行期悪性腫瘍に対して，免疫チェックポイント阻害薬単剤療法は有効か？

Background Question 2 :

進行期悪性腫瘍に対して，免疫チェックポイント阻害薬併用療法は有効か？

Background Question 3 :

進行期悪性腫瘍に対して，免疫チェックポイント阻害薬と他剤を併用した複合免疫療法は有効か？

Background Question 4 :

悪性腫瘍の根治術後の治療において，免疫チェックポイント阻害薬は有効か？

Background Question 5 :

免疫チェックポイント阻害薬の効果予測バイオマーカーとして，PD-L1 検査は有用か？

パブリックコメント

Background Question 1

進行期悪性腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害薬単剤療法は有効か？

ステートメント

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬単剤療法は、複数のがん種（食道がん，胃がん，dMMR/MSI-H を有する大腸がん，非小細胞肺癌，悪性胸膜中皮腫，頭頸部がん，子宮頸がん*，腎細胞がん，尿路上皮がん，悪性黒色腫，古典的ホジキンリンパ腫，メルケル細胞がん，原発不明がん）において有効である。

*本邦未承認

解説

免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子とされている **Tumor Mutational Burden** や **PD-L1** 発現は，がん種によって大きく異なることが知られている^{1,2)}。そのため，各がん種に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性は異なっており³⁾，治療レジメンや治療ラインの異なる臨床試験が検討されてきた。免疫チェックポイント阻害薬のなかでも，最も治療検討が進んでいる抗 PD-1/PD-L1 抗体薬について，単剤療法で有効性を示した主なものをがん種及び治療ライン別にまとめた。

第Ⅲ相試験において，標準治療と比較し生存期間を有意に延長させたがん種および試験を示す。進行・再発食道がん（扁平上皮がん）の二次治療において，ニボルマブ単剤療法は化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（**ATTRACTION-3** 試験）⁴⁾。胃がんの三次治療において，ニボルマブ単剤療法はプラセボと比較し有意な全生存期間の延長を示した（**ATTRACTION-2** 試験）⁵⁾。dMMR/MSI-H を有する大腸がんの初回治療において，ペムブロリズマブ単剤療法は化学療法と比較し無増悪生存期間の有意な延長を示した（**KEYNOTE-177** 試験）⁶⁾。非小細胞肺癌の初回治療では，**PD-L1** 陽性例に対するペムブロリズマブ単剤療法（**KEYNOTE-024** 試験／**KEYNOTE-042** 試験）およびアテゾリズマブ単剤療法（**IMpower110** 試験）はそれぞれ化学療法と比較し全生存期間の有意な延長を示した⁷⁻⁹⁾。非小細胞肺癌の二次治療では，ニボルマブ（**CheckMate017** 試験／**CheckMate057** 試験），ペムブロリズマブ（**KEYNOTE-010** 試験）およびアテゾリズマブ（**OAK** 試験）はそれぞれ化学療法と比較し全生存期間の有意な延長を示した¹⁰⁻¹³⁾。悪性胸膜中皮腫の二次治療において，ニボルマブ単剤療法はプラセボと比較し有意な全生存期間の延長を示した（**CONFIRM** 試験）¹⁴⁾。転移・再発頭頸部扁平上皮がんの二次治療において，ニボルマブ単剤療法（**CheckMate141** 試験）およびペムブロリズマブ単剤療法（**KEYNOTE-040** 試験）はそれぞれ化学療法と比較し全生存期間の有意な延長を示した^{15,16)}。再発・転移性子宮頸がんの二次治療において，**Cemiplimab** 単剤療法は化学療法と比較し全生存期間の有意な延長を示した（**EMPOWER-Cervical 1** 試験）¹⁷⁾。進行腎細胞がんの二次治療において，ニボルマブ単剤療法はエベロリムスと比較し全生存期間の有意な延長を示した（**CheckMate025** 試験）¹⁸⁾。再発・進行性尿路上皮がんに対する二次治療において，ペムブロリズマブ単剤療法は化学療法と比較し全生存期間の有意な延長を示した（**KEYNOTE-045** 試験）¹⁹⁾。進行悪性黒色腫の初回治療におい

