

日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 17

2020年10月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

短 報

乳癌化学療法におけるシクロホスファミド投与時の 鼻道刺激症状に関する調査

桑村 恒夫, 上津 沙織, 小笠 裕斗, 末松 文博 …… 1

独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院薬剤部

総 説

シリーズ企画「統計解析のレクチャー 臨床研究を初めて経験する 薬剤師のための医療統計入門 その2」

波多江 崇 …… 6

中国学園大学現代生活学部人間栄養学科

シリーズ

抗がん薬治療の副作用 No. 4

副作用管理：免疫関連有害事象 (irAE)

池末 裕明 …… 11

神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部

新規抗がん薬紹介 No. 3

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体ポートラーザ® 点滴静注液 800 mg ネシツムマブ (遺伝子組み換え) 注射液

日本化薬株式会社 …… 20

乳癌化学療法におけるシクロホスファミド投与時の鼻道刺激症状に関する調査

桑村恒夫[†], 上津沙織, 小笠裕斗, 末松文博

Tsuneo Kuwamura[†], Saori Kamitsu, Yuto Ogasa, Fumihiko Suematsu

Survey of Cyclophosphamide-Induced Nasal Irritation in Breast Cancer Chemotherapy

Abstract

Nasal irritation is a rare adverse event associated with cyclophosphamide. The sensations are similar to that felt upon horseradish ingestion. Little is known about the frequency or mitigation of these symptoms. In this retrospective study, conducted at our institution from January 2017 to October 2019, we investigated the occurrence of nasal irritation symptoms associated with cyclophosphamide administered for breast cancer treatment. Patients who were treated with cyclophosphamide were included in the study. Of 133 patients treated with cyclophosphamide, 9 (6.8%) had symptoms of nasal irritation and 5 (3.8%) had multiple occurrences of symptoms. To reduce the nasal irritation symptoms, the duration of cyclophosphamide administration was extended from 30 minutes to 60 minutes in five of the nine patients. As a result, all five patients experienced a reduction in the symptoms. The remaining four patients had minimal symptoms and did not agree to the change in administration duration. Slowing the rate of cyclophosphamide administration was suggested to be effective in reducing the nasal irritation symptoms in patients with breast cancer.

Key words

Cyclophosphamide, adverse events, nasal irritation, cancer chemotherapy, breast cancer

要旨和訳

シクロホスファミドのまれな有害事象に鼻道刺激があり、わさび摂取時の状況と類似しているとされるが、発現頻度や症状を軽減する方法についての詳細は不明である。本研究では、2017年1月から2019年10月までの期間に当院で乳癌化学療法の目的でシクロホスファミドが投与された患者を対象に鼻道刺激の発現状況を後方視的に調査した。シクロホスファミドの投与を受けた133名のうち9名(6.8%)に鼻道刺激症状が認められ、そのうち5名は複数回症状が出現していた。鼻道刺激症状を軽減するために、9名中5名でシクロホスファミドの点滴時間を30分から60分に延長したところ、5名全員の症状が軽減された。他の4名の患者は症状が軽微であったため、投与時間の延長を希望しなかった。シクロホスファミドの投与速度を遅くすることは鼻道刺激の症状軽減に有効であることが示唆された。

緒言

シクロホスファミドは最も早期に開発された抗がん薬のひとつであり、乳癌治療では術後補助化学療法の第一選択薬として使用されているが¹⁾、有

害事象も多数報告されている²⁾。主なものは白血球減少、悪心・嘔吐、脱毛、出血性膀胱炎などであるが、頻度や詳細が不明な有害事象も少なくない。

シクロホスファミドの有害事象に鼻道刺激があり、わさびを摂取した際の症状に類似したものである。これは quality of life (QOL) を損なうものであ

[受付：2020年7月6日 受理：2020年9月3日]

独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院薬剤部
Kyushu Hospital

Department of Pharmacy, Japan Community Health Care Organization

[†] Corresponding author

るが、発症頻度や症状の程度、さらに症状を軽減する方法について報告されたものは限られている³⁾。そこで、乳癌治療時のシクロホスファミド投与による鼻道刺激の発現状況を後方視的に調査および評価し、有用な症状軽減方法の知見を得ることを目的に本研究を実施した。

方法

1. 対象患者 独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院において2017年1月から2019年10月までに乳癌化学療法のシクロホスファミド投与を受けた患者を対象とした。
2. 調査方法 全対象例の診療録から年齢、性別、体表面積、performance status (PS)、臨床病期 (stage)、実施レジメン、シクロホスファミドの投与量について後方視的に調査した。
3. シクロホスファミド投与を受けた患者のうち、

鼻道刺激の発症例について、症状発現のタイミング、投与速度変更による症状軽減の有無について後方視的に調査した。

4. 統計 統計学的有意差に関しては $p < 0.05$ を有意水準とし、Fisherの正確確率検定、およびMann-WhitneyのU検定を用いた。なお、統計解析はEZR (ver1.42)⁴⁾を使用した。
5. 倫理的配慮 本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、当院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 688)。また、診療録より収集した患者の個人情報、連結不可能な匿名化データとして管理した。

結果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。乳癌化学療法のシクロホスファミド投与を受けた患者は133名であり、鼻

