

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か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る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。

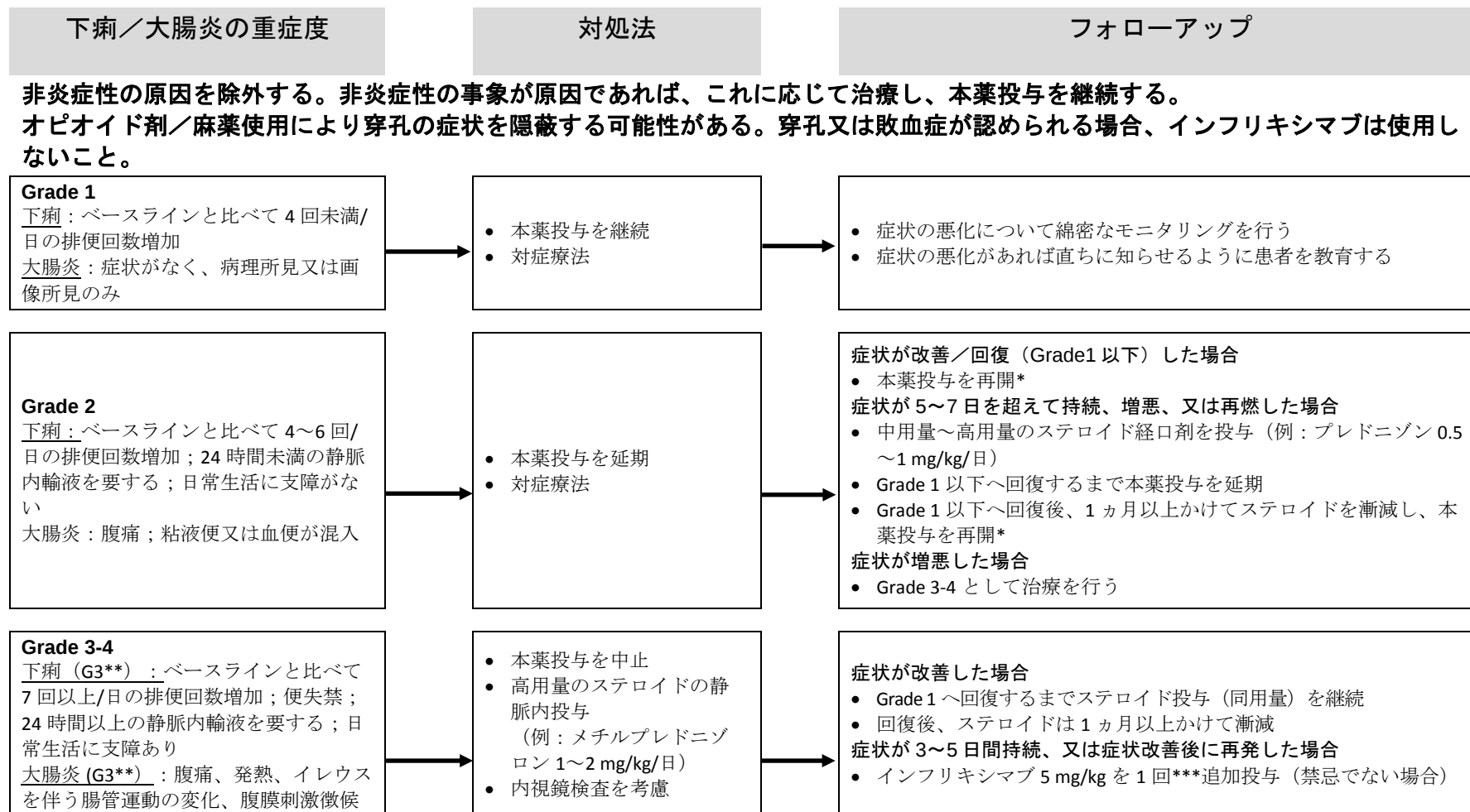
平成 27 年 8 月 24 日