て、ニボルマブ単剤療法 (CheckMate066 試験) もしくはペムプロリズマブ単剤療法 (KEYNOTE-006 試験) は化学療法と比較して全生存期間の有意な延長を示した^{20,21)}。

単群第Ⅱ相試験において有効性を示したがん種および試験を示す。再発・難治性古典的ホジキンリンパ腫に対して、ニボルマブ単剤療法 (CheckMate205 試験) およびペムプロリズマブ単剤療法 (KEYNOTE-087 試験/KEYNOTE-204 試験) はそれぞれ良好な抗腫瘍効果を示した²²⁻²⁴⁾。根治切除不能メルケル細胞がんに対して、アベルマブ単剤療法 (JAVELIN Merkel 200 試験) およびペムプロリズマブ単剤療法 (KEYNOTE-017 試験) はそれぞれ良好な抗腫瘍効果を示した^{25,26)}。原発不明がんに対して、ニボルマブ単剤療法は良好な抗腫瘍効果を示した²⁷⁾。

以上より、これらのがん種 (食道がん, 胃がん, dMMR/MSI-H を有する大腸がん, 非小細胞肺癌, 悪性胸膜中皮腫, 頭頸部がん, 子宮頸がん, 腎細胞がん, 尿路上皮がん, 悪性黒色腫, 古典的ホジキンリンパ腫, メルケル細胞がん, 原発不明がん) において, 抗 PD-1/PD-L1 抗体単剤療法の有効性が示されている。また, これらに含まれなくとも, MSI-high もしくは TMB-high を有する固形がんであれば, ペムプロリズマブ単剤療法の効果が期待できる (KEYNOTE-158 試験)^{28,29)}。

引用文献

- 1) Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013 ; 500 (7463) : 415-421.
- 2) Yarchoan M, Albacker LA, Hopkins AC, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight*. 2019 ; 4 (6) : e126908.
- 3) Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 2017 ; 377 (25) : 2500-2501.
- 4) Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 ; 20 (11) : 1506-17.
- 5) 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) : 2461-2471.
- 6) André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 ; 383 (23) : 2207-2218.
- 7) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016 ; 375 (19) : 1823-1833.
- 8) Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer

- (KEYNOTE-042) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 ; 393 (10183) : 1819-1830.
- 9) Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 ; 383 (14) : 1328-1339.
 - 10) 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) : 123-135.
 - 11) 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) : 1627-1639.
 - 12) 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) : 1540-1550.
 - 13) 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) : 255-265.
 - 14) Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM) : a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 ; 22 (11) : 1530-1540.
 - 15) Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 ; 375 (19) : 1856-1867.
 - 16) Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 ; 393 (10167) : 156-167.
 - 17) Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med*. 2022 ; 386 (6) : 544-555.
 - 18) 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) : 1803-1813.
 - 19) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 ; 376 (11) : 1015-1026.
 - 20) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 ; 372 (4) : 320-330.
 - 21) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 ; 372 (26) : 2521-2532.
 - 22) 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) : 1283-1294.

- 23) 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) : 2125-2132.
- 24) Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204) : an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (4) : 512-524.
- 25) 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) : 1374-1385.
- 26) Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol.* 2019 ; 37 (9) : 693-702.
- 27) Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol.* 2022 ; 33 (2) : 216-226.
- 28) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 (1) : 1-10.
- 29) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 ; 21 (10) : 1353-1365.

Background Question 2

進行期悪性腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害薬併用療法は有効か？

ステートメント

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬＋抗 CTLA-4 抗体薬併用療法は、複数のがん種（悪性黒色腫，食道がん，肝がん*，非小細胞肺癌，悪性胸膜中皮腫，腎細胞がん，dMMR/MSI-H を有する大腸がん）において有効である。

*本邦未承認

解説

免疫チェックポイント因子には PD-1/PD-L1 経路のほか複数の因子が知られており，それらに対する免疫チェックポイント阻害薬の検討が行われている。なかでも PD-1/PD-L1 経路に加えて CTLA-4 に対する共阻害（抗 CTLA-4 抗体薬の併用）は，異なるメカニズムによる免疫活性の相加効果が認められ，抗腫瘍効果が高まることが指摘されている^{1,2)}。

