### 抗 CTLA-4 抗体イピリムマブ(ヤーボイ®)の特性と副作用への対応について

○根治切除不能な悪性黒色腫に対するイピリムマブの承認にあたって

2015 年 7 月に、抗 CTLA-4 抗体イピリムマブが「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造承認されました。日本では、既に抗 PD-1 抗体ニボルマブが昨年 9 月より処方可能となっており、本剤は国内 2 番目の免疫チェックポイント阻害薬となります。

イピリムマブは 2011 年に米国で承認された後、既に海外 50 カ国以上で使用されている「根治切除不能な悪性 黒色腫」に対する標準治療薬で、4 年間のドラッグラグの期間を経て本邦でもいよいよ処方可能です。

国内の切除不能悪性黒色腫患者に対するイピリムマブの使用実績は、臨床試験で使用された 35 例のみです。 市販後は、患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用 に必要な措置を検討することを目的に全例調査が行われますが、その集積と解析には一定の時間を要すると考 えられます。

国内において、イピリムマブが適正使用され、投与された患者の安全性を担保する為には、現時点で確認されていることがらの速やかな情報提供が必要と考えます。このため、日本皮膚科学会悪性黒色腫の新薬に関する安全性検討委員会では、イピリムマブの海外における使用実績、文献報告および国内臨床試験での使用経験に基づいて、本薬剤の特性と副作用への対応について以下にコメントしたいと思います。

#### ○イピリムマブの作用機序について

イピリムマブは細胞障害性 T リンパ球抗原-4(CTLA-4)に対する抗体であり、CTLA-4 とそのリガンドである抗原提示細胞上の B7.1(CD80)及び B7.2(CD86)分子との結合を阻害することにより、活性化 T 細胞における抑制的調整を遮断し、腫瘍抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化により腫瘍増殖を抑制すると考えられています。また、制御性 T 細胞(Treg)の機能低下及び腫瘍組織における Treg 数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられています。

#### ○イピリムマブを安全に投与するために

イピリムマブにより CTLA-4 を遮断すると、T 細胞が活性化され、主に皮膚(皮膚炎/そう痒症)、消化管(下痢/大腸炎)、肝臓(肝機能値異常/肝炎)、内分泌腺(下垂体炎、副腎異常、甲状腺異常など)、神経系(末梢性ニューロパチーなど)及びその他の臓器(間質性肺炎/ブドウ膜炎/上強膜炎/腎炎など)に免疫に関連した副作用が生じる可能性があります。臨床試験において、これらの免疫に関連した副作用により重篤又は死亡に至った例も報告されています。また、これらの副作用の大半は、本薬投与期間中に発現しましたが、本薬の投与中止後、数週間から数か月経過してから認められることもあり、十分な注意のもと治療を行う必要があります。

イピリムマブに特徴的といえる免疫に関連した副作用に対し、臨床試験では、推奨された治療アルゴリズムに 従って治療が行われた結果、大半の症例において、幸い症状は管理可能であり、可逆的でした。これらの副作 用は本薬の投与終了後にも現れる可能性があることや、死亡に至る重篤なものとなり得ることを念頭に、慎重 に治療を行い、異常が認められた場合には、添付文書及び適正使用ガイドに規定されている治療アルゴリズムに従って対応することが推奨されます。治療アルゴリズムでは主な器官に対する対応方法が規定されていますが、イピリムマブによる副作用は、そこで特定されたもの以外の全身のあらゆる器官に発現する可能性があることにも注意が必要です。一般的に、免疫に関連する中等度の副作用については、イピリムマブを延期し、中等量のステロイド全身投与により治療すること、また重度の副作用については、イピリムマブを中止し、高用量のステロイドの全身療法により治療することが推奨されます。これらの免疫に関連した副作用が発現した場合、速やかに躊躇なくステロイドによる治療を開始することが重要です。また、これによって症状が回復した場合、症状の再燃を防ぐため、1ヵ月以上かけてステロイドをゆっくり漸減することも必要です。もしこのようなステロイド治療により症状の改善が認められない場合には、他の免疫抑制剤を投与することによって回復したことが報告されており 1、下痢に対するインフリキシマブ、肝障害に対するミコフェノール酸モフェチルといった免疫抑制剤を追加することを考慮する必要があります。

