

抗 PD-1 抗体、ニボルマブ（オプジーボ®）の適正な使用について

公益社団法人日本臨床腫瘍学会

理事長 大江 裕一郎

保険委員長 藤原 康弘

ヒト型抗ヒト PD-1 (programmed cell death-1) モノクローナル抗体である、ニボルマブ（オプジーボ®）が、2015年12月17日に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対して承認されました。2014年7月に根治切除不能な悪性黒色腫を対象として承認がされており、日本では二つ目のがん種への適応となります。

ニボルマブは PD-1 と PD-1 リガンドの経路を阻害する免疫チェックポイント阻害薬です。この経路は活性化したリンパ球を抑制するシステムに関与しており、がん細胞はこのシステムを利用して、生体の免疫反応を回避しているとされています。PD-1 の機能を抑制することが、新たな機序の抗がん治療として注目されています。

ニボルマブは、悪性黒色腫に対する国内第 II 相試験で、高い奏効率を認めたことで承認されました。進行期非小細胞肺癌では、国内は第 II 相試験しかありませんが、海外において白金製剤を含む化学療法歴を有する患者に対する二次治療として、ドセタキセルを上回る有効性が示されました。(1, 2) 用法・用量については、悪性黒色腫では 2mg/kg 3 週間間隔でしたが、肺癌では 3mg/kg 2 週間間隔となりました。国内での悪性黒色腫に対する安全性については、副作用発現情報がオプジーボのホームページに掲載されています。

(<https://www.opdivo.jp/contents/report/>)。

日本人に対する非小細胞肺癌の投与方法における安全性は、国内の第 II 相試験に参加された 111 例（扁平上皮がん 35 例、非扁平上皮がん 76 例）で評価されています。

免疫チェックポイント阻害薬は、効果の発現形式や有害事象の特徴が、従来の抗がん剤とは異なります。一部の患者には比較的、長期間にわたり効果が持続したり、きわめて稀ながら効果が遅れて生じたりすることが報告されています。非特異的な免疫反応が増強することで生じると考えられている免疫学的な有害事象は、いままでの抗がん剤治療では未経験のものです。大腸炎、肺臓炎、甲状腺炎（甲状腺機能低下症など）、下垂体炎（下垂体機能低下症など）、皮膚炎、1 型糖尿病、筋炎、末梢神経炎（ギランバレー症候群など）、重症筋無力症などがあり、死亡例も報告されています。なかでも、肺臓炎の発生頻度が、日本人では従来の抗がん治療薬でも高いので注意が必要です。国内第 II 相試験の肺癌患者 111 例のうち肺臓炎は、全 Grade では 8 例 (7.2%)、Grade 3 以上は 4 例 (3.6%)、死亡例も 1 例 (0.9%) に認められています。背景肺疾患に、放射線肺臓炎、未回復の肺炎、軽度の間質性肺炎などを有する症例もありましたが、死亡例では全くの正常肺からの発症でした。肺癌患者への投与に当たっては、他の肺疾患を高率に有していることなどに留意して、安全性には十分に配慮して使用されるようお願い

いたします。

抗PD-1抗体の発展に日本は大きく貢献してきました。標的分子を発見し、開発の重要な役割を担い、世界に先駆けてニボルマブを承認・保険償還し、多くの患者の元に届けようとしています。一方で、長年にわたり期待外れとなっていた免疫療法で、はじめて肺がんを初めとする固形がんの有効性が示されたものであることから、一部マスコミ報道などによる効果に対する過度の期待や、有害事象の軽視などが懸念されています。ニボルマブは、臨床試験の対象とならなかった全身状態の悪い患者、合併症を有する患者、化学療法未治療の患者や術後化学療法における有効性及び安全性は確立していません。腫瘍内科医の皆様においてはこれらを十分にご勘案いただき、この薬剤を適正かつ安全に使用し、がん患者に過不足なく届けることは、日本の腫瘍内科医に課せられた大きな課題であります。本治療薬を通して、腫瘍内科医が日本のがん治療にさらに貢献できるように、皆様のご理解とご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.