悪性黒色腫では，免疫チェックポイント阻害薬同士を比較した第Ⅲ相試験が行われている。未治療の進行悪性黒色腫症例に対して，ニボルマブ単剤，ニボルマブと抗 CTLA-4 抗体薬：イピリムマブの併用，イピリムマブ単剤を比較した第Ⅲ相試験（CheckMate067 試験）では，イピリムマブ単剤療法と比較しニボルマブ＋イピリムマブ併用療法で有意な全生存期間の延長が認められた^[3]。なお，ニボルマブ単剤療法と比較しても上回る成績が示されており，特に PD-L1 陰性例や BRAF 変異例において有効性が高いことが示唆されている^{3,4)}。

他のがん種におけるニボルマブ＋イピリムマブ併用療法の検討では，標準治療と比較し生存期間を有意に延長させた第Ⅲ相試験が 4 編，単群第Ⅱ相試験が 1 編，報告されている。未治療の根治切除不能な進行・再発食道がんにおいて，ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法は化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（CheckMate648 試験）⁵⁾。未治療の進行非小細胞肺癌において，ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法は化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（CheckMate227 試験）⁶⁾。未治療の進行悪性胸膜中皮腫において，ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法は化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（CheckMate743 試験）⁷⁾。未治療の進行性腎細胞がん（IMDC 中／高リスク症例）において，イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法はスニチニブ療法と比較して全生存期間の有意な延長を示した（CheckMate214 試験）⁸⁾。dMMR／MSI-H を有する既治療大腸がんにおいては，ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法の単群第Ⅱ相試験で良好な抗腫瘍効果が示されている（CheckMate142 試験）⁹⁾。

デュルバルマブ（抗 PD-L1 抗体薬）＋Tremelimumab（抗 CTLA-4 抗体薬，本邦未承認）併用療法の検討も行われている。局所治療の適応でない未治療の進行期肝細胞がんにおいて，デュルバルマブ＋Tremelimumab 併用療法はソラフェニブ療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（HIMALAYA 試験）¹⁰⁾。

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬に対する抗 CTLA-4 抗体薬の上乗せは，irAE の増強をきたすため注意が必要である¹¹⁾。特に，抗 CTLA-4 抗体薬と抗 PD-1 抗体薬とで irAE の特徴が異なることが知

られている¹²⁾ (有害事象の項を参照)。なお、各がん種によって抗 CTLA-4 抗体薬：イピリムマブの投与量が異なっていることにもご留意いただきたい (表 1)。

以上より、これらのがん種 (悪性黒色腫, 食道がん, 肝がん, 非小細胞肺癌, 悪性胸膜中皮腫, 腎細胞がん, dMMR/MSI-H を有する大腸がん) において, 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬+抗 CTLA-4 抗体薬併用療法の有効性が示されている。

表 1 各がん種におけるイピリムマブの至適投与量の比較

がん種	治療法(併用薬)	イピリムマブ 投与量	投与期間, 回数
悪性黒色腫	+ニボルマブ	3 mg/kg	3 週毎, 4 回
腎細胞がん dMMR/MSI-H を有する大腸がん	+ニボルマブ	1 mg/kg	3 週毎, 4 回
食道がん 悪性胸膜中皮腫	+ニボルマブ	1 mg/kg	6 週毎, PD まで
非小細胞肺癌	+ニボルマブ (+化学療法)	1 mg/kg	6 週毎, PD まで

引用文献

- 1) Wei SC, Anang NAS, Sharma R, et al. Combination anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 checkpoint blockade utilizes cellular mechanisms partially distinct from monotherapies. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 ; 116 (45) : 22699-22709.
- 2) Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. Am J Clin Oncol. 2016 ; 39 (1) : 98-106.
- 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) : 1345-1356.
- 4) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019 ; 381 (16) : 1535-1546.
- 5) Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2022 ; 386 (5) : 449-462.
- 6) Hellmann M, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2019 ; 381 (21) : 2020-2031.
- 7) Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 ; 397 (10272) : 375-386.