表1 患者背景

	鼻道刺激あり n=9	鼻道刺激なし n=124	p-value
年齢(歳)	50 (42~68)	60 (37~79)	0.070
性別(女性)	9 (100%)	124 (100%)	
体表面積 (m ²)	1.48 (1.27~1.85)	1.52 (1.18~2.04)	0.907
ECOG Performance Status			0.680
0	8 (89%)	94 (76%)	
1	1 (11%)	30 (24%)	
臨床病期			0.477
I	1 (11%)	21 (17%)	
II	4 (44%)	59 (48%)	
III	4 (44%)	28 (22%)	
IV	0 (0%)	16 (13%)	
化学療法の時期			0.625
術前	1 (11%)	34 (27%)	
術後	8 (89%)	75 (61%)	
進行・再発	0 (0%)	15 (12%)	
化学療法のレジメン			0.150
FEC	8 (89%)	101 (81%)	
TC	0 (0%)	18 (15%)	
EC	0 (0%)	4 (3.0%)	
AC	1 (11%)	1 (1.0%)	
シクロホスファミドの投与量 (mg)	750 (660~900)	750 (500~1050)	0.673
シクロホスファミドの投与回数			
≤3	0 (0%)	8 (6%)	
4	9 (100%)	106 (86%)	
≥5	0 (0%)	10 (8%)	

年齢、体表面積、シクロホスファミドの投与量の数値は中央値 (最小値~最大値)。

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FEC, 5-FU+Epirubicin+Cyclophosphamide; TC, Docetaxel+Cyclophosphamide; EC, Epirubicin+Cyclophosphamide; AC, Doxorubicin+Cyclophosphamide

道刺激症状ありが9名(6.8%)、症状なしが124名(93.2%)であった。なお鼻道刺激の症状は、すべての症例でわさび摂取時の状況と類似していると訴えていた。

性別は両群ともすべて女性であった。年齢の中央値は症状ありが50歳、症状なしが60歳、体表面積の中央値は1.48 m²と1.52 m²であった。化学療法の時期は、症状ありが術後8名、術前1名、症状なしが術後75名、術前34名、進行・再発15名であり、実施した化学療法のレジメンは両群ともFEC療法が最も多かった。シクロホスファミドの1回投与量の中央値はいずれも750 mg/bodyであり、投与回数は4回が最も多かった。初回時におけるシクロホスファミドは、生理食塩液100 mLに希釈したものを30分で投与している。これは院内で登録されたがん化学療法のレジメンに則ったものである。両群の比較で有意な差はなかったが、鼻道刺激症状ありの群の年齢が若い傾向であった。

2. 鼻道刺激の発現状況

シクロホスファミドによる鼻道刺激の発生状況を表2に示す。すべての症例でシクロホスファミドの投与中に鼻道刺激が出現していた。1サイクル目に症状があった3名(症例1, 2, 6)は2サイクル目以降も症状が出現していた。2サイクル目以降に初め

て症状が出現した6名について、2名(症例3, 4)は症状が2回出現し、残りの4名は1回のみであった。なお、すべての鼻道刺激発症例でシクロホスファミドは4サイクル投与されていた。鼻道刺激を軽減するために、9名中5名でシクロホスファミドの投与時間を60分に延長したところ、5名すべてで症状が軽減された。残りの4名は症状が軽微であったため投与時間の延長を望まなかった。症例1は投与中から投与翌日以降も症状があり、3サイクル目は投与後8日目まで症状があった。症例2から9までの8名は投与日のみに症状があり、翌日以降は出現していなかった。

考察

本研究では、乳癌術後化学療法のシクロホスファミド投与に伴う、鼻道刺激の発現状況とその対応について調査した。その結果、鼻道刺激の発現率は6.8%(9/133名)であり、その症状を軽減するには投与速度を遅くすることが有効であることが示唆された。

ナイトロジェンマスタード類であるシクロホスファミドは、構造的に硫黄を含まないため無臭であり、鼻道刺激は薬剤の臭いに由来するものではない

表2 シクロホスファミドによる鼻道刺激の発症状況と投与時間延長による症状軽減効果

症例	年齢(歳)	投与量(mg)	投与時間(min)	症状出現サイクル	投与時間延長による症状軽減	発症状況と介入効果の詳細
1	42	750	30	1, 2, 3, 4	あり	1サイクル目: 投与中から翌日まで症状あり 2サイクル目: 投与中から3日目まで症状あり 3サイクル目: 投与中から8日目まで症状あり 4サイクル目: 60分で投与し症状あり、翌日の症状なし
2	46	700	30	1, 2, 4	あり	1サイクル目: 投与終了前に症状あり 2サイクル目: 60分投与で症状軽減 3サイクル目: 60分投与で症状なし 4サイクル目: 60分投与で症状あり(2サイクル目と同程度)
3	43	800	30	2, 3	あり	2, 3サイクル目: 投与終了前に症状あり 4サイクル目: 60分投与で症状なし
4	65	660	30	3, 4	あり	3サイクル目: 投与終了前に症状あり 4サイクル目: 60分投与で症状軽減
5	59	900	30	2	あり	2サイクル目: 投与終了前に症状あり 3, 4サイクル目: 60分投与で症状なし
6	68	700	30	1, 3	—	1, 3サイクル目: 投与終了前に症状あり 2サイクル目以降: 60分投与を希望せず
7	60	750	30	3	—	3サイクル目: 投与終了前に短時間症状あり 4サイクル目: 60分投与を希望せず、症状なし
8	50	830	30	3	—	3サイクル目: 投与中に症状あり 4サイクル目: 60分投与を希望せず、症状なし
9	42	900	30	3	—	3サイクル目: 投与中に症状あり 4サイクル目: 60分投与を希望せず、症状なし

