

固形がんにおける免疫チェックポイント阻害剤： 転帰を最適化する集学的連携

免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の未承認の使用について講演者が考察を行うことがあります。そのような状況は、少なくとも1法域における承認状況を反映している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthおよびtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

専門家委員会



Ken Kato教授
腫瘍内科医、
National Cancer
Center Hospital、
日本、東京



Tara Hurley氏
腫瘍科看護師、
Royal Marsden NHS
Foundation Trust、
英国、サットン



Alison Palumbo博士
臨床腫瘍科薬剤師、
Oregon Health and
Science University、
米国、オレゴン州ポートランド



Albrecht Stenzinger教授
病理医、
University Hospital
Heidelberg、
ドイツ、ハイデルベルク

固形腫瘍治療の現状

FDA、EMA、PMDAにより承認された免疫チェックポイント阻害剤の主な概要
*1

	胆道がん	基底細胞がん	結腸直腸がん	子宮内膜がん	HCC	黒色腫	メルケル細胞がん	食道SCC	腎細胞がん	尿路上皮がん
	ASPS	乳がん	子宮頸部がん	皮膚SCC	胃がん	頭頸部がんSCC	中皮腫	NSCLC	食道がん	SCLC
アテゾリズマブ	●	●				●●	●	●●●		●●
アベルマブ							●●●		●●	●●
セミプリマブ			●●	●●	●●			●●		
ドスタリマブ					●●					
デュルバルマブ	●●				●●			●●●		●●
イピリムマブ						●	●●●	●●●	●	●●●
ニボルマブ					●●●	●	●●●	●●●	●●	●●●
ペムブロリズマブ		●●●	●●●	●●	●	●●●	●●●	●●●	●●	●●●
トレメリマブ					●●●			●●●		

● FDA承認済み ● EMA承認済み ● PMDA承認済み

*ICIは、適応症に応じて、単独療法および/または他のICIや化学療法との併用療法として承認されています。詳細については、個々の処方情報をご覧ください。

ASPS, 胞巣状軟部肉腫; EMA, 欧州医薬品庁; FDA, 米国食品医薬品局; HCC, 肝細胞がん; NSCLC, 非小細胞肺がん; PMDA, 医薬品医療機器総合機構; SCC, 扁平上皮がん; SCLC, 小細胞肺がん。

1. 各免疫チェックポイント阻害薬のデータは、FDA処方情報 (www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm)、EMA製品特性概要 (www.ema.europa.eu/en/medicines)、日本PMDA (www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html) より適宜引用 (アクセスは2023年5月9日)。

免疫療法中の偽増悪性



偽増悪とは、原発性腫瘍の増大や新たな病変の出現後、腫瘍が退縮することである

遡及的画像解析

偽増悪を確認するための主要な方法であるが、有効な治療の早期中止に至る可能性がある



バイオマーカー

偽増悪とctDNAおよびIL-8の減少や低レベルは関連することが考えられる

偽増悪と真の進行を見分ける方法

生検

偽増悪の確認に有効な方法だが侵襲的。今後、液体生検が有効な代替選択肢となる可能性がある



医用画像処理技術

PET画像は早期偽増悪と遅発性偽増悪の識別に役立つそうであるがさらなる研究が必要である

高頻度に生じる免疫関連有害事象 (1/2)



