

ひと目でわかる！ 免疫チェックポイント 阻害薬

編著

松本光史

兵庫県立がんセンター腫瘍内科 部長

森田充紀

兵庫県立がんセンター腫瘍内科 医長

編集協力

大原沙織

兵庫県立がんセンター薬剤部

南のどか

兵庫県立がんセンター薬剤部

1 第 I 部 の読み方

～がん治療、irAE 対応に関わる全ての医療従事者へ～

- ・ 基本的な知識を確認したい方は **1** を CHECK !
→ 基礎から勉強したい方、今すぐがん治療に関わる方
- ・ より詳しい知識を確認したい方は **2** を CHECK !
→ レジメン管理に関わる方、レジメンの使い分けを勉強したい方
- ・ irAE 出現時の対応は P.181 以降を参照

17 乳癌

57 根治切除不能なトリプルネガティブ乳癌 一次治療

アテゾリズマブ+ナブパクリタキセル

One Point Advice

どのような症例にこのレジメンを使うのか？
他のレジメンとの使い分けは？

TPS, CPS, TC, IC: がん組織内のPD-L1陽性割合や免疫応答全体を反映する指標詳細は「Ⅲエキスパート編 2 病理・コンパニオン診断薬」を参照

レジメンを使う前にPD-L1の発現率などの検査は必須か？

1 診断薬

ベンタナ SP142 カットオフ: IC \geq 1% (ICスコア 1/2/3)

2 代表的試験: IMpa

未治療の切除不能な転移・第Ⅲ相無作為化比較試験。

レジメンが保険承認された際の臨床試験
・ICI vs 標準治療

・ICI+Chemo vs プラセボ+Chemo など

ナブパクリタキセル+アテゾリズマブ

VS

ナブパクリタキセル+プラセボ

3 用量とスケジュール

レジメン内容はここでCHECK

	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43	Day 50
840 mg アテゾリズマブ	↓		↓		↓		↓	
100 mg/m ² ナブパクリタキセル	↓	↓	↓		↓	↓	↓	

4 治療成績

次頁〔用語例〕を参照

- ・ Impassion-130 試験では主要評価項目はPD-L1 陽性 (ICスコア 1/2/3) 患者、全体集団における無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) であった。
- ・ PD-L1 陰性 (ICスコア 0) を含む全体集団での無増悪生存期間中央値は7.2 カ月vs5.5 カ月。アテゾリズマブ併用群のハザード比は0.80で、アテゾリズマブ併用群の優越性が検証されたが、全生存期間での優越性は検証されず、適応はPD-L1 陽性 (ICスコア 1/2/3) のみとなっている。
- ・ IC \geq 1%における奏効率 (副次評価項目) は、アテゾリズマブ併用群で58.9% (CR 10.3%, PR 48.6%), プラセボ群で42.6% (CR 1.1%, PR 41.5%) であった。
- ・ PD-L1 陽性集団での全生存期間は全体集団で優越性が検証された場合に限り検定を実施する計画であったため、正式な検討は行われなかったが、参考値として、最終解析でのPD-L1 陽性集団の全生存期間中

〔本書で使用する主な評価項目の用語例〕

- 全生存期間 (OS: Overall Survival)
生存する期間。治療効果全体の総合的な評価。
- 無増悪生存期間 (PFS: Progression-Free Survival)
治療中、進行/再発しない期間。治療状態の指標。
- 無病生存期間 (DFS: Disease-Free Survival)
治療後、再発/進行しない期間。病状の安定を評価。
- 無再発生存期間 (RFS: Relapse-Free Survival)
治療後、再発がない期間。再発を評価する指標。
- 生存期間中央値 (MST: Median Survival Time)
患者全体の半分が生存する期間。
- ハザード比 (HR: Hazard Ratio)
治療群と対照群のイベント発生率の比。
- 奏効率 (Response Rate)
腫瘍の縮小が見られる患者の割合
- 主要評価項目 (Primary Endpoint)
臨床試験の主要な目標。
治療効果を評価する主要な尺度。
- 副次評価項目 (Secondary Endpoint)
主要評価項目以外の評価項目。
追加的な情報。

例) 全生存期間(OS)中央値はICI群(17.5カ月) vs プラセボ群(13.6カ月)、ハザード比(HR): 0.86と有意差があった。→解釈: ICI群はプラセボ群より、全生存期間が14%改善された。