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 山崎 直也

¹ 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



Grade は NCI-CTCAE ver.3 に基づく

*投与量の減量を行わない。

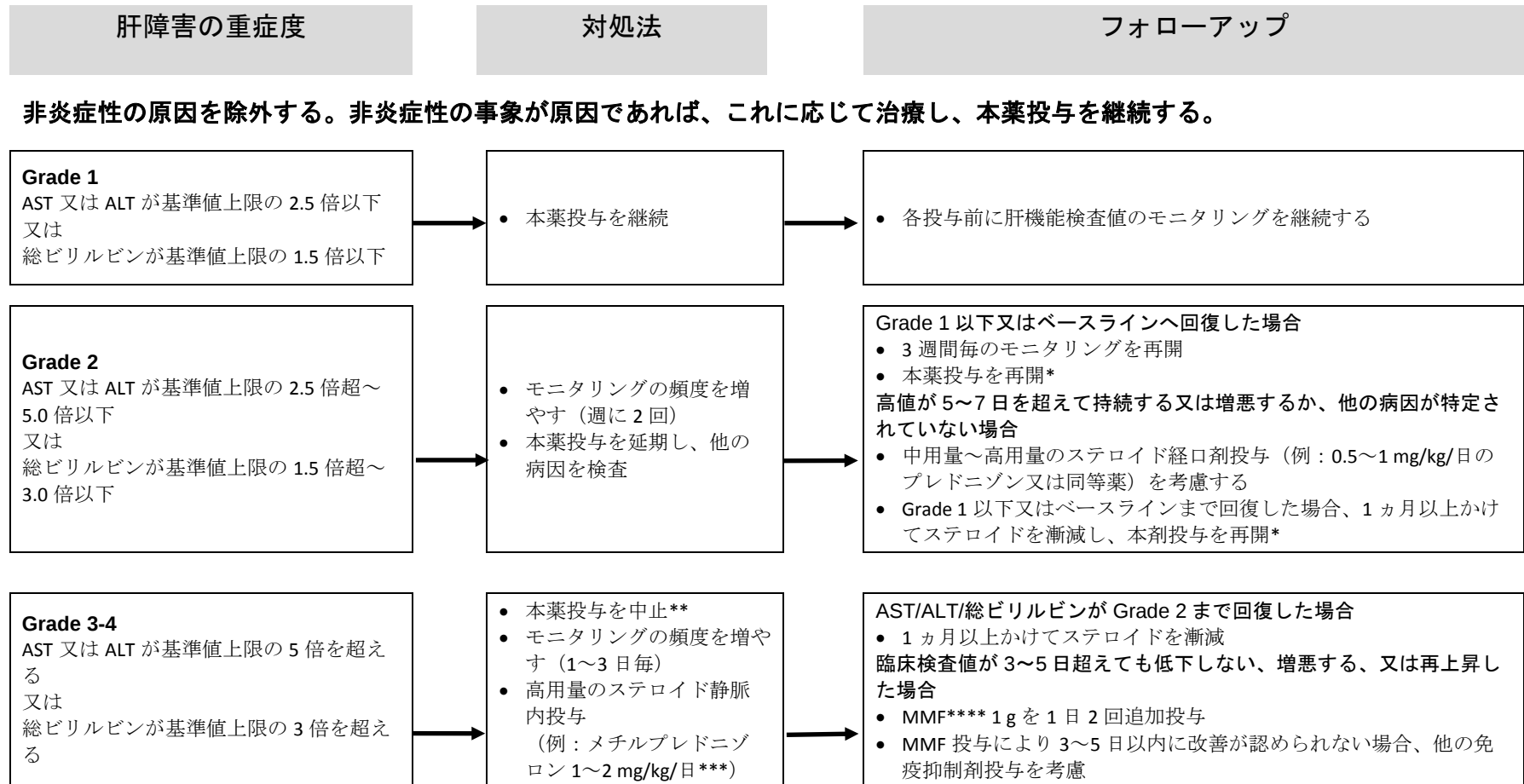
**G4 は生命を脅かす、穿孔（Grade 3 に準じた対処法・フォローアップを行ってください）

