



## 26 ニボルマブ

## 投与スケジュール

ニボルマブ 240mg, 1h	↓		↓	
	1	...	14	...

(日)

注意：三次治療以降に使用可能。  
上記2週を1コースとして、繰り返す。

## 投与例

Day	投与順	投与量	投与方法
1	①	ニボルマブ(オプジーボ®) 240mg + 生食100mL	点滴末梢本管(インラインフィルター要, 1h)

## 効果

- 三次治療以降における RR: 11.2%, PFS: 1.61 カ月, OS 5.26 カ月<sup>1)</sup>。

有害事象<sup>2)</sup>

内分泌障害	0.3%	糖尿病関連	1.5%
胃腸障害 (大腸炎 下痢)	1.8% 0.3% 0.6%	低ナトリウム血症	0.6%
疲労	0.6%	筋力低下	0.3%
急性肝炎	0.3%	間質性肺疾患または肺臓炎	0.6%
全体 11.5% (いずれも Grade 3 以上)			

## 外来での可否

- 可。

## 注意点

- 免疫チェックポイント阻害薬 (immuno-checkpoint inhibitor: ICI) の有害事象は非常に多彩であり、従来の殺細胞性抗がん剤と同じ感覚で用いることはできない。
- 個々の有害事象の頻度は高くないものの、「重篤な(Grade 3以上の)有害事象が全体の1割の症例で出現しうる」と認識しておく。食欲不振や倦怠感など、原病悪化と考

えても矛盾がないような非特異的な症状が免疫関連有害事象 (immune related AE: irAE) の初期症状のことも多いため、「これはirAEではないか?」と疑ってみることが重要である。

- 『ニボルマブ最適使用推進ガイドライン(胃癌)』<sup>3)</sup>には「副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること」と、医療従事者および医療機関の要件を定めており、診療科横断的な協力体制のみならず、コメディカルを含む病院全体におけるチーム医療が重要となる。
- 患者側からの期待が非常に高いのもICIの特徴の1つと言える。病勢増悪の所見・検査データが明らかであるにもかかわらず、いたずらに本薬剤を投与し続けることは厳に慎むべきである。
- 何らかのirAEが疑われた際に備えて、院内でのアルゴリズム(間質性肺疾患が疑われた際は胸部CTを撮った後に呼吸器内科へコンサルトする等)をあらかじめ決めておき、それに則って当該診療科へ依頼することでスムーズな有害事象対応が可能となる。

## トピック

- ニボルマブのRRは10%台と決して高くはないが、ATTRACTION-2試験<sup>1)</sup>における12カ月生存割合はプラセボ群の10.9%に対してニボルマブ群26.2%と倍以上を示した。ニボルマブが奏効する症例を特定できる強力なバイオマーカーはいまだ存在しないが、同マーカーの絞り込みは喫緊の課題である。
- 現在、ニボルマブに殺細胞性抗がん剤を併用するなど、いくつかの治療ラインにおいて様々な抗悪性腫瘍薬との併用の試験がいくつも行われている。

## 症 例

### karte 26

#### 77歳男性、切除不能胃がん、Stage IV、二次治療

身長160cm、体重75kg、腹膜播種を伴う進行胃がん(HER2陽性胃がん)と診断され、一次化学療法としてカペシタビン+オキサリプラチン+トラストズマブ併用療法が行われるも、8コース施行後に腫瘍マーカー上昇および腹部CTで傍大動脈リンパ節転移を認めPDと判断。二次化学療法としてラムシルマブ+パクリタキセル(PTX)併用療法を開始。末梢性感覚ニューロパチーのため途中でパクリタキセルは休止しラムシルマブのみ継続。9コース後のCTで傍大動脈リンパ節増大および腹水出現が確認されPDと判断。三次化学療法としてニボルマブを選択。2コース目開始時点でGrade 1の倦怠感が認められたが、他に問題となる有害事象はなく継続。4コース終了時点のCTでは胸腹水が消失し、傍大動脈リンパ節転移も縮小を認めPRと判断。その後も継続治療中である。

# VEGF系TKI特有の有害事象

消化器がんで使用されるVEGF系チロシンキナーゼ阻害薬(VEGF-TKI)には、ソラフェニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブがある。これらの薬剤は、血管新生阻害による有害事象(341頁,「ベバシズマブ特有の有害事象」)に加えて複数のキナーゼ活性阻害による多彩な有害事象を有する。

その多くは治療開始から数週以内に発現し、手足皮膚反応(hand-foot skin reaction:HFSR)や高血圧など、欧米人に比べて日本人に高頻度で発現するという人種差が示されていることも特徴である<sup>1, 2)</sup>。

