特集

「免疫チェックポイント阻害薬はがんの治療の未来をどう変えるか」

ニボルマブの作用機序，効果，副作用と
日本大学医学部附属板橋病院皮膚科での使用経験

伊崎 聡志 葉山 惟大 照井 正

日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野

**Mechanisms of Action, Efficacy and Side Effects of Nivolumab and Its Therapeutic Use
at Itabashi Hospital, Nihon University School of Medicine**

Satoshi IZAKI, Koremasa HAYAMA and Tadashi TERUI

Division of Dermatological Science, Department of Dermatology, Nihon University School of Medicine

Malignant melanomas easily metastasize and are often resistant to conventional classical therapies, i.e., surgery, chemotherapy and radiotherapy, in patients with advanced/metastatic malignant melanoma. In recent years, rapid advances have been made in the immunotherapy of malignant melanoma. New medicines, which have been approved by Federal Drug Administration (FDA), have dramatically improved the clinical outcomes for patients with advanced/metastatic melanoma. Nivolumab is an immune checkpoint inhibitor that targets programmed cell death-1 (PD-1) receptors. PD-1 is expressed on many immune cells, including T cells, B cells and natural killer cells. Engagement of PD-1 with its ligands (PD-L1 and PD-L2) induces functional exhaustion of the cytotoxic immune response. Nivolumab inhibits the PD-1 pathway, and thus activates the cytotoxic immune response. Although the immune checkpoint inhibitor tends to take a few months until it exhibits efficacy, once established, the efficacy often lasts for a long time. However, immune checkpoint inhibitors can have many adverse effects, including autoimmune-related inflammation. In particular, relevant severe adverse effects include interstitial pneumonia, colitis, liver dysfunction, thyroid disorders, and infusion reaction. Other affected organs include the skin, eyes, kidneys and nerves. Furthermore, several cases of fulminant type 1 diabetes mellitus have been reported in 2015 and 2016. Because we cannot predict what kinds of adverse effects will occur or when they will occur, we must observe patients carefully in order to detect any adverse events early on, and initiate appropriate treatments. The development of a number of new therapies will provide benefits for patients with malignant melanoma. Dermatologists must use these new drugs appropriately after determining the correct diagnostic information and providing supporting evidence.

Key words: malignant melanoma, nivolumab, immune checkpoint inhibitor, PD-1, PD-L1

悪性黒色腫，免疫チェックポイント阻害薬，ニボルマブ，PD-1，PD-L1

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2016; 75 (4): 156–160)

はじめに

悪性黒色腫は極めて遠隔転移を生じやすい悪性度の高い腫瘍である。American Joint Committee on Cancer が 2001 年に発表した悪性黒色腫の TNM 分類と病期分類に基づく，病期 IV の 5 年生存率は 13% である¹⁾。そのような進行期の悪性黒色腫に対する従来の治療法は，原発巣，遠隔転移巣とも切除可能な場合における外科的切除や，化学療法，放射線療法といった集学的な治療が主であった。

代表的な化学療法はダカルバジン (DTIC) の単剤投与であった。DTIC は 1970 年に発見され，悪性黒色腫に対する奏効率は 18～20%，完全奏効率は 5% 以下である²⁾。その後，DTIC を主体とした多剤併用療法が考案されてきたが，DTIC 単剤との比較において survival benefit が認められた方法は一つもない状態であった³⁾。

2011 年以降，悪性黒色腫に対する分子標的薬剤の開

発が目覚ましい進歩を遂げている。本稿ではその中でも，日本で世界に先駆けて承認されたニボルマブについて概説する。

I. 新しい治療薬の出現

2011 年 3 月に細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, 以下 CTLA-4) に対する抗体療法であるイピリムマブ (ヤーボイ®)，2011 年 8 月に BRAF 阻害薬であるベムラフェニブ (ゼルボラフ®) がアメリカの Federal Drug Administration (FDA) で承認された。さらに，2014 年 7 月に世界に先駆けて日本で programmed cell death-1 (PD-1) に対する抗体療法であるニボルマブ (オプジーボ®) が承認された。これらは従来の悪性黒色腫に対する化学療法よりも高い治療効果を示す。