- 8) 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) : 1277-1290.
- 9) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36 (8) : 773-779.
- 10) Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence.* 2022 ; 1 (8)
- 11) Yang Y, Jin G, Pang Y, et al. Comparative Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020 ; 11 : 40.
- 12) 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) : 2377-2385.

Background Question 3

進行期悪性腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害薬と他剤を併用した複合免疫療法は有効か？

ステートメント

- ① 免疫チェックポイント阻害薬と細胞傷害性抗がん薬との併用療法は、複数のがん種（食道がん、胃がん、胆道がん^{*}、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部がん、トリプルネガティブ乳がん）において有効である。
- ② 免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬との併用療法は、複数のがん種（肝細胞がん、子宮体がん、腎細胞がん）において有効である。

^{*}本邦未承認

解説

免疫チェックポイント阻害薬はがん種によってその効果が限定的であり、有効性をさらに高めることを目的としてさまざまな薬剤との併用療法の検討が行われてきた。多くのがん種において標準治療とされてきた細胞傷害性抗がん薬や、マルチキナーゼ阻害薬を含む新規の分子標的薬との併用で、有効性が高まるのが一部のがん種で示されている。

第Ⅲ相試験において、標準治療と比較し細胞傷害性抗がん薬の上乗せにより全生存期間を延長させたがん種および試験を示す。未治療の根治切除不能な進行・再発食道がんにおいて、化学療法（FP療法）に対する抗PD-1抗体薬（ペムブロリズマブ、ニボルマブ）の上乗せは化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（KEYNOTE-590試験／CheckMate648試験）^{1,2)}。未治療の切除不能HER2陰性進行・転移性胃がんにおいて、化学療法（CapeOX療法またはFOLFOX療法）に対するニボルマブの上乗せは化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（CheckMate649試験）³⁾。未治療の進行胆道がんにおいて、化学療法（GEM+CDDP療法）に対するデュルバルマブの上乗せは化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（TOPAZ-1試験）⁴⁾。未治療のⅣ期非小細胞肺癌において、化学療法（プラチナ併用化学療法）に対する抗PD-1/PD-L1抗体薬（ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ）の上乗せは化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（腺がん：KEYNOTE-189試験／IMpower150試験／IMpower130試験、扁平上皮がん：KEYNOTE-407試験）⁵⁻⁸⁾。また、未治療のⅣ期非小細胞肺癌において、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法に化学療法（プラチナ併用化学療法）を2サイクル追加する治療法でも全生存期間の延長が示されている（CheckMate9LA試験）⁹⁾。未治療の進展型小細胞肺癌において、化学療法（プラチナ製剤＋ETP療法）に対する抗PD-L1抗体薬（アテゾリズマブ、デュルバルマブ）の上乗せは化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（IMpower133試験／CASPIAN試験）^{10,11)}。未治療の転移・再発頭頸部扁平上皮がんにおいて、化学療法（プラチナ製剤＋5-FU療法）に対するペムブロリズマブの上乗せは化学療法と比較し有意な全生存期間の延長を示した（KEYNOTE-048試験）¹²⁾。未治療の転移・再発トリプルネガテ

イブ乳がんの PD-L1 陽性例 (SP142/IC \geq 1 または 22C3/CPS \geq 10) において、化学療法 (nab-PTX, 他) に対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬 (アテゾリズマブ, ペムブロリズマブ) の上乗せは化学療法と比較し全生存期間の延長を示した (IMpassion130 試験/KEYNOTE-355 試験) ^{13,14}。

第Ⅲ相試験において、免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬の併用により標準治療と比較し全生存期間を有意に延長させたがん種および試験を示す。局所治療の適応でない未治療進行期肝細胞がんにおいて、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法はソラフェニブ療法と比較し全生存期間の有意な延長を示した (IMmotion151 試験) ¹⁵。がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発子宮体癌において、ペムブロリズマブ+レンバチニブ併用療法は化学療法 (ADR または PTX) と比較し全生存期間の有意な延長を示した (KEYNOTE-755 試験) ¹⁶。未治療の進行性腎細胞がんにおいて、抗 PD-1 抗体薬+マルチキナーゼ阻害薬併用療法 (ペムブロリズマブ+アキシチニブ, ニボルマブ+カボザンチニブ, ペムブロリズマブ+レンバチニブ) はスニチニブ療法と比較し全生存期間の有意な延長を示した (KEYNOTE-426 試験/CheckMate9ER 試験/CLEAR 試験) ¹⁷⁻¹⁹。