わが国におけるソラフェニブ、スニチニブ、レゴラフェニブの特定使用成績調査の結果をみると、登録症例のそれぞれ25%、16%、36%が1サイクル中(ソラフェニブは1カ月以内)に治療を中止され、うち約6割が有害事象によるものであった。つまり、病勢コントロールを得る前に投与中止された症例がかなりの割合でいたと考えられ、治療早期の有害事象対策が特に必要な薬剤と言える。投与中止理由となった有害事象は表1のように報告されている<sup>3~5)</sup>。

また、2018年3月には肝細胞がんに対するレンバチニブも承認された。第Ⅲ相試験における本薬剤の有害事象による休薬は40%、減量は37%、治療中止が9%と報告されている。また、日本人集団(81例)において休薬または減量理由として多かったものは、食欲減退(20%)、HFSR(10%)、下痢(9%)、蛋白尿(9%)、疲労(8%)、体重減少(8%)、肝性脳症(8%)であった<sup>6)</sup>。

本項においては、投与中止の原因となりやすい有害事象の中から、肝機能障害、HFSR、疲労・倦怠感について概説する。

**表1 投与中止理由となった有害事象**

ソラフェニブ	肝機能障害, HFSR, 食欲減退, 下痢, 倦怠感, 発疹
スニチニブ	血小板減少, 食欲減退, 白血球減少
レゴラフェニブ	肝機能障害, HFSR, 疲労・倦怠感, 食欲減退, 発熱, 血小板減少

(文献3~5より作成)

## 1. 肝機能障害

ソラフェニブやレゴラフェニブの肝機能障害においては死亡例の報告もあり、適正使用ガイドなどで注意喚起が行われている。Child-Pugh分類「B」以上の患者、AST・ALTが200IU/Lを超える患者への投与は推奨されないため、開始前に肝障害の程度

を評価する必要がある。薬剤性の肝機能障害は開始後2カ月以内に出現することが多く、この間週1回程度の肝機能検査が推奨される。いったん肝障害が出現すると内服中止後もしばらく悪化し続けることが稀ではないため、Grade 2以下であってもAST/ALT/ビリルビン値に臨床的に意義のある上昇を認めた場合には慎重な対応が求められる。

## 2. 手足皮膚反応 (HFSR)

カペシタビンによる古典的な手足症候群に比べて出現が早く（内服開始から数日～数週）、限局性で角化傾向が強い、また、荷重部分（足裏など）が重症化しやすいといった特徴がある。知覚過敏が先行することもある。症状発現から増悪までの期間が数日～1週間と非常に短い、早期に減量・休薬すれば比較的早く改善しうる。患者自身が積極的に管理できるよう事前に十分情報提供し、メディカルスタッフと協力し早目の介入を行っていく。具体的なセルフケア、投薬に関しては「手足皮膚反応」313頁を参照されたい。

## 3. 疲労，無力症，倦怠感

薬剤の有害事象以外にも、原疾患によるもの、貧血、甲状腺機能低下、肝機能障害などの原因を鑑別することが大切である。薬剤自身によるものであれば短期間の休薬で軽減することが多い。レゴラフェニブ投与の際にデキサメタゾン2mgを併用することによって patient reported outcome 評価による疲労の頻度が減ったという報告もあり<sup>7)</sup>、投与継続の一助になるかもしれない。

◎

上記以外にも VEGF-TKI の有害事象として、高血圧、蛋白尿、甲状腺機能障害、皮疹などが挙げられる。治療開始前にはそれぞれの薬剤の適正使用ガイドを熟読し、患者・家族やメディカルスタッフと情報を共有されたい。これらの薬剤は生存延長に寄与していても腫瘍の縮小自体は少ないことも多く、有害事象を適切に管理して治療に対する患者のモチベーションをうまく維持することが治療成功の鍵となる。

### 文献

- 1) Yoshino T, et al: Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. Invest New Drugs 33:740-750, 2015.
- 2) Komatsu Y, et al: Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib and sunitinib treatment: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the phase III GRID trial. Int J Clin Oncol 20:905-912, 2015.
- 3) ファイザー薬品：スーテント®カプセル12.5mg 特定使用成績調査最終報告書，2012.
- 4) バイエル薬品：ネクサバル®錠200mg 特定使用成績調査最終報告書（切除不能な肝細胞癌），2016.