悪性黒色腫に対する新規薬剤は，腫瘍免疫の抑制分子に対する抗体である免疫チェックポイント阻害薬と腫瘍

細胞の増殖や転移に関わる変異分子を阻害する分子標的薬に大きく分けられる。前者の免疫チェックポイント阻害薬の範疇の薬剤がイピリムマブとニボルマブであり、後者がペムラフェニブである。

Ⅱ. ニボルマブの作用機序

ニボルマブはPD-1に対するヒト型モノクローナル抗体である。PD-1は1992年にIshidaらによってT細胞の細胞死が誘導される際に発現するI型膜蛋白質をコードする遺伝子としてクローニングされた⁴⁾。その数年後にPD-1ノックアウトマウスが作製され、PD-1ノックアウトマウスが外来抗原に対して過剰な抗体産生を起こすことを示された⁵⁾。そのノックアウトマウスを長期飼育すると、脾臓の腫大と自己抗体の産生を伴う糸球体腎炎、関節炎などの自己免疫疾患を自然発症することがわかった⁶⁾。これらの結果から、PD-1は末梢における免疫寛容に強く関与していることが示唆された。

PD-1は活性化後、分化したエフェクターT細胞、B細胞や骨髄系免疫細胞などの免疫細胞に発現するCD28ファミリーに属する受容体である。抗原提示細胞が提示するリガンド (PD-L1やPD-L2) がリンパ球に発現するこの受容体に結合すると、抑制性シグナルが伝達され、活性化が抑制される。これらのリガンドは卵巣癌、悪性黒色腫、食道癌、腎細胞癌、膵臓癌、尿路上皮癌など様々な癌組織に発現しており⁷⁾、その発現と術後の生存期間には負の相関関係があることが報告されている^{8,9)}。これらの研究の結果から、癌細胞が抗腫瘍免疫を回避する機序の一つとしてPD-1/PD-L1経路が示唆された。その後、抗PD-1抗体の開発が進められ、ニボルマブが誕生した。Fig. 1にニボルマブの作用機序を示す。悪性黒色腫の患者においては、腫瘍細胞や腫瘍周囲組織に

もPD-L1が発現している。PD-L1とT細胞に発現するPD-1の結合が、T細胞に負のシグナルを伝達して活性化を抑制し、癌細胞の腫瘍免疫からの逃避を引き起こす⁷⁾。ニボルマブはPD-1とPD-L1/PD-L2の結合を阻害し、T細胞への抑制性シグナルを減少させることで、腫瘍免疫反応を回復させる。

Ⅲ. ニボルマブの効果

ニボルマブの国内での保険適用は、添付文書上では根治切除不能な悪性黒色腫と、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌である。術後の再発や転移の予防目的に使用することはできない。悪性黒色腫に対する実際の使用法は、化学療法未治療の場合には1回3 mg/kgを2週間隔で点滴静注する。また、化学療法既治療の場合には1回3 mg/kgを2週間隔、もしくは1回2 mg/kgを3週間隔で点滴静注する。3 mg/kgを2週間隔で投与する方法と2 mg/kgを3週間隔で投与する方法の間に臨床効果や副作用の大きな差はないとされている¹⁰⁾。ニボルマブによる治療をいつまで続けるかを判断できるデータは存在せず、患者のリスク・ベネフィットに応じて判断することとなる。

国内での第I相試験 (ONO-4538-01) では17例の悪性黒色腫患者が対象となった¹¹⁾。その結果、17例中3例のPR (partial response) と3例のSD (stable disease) が確認され、5例 (29%) で6ヶ月以上の効果持続が確認された。また、35例の進行期悪性黒色腫を対象とした国内の第II相試験¹⁰⁾では奏効率は23%、奏効期間中央値は172日であった。