***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。

・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



Grade は NCI-CTCAE ver 3 に基づく

*投与量の減量を行わない。

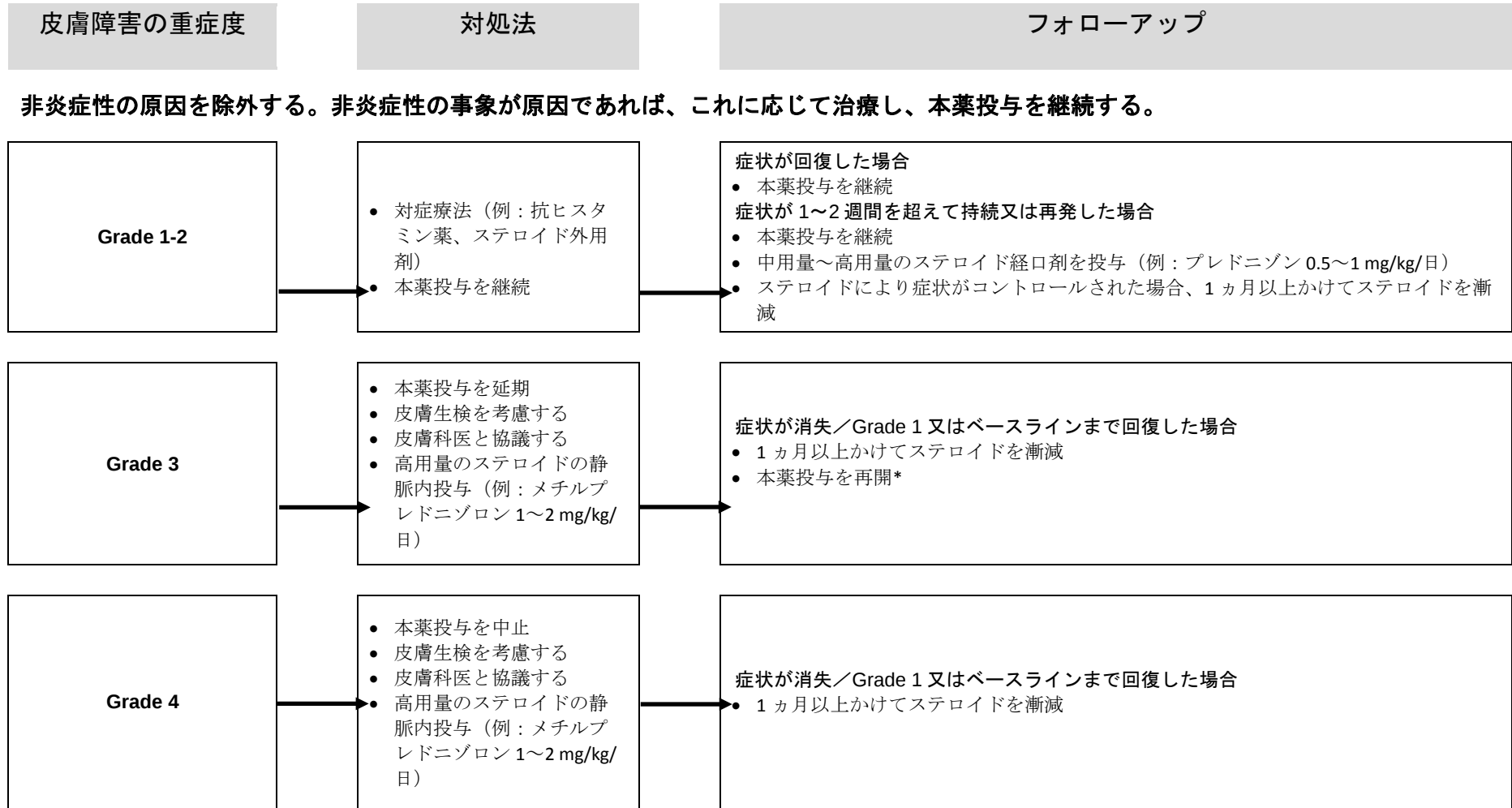
** AST／ALT が基準値上限の 8 倍以下及び総ビリルビンが基準値上限の 5 倍以下であれば、本薬投与を中止ではなく、延期することもできる。