皮膚のirAEs

- 炎症性皮膚疾患
- 水疱性皮膚炎
- 皮膚への重篤な副反応

患者の**71.5%まで**

発症までの期間は治療開始後
3~6週間

! 一般的に見られるirAE



消化器系irAEs

- 大腸炎
- 胃炎
- 肝炎
- 腸炎

下部GI毒性は上部GI毒性よりも高頻度

大腸炎: 患者の**8~27%***
下痢: 患者の**54%まで***

発症までの期間の中央値は
治療開始後**6週間**



内分泌系irAEs

影響を受ける腺/臓器によって特徴付けられる

- 原発性甲状腺機能低下症
- 副腎皮質炎
- 甲状腺中毒症
- 糖尿病
- 原発性副腎機能不全

臨床的に重要な内分泌障害:
患者の**10%**

発症までの期間の中央値は
治療開始後**14.5週間**



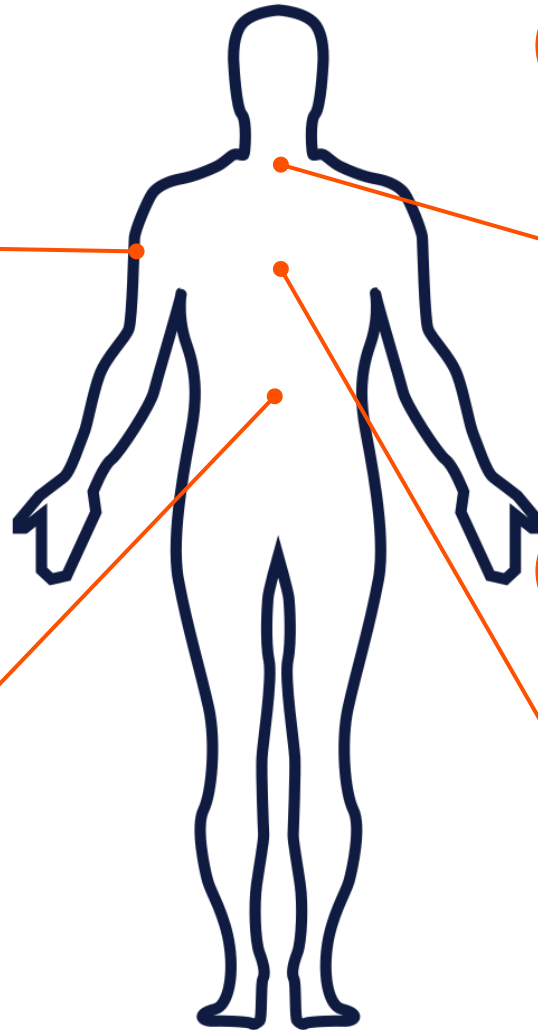
呼吸器系irAE

- 肺炎

患者の**10%***

発症までの期間の中央値は
治療開始後**34週間**

! 低頻度だが
重篤になりうる



*併用療法を受けた患者における値。
GI, 消化器系; irAE, 免疫関連有害事象。
Schneider BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2021;9:4073-126.

高頻度に生じる免疫関連有害事象 (2/2)