以上より、これらのがん種 (食道がん, 胃がん, 非小細胞肺癌, 小細胞肺癌, 頭頸部がん, トリプルネガティブ乳がん) において、免疫チェックポイント阻害薬と細胞傷害性抗がん薬との併用療法の有効性が示されている。また、これらのがん種 (肝細胞がん, 子宮体がん, 腎細胞がん) において、免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬との併用療法の有効性が示されている。ただし、併用療法によりそれぞれの薬剤に特徴的な有害事象が認められることから、毒性の増強および治療中断/中止割合の増加が指摘されており、その管理には一層の注意が必要である。

引用文献

- 1) Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590) : a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021 ; 398 (10302) : 759-71.
- 2) Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 ; 386 (5) : 449-462.
- 3) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 ; 398 (10294) : 27-40.
- 4) Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022 ; 1 (8)
- 5) 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) : 2078-2092.
- 6) Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 ; 378 (24) : 2288-2301.

- 7) West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 ; 20 (7) : 924-937.
- 8) Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 (21) : 2040-2051.
- 9) Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA) : an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ; 22 (2) : 198-211.
- 10) Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 (23) : 2220-2229.
- 11) Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 ; 394 (10212) : 1929-1939.
- 12) Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 ; 394 (10212) : 1915-1928.
- 13) Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021 ; 32 (8) : 983-993.
- 14) Rugo HS, Cortes J, Cescon DW, et al. LBA16 - KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol.* 2021 ; 32 (suppl_5) : S1283-S1346.
- 15) Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 (20) : 1894-1905.
- 16) Makker N, Colombo N, Herraes AC, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med.* 2022 ; 386 (5) : 437-448.
- 17) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 ; 380 (12) : 1116-1127.
- 18) Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 (9) : 829-841.
- 19) Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 ; 384 (14) : 1289-1300.

Background Question 4

悪性腫瘍の根治術後の治療において、免疫チェックポイント阻害薬単剤療法は有効か？

ステートメント

術後補助療法としての抗 PD-1/PD-L1 抗体薬単剤療法は、複数のがん種（食道がん、非小細胞肺癌、腎細胞がん、尿路上皮がん、悪性黒色腫）において有効である。

解説

第Ⅲ相試験において、根治的切除術後の補助療法として免疫チェックポイント阻害薬単剤療法により生存期間を有意に延長させたがん種および試験を示す。食道または食道胃接合部がんにおいて、臨床病期Ⅱ・Ⅲ期（AJCC 第7版）でプラチナ併用術前化学放射線療法後に根治的切除を行い病理学的完全奏効が得られなかった症例では、術後補助療法としてニボルマブ療法（1年間投与）はプラセボと比較し無病生存期間の有意な延長を示した（CheckMate577試験）¹⁾。非小細胞肺癌において、術後病理病期ⅡB～ⅢA期で、術後プラチナ併用化学療法終了後のPD-L1陽性（SP142/1%以上）例では、術後補助療法としてアテゾリズマブ療法（1年間投与）は経過観察と比較し無再発生存期間の有意な延長を示した（IMpower010試験）²⁾。腎細胞がんにおいて、根治的腎摘除術後の再発高リスク例では、術後補助療法としてペムブロリズマブ療法（1年間投与）はプラセボと比較し無病生存期間の有意な延長を示した（KEYNOTE-564試験）³⁾。尿路上皮がんにおいて、筋層浸潤がんの根治切除後で再発高リスク例では、ニボルマブ単剤療法（1年間投与）はプラセボと比較し無病生存期間の有意な延長を示した（CheckMate274試験）⁴⁾。悪性黒色腫において、完全切除後のⅢB/ⅢC/Ⅳ期例では、術後補助療法としてニボルマブ単剤療法（1年間投与）はイピリムマブ療法と比較し無再発生存期間の有意な延長を示した（CheckMate238試験）⁵⁾。また、完全切除後のⅢA/ⅢB/ⅢC期例では、術後補助療法としてペムブロリズマブ（1年間投与）はプラセボと比較し無再発生存期間の有意な延長を示した（KEYNOTE-054試験）⁶⁾。