*** 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、脾移植）」

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

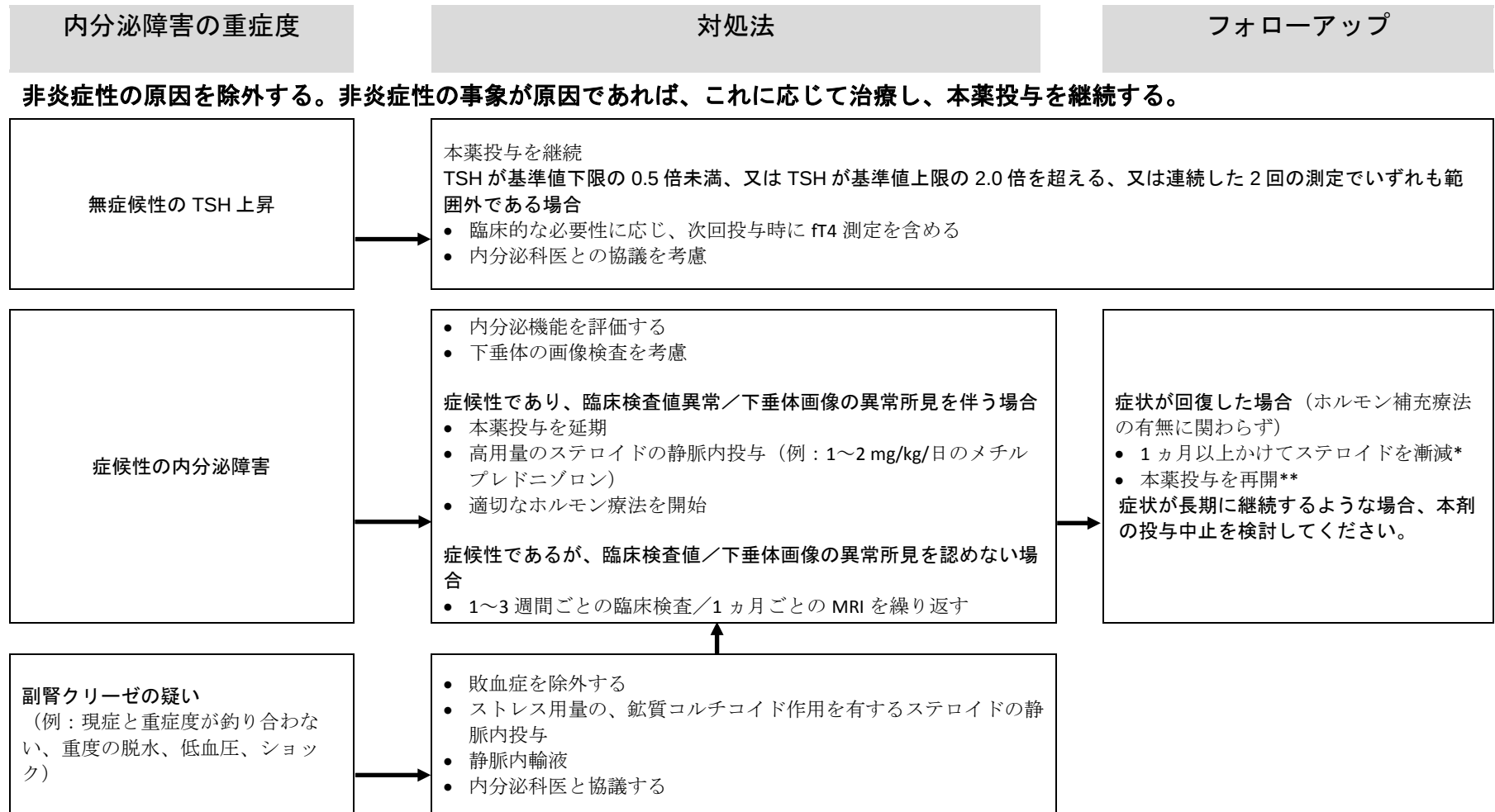


Grade は NCI-CTCAE ver. 3 に基づく

*投与量の減量是不行ない

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