#### ○おわりに

悪性黒色腫に対する近年の薬物療法の進歩はめざましいものがあり、中でも免疫チェックポイント阻害薬の効果はがん治療全体を変えていくほどインパクトの強いものです。われわれ皮膚科医は現在その先頭に立っていりことを自覚しイピリムマブを適切に、安全に使っていく責任があるものと考えております。上記の内容にご配慮の上で、適正な症例選択と安全性にご留意いただきますよう,宜しくお願い申し上げます。

平成 27 年 8 月 24 日

日本皮膚科学会悪性黒色腫の新薬に関する安全性検討委員会

委員長 山﨑 直也

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Weber JS, et al., Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab, J Clin Oncol 2012, 30; 2691-2697

### 下痢、大腸炎の管理アルゴリズム

フォローアップ

症状が3~5日間持続、又は症状改善後に再発した場合

インフリキシマブ 5 mg/kg を 1 回\*\*\*追加投与(禁忌でない場合)

対処法

非炎症性の原因を除外する。非炎症性の事象が原因であれば、これに応じて治療し、本薬投与を継続する。 オピオイド剤/麻薬使用により穿孔の症状を隠蔽する可能性がある。穿孔又は敗血症が認められる場合、インフリキシマブは使用し ないこと。 Grade 1 下痢:ベースラインと比べて4回未満/ 本薬投与を継続 • 症状の悪化について綿密なモニタリングを行う 日の排便回数増加 • 対症療法 • 症状の悪化があれば直ちに知らせるように患者を教育する 大腸炎:症状がなく、病理所見又は画 像所見のみ 症状が改善/回復(Grade1以下)した場合 • 本薬投与を再開\* 症状が5~7日を超えて持続、増悪、又は再燃した場合 Grade 2 下痢:ベースラインと比べて4~6回/ 中用量~高用量のステロイド経口剤を投与(例:プレドニゾン 0.5 日の排便回数増加:24 時間未満の静脈 本薬投与を延期 ~1 mg/kg/ 目 ) 内輸液を要する;日常生活に支障がな • 対症療法 • Grade 1 以下へ回復するまで本薬投与を延期 Grade 1 以下へ回復後、1ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、本 大腸炎:腹痛;粘液便又は血便が混入 薬投与を再開\* 症状が増悪した場合 ● Grade 3-4 として治療を行う Grade 3-4 本薬投与を中止 下痢(G3\*\*):ベースラインと比べて 症状が改善した場合 高用量のステロイドの静 7回以上/日の排便回数増加; 便失禁; • Grade 1 へ回復するまでステロイド投与(同用量)を継続 脈内投与 24 時間以上の静脈内輸液を要する:日 回復後、ステロイドは1ヵ月以上かけて漸減 (例:メチルプレドニゾ

Grade は NCI-CTCAE ver.3 に基づく

大腸炎 (G3\*\*) :腹痛、発熱、イレウス

を伴う腸管運動の変化、腹膜刺激徴候

下痢/大腸炎の重症度

\*投与量の減量は行わない。

常生活に支障あり

- \*\*G4 は生命を脅かす、穿孔(Grade 3 に準じた対処法・フォローアップを行ってください)
- \*\*\*2回目のインフリキシマブ投与が必要な場合もある
- ・ステロイドを静脈内投与し、臨床的な改善が持続的に認められた場合、漸減開始時又はそれ以前に等用量の経口剤(例:プレドニゾロン)へ切り替えても良い。等用量のコルチコステロイド経口剤へ切り替える場合、コルチコステロイド経口剤のバイオアベイラビリティはより低いことを考慮すること。

ロン 1~2 mg/kg/日)

• 内視鏡検査を考慮

・インフリキシマブの国内で承認された効能又は効果は「既存治療で効果不十分な下記疾患:関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、次のいずれかの状態を示すクローン大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