と考えられる。また、他のナイトロジェンマスタード類であるイホスファミド、ペンダムスチン、メルファランは鼻道刺激の報告がなく、シクロホスファミドに特有の有害事象と考えられる。

鼻道刺激の症状はわさび摂取時と似ているが、わさびの辛み成分であるアリルイソチオシアネートとシクロホスファミドで化学構造式に類似するところはない。抗コリン薬によってシクロホスファミドによる鼻漏が改善されたことから、鼻道刺激とアセチルコリンとの関連を推察する報告⁵⁾もあるが、シクロホスファミドがコリン作用を有することを示した報告はなく、鼻道刺激の詳細なメカニズムは不明である。

鼻道刺激について、Kelly SC Loらは末梢性神経外胚葉性腫瘍患者に対してシクロホスファミド1200 mg/m²を60分で投与した際に、わさび摂取時に似た鼻と頭の灼熱感と痛みを発症した1症例について報告している⁵⁾。また、Janow GLらは4名の小児リウマチ患者において、シクロホスファミド500~1000 mg/m²の投与量、1~2時間で点滴静注したところ、投与開始から10~50分経過時に鼻道刺激を発症したと報告している⁶⁾が発症頻度は不明である。

鼻道刺激に関連した有害事象として、Kosirog-Glowacki JLらはシクロホスファミドを500~1000 mg/m²で投与した129名中、14名(10.9%)に顔の不快症状、具体的には鼻の灼熱感、鼻づまり、鼻のかゆみ、くしゃみ、流涙、頭皮の灼熱感、顔の腫れなどが生じたと報告している⁷⁾。報告された中で、鼻の灼熱感が鼻道刺激に近い症状といえるが、発症したのは1名(0.8%)であった。なお、投与速度は静脈内への急速静注が5名、30分以上の点滴投与が3名、残りの6名が不明であった。さらに、Schwinghammer TLらは骨髄移植時の大量シクロホスファミド療法で50~60 mg/kgを1~2時間で投与した20名のうち、17名に鼻漏、鼻腔の乾燥、鼻炎、鼻づまり、くしゃみ、頭痛などが出現し、3名(15%)に鼻の灼熱感が発症したと報告している⁸⁾。本研究では鼻道刺激のみを評価したが、シクロホスファミド投与時には関連するほかの有害事象にも注意する必要があると考えられる。

鼻道刺激が発症した際の軽減策として、今回の調査ではシクロホスファミドの投与速度を遅くすることが有効であることが示唆された。このことから、鼻道刺激の原因物質は、投与開始から60分以内に体内に存在する主な成分がシクロホスファミドの未変化体と活性代謝物の4-hydroxycyclophosphamideであるため、どちらか一方であると考えられる。

シクロホスファミドの未変化体は薬理作用が不明であることから、鼻道刺激の原因と明確に関連付

けるのは難しいが、投与終了後に血中濃度が低下することと、鼻道刺激の症状が投与中に出現し、投与終了後に軽減されていることから原因物質として推察できる。これまでに得られているシクロホスファミドの未変化体の消失速度定数やクリアランス⁹⁾から推算すると、30分投与から60分投与に変更した場合、最高血中濃度は約3%の低下となり、変化は大きくないが鼻道刺激を軽減している可能性がある。

一方、活性代謝物の4-hydroxycyclophosphamideが原因物質であれば、その最高血中濃度到達時間はシクロホスファミドの投与開始から平均2~3時間後であるため、鼻道刺激の症状のピークは点滴終了後以降になると予想される。ただし、4-hydroxycyclophosphamideの体内動態は個人差が大きく、Harahap Yらは39名中8名においてシクロホスファミド投与30分後の方が60分後よりも4-hydroxycyclophosphamideの濃度が高かったと報告している¹⁰⁾ことから、代謝が早い患者群で投与中に鼻道刺激を引き起こす可能性がある。ただし、4-hydroxycyclophosphamideの血中濃度は、シクロホスファミドの投与速度変更に伴いどのように変化するか不明な点も多く、今回のように投与時間を60分に延長した場合、鼻道刺激が軽減することを説明するための薬物動態学的な知見は十分に得られていない。

そのため、鼻道刺激の発症者と未発症者のそれぞれで、シクロホスファミドの未変化体と活性代謝物である4-hydroxycyclophosphamideの血中濃度を経時的に測定し比較すれば、どちらが原因物質であるか明確になる可能性が高いと考えられる。

シクロホスファミドの投与速度を遅くすることの有用性が示唆されたことによって、顔の腫れ、頭痛、鼻づまり、頭皮の灼熱感などの症状も軽減する可能性があると考えられる。

なお、症例1だけは投与翌日以降も症状が継続していた。投与翌日のシクロホスファミドの未変化体および活性代謝物は体内からほぼ消失している。そのため何らかの組織障害が生じたことで症状が持続していた可能性が考えられる。

一方、投与時間延長に伴うデメリットについては、シクロホスファミドの体内動態の変化を考える必要がある。Chen TLらは6g/m²を96時間で持続投与した場合、シクロホスファミドのクリアランスが増加したと報告している¹¹⁾。このことから投与時間の延長はシクロホスファミドのクリアランスを増加させる可能性があり、area under the concentration-time curve (AUC)の低下に伴う抗腫瘍効果の低下が懸念される。ただし、このシクロホスファミドのクリアランス増加は投与開始から平均29時間後に確認されていることから、投与開始から60分までで