免疫チェックポイント阻害薬では、作用が出現するまでに2~3ヶ月以上の期間を要することが多い。しかし、一度効果が出現するとその効果が長期間持続する特

Fig. 1 Suppression of tumor immunity by PD-1 and release of the suppression by anti PD-1 antibody. (Excerpt from references 10)

徴がある。国内の第Ⅱ相試験は、540日間の観察期間を置いて評価している。PRまでを含む奏効率は23%であるが、SDまで含めると65.8%まで上昇し、半数以上の患者で悪化が防がれていることが分かる¹⁰⁾。治療の効果判定には従来からのResponse Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)が使われているが、腫瘍が増大傾向を示した後に効果が発現する偽性増殖 (pseudo progression) を呈することがある¹⁰⁾。これは治療反応としての免疫賦活化によるものと考えられているが¹¹⁾、その場合、RECISTで判定するとprogress disease (PD) となってしまう。免疫反応も考慮した新たな評価法のガイドラインが提案されており¹²⁾、免疫療法における効果判定に対して参考にされる場合がある。

Ⅳ. ニボルマブの副作用

免疫チェックポイント阻害薬は、免疫機構による抗腫瘍効果を介して臨床効果を発揮する。そのため、副作用の発現内容とパターンは従来の細胞傷害性化学療法とは大きく異なり、自己免疫によると考えられる炎症性の副反応がみられる¹⁰⁾。国内第Ⅱ相試験の日本人進行性悪性黒色腫患者における観察では、有害事象がみられた患者は30例(85.7%)、薬剤関連の有害事象と判断された患者は16例(45.7%)であった。最も高頻度に発現した薬剤関連の有害事象は、FT3減少、FT4減少およびALP増加であった¹³⁾。Grade 3/4の薬剤関連の有害事象の発現率は6例(17.1%)であり、最も高頻度に発現した有害事象は、 γ -GTP増加(4例、11.4%)、AST増加(2例、5.7%)、およびCRP増加(1例、2.9%)であった¹³⁾。有害事象の発現時期は一般的に治療開始後の最初の6ヶ月間であった¹⁴⁾。

ニボルマブで特に注意すべき副作用は間質性肺炎、大腸炎・下痢、肝機能障害・肝炎、甲状腺機能障害、infusion reactionである。これらが強くみられた場合は、投与中止を検討し、適切な処置を行わなくてはならない。また、新たな副作用として劇症1型糖尿病も報告されている。以下に各副作用が出現した際の注意点について述べる。

間質性肺炎：死亡に至った例も報告されている。呼吸器症状として息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛(胸膜炎、胸水貯留)、喘鳴(気道病変)、血痰(肺泡出血)がある。早期発見のために胸部X線検査や血清マーカー(KL-6、SP-A、SP-D)、SpO₂のモニタリング、患者状態の観察を十分に行う必要がある。検査値や呼吸器症状の異常がみられた場合は速やかに胸部X線、胸部CT、特に高分解能CT(HRCT)、血清マーカー等の検査を実施し、必要に応じて呼吸器専門医と連携をとる。呼吸器感染症や肺水腫との鑑別が重要であり、 β -Dグルカン測定、喀痰培養、喀痰からの細菌・抗酸菌・*Pneumocystis jirovecii*などのPCRや胸腔鏡下肺生検、気管支肺泡洗浄

も考慮する。間質性肺炎が疑われた場合は速やかに投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与等の適切な処置を行う。

大腸炎・下痢：大腸炎、重度の下痢を起こすことがある。持続する腹痛、下痢、血便、タール便などがみられた場合は精密検査を行い、投与中止を検討する。消化器内視鏡が診断に有効であるため、必要に応じて消化器専門医と連携する。症状がひどい場合にはステロイド投与を検討する。特に症状がひどい場合にはインフリキシマブの投与が必要となることもある。