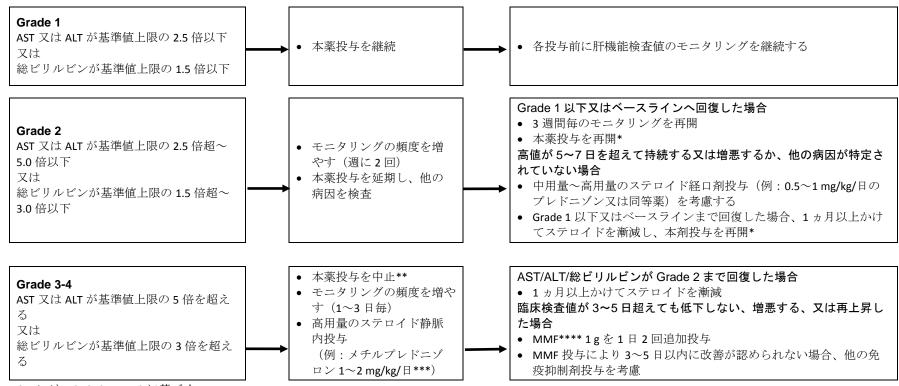
## 肝障害の管理アルゴリズム

肝障害の重症度

対処法

フォローアップ

#### 非炎症性の原因を除外する。非炎症性の事象が原因であれば、これに応じて治療し、本薬投与を継続する。



Grade は NCI-CTCAE ver 3 に基づく

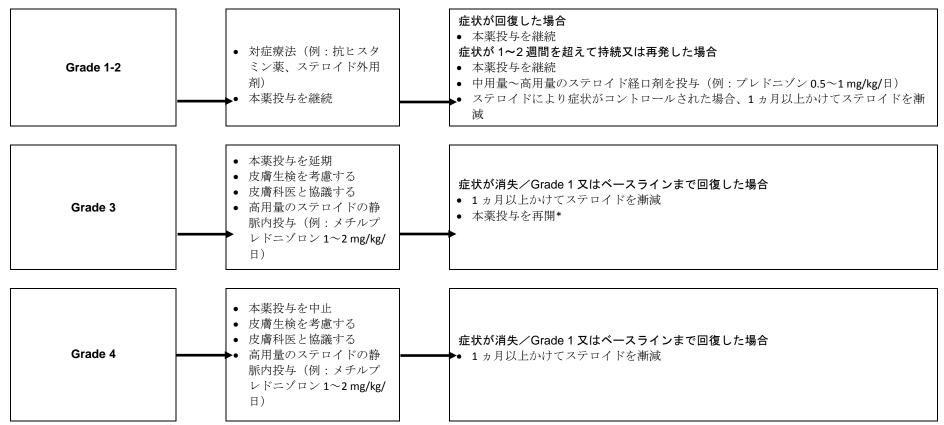
- \*投与量の減量は行わない。
- \*\* AST/ALT が基準値上限の 8 倍以下及び総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下であれば、本薬投与を中止ではなく、延期することもできる。
- \*\*\* Grade 4 の肝炎に対するメチルプレドニゾロンの推奨開始用量は 2 mg/kg/日の静脈内投与である。
- \*\*\*\* MMF(ミコフェノール酸モフェチル)の国内で承認された効能又は効果は「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)」及び「臓器移植における拒絶反応の抑制(腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植)」

ステロイドを静脈内投与し、臨床的な改善が持続的に認められた場合、漸減開始時又はそれ以前に等価量の経口剤(例:プレドニゾロン)へ切り替えても良い。 等価量のコルチコステロイド経口剤へ切り替える場合、コルチコステロイド経口剤のバイオアベイラビリティはより低いことを考慮すること。

### 皮膚障害の管理アルゴリズム

皮膚障害の重症度 対処法 フォローアップ

### 非炎症性の原因を除外する。非炎症性の事象が原因であれば、これに応じて治療し、本薬投与を継続する。



Grade は NCI-CTCAE ver. 3 に基づく

\*投与量の減量は行わない

ステロイドを静脈内投与し、臨床的な改善が持続的に認められた場合、漸減開始時又はそれ以前に等価量の経口剤(例:プレドニゾロン)へ切り替えても良い。等価量の コルチコステロイド経口剤へ切り替える場合、コルチコステロイド経口剤のバイオアベイラビリティはより低いことを考慮すること。