あればクリアランスの変化はわずかであると推察される。そのため、投与時間を30分から60分に延長しても抗腫瘍効果への影響は少ないと考えられる。

過去にも投与速度を遅くすることで鼻に関連した有害事象が改善したとの報告⁷⁾はあるものの、改善を認めなかった事例も報告されている⁵⁾。ほかには、鎮痛剤、抗ヒスタミン薬、キャンディーの摂取、イプラトロピウムの鼻吸入、鼻の氷冷などが試されているが^{6,7)}、単独で十分な効果を認めるものはなく複合的な対応が必要と考えられる。

本研究の限界として、症例数が少ないこと、単施設であること、後方視的調査研究であることが挙げられる。今回はシクロホスファミドが投与された乳癌患者に限定して調査したため、悪性リンパ腫など他の疾患の患者においても同様の鼻道刺激が発症するのか不明である。

比較的強い鼻道刺激の患者は1名のみであったことから、中等症以上の発症頻度を把握するにはより多くの調査対象が必要であったと考えられる。さらに、シクロホスファミドの投与速度を遅くすることですべての患者の症状が軽減されたため、過去に報告された他の症状軽減方法を評価することができず、今後とも検討が必要である。

シクロホスファミドはがん治療において重要な抗がん薬のひとつであり、これからも多くの患者に使用される可能性が高い。今回の調査でシクロホスファミドによる鼻道刺激の頻度が確認され、その症状軽減に投与速度を遅くすることが有効であると示唆されたことは、患者のQOLを高める上で有益な知見となる可能性が高いと考えられる。今後、さらなる検討を重ね発症メカニズムの解明と効果的な症状軽減方法の開発が望まれる。

利益相反

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O' Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippen JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA,

Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer, *J Clin Oncol* 2006; 34(34): 5381–5387.

- 2) ル-イス・S. グッドマン, アルフレド・ギルマン. グッドマンギルマン薬理書 第10版: 廣川書店, 2003: 1774.
- 3) Tanabe K, et al.: Causative agents and risk factors for nasal irritation symptoms observed during chemotherapy in breast cancer patients, *Science Postprint* 2014; 1: e00017.
- 4) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(3): 452–458.
- 5) Kelly SC, et al.: Cyclophosphamide-induced nasopharyngeal discomfort (wasabi nose): a report of two cases, *J Oncol Pharm Pract* 2002; 12: 131–134.
- 6) Ginger LJ, et al.: Wasabi Nose: An underreported complication of cyclophosphamide infusions, *Clin Rheumatol* 2011; 30(7): 1003–1005.
- 7) Kosirog-Glowacki JL, Bressler LR: Cyclophosphamide-induced Facial Discomfort, *Ann Pharmacother* 1994; 28(2): 197–199.
- 8) Schwinghammer TL, Wiggins LE, Burgunder MR, Michell TE, Bailey WL: Adverse reactions related to i.v. Infusion of high-dose cyclophosphamide in bone marrow transplant patients, *Am J Hosp Pharm* 1994; 51(19): 2419–2421.
- 9) Milly E, et al.: Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide, *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(11): 1135–1164.
- 10) Harahap Y, Samuel C, Andalusia R, Syafhan NF: Analysis of 4-hydroxycyclophosphamide in cancer patients plasma for therapeutic drug monitoring of cyclophosphamide, *Int J Pharm Pharm Sci* 2016; 8(9): 194–200.
- 11) Chen TL, Passos-Coelho JL, Noe DA, Kennedy MJ, Black KC, Colvin OM, Grochow LB: Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation, *Cancer Res* 1995; 55(4): 810–816.

シリーズ企画

「統計解析のレクチャー 臨床研究を初めて経験する薬剤師のための医療統計入門 その2」

波多江 崇

1. 今回のテーマ

本シリーズでは、これまで受けた臨床研究に関する数多くの質問・相談の中から、よくある間違い事例を紹介しながら、適切な方法を学んでいただくこととしております。

前回もお伝えしましたが、薬学部で実務家教員をしていました関係から、薬局・病院の薬剤師の方と接する機会が多く、臨床研究に関する相談を数多く受けてきました。

統計解析の手法に関する相談が多いのですが、研究内容を何うと研究デザインそのものに問題がある場合が珍しくなく、統計解析に耐えられるだけの信頼性のあるデータが得られていないことがよくありました。

そこで、第1回目は、薬局のサービスに対する患者満足度のアンケート調査を題材として、研究デザインの問題点を紹介しながら、統計解析に耐えられるだけの信頼性のあるデータが得られる研究デザインへの修正過程を学んでいただきました。

私自身、2つの学会で編集委員をしており、また、様々な学会誌の論文査読を引き受けることが多いので、統計解析手法の選択の根拠として、過去の論文のものをそのまま採用している論文をよく見かけます。

今回は『時代の流れによる適切な統計手法の変化』をテーマとして、昔は適切と考えられていたものが、現在では不適切となっている手法や論文への記載方法について紹介したいと思います。

2. 過去の論文で用いられている統計解析手法や論文への記載方法の問題点

『学会誌に掲載された過去の論文で用いられている統計解析手法と同じ手法を使って、何が悪いのか?』と思われる方も少なくないと思います。

しかし、学術雑誌に掲載されている論文の中で、不適切な統計解析手法を用いられているものが一定の割合で存在することが明らかとなっており¹⁻⁴⁾、過去の論文で用いられた統計解析手法が適正かどうかを精査することなく、『似ていると思われるデータの統計解析手法だったから』という根拠だけで、過去の論文で用いられた統計解析手法を用いることは非常に危険です。