肝機能障害・肝炎：AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、ALP増加等を伴う肝機能障害、肝炎が出現することがある。自覚症状として倦怠感、眼球結膜黄染、嘔気、嘔吐、食欲不振、痒痒感、黄疸がみられる。ニボルマブ投与前には、毎回肝機能検査値を確認する。異常がみられた場合は感染症、原疾患の進行、併用薬、アルコールなどの原因鑑別を行い、必要に応じて消化器専門医と連携をとる。ニボルマブによる肝機能障害・肝炎が疑われた場合は投与を中止し、副腎皮質ステロイドの投与等の適切な処置を行う。

甲状腺機能障害：機能低下症、亢進症ともに出現する可能性がある。機能低下症では倦怠感、浮腫、寒がる、動作や喋り方が緩慢になるなど、機能亢進症では多汗、体重減少、眼球突出、甲状腺腫脹、動悸、振戦、不眠などがみられる。ニボルマブ投与前、投与中は定期的なTSH、FT3、FT4等の測定を実施するが、大きな異常値とならない軽症例も多い。内分泌系の障害において副腎機能低下や下垂体炎が起こることがあり、鑑別が必要な場合はACTHやコルチゾール測定を行うとともに、下垂体撮影やMRI撮影も考慮する。必要に応じて内分泌専門医と連携をとる。ニボルマブによる甲状腺機能障害が疑われる場合は、投与の減量、中止、ホルモン補充療法を行う。下垂体炎では副腎皮質ステロイドの全身投与も考慮する。

Infusion reaction：発熱、悪寒、痒痒感、発疹、眼瞼・舌・口唇の腫脹、高血圧、低血圧、動悸、呼吸困難、咳、意識障害、めまい、嘔吐等の症状が出現することがある。ニボルマブの投与中、投与後はバイタルサインを測定し、患者の状態を十分に観察する。また2回目以降の投与時に初めて重度のinfusion reactionが発現することもあるので、毎回患者の状態は十分に注意を払う。異常がみられた場合は、まず注入速度を緩めるか中止する。症状に応じて解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイドなどの投与を行う。重度の場合は酸素吸入、アドレナリン、気管支拡張薬、昇圧剤の投与等適切な処置を行う。Infusion reactionがみられた患者には、次回投与時からアセトアミノフェンやジフェンヒドラミン、場合によっては副腎皮質ステロイドをニボルマブ投与前に予防的に投与する。

劇症1型糖尿病：2016年1月時点で1型糖尿病の副作用が因果関係不明のものも含めて7例報告され、添付文書にも重篤な副作用として追加された。そのうち劇症1型糖尿病は3例である。1週間前後以内にケトアシドーシスに陥るなど急激に重篤化するおそれがあるので注意が必要である。前駆症状として発熱、咽頭痛、上腹部痛、悪心・嘔吐が出現し、糖尿病の症状として口渇、多飲、多尿、体重減少、全身倦怠感、意識障害が出現する。症状が出現した場合は早期に血糖、尿ケトン体、尿糖を含む検査を実施し、早期に診断する必要がある。1型糖尿病が疑われる場合は、糖尿病専門医や内分泌専門医と連携をとる。

その他：ほかに皮膚障害として痒疹症、白斑、Stevens-Johnson 症候群など、眼症状としてぶどう膜炎による急速な視力低下、腎機能障害、神経障害などが起こる可能性がある。重要な有害事象の診断とその対応は対処法のアルゴリズムを含む適正使用ガイドが製薬メーカーから発行されているので参考にできる¹⁰⁾。

このような多様な有害事象が様々な時期に出現するため、その発生を予測することは困難である。そのため副作用の早期発見と適正な時期の臨床検査実施のために、検査項目とそのスケジュールをあらかじめ決めておく¹⁵⁾。患者の状態を常に把握し、有害事象に関連する自覚症状を理解できるまで、患者本人のみならず家族も含めて繰り返し説明することが重要である¹⁰⁾。