### 内分泌障害の管理アルゴリズム

フォローアップ

対処法

非炎症性の原因を除外する。非炎症性の事象が原因であれば、これに応じて治療し、本薬投与を継続する。 本薬投与を継続 TSH が基準値下限の 0.5 倍未満、又は TSH が基準値上限の 2.0 倍を超える、又は連続した 2 回の測定でいずれも範 無症候性の TSH 上昇 囲外である場合 • 臨床的な必要性に応じ、次回投与時に fT4 測定を含める • 内分泌科医との協議を考慮 • 内分泌機能を評価する 下垂体の画像検査を考慮 症候性であり、臨床検査値異常/下垂体画像の異常所見を伴う場合 症状が回復した場合(ホルモン補充療法 の有無に関わらず) 本薬投与を延期 • 高用量のステロイドの静脈内投与(例:1~2 mg/kg/日のメチル • 1ヵ月以上かけてステロイドを漸減\* 症候性の内分泌障害 プレドニゾロン) • 本薬投与を再開\*\* • 適切なホルモン療法を開始 症状が長期に継続するような場合、本剤 の投与中止を検討してください。 症候性であるが、臨床検査値/下垂体画像の異常所見を認めない場 • 1~3 週間ごとの臨床検査/1ヵ月ごとの MRI を繰り返す • 敗血症を除外する 副腎クリーゼの疑い • ストレス用量の、鉱質コルチコイド作用を有するステロイドの静 (例:現症と重症度が釣り合わな 脈内投与 い、重度の脱水、低血圧、ショッ 静脈内輸液 ク) • 内分泌科医と協議する

- \*副腎不全患者は、鉱質コルチコイド作用を有するステロイド投与継続が必要である。
- \*\*投与量の減量は行わない。

内分泌障害の重症度

ステロイドを静脈内投与し、臨床的な改善が持続的に認められた場合、漸減開始時又はそれ以前に等価量の経口剤(例:プレドニゾロン)へ切り替えても良い。等価量のコルチコステロイド経口剤へ切り替える場合、コルチコステロイド経口剤のバイオアベイラビリティはより低いことを考慮すること。

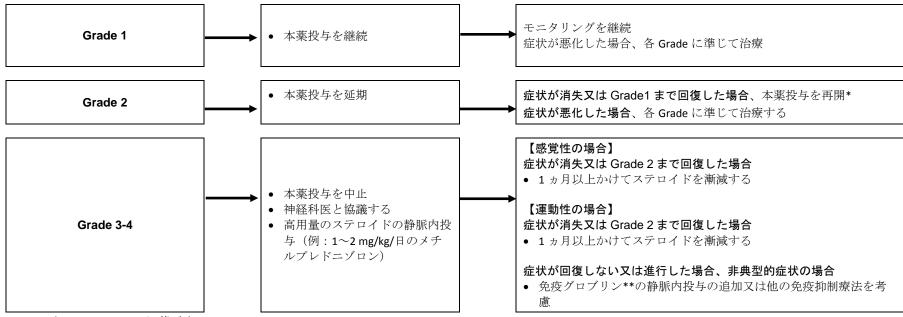
# 神経障害の管理アルゴリズム

神経障害の重症度

対処法

フォローアップ

非炎症性の原因を除外する。非炎症性の事象が原因であれば、これに応じて治療し、本薬投与を継続する。



Grade は NCI-CTCAE ver.3 に基づく

<sup>\*</sup>投与量の減量は行わない。

<sup>\*\*</sup>免疫グロブリンの国内で承認された効能又は効果は「低〜無グロブリン血症、重症感染症に抗菌薬と併用、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病の急性期(重症で 冠動脈障害の危険)、ギランバレー症候群:急性増悪期で歩行困難、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性ニューロパチーなど)の筋力低下の改善」 ステロイドを静脈内投与し、臨床的な改善が持続的に認められた場合、漸減開始時又はそれ以前に等価量の経口剤(例:プレドニゾロン)へ切り替えても良い。等 価量のコルチコステロイド経口剤へ切り替える場合、コルチコステロイド経口剤のバイオアベイラビリティはより低いことを考慮すること。