以上より、これらのがん種（食道がん、非小細胞肺癌、腎細胞がん、尿路上皮がん、悪性黒色腫）において、術後補助療法として抗 PD-1/PD-L1 抗体薬単剤療法の有効性が示されている。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の術後補助療法は、いずれのがん種でも1年間の投与が推奨される。

引用文献

- 1) Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021 ; 384 (13) : 1191-203.

- 2) Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010) : a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 ; 398 (10308) : 1344-1357.
- 3) Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 ; 385 (8) : 683-694.
- 4) Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 ; 384 (22) : 2102-2114.
- 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) : 1824-1835.
- 6) Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 ; 378 (19) : 1789-1801.

パブリックコメント用 / 禁複製

Background Question 5

免疫チェックポイント阻害薬の効果予測バイオマーカーとして、PD-L1 検査は有用か？

ステートメント

PD-L1 検査は、複数のがん種（食道がん、胃がん、非小細胞肺癌、頭頸部がん、子宮頸がん、悪性黒色腫、乳がん）において、治療法選択や効果予測のバイオマーカーとして有用である。

解説

PD-L1 (Programmed cell Death- Ligand 1) は、PD-1 (Programmed cell Death-1) 受容体のリガンドのひとつであり、PD-1/PD-L1 経路はがん免疫寛容にかかわる重要な免疫チェックポイント因子である¹⁾。PD-L1 はさまざまながん種で発現が亢進していることが報告されており²⁾、また樹状細胞やマクロファージなど免疫を担う宿主細胞も PD-L1 を発現しがん免疫応答を低下させることが知られている³⁾。PD-L1 発現はがん種によって大きく異なることが示されており²⁾、免疫チェックポイント阻害薬の効果ががん種によって異なる理由の一つと考えられている。

本邦では、表 1 の通りがん種と対象とする薬剤によって、実施される PD-L1 検査法が異なっている。まず、PD-L1 の免疫染色において本邦で承認されている抗体は、22C3/28-8 (ダコ)、SP142/SP263 (ベンタナ) の 4 種類である。非小細胞肺癌の検討において、免疫組織染色に用いられた抗体でがん細胞に対する染色性に違いがあることが指摘されており、特に SP142 は他の抗体と比較し染色性が低い可能性が指摘されている (図 1)⁴⁾。また、がん種によって PD-L1 検査の評価方法も異なっている。22C3 (ダコ) は、TPS (Tumor Proportion Score) と CPS (Combined Positive Score) の 2 種類の判定方法が用いられる。TPS は、がん細胞における PD-L1 発現 (染色強度によらない) の陽性率であり、非小細胞肺癌や頭頸部がんの治療選択に用いられる。CPS は、がん細胞にがん浸潤免疫細胞 (リンパ球、マクロファージ) を加えた PD-L1 陽性細胞数に対して、総がん細胞数で割って算出されるスコアであり、食道がん、胃がん、頭頸部がん、子宮頸がん、乳がんにおける治療選択に用いられる。SP142 (ベンタナ) は、TC (tumor cells ; がん細胞) と IC (tumor-infiltrating immune cells ; がん浸潤免疫細胞) のそれぞれにおいて、がん領域に対する染色割合を 4 段階 (0/1/2/3) で判定する。アテゾリズマブの治療選択において、乳がんでは IC 判定のみが用いられ、非小細胞肺癌では TC/IC 判定のどちらも用いられる。

PD-L1 発現が免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測するバイオマーカーとなりうるか、複数のがん種において検討されてきた。非小細胞肺癌では、ペムブロリズマブの第 I 相試験 (KEYNOTE-001 試験) において奏効割合とがん細胞の PD-L1 発現率 (22C3/TPS) の ROC 解析が行われ、PD-L1 TPS 50%以上がペムブロリズマブの効果予測に最も適した指標であると報告された⁵⁾。その後に行われた第 III 相試験 (KEYNOTE-024 試験) の結果なども踏まえて⁶⁾、非小細胞肺癌では 22C3/TPS を含めた 4 種類の PD-L1 検査が効果予測因子として用いられて