これらの要因として、複数のことが考えられます。

2-1. 編集委員や査読者自身の統計リテラシーが必ずしも十分とは言い切れない

まずは、現在、学会で編集委員や査読をしている論文執筆に指導的な立場にある40歳代後半以降の研究者の統計リテラシーが必ずしも十分とは言い切れないという点です。この年代の研究者が学生時代は、パソコンが十分に普及しておらず、関数電卓を用いた『t検定』程度しか教育を受けていないことが考えられます。私もその1人です。

関数電卓を用いたt検定程度しか教育を受けていないというよりも、動物実験や試験管内実験であれば、それで十分に通用すると教育されているものと思います。

そのため、現在でも、3群以上の総当たりの有意差検定を行う際にも、t検定を複数回行っているという論文が投稿されたものの、誰からも指摘をされ

ることなく、学会誌に掲載されてしまうことも決して珍しいことではありません。

学会誌に掲載されている論文であったとしても、鷓呑みにせず、適切な統計解析手法が用いられているかを確認する必要があります。

2-2. 3群以上の総当たりの有意差検定で『t検定』を複数回行うことの何がダメなのか？

この記事を読まれている方の中にも、『3群以上の総当たりの有意差検定でt検定を複数回行うことはいけない。』ということをご存知の方は多いものと思います。

では、その理由について説明できる方はどの程度いらっしゃるのでしょうか？

そこで、その理由について架空の臨床研究を例に解説したいと思います。

【臨床研究①】

あなたは循環器内科クリニックに隣接する保険薬局の薬剤師です。ある日、循環器内科クリニックの院長から、『降圧薬A・B・Cの3つの降圧効果について、強さの順位付けを明らかにしてほしい。』との依頼がありました。そこで過去の臨床研究の論文を検索すると、AとB、AとC、BとCをそれぞれ1対1で比較した論文はありましたが、それぞれの臨床研究では、研究デザインが異なっており、その論文の結果をそのまま利用することが難しいと判別しました。そこであなたは、循環器内科クリニックの院長に状況を説明し、循環器内科クリニックに通院する患者を対象にA・B・Cの強さの順位付けを明らかにするための臨床研究を行うことになりました。

対象者は、今後、循環器内科クリニックを受診し、初めて高血圧症と診断される患者のうち、II度高血圧症と診断された50代および60代の男性患者で、合併症および併存症がなく、降圧薬A・B・Cのいずれかを処方された患者を対象に、高血圧症診断時の血圧と降圧薬服用開始6か月後の血圧の値の差を用いて、降圧薬A・B・Cの、強さの順位付けを明らかにすることにしました。

臨床研究開始1年後に、臨床研究の対象になった患者が降圧薬A服用群・B服用群・C服用群でそれぞれ20例以上になったことから、降圧薬A服用群・B服用群・C服用群の高血圧症診断時の血圧と降圧薬服用開始6か月後の血圧の値の差を求めました。さらに、順位付けをするためにA服用群対B服用群、A服用群対C服用群、B服用群対C服用群の有意差検定を行うことにしました。

しかし、医療統計が苦手なあなたは、t検定を行うことを考えましたが、大学時代に授業で『t検定を複数回使用してはいけない。』と習ったことを思い出し、母校の医療統計の担当教員に相談に行きました。

あなたは、データを示しながら状況を説明すると、医療統計の担当教員から次のような説明がありました。

あなたが本当に調べたいことは、降圧薬A服用群・B服用群・C服用群について、A服用群対B服用群、A服用群対C服用群、B服用群対C服用群の母平均の差を知りたいということになります。その場合、A服用群対B服用群、A服用群対C服用群、B服用群対C服用群の母平均の差の検定が同時に成立しないとけません。

そもそもt検定とは、2群の母平均の差の検定であり、1対1の関係性を調べるためのものです。それを3群間の総当たりでt検定を3回行うと、どのような問題が生じるのでしょうか？

有意差検定の場合、95%信頼区間で有意水準5%を条件とすることが一般的です。

A服用群対B服用群、A服用群対C服用群、B服用群対C服用群の母平均の差の検定を2群の母平均の差の検定であるt検定を3回行った場合、信頼区間と有意水準は以下のようになります。

$$\begin{aligned} \text{信頼区間} &= 0.95 \times 0.95 \times 0.95 = 0.857375 \approx 0.86(86\%) \\ \text{有意水準} &= 1 - 0.86 \approx 0.14(14\%) \end{aligned}$$

A服用群対B服用群、A服用群対C服用群、B服用群対C服用群の母平均の差の検定に『t検定』を用いた場合、95%信頼区間で有意水準5%を条件として行ったと思っていたにもかかわらず、3回分の検定では、信頼区間が95%から86%と小さくなり、有意水準も5%から14%と大きくなります。つまり、不当に有意差が認められやすくなるのです。

ウィリアム・ゴセットが、Studentというペンネームを使用してt検定に関する最初の論文を発表したのが1908年です。今から100年以上前ですから、パソコンどころが電卓も存在しない時代でしたので、3群以上の多重比較による信頼区間と有意水準の問題は黙認されていました。t検定を3群以上の多重比較による信頼区間と有意水準の問題を解決したのが、カルロ・エミリオ・ボンフェローニです。ボンフェローニには、1936年に多重検定の理論として、t検定を3群以上の多重比較による信頼区間と有意水準の問題の解決方法を提唱しました。現在、ボンフェローニの補正として知られています。