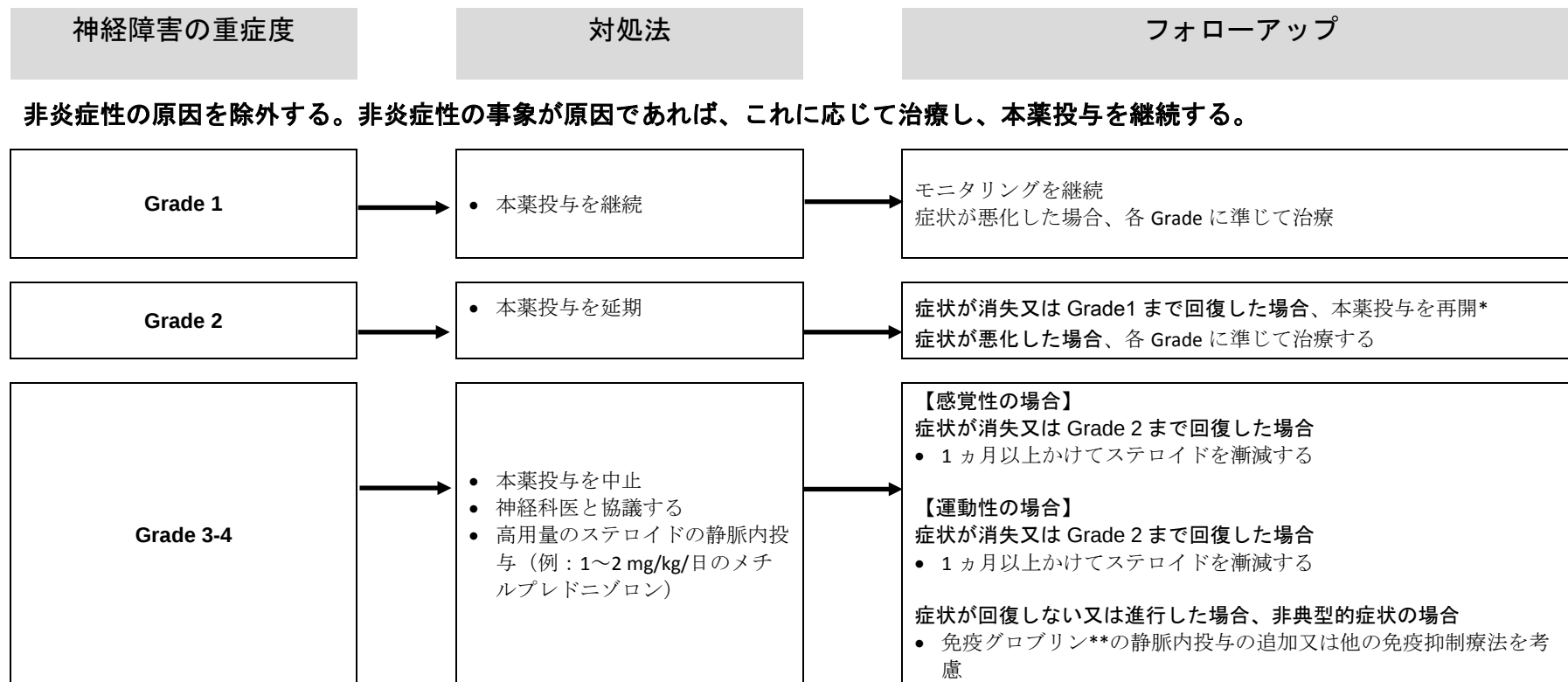


*副腎不全患者は、鉱質コルチコイド作用を有するステロイド投与継続が必要である。

**投与量の減量を行わない。

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。

神経障害の管理アルゴリズム



Grade は NCI-CTCAE ver.3 に基づく

*投与量の減量を行わない。

**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。