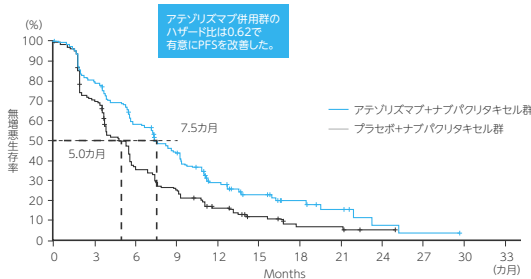


図1 PD-L1陽性(ICスコア1/2/3)での無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線¹⁾

中央値は25.4カ月 vs 17.9カ月であった²⁾。

出現しやすい副作用はここでCHECK

5 副作用

※PD-1/PD-L1と化学療法併用の大まかなirAE頻度(P.8)を参照。

6 中止減量基準

- ・Day 1の開始基準は好中球数 1500、血小板 10万/μL以上
 - ・Day 8, 15は好中球数 500、血小板 5万/μL以上
- (1週間以上上記好中球減少が遷延、または発熱性好中球減少症または血小板5万/μL以下で減量)

中止・減量の基準はここでCHECK

	初期投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
ナブパクリタキセル	100 mg/m ²	75 mg/m ²	50 mg/m ²	中止

【参考文献】

- 1) Schmid P, et al. N Engl J Med. 2018; 379: 2108-21. (PMID: 30345906)
- 2) Emens LA, et al. Ann Oncol. 2021; 32: 983-93. (PMID: 34272041)

2 カプランマイヤー曲線

One Point Advice

- ▶ 一点の値（無増悪生存期間/全生存期間（PFS/OS）の中央値や、3年や5年時点での生存割合や無増悪生存割合）には本来はさほど意味はない。
- ▶ 異なる試験で得られた結果同士の直接比較（cross trial comparison）は御法度。
- ▶ カーブの形そのものをあまり深追いしない。特に、打ち切りが多い部分（曲線に“ひげ”が多く立っている部分より右）については無視するのが吉。
- ▶ ただし免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療の場合、ある時点からグラフがほぼ平坦になる“tail plateau”が観察されることがあり、重要な情報となる。

■はじめに

Kaplan-Meier曲線（KM曲線）は、生存期間解析の手法の一つで腫瘍領域では臨床試験、特にランダム化試験の結果として、無増悪生存期間や全生存期間などのエンドポイントについて検討したものがよく見られる。「ひと目でわかる」ためにとっつきやすいが誤解も生みやすい。KM曲線そのものについては臨床統計学の教科書的な本が日本語訳も含めて多数出版されており、そちらを参照してほしい。本項では本書の目的を達成する上で重要なポイントに絞って、いくつか注意点を紹介する。

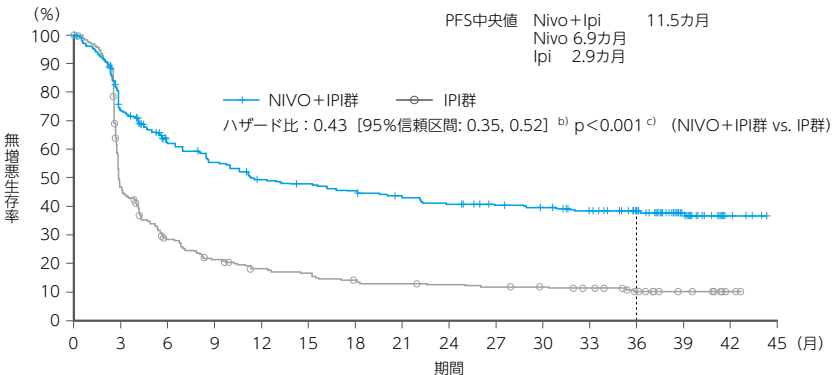


図1 カプランマイヤー曲線の例

1 ある一点での値には、本来はさほど意味はない

生存期間の解析としては曲線全体、すなわち曲線下面積に相当するものを比較しているが、理解しづらいため多くの場合はハザード比 (HR) が代表値として報告される。その際 MST, すなわち無増悪生存期間や全生存期間の中央値であったり、ある時点 (無増悪生存期間/全生存期間の中央値や、3 年や 5 年時点での生存割合や無増悪生存割合) での全生存割合 (5 年全生存割合: 通称 5 年生存率) や無増悪生存割合が報告されることもあるが、それらの値はあくまでその試験のその時点での結果であり、フォローアップ期間が延びてイベント数が増加すると数字が多少変わることがある。特に中間解析で少ないイベント数の時点で有意差が付き結果が公表された試験の場合、追跡フォローの結果も注視する必要がある。