血液学的irAEs

- 溶血性貧血
- 後天性TTP
- 溶血性尿毒症症候群
- 再生不良性貧血
- リンパ球減少症
- 免疫性血小板減少症
- 後天性血友病A

溶血性貧血:
患者の**9.8%**

発症までの期間の中央値は治療開始後
5.7週間



神経学的irAEs

- 重症筋無力症または筋無力症症候群
- 無菌性髄膜炎
- 脳炎
- ギラン・バレー様症候群
- その他の様々な末梢神経障害の表現型と脱髄疾患

患者の**12.0%***

発症までの期間の中央値は治療開始後
4週間



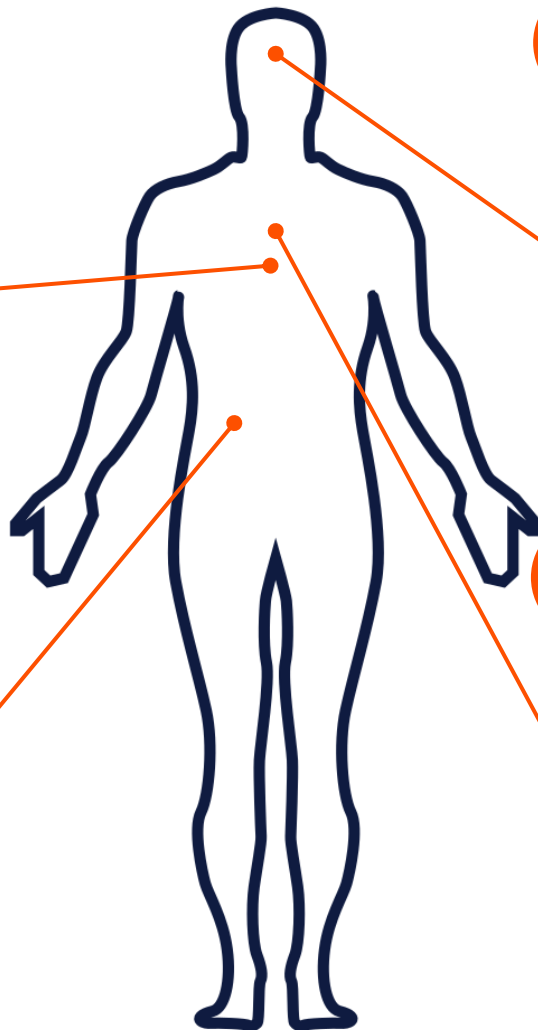
心血管系irAEs

- 心筋炎
- 心膜炎
- 不整脈
- 血管炎
- 静脈血栓塞栓症
- 心不全を伴う心室機能障害

患者の**0.3%未満***

発症までの期間の中央値は治療開始後
6週間

! 死亡率リスクが高い



腎臓系irAEs

- 腎炎
- 急性腎不全

急性腎不全:
患者の**4.5%***

発症までの期間の中央値は治療開始後
14週間

*併用療法を受けた患者において。
irAE, 免疫関連有害事象; TTP, 血栓性血小板減少性紫斑病。
Schneider BJ, et al. *J Clin Oncol.* 2021;9:4073-126.

高頻度に生じる免疫関連有害事象

クラス別関連

単剤療法		
PD-1	PD-L1	CTLA-4
セミプリマブ ニボルマブ ペムブロリズマブ	アテゾリズマブ アベルマブ デュルバルマブ	イピリムマブ
CTLA-4に比べて特に高頻度なirAEs <ul style="list-style-type: none"> リウマチ 自己免疫 筋骨格系 甲状腺 肺 輸液関連反応 口腔粘膜炎 重症筋無力症 		一般にirAEsの発生率が高く、重症度も高いPD-1/PD-L1と比較した場合 PD-1/PD-L1に比べて特に高頻度 <ul style="list-style-type: none"> GI関連 下垂体炎疲労 眼科系 皮膚科系

併用療法	
ICI + ICI	ICI + VEGF
特に高頻度なirAE <ul style="list-style-type: none"> GI関連 肝 内分泌（甲状腺） 疲労感 悪心 発疹 	特に高頻度なirAE <ul style="list-style-type: none"> 心臓への悪影響 高トランスアミナーゼ血症/肝臓系 GI関連
ICI + CT	ICI + EGFR
高グレードAE全体のリスクがCT単独の場合よりも低い。ただし神経障害を除く	特に高頻度なirAE <ul style="list-style-type: none"> 肺 肝