V. 当科での使用例

当院で経験した症例をご紹介します。

症例：43歳、女性。

既往歴：急性虫垂炎

現病歴：2007年9月に当科を紹介受診した。腰部右側に40×27×20 mmの黒色、易出血性の結節があった。悪性黒色腫の診断で、2007年10月に悪性腫瘍切除術兼分層植皮術を施行した。tumor thickness 6.25 mm,

T4bN0M0, stage IIcであった。右鼠径リンパ節、右腋窩リンパ節郭清を施行し、結果は陰性であった。2007年にDAV療法を2コース、2008年にDTIC療法を4コース施行した。2014年11月に胸部右側に結節が出現した。2015年1月に切除した結果、無色素性悪性黒色腫と診断した。同月から嘔気が出現し改善なく、腹部造影CTを施行したところ、癌性腹膜炎が疑われ2015年2月に当科へ入院した。

入院後経過：腹腔穿刺、CT、MRIの結果、悪性黒色腫の腹膜播種、肺転移、卵巣転移、脳転移が疑われた。外科的切除は不可能であり、2015年2月からニボルマブを2 mg/kgを3週間ごとに計5回使用した。投与開始後のMRIやCTで、脳転移からの脳出血、脳転移巣・肺転移巣の増大がみられた。2015年5月から頻回の下痢が出現し、ニボルマブによる有害事象のGrade 3と考え、水溶性プレドニンを40 mg/日で投与した。症状は軽快してきたため、7月に投与は終了した。2015年6月にコーヒー残渣様の嘔吐があった。緊急内視鏡検査の結果、上部消化管出血があり止血を行った。経過中に発熱、誤嚥性肺炎、真菌血症が出現し、抗真菌剤、抗菌剤で治療したがコントロール不良であった。また、癌性腹膜炎による腹水貯留が著明にあり、頻回の腹腔穿刺を要した。2015年6月下旬に嘔気の増強がみられたため、頭部CT、MRIを施行したところ、出血性脳転移の悪化・新生が疑われた。2015年7月に意識レベルの低下、呼吸状態の悪化があり死亡した。

考察：ニボルマブは新しく開発された免疫チェックポイント阻害薬の一つであり、DTIC単剤との比較で全生存期間の優越性が示されている¹⁶⁾。自験例は、根治切除不能な第IV期、DTICによる治療歴あり、自己免疫疾患の既往なし、とニボルマブを使用できる条件が揃っていた。しかし、投与開始後の検査で転移巣の腫瘍増大がみられ、それに伴う意識障害、胸水・腹水貯留、疼痛などが出現していたことから、残念ながら効果がみられな

Fig. 2 Progression of 1 year survival rate in each drug therapy of malignant melanoma. (Excerpt from references 3)

かった症例と考える。

国内で適応のある悪性黒色腫に対する他の新規治療薬として、イピリムマブやベムラフェニブがある。どちらも DTIC 単剤投与群と比較し有意に全生存期間を延長するものである³⁾。Fig. 2 に進行期悪性黒色腫に対する各薬剤の1年生存率を示す。DTIC が化学療法の主体であった頃に比べ、2011 年以降は革新的な進化を遂げていることがわかる。ニボルマブ、イピリムマブ、ベムラフェニブの中ではニボルマブが最も1年生存率が高い。しかし、自験例において、その3剤のうちどれが最も効果的であったかは不明である。薬剤選択に活用できるバイオマーカーが発見されれば、各症例によって、より効果的な治療を施すことが可能になると思われる。

悪性黒色腫を含む固形腫瘍組織での免疫組織学的検討で、PD-L1 発現例のみに抗 PD-1 抗体の臨床効果があり、PD-L1 非発現例では臨床効果がなかったとする報告がある¹⁷⁾。この報告は抗 PD-1 抗体療法において PD-L1 がバイオマーカーとなりうることを示唆するが、これに反する結果も報告されている¹⁰⁾。今後の検討が待たれる。