ボンフェローニの補正の方法は、非常にシンプルで、有意水準をt検定を行う回数で割るというものです。

例えば、有意水準を5%とした場合、t検定を2回繰り返す際には有意水準は $5\%/2=2.5\%$ 、t検定を3回繰り返す際には有意水準は $5\%/3 \approx 1.66\%$ 、t検定を10回繰り返す際には有意水準は $5\%/10 \approx 0.5\%$ とした上で、t検定を行います。

このボンフェローニの補正にも問題があります。

t検定を2回繰り返す際の真の信頼区間と有意水準は以下ようになります。

$$\text{信頼区間} = 0.95 \times 0.95 = 0.9025 = 90.25\%$$

$$\text{有意水準} = 1 - 0.9025 = 0.0975 = 9.75\%$$

ボンフェローニの補正を行うと、有意水準は $5\%/2=2.5\%$ 、信頼区間は $100-2.5\%=97.5\%$ となります。求められた有意水準 9.75% を2で割ると 4.875% となり、有意水準 5% よりも小さくなります。

t検定を3回繰り返す際の真の有意水準は 14.2625% で、これを3で割ると 4.7542% となり、有意水準 5% よりも小さくなります。

t検定を10回繰り返す際の真の有意水準は約 40.1263% で、これを10で割ると 4.01263% となり、有意水準 5% よりも小さくなります。

つまり、ボンフェローニの補正を行うと、t検定をそのままの有意水準で繰り返すよりは結果の信頼性を担保できますが、t検定を行う回数が増えるほど、有意水準が 5% よりも小さくなり、有意差が認められにくい厳しい検定となってしまうことがわかります。

現在は、ダネット法、チューキー法、スティーラ法、スティーラ・デュワス法などの多重比較専用の検定方法が開発されていますし、これらの検定方法が標準装備されている統計解析ソフトは多いので、ボンフェローニの補正を行ってまで多重比較にt検定を用いる必要はありません。

今回の場合、降圧薬A・B・Cの3つの降圧効果について、A服用群対B服用群、A服用群対C服用群、B服用群対C服用群の総当たりで有意差検定を行うことから、A服用群、B服用群、C服用群の全ての結果がパラメトリックな場合はチューキー法、どれか1群でもノンパラメトリックな結果が含まれていればスティーラ・デュワス法を選択します。

2-3. 基本的な知識が不十分なままでも、簡単に統計解析ができてしまう

次に、現在は非常に安価な統計解析ソフトやフリーの統計解析ソフトまであり、統計学に関する基本的な知識が不十分なままでも、適切な結果が得られるかどうかは別として、データさえあれば簡単に統計解析ができてしまう点があります。

例えば、ご存知のように、Studentのt検定には、対応のある検定と対応のない検定があり、さらに、片側検定と両側検定があります。そのため、検定を行いたいデータの性質から、①対応のあるStudentのt検定(片側検定)、②対応のあるStudentのt検定(両側検定)、③対応のないStudentのt検定(片側検定)、④対応のないStudentのt検定(両側検定)の4つの組み合わせの中から、適切な方法を選

択しなければなりません。

しかし、論文を読んでも『Studentのt検定を用いた。』としか書かれていないものも珍しくありません。そのため、適切な方法の選択で困り果てた方から、『2群の定量的データの比較検定をしたいので、Studentのt検定を行いました。私が使っている統計解析ソフトでは、複数の検定結果が示されました。参考文献の方法を読んでも“Studentのt検定を用いた。”としか書いてありませんでした。そこで、得られた結果の中で、対応のあるStudentのt検定(片側検定)の時にだけ有意差がついていたので、それを採用して問題ないでしょうか?』というように驚くべき相談を受けたこともあります。

パラメトリックデータの2群の母平均の差の検定を行う場合、検定を行いたいデータの性質から、①対応のあるStudentのt検定(片側検定)、②対応のあるStudentのt検定(両側検定)、③対応のないStudentのt検定(片側検定)、④対応のないStudentのt検定(両側検定)から適切な方法を選択することになります。

そこで、これらの選択について架空の臨床研究を例に解説したいと思います。

【臨床研究②】

あなたは、食品メーカーに勤務する臨床開発担当者です。動物実験で小腸からの中性脂肪吸収抑制作用により体脂肪低減効果が確認された食品成分について、ヒトに対しても効果があるかどうかを検証することになりました。

そこで、あなたはAとBの2つの臨床試験を行うことにしました。

臨床試験A

まずは、高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値に対する食品成分の影響について、クロスオーバー法を用いて調べました。

30代の健康成人10人を対象に、高脂肪食摂取開始30分前に10人中5人に食品成分を含むカプセル、残りの5人には食品成分を含まないカプセルを服用させました。その後、高脂肪食摂取直前および1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後の血中中性脂肪の値を測定しました。1週間の間隔を空け、同じ10人を対象に、高脂肪食摂取開始30分前に前回食品成分を含むカプセルを服用した5人には食品成分を含まないカプセル、食品成分を含まないカプセルを服用した5人には食品成分を含むカプセルを服用させました。その後、高脂肪食摂取直前および1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後の血中中性脂肪の値を測定しました。