ケーススタディ

症例

61歳男性
転移性頭頸部がん



治療

2022年4月に臨床試験内で
デュルバルマブ開始



観察

胸部CT:
2022年7月のCTスキャン
で良好な部分奏効

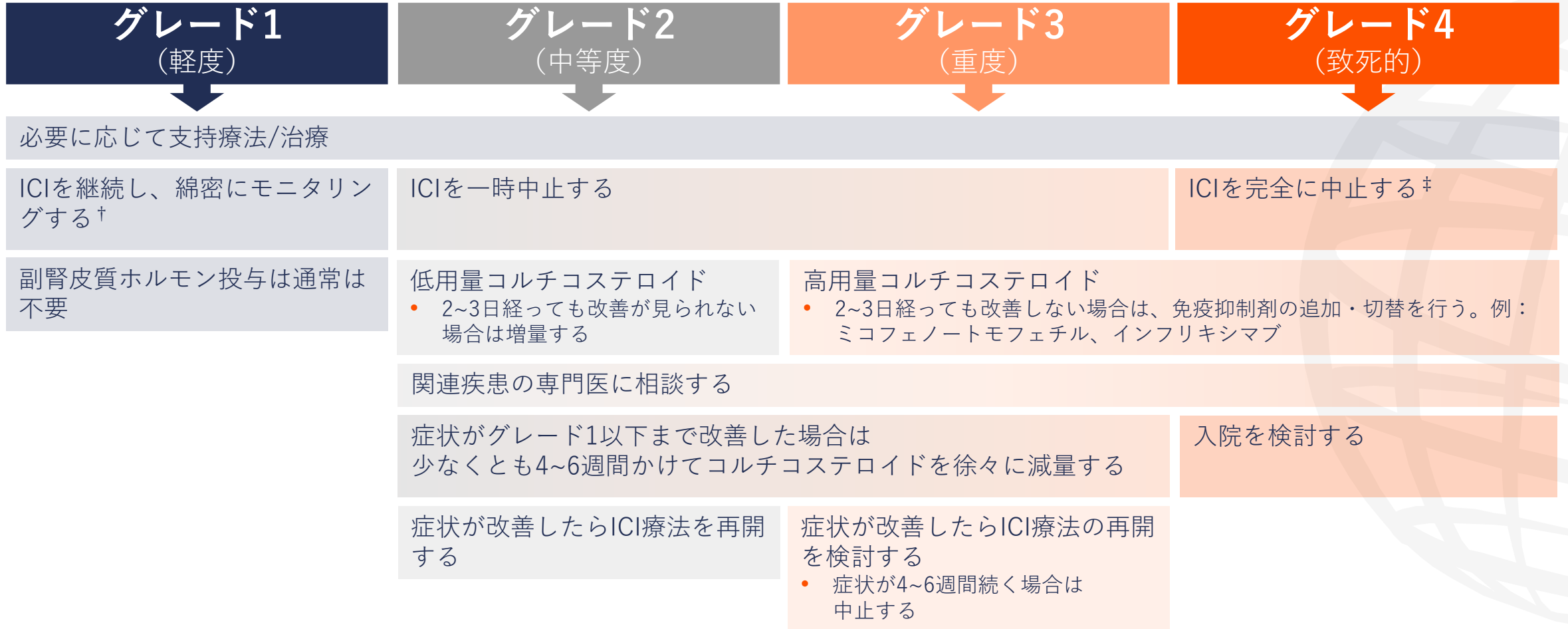


追跡

2022年8月、6サイクル後に肝毒性と血液毒性により中止



irAE管理戦略の総括*



*各irAEに対する治療推奨事項のガイドラインを参照すべきである; †神経学的、血液学的、心系の一部のirAEsについては、そのirAEの性質が明確になるまで、いかなるグレードであってもICI療法は中止すべきである; ‡グレード4のirAEがホルモン補充によって管理できる内分泌障害である場合は、ICIによる治療を継続できる。
ICI, 免疫チェックポイント阻害剤; irAE, 免疫関連有害事象。
Medina P, et al. *J Pharm Pract.* 2020;33:338-49.

免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカー

腫瘍由来バイオマーカー

PD-1/PD-L1

腫瘍変異量

マイクロサテライト不安定性

DNA損傷修復遺伝子

免疫マーカー

ANC/ALC/REC

サイトカイン、IL-17、CD136、IL-6

腫瘍浸潤白血球

腸内微生物

ALC, 絶対リンパ球数; ANC, 絶対好中球数; CD, 分化クラスター; IL, インターロイキン; PD-1, プログラム細胞死受容体1; PD-L1, プログラム細胞死受容体リガンド1; REC, 好酸球比率。

Li N, et al. *Biomed Pharmacother.* 2022;147:112470.