ニボルマブ使用後には自己免疫に関わる炎症性副作用がみられることがある。自験例で明らかな自覚症状が出現した有害事象は下痢であった。また、軽度の有害事象として、AST、ALT の増加、TSH、FT4 の増加、白斑がみられた。上部消化管出血はニボルマブ投与と関連があったかどうかは不明である。下痢は投与開始から3ヶ月後、AST、ALT、TSH の異常は2ヶ月後、FT4 の異常は1ヶ月後、白斑は4ヶ月後に出現しており、有害事象出現の時期は様々なことが窺える。いつどのような有害事象が出現するかを予測することは今のところ困難である¹⁰⁾。副作用を早期に発見するためには定期的な血液検査のモニタリング、問診、患者状態の観察が必要であると思われる。

有害事象が改善した後、ニボルマブによる治療を再開することは可能である。しかし、ニボルマブによる治療効果、患者の全身状態を把握し、患者およびその家族と話し合いながら総合的に判断するべきであると思われる。

おわりに

数々の新規薬剤が出現したことにより、免疫チェックポイント阻害薬と BRAF 阻害薬などのシグナル伝達阻害薬をどのように選択もしくは組み合わせていくかが今後の課題となる。Larkin らはニボルマブ単独、ニボルマブとイピリムマブの併用の方が、イピリムマブ単独よりも無増悪生存期間が有意に高かったとしている¹⁸⁾。また PD-L1 が陰性であった患者は、PD-1 阻害薬と CTLA-4 阻害薬を組み合わせたほうが、それぞれ単独よりも効果的であるとしている¹⁸⁾。しかし、新たな薬剤の出現および併用による重篤な有害事象の増加や医療費の高騰などの問題点も指摘されている。新たに見つかった1型糖

尿病の副作用の出現は誰にも予測し得なかったものであろう。予測できないものに対しては、患者の状態を常に観察し、わずかな変化も見逃さない覚悟で診療に臨むほかはない。続々と出現する新規薬剤を有効に使うためには、最新の情報を収集し、科学的根拠に基づいた治療を実施していかねばならない。

文 献

- 1) 斎田俊明. 悪性黒色腫. 最新皮膚科学体系 第11巻 母斑・母斑症, 悪性黒色腫 (玉置邦彦監). 中山書店, 東京, 2002; 226-246.
- 2) 並川健二郎, 山崎直也. Melanoma の化学療法. *Skin Cancer* 2009; **24**: 497-503.
- 3) 山崎直也. オーバービュー. *皮膚臨床* 2015; **57**: 1639-1644.
- 4) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; **11**: 3887-3895.
- 5) Nishimura H, Minato N, Nakano T, et al. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol* 1998; **10**: 1563-1572.
- 6) Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; **11**: 141-151.
- 7) Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumor microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008; **8**: 467-477.
- 8) Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006; **66**: 3381-3385.
- 9) Hino R, Kabashima K, Kato Y, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* 2010; **116**: 1757-1766.
- 10) 爲政大幾. ニボルマブ—効果と安全性について—. *皮膚臨床* 2015; **57**: 1647-1653.
- 11) 北園 聡, 山本 昇. 抗 PD-1 抗体; 開発経緯と臨床効果. *腫瘍内科* 2013; **11**: 581-585.
- 12) Wolchok J. How recent advances in immunotherapy are changing the standard of care for patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2012; **23** Suppl 8: viii15-21.
- 13) Deeks ED. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma. *Drugs* 2014; **74**: 1233-1239.
- 14) Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 986-988.
- 15) 宇原 久, 清原祥夫, 山崎直也. 抗 PD-1 抗体. *Derma* 2015; **230**: 54-62.
- 16) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; **372**: 320-330.
- 17) Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; **369**: 122-133.
- 18) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; **373**: 23-34.