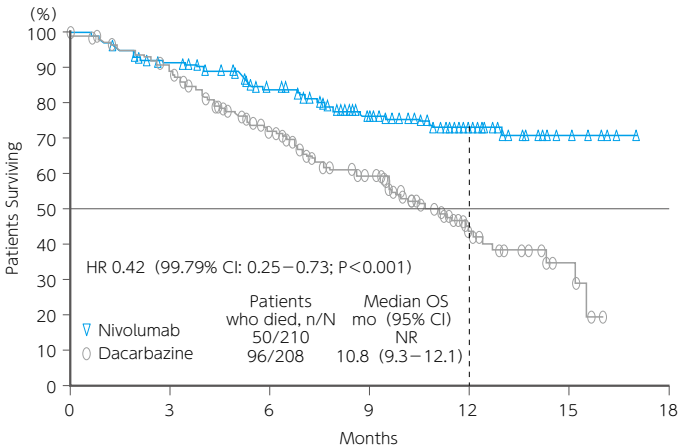


図 2 全生存期間 (OS)

2 Cross trial comparison (異なる試験間での直接比較) は御法度

同じ試験治療を別の試験で検討すると、異なる値が得られることがよくある。特に、対象や標準治療が少し異なるだけで全く別物、という数字が得られることがあり、注意が必要である。具体的には、「試験 A での試験治療 X 対標準治療 Z の差の方が、試験 B での試験治療 Y 対標準治療 Z の差よりも大きい。よって試験治療 X の方が試験治療 Y よりも優れている (はずだ)」という三段論法は間違い、である。ここでわざわざ強調するのは間違いだが頻繁にそのような比較が行われがちだからでもある。背景には、臨床試験の方法論として同じ仮説について複数の第Ⅲ相試験で同じ結論が得られていることが望ましいこと、また免疫チェックポイント阻害薬の場合、類似した薬剤が多数あり製薬企業が激しい競争を行っていることもあり、類似の試験が複数 (多数) あることが挙げられる。

3 KM 曲線の形をあまり深追いしない

生存曲線は試験毎に結構異なる形を見ることが多く、その低下（イベント）が急激なところ、逆に比較的穏やかなところに生物学的な意味を求める議論が専門家同士で交わされることがある。しかしながら、本質的な意味はあまりなく、特に打ち切りが多くなっているところより右、すなわちまだイベント数が少ない時点の推定値はフォローアップにより容易に結果が変わる（=KM 曲線の形が変わる）。フォロー期間の中央値は参考になるが、興味がある方はぜひ原著論文にあたってほしい。

4 tail plateau は重要

上記と矛盾するように見える言葉だが、免疫チェックポイント阻害薬での「持続する奏効」が得られた患者など、「治療の結果治癒した、または長期無増悪生存が期待される患者」が含まれる臨床試験の場合、KM 曲線があるタイムポイントから先の時点で平坦化する（=イベントが生じなくなる）ことが知られている。免疫チェックポイント阻害薬を用いる最大の魅力の一つであり、本書で KM 曲線を示している理由の一つは、「その治療で、tail plateau が得られる患者がどの程度いそうか」の雰囲気是非専門医やメディカルスタッフにも感じて欲しい、というところにある。

6 薬剤性肺障害

One Point Advice

▶薬剤性肺障害は時に重篤な呼吸不全を引き起こし致命的となるため、特に注意すべきirAEの一つである。安全に免疫チェックポイント阻害薬（ICI）治療を行うためには、開始前のリスク評価が最も重要であり、間質性肺炎を疑う陰影があれば事前に呼吸器専門医へのコンサルトが必須である。また、ICI投与中は薬剤性肺障害の早期発見・早期治療が重症化を防ぐポイントであり、問診・聴診・血液検査・画像検査などを駆使してフォローしていくことが求められる。

1 症状

発熱、咳、呼吸困難といった症状があれば必ず薬剤性肺障害を疑う必要がある。新型コロナウイルス感染症やインフルエンザなどの流行感染症の濃厚接触歴があればそれらをより疑い、湿性咳嗽（膿性痰）を伴えば細菌性肺炎の可能性をより疑い、胸痛や下腿浮腫を伴えば心疾患の可能性をより疑うことになるため、やはり問診や身体所見を丁寧に確認することが診断への近道となる。薬剤性肺障害の診断はあくまで除外診断であり、チェックリストを参考に総合的評価が求められる。