いる。胃がんでは、ニボルマブの第Ⅲ相試験（ATTRACTION-2 試験）において生存延長効果とがん細胞における PD-L1 発現（28-8）に関連性が認められなかったが⁷⁾、ペムブロリズマブの第Ⅱ相試験（KETNOTE-059 試験）において 22C3/CPS 1 以上が CPS 1 未満と比べて奏効割合が高い傾向が示された（22.7% vs. 8.6%）⁸⁾。その後に行われたニボルマブの第Ⅲ相試験（CheckMate-649 試験）の結果も踏まえて⁹⁾、胃がんでは 28-8/CPS が効果予測因子として用いられる。頭頸部扁平上皮がんでは、ニボルマブの第Ⅲ相試験（CheckMate141 試験）において、がん細胞における PD-L1 発現率（28-8）による生存延長効果が示され¹⁰⁾、またペムブロリズマブの第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）においても 22C3/CPS の高さ と PFS の延長効果が確認されたことから、効果予測因子として 22C3/CPS が用いられる¹¹⁾。乳がんでは、アテゾリズマブの第Ⅰ相試験において SP142/IC 1 以上が IC 0 と比べて奏効割合が高い傾向が示され（12% vs. 0%）¹²⁾、またペムブロリズマブの第Ⅰ相試験（KEYNOTE-012 試験）においても 22C3/CPS が奏効割合および PFS の延長効果と関連した¹³⁾。その後に行われたそれぞれの第Ⅲ相試験の結果も踏まえて^{14,15)}、乳がんでは SP142/IC および 22C3/CPS が効果予測因子として用いられる。悪性黒色腫では、ニボルマブ+イピリムマブの第Ⅲ相試験（CheckMate-067 試験）において、PD-L1 陽性例（28-8/発現率 1%以上）ではニボルマブ単剤とニボルマブ+イピリムマブ併用療法の全生存期間は同等であったのに対して、PD-L1 陰性例（28-8/発現率 1%未満）ではニボルマブ+イピリムマブ併用療法の方で全生存期間が延長した¹⁶⁾。PD-L1 発現の程度によりイピリムマブの上乗せ効果が異なる傾向が示されたことから、悪性黒色腫では効果予測因子としてがん細胞における PD-L1 発現率（28-8）が用いられる。

以上のように、PD-L1 発現の程度は複数のがん種で免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子となる可能性が示唆されており、これらのがん種（食道がん、胃がん、非小細胞肺癌、頭頸部がん、子宮頸がん、悪性黒色腫、乳がん）では、PD-L1 検査が治療法の選択に用いられる。

一方、腎細胞がんではニボルマブの第Ⅲ相試験（CheckMate025 試験）において¹⁷⁾、尿路上皮がんではペムブロリズマブの第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）において¹⁸⁾、それぞれ PD-L1 発現の程度にかかわらず生存延長効果が確認されており、PD-L1 検査は効果予測因子としては用いられない。

表 1 診療で用いられる PD-L1 検査法と評価方法

がん種	対象となる薬剤	染色抗体クローン名	評価する細胞	判定方法
食道がん	ペムブロリズマブ	22C3	がん細胞およびがん浸潤免疫細胞	CPS
	ニボルマブ	28-8	がん細胞	陽性率(%)
胃がん	ニボルマブ	28-8	がん細胞およびがん浸潤免疫細胞	CPS
非小細胞肺癌	ペムブロリズマブ	22C3	がん細胞	TPS(%)
	ニボルマブ	28-8	がん細胞	陽性率(%)