臨床試験B

次に、肥満傾向のある成人男性を対象とした食品成分の長期摂取による体脂肪低減効果の検証をランダム化比較試験により調べました。

20代から30代のBMI30以上の男性40人を対象として臨床研究を行うことになりました。対象者40人を無作為に食品成分を含むカプセルを摂取する被験群、食品成分を含まないカプセルを摂取する対照群に分け、摂取開始前と摂取開始3か月後の体脂肪率の変化を比較しました。なお、カプセルの摂取以外、カロリー制限や運動の強化などは行わないこととしました。

臨床試験 A の有意差検定の方法を考える

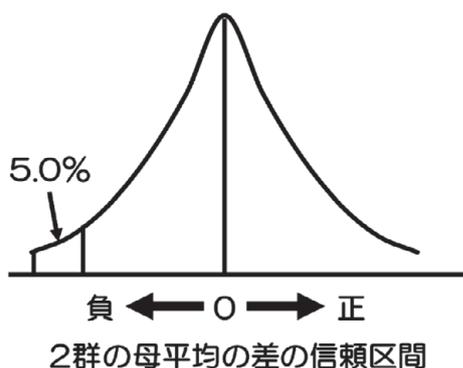
臨床研究 A では、30代の健康成人10人全員が食品成分を含むカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値と食品成分を含まないカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値の両方の試験を受けていることから、同一人物の食品成分を含むカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値と食品成分を含まないカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値を比較できることとなります。

このように、同一人物で被験群にも対照群にもデータが揃っている場合を対応のあるデータと言い、①対応のある Student の t 検定 (片側検定)、②対応のある Student の t 検定 (両側検定)、③対応のない Student の t 検定 (片側検定)、④対応のない Student の t 検定 (両側検定) のうち、①対応のある Student の t 検定 (片側検定)、②対応のある Student の t 検定 (両側検定) のいずれかを用いることとなります。

対応のある検定では、同一人物のデータを比較することから、個人の体質の影響を考慮することなく、食品成分を含むカプセルと食品成分を含まないカプセルの影響だけを考えることができます。

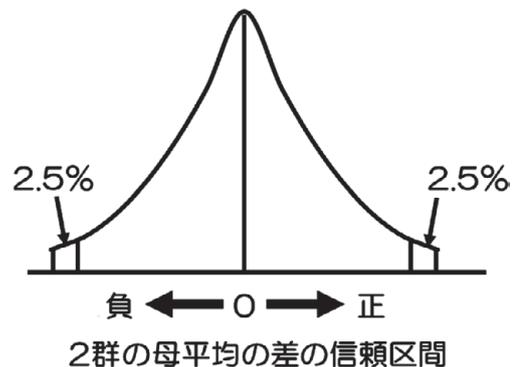
次に、①対応のある Student の t 検定 (片側検定)、②対応のある Student の t 検定 (両側検定) のうち、両側検定と片側検定について考えます。

被験群は食品成分を含むカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値、対照群は食品成分を含まないカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値となります。この時、食品成分を含むカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値の方が必ず低い値になると明白の場合、2群の母平均の差の信頼区間は下図のように、片側にだけ危険率5.0%を設定することができ、片側検定を採用することとなります。



しかし、今回の場合は、食品成分によるヒトでの効果が証明されていないので、被験群と対照群で明確な差があるとは言いきれません。その場合、食品成分を含むカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値が、食品成分を含まないカプセル服用後の高脂肪食摂取後の血中中性脂肪値よりも低い値になる場合と高い値になる場合の2つの可能性を考慮する必要があります。このような場合では、2群の母平均の差の信頼区間は下図のように、両側に2.5%ずつの危険率を設定する必要があります。両側検定を採用することとなります。

臨床研究 A では、②対応のある Student の t 検定 (両側検定) を採用します。



では、どのような場合に片側検定を採用することができるのでしょうか？

それは、被験群として降圧薬、対照群にプラセボを用い、降圧効果について検証するような明らかに、被験群の方が対照群より降圧効果があると明白な場合に片側検定を採用することができます。

臨床試験 B の有意差検定の方法を考える

臨床研究 B では、20代から30代のBMI30以上の男性40人のうち、20人を食品成分を含むカプセルを摂取する被験群、残りの20人を食品成分を含まないカプセルを摂取する対照群に分け、摂取開始前と摂取開始3か月後の体脂肪率の変化を比較しています。つまり、被験群と対照群の対象者は同一人物ではありませんので、対応するデータがありません。そのため、①対応のある Student の t 検定 (片側検定)、②対応のある Student の t 検定 (両側検定)、③対応のない Student の t 検定 (片側検定)、④対応のない Student の t 検定 (両側検定) のうち、③対応のない Student の t 検定 (片側検定)、④対応のない Student の t 検定 (両側検定) のいずれかを用いることとなります。

臨床研究 A と同様に、食品成分によるヒトでの効果が証明されていないので、被験群と対照群で明確な差があるとは言いきれません。このような場合では、2群の母平均の差の信頼区間は下図のように、両側に2.5%ずつの危険率を設定する必要があります。両側検定を採用することとなります。

臨床研究 B では、④対応のない Student の t 検定

(両側検定)を採用します。

仮に、臨床研究Bで、誤って①対応のある Student の t 検定 (片側検定) を採用してしまうと、有意差が認められやすくなってしまいます。

現在、目にする論文では、「2群間の差の検定には、t 検定を用いた。有意水準は5%とした。」としか記載がないものも多いので、学会誌の編集委員や査読者は、適切な方法が選択されているはずという性善説で査読を行っています。