2 チェックリスト

■ 投与前チェックリスト

- ICI投与前のSpO₂と肺聴診所見を確認しておく
- ★ ICI投与前のKL-6とSP-Dの値を確認しておく
- ★ ICI投与前の胸部レントゲンを確認しておく（投与中の比較用）
- ★ ICI投与前の胸部HRCT評価を行う
- Don't** 間質性肺疾患の合併のある患者へ原則投与すべきではない
- ★ 薬剤性肺障害のリスクの説明と正しく症状を伝えるように患者教育を行う
- 薬剤性肺障害のリスクを最小化させるために服薬整理を行っておく
- （喫煙を継続しているようであれば）禁煙指導を行う
- ★ 上記、治療開始前評価で問題点があれば呼吸器専門医へコンサルト
- Don't** 全身状態不良（ECOG PS 3-4）の患者へ投与すべきではない
- Don't** 副作用対応の理解が不十分（あるいは家族のサポートが不十分）の患者へ投与すべきではない

（★＝特に重要）

要点

- 間質性肺疾患の合併のある患者には、ICIを使用しないことが望ましい¹⁾。胸部高分解能CT（HRCT）検査による治療開始前評価を全例行うべきである。
- 例外として、間質性肺炎合併の非小細胞肺癌において、①胸部CTで蜂巢肺を認めないこと、②%VCが80%と以上と肺機能が保たれていること、③自己抗体陽性ではないこと

とを満たした場合、ニボルマブを安全に投与できたとの前向き研究があるが、実際の投与にあたっては呼吸器専門医の管理のもとで行うべきである²⁾。

- 薬剤性肺障害の早期発見・早期診断治療に繋げるために開始前の基準となる SpO₂・肺聴診所見・KL-6 と SP-D・胸部レントゲン検査を記録しておくことが望ましい。
- 乳癌や痔瘻などでは腫瘍の影響によりもともと KL-6 が高値であることもしばしばあるため、ICI 投与前と薬剤性肺障害を疑う時の比較が参考になることがある。
- 「他にも薬剤性肺障害を発症する可能性のある薬（健康食品なども含め）を色々飲んでる」や「長期間高用量ステロイドを内服しているが、ST 合剤によるニューモシスチス肺炎予防を行っていなかった」など薬剤性肺障害を疑われた場合に鑑別診断で悩まされるような要因はできる限り事前に潰しておくべき。

■ 投与中チェックリスト

- ★ 体温と SpO₂は毎回必ず確認する
- ★ 前回受診日以降で発熱や咳嗽、呼吸困難感などの症状の有無を確認する
- ★ 肺聴診（特に両背側下肺野）も活用するべき
- ★ ICI 投与中は 1～2 カ月に 1 回は胸部レントゲンを確認するべき
- KL-6、SP-D も薬剤性肺障害を疑うきっかけになることもある
- ★ こここまでで問題点があれば胸部 CT、呼吸器専門医にコンサルト
- Don't** 症状があるが軽度であるため、評価不十分のまま「とりあえず ICI 治療継続」という判断はすべきでない

(★＝特に重要)

要点

- 間質性肺疾患の肺聴診所見は胸部レントゲンよりも先に出現しやすいといわれており、早期発見に有用である。呼吸器非専門医であっても肺聴診を試みてもらいたい³⁾。
- ‘間質性肺炎疑い’の病名で KL-6、SP-D を毎月測定することは保険診療では査定されることがあるため、施設での実情に合わせて必要に応じて測定することを勧める。

■ irAE 発症時チェックリスト

- 細菌性肺炎やウイルス性肺炎（流行期であれば COVID-19 も含む）を除外できたか
- ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症のリスクはないか（免疫不全状態の場合は日和見感染症を除外できたか）
- 心原性肺水腫を除外できたか
- 腫瘍増大、癌性リンパ管症の可能性はないか
- 感染症除外のための各種培養検査を提出したか
- ★ 上記鑑別診断のために次頁【検査項目セット】を活用してもよい
- ★ 呼吸器疾患に精通した医師と連携する
- ★ ステロイド治療の開始時には説明・服薬指導と副作用対策も忘れずに。
- Don't** 鑑別診断に時間をかけすぎてステロイド投与が遅れてもダメ、鑑別診断が不十分なまま、とりあえずステロイドもダメ！

(★＝特に重要)

要点

- 鑑別診断³⁾を行う。