	アテゾリズマブ	SP142	がん細胞または がん浸潤免疫細胞	TC/IC
	アテゾリズマブ	SP263	がん細胞	陽性率(%)
	デュルバルマブ	SP263	がん細胞	陽性率(%)
頭頸部がん (HNSCC)	ペムブロリズマブ	22C3	がん細胞および がん浸潤免疫細胞	CPS
	ニボルマブ	28-8	がん細胞および がん浸潤免疫細胞	CPS
子宮頸がん	ペムブロリズマブ	22C3	がん細胞および がん浸潤免疫細胞	CPS
悪性黒色腫	ニボルマブ+ イピリムマブ	28-8	がん細胞	陽性率(%)
乳がん(TNBC)	アテゾリズマブ	SP142	がん浸潤免疫細胞	IC
	ペムブロリズマブ	22C3	がん細胞および がん浸潤免疫細胞	CPS

HNSCC; head and neck squamous cell carcinoma, TNBC; triple negative breast cancer, CPS; combined positive score, TPS; tumor proportion score, TC; tumor cells, IC; tumor-infiltrating immune cells.

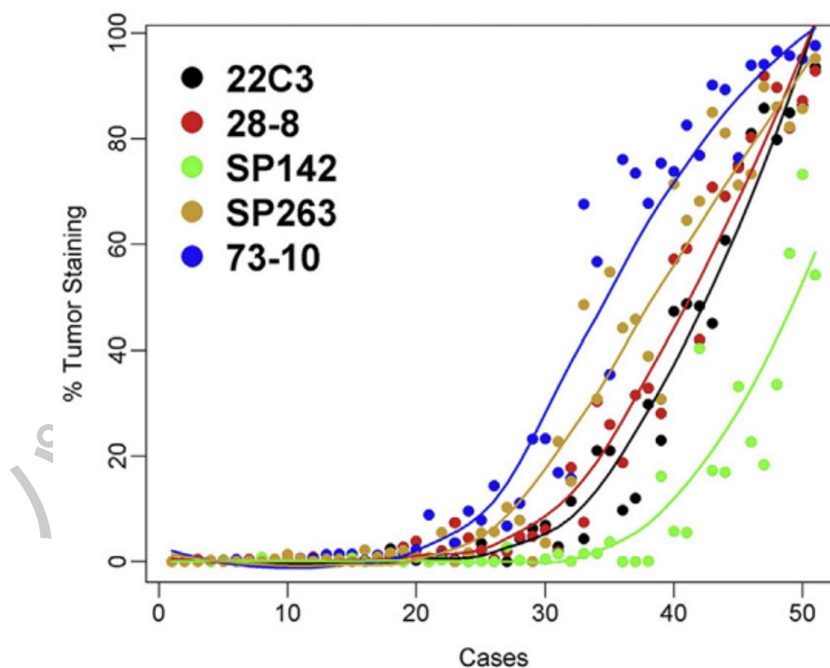


図1 非小細胞肺がん(細胞診検体を除く)における各 PD-L1 染色抗体と染色性の比較

(引用文献: J Thorac Oncol. 2018; 13(9) : 1302-1311.)

引用文献

- 1) 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) : 1027-1034.

- 2) Huang RSP, Haberberger J, Severson E, et al. A pan-cancer analysis of PD-L1 immunohistochemistry and gene amplification, tumor mutation burden and microsatellite instability in 48,782 cases. *Mod Pathol.* 2021 ; 34 (2) : 252-263.
- 3) Curiel TJ, Wei S, Dong H, Alvarez X, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med.* 2003 ; 9 (5) : 562-567.
- 4) Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol.* 2018 ; 13 (9) : 1302-1311.
- 5) 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) : 2018-2028.
- 6) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 ; 375 (19) : 1823-1833.
- 7) 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) : 2461-2471.
- 8) Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 ; 4 (5) : e180013.
- 9) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 ; 398 (10294) : 27-40.
- 10) 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) : 1856-1867.
- 11) Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 ; 394 (10212) : 1915-1928.
- 12) Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol.* 2019 ; 5 (1) : 74-82.
- 13) Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 (21) : 2460-2467.

- 14) Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 (22) : 2108-2121.
- 15) Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355) : a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020 ; 396 (10265) : 1817-1828.
- 16) Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067) : 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19 (11) : 1480-1492.
- 17) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 ; 373 (19) : 1803-1813.
- 18) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 ; 376 (11) : 1015-1026.