## 胃がん三次治療としてニボルマブとイリノテカンをどう使い分けるか？

# A

三次治療においてニボルマブが推奨される。ただし、全身状態、がんの状況、毒性によっては、イリノテカンも三次治療の選択肢である。

### 1. 有効性からみた比較

2レジメン以上の化学療法に不応不耐であった切除不能進行・再発胃がんを対象として、BSC (best supportive care) に対するニボルマブの有効性を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (ATTRACTION-2試験) が報告され<sup>1)</sup>、主要評価項目であるOS (全生存期間) においてニボルマブによる延長効果を認めた (MST: 5.26カ月 vs 4.14カ月, HR: 0.63, 95% CI: 0.51-0.78,  $p < 0.0001$ )。また、RR (奏効割合) でもニボルマブ群 11.2%, BSC群 0%であり、ニボルマブ群で良好であった ( $p < 0.0001$ )。一方で、イリノテカン (IRI) は三次治療以降においてBSCと比較検討された試験はなく、有効性は明確ではない。わが国から切除不能進行・再発胃がんに対する三次治療でのIRI単独療法における後方視的な検討が報告されている。Kawakamiらの報告では50例の解析において、RR: 18.4%, mPFS: 66日, MST: 180日であった<sup>2)</sup>。Makiyamaらの報告では146例の解析において、RR: 6.8%, mPFS: 3.19カ月, MST: 6.61カ月であり<sup>3)</sup>、Nishimuraらの報告では52例の解析において、RR: 1.9%, mPFS: 2.3カ月, MST: 4.0カ月であった<sup>4)</sup>。これらの報告から、三次治療としてIRI単独療法は有効である可能性が示唆された。

以上の結果から、ニボルマブとIRIの両薬剤とも使用可能な状態の患者である場合には、切除不能進行・再発胃がんの三次治療としてニボルマブを使用することが勧められる。

ATTRACTION-2試験では、前治療が3レジメン以上施行された患者は82%であった。そのため、ニボルマブは四次治療以降に使用された場合でも有効性が得られると考えられる。胃がんによるがん性腹膜炎はイレウスをきたすことがしばしば認められ、そのような患者ではIRIの投与が困難である。そのため、がん性腹膜炎の増悪を認めるような患者に対しては、IRIを三次治療として先に使用することも考慮すべきである。

## 2. 有害事象からみた比較

ATTRACTION-2試験におけるGrade 3/4の有害事象はニボルマブ群で10%、BSC群で4%であった。ニボルマブ群において全Gradeで5%以上の頻度であったのは、掻痒(9%)、下痢(7%)、皮疹(6%)、倦怠感(5%)、食欲不振(5%)、であった。また、間質性肺炎や大腸炎、下垂体機能低下症など免疫関連の有害事象(Grade 3/4)は、それぞれの頻度が1~2%であるもののニボルマブに特徴的な有害事象である。そのため、基礎疾患として自己免疫性疾患を有する患者は注意が必要である。一方で、Makiyamaらが報告した146症例のIRI療法によるGrade 3/4の有害事象は、好中球減少(19.2%)、貧血(19.2%)、倦怠感(6.8%)、発熱性好中球減少症(6.2%)、食欲不振(5.5%)、嘔気(4.1%)、下痢(2.1%)、であった。両薬剤を比較することはできないが、ニボルマブ単剤における有害事象は少なく、三次治療として使用しやすいと考える。

## 3. バイオマーカーからみた比較

ニボルマブとIRIともに、明らかなバイオマーカーは見つかっていない。ニボルマブはPD-L1の発現が注目されたが、PD-L1の発現によってOSの差を認めなかった<sup>5)</sup>。IRIもバイオマーカーは見つかっていないが、*UGT1A1*\*6\*28遺伝子多型はイリノテカンの代謝物であるSN-38の代謝に影響を与える。ホモ接合体や\*6\*28の複合ヘテロ接合体の場合にSN-38の代謝が遅延し、有害事象の頻度が上昇するため、IRI治療前に*UGT1A1*遺伝子を検査すべきである<sup>6)</sup>。

## 文献

- 1) Kang YK, 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* 390:2461-2471, 2017.
- 2) Kawakami T, et al: Efficacy and safety of irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 78:809-814, 2016.
- 3) Makiyama A, et al: Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 21:464-472, 2018.
- 4) Nishimura T, et al: Irinotecan monotherapy as third-line treatment for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidines, platinum, and taxanes. *Gastric Cancer* 20:655-662, 2017.
- 5) Boku N, et al: A Phase 3 Study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Updated results and subset analysis by PD-L1 expression (ATTRACTION-02). *Annals of Oncology* 28(suppl 5):1670, 2017.
- 6) Ichikawa W, et al: An internally and externally validated nomogram for predicting the risk of irinotecan-induced severe neutropenia in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 112:1709-1716, 2015.

(伊澤直樹)