論文を執筆される際には、方法で、「2群間の差の検定には、t 検定を用いた。有意水準は5%とした。」ではなく、臨床研究 A の場合では「2群間の差の検定には、対応のある Student の t 検定 (両側検定) を用いた。有意水準は5%とした。」、臨床研究 B の場合では「2群間の差の検定には、対応のない Student の t 検定 (両側検定) を用いた。有意水

準は5%とした。」と明記していただきたいものです。

引用文献

- 1) 浜田知久馬, 他: 薬理学研究での統計手法の実態—典型的な誤用とその解決方法—, 日薬理誌, 2009; 133, 306-310.
- 2) 岡太彬訓, 他: 特集 計量的手法の応用と開発 多変量解析法の不適切な利用, 理論と方法, 1993; 8, 169-182.
- 3) 濱田悦生: 『社会福祉学』における量的研究での統計的手法と欠損データに関する一考察: 統計的観点からみたデータの取り扱い, 社会福祉学, 2015; 56, 88-98.
- 4) 藤田利治: 第3相試験における統計学的諸問題 (その1), 臨床薬理, 1993; 24, 315-319.

副作用管理： 免疫関連有害事象 (irAE)

池末裕明

[POINT]

- ・ irAE の特徴を理解する。
- ・ irAE 発現時の標準的な対応を理解する。
- ・ 多様な組織に発現するため、早期発見の重要性を理解する。

はじめに

これまでがん薬物療法は、主に細胞障害性抗がん薬、分子標的薬およびホルモン療法が用いられてきた。免疫チェックポイント阻害薬は、これらの薬剤とは異なる新たな作用機序を有する抗がん薬であり、既に多くのがん種で効果が認められている。一方、安全性の面では、従来型の抗がん薬とは機序の異なる免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) が発現する可能性がある。

従来型の細胞障害性抗がん薬では、抗がん薬の種類によって有害事象の種類や発現時期に特徴があり、このためレジメン毎にいつ、いかなる有害事象に注意すべきか事前に予測し、対策を講じることが有用である¹⁾。一方、irAEは免疫反応に基づく有害事象であることから、様々な組織で発現する可能性があるうえ、その発現時期の予測は困難であり、免疫チェックポイント阻害薬の投与が終了して一定期間経過しても発現する可能性がある。一般に、重篤な有害事象の発現頻度は細胞障害性抗がん薬に比べ低いものの、対応の遅れがときに致死的な結果を招く。この様な特徴があることから、綿密なモニタリングによって症状を早期に発見し、適切な対応をとることが極めて重要であり、職種間の連携や専門診療科との連携が不可欠である。加えて、早期発見が必要な有害事象であるため保険薬局薬剤師も含めた

地域での連携が不可欠であり、綿密な服薬指導や症状のモニタリングをとおして安全性を高める体制が望まれる。

以上をふまえ本稿では、irAEの特徴とその対応、さらにirAEを早期発見し適切な対応をとる取り組みについて概説する。

免疫システムとがん細胞

免疫システムには共刺激因子と免疫抑制因子があり、前者はT細胞を活性化させ異物を排除する、後者はT細胞の過剰な活性化を抑制し、免疫学的な恒常性を保つ役割を担っている。免疫抑制因子は免疫チェックポイントと総称され、代表的なものとしてT細胞上に発現するCTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) やPD-1 (programmed cell death-1)、正常組織を含む様々な細胞、特に様々ながん細胞上に高発現しているPD-L1 (programmed cell death-ligand 1) がある^{2,3)}。

がん細胞は、免疫システム (T細胞) によって異物と認識され排除される。その際、T細胞はTCR (T-cell receptor, T細胞受容体) にて、がん細胞または抗原提示細胞上に発現するMHC (major histocompatibility complex) 上に提示された腫瘍抗原ペプチドを認識する。これら腫瘍抗原の認識は主刺激シグナルと呼ばれるが、これだけではT細胞

は活性化されず、共刺激シグナルが不可欠である。共刺激シグナルとしては、抗原提示細胞上の B7 (CD80/CD86) と T 細胞上に発現する CD28 との結合が重要だが、B7 は CD28 より CTLA-4 と親和性が高いことから、T 細胞上に CTLA-4 が高発現している場合は B7 の多くが CTLA-4 と結合しており、T 細胞の活性化は抑制されている。抗 CTLA-4 抗体による T 細胞上の CTLA-4 阻害は、T 細胞上の CD28 と抗原提示細胞の B7 (CD80/CD86) との結合を促し、T 細胞活性化に繋がる。

また、一部のがん細胞上には PD-L1 が発現しており、T 細胞上の PD-1 と結合することで T 細胞の活性化が抑制されている。このため、抗 PD-1 抗体または抗 PD-L1 抗体によってこれらの免疫チェックポイントを阻害することで、T 細胞が活性化される。

免疫チェックポイント阻害薬と irAE の概要

現在、わが国で承認されている免疫チェックポイント阻害薬として、抗 CTLA-4 抗体および抗 PD-1 抗体、さらに抗 PD-L1 抗体が存在する (表1)。一部の患者で高い抗腫瘍効果が期待できる反面、免疫におけるブレーキ機能の抑制に由来する様々な irAE が発生する。irAE の発現頻度は殺細胞性抗がん薬による副作用と比べ低い⁴⁻⁶⁾ものの、あらゆる臓器で免疫に関連する様々な症状が発現する可能性があることが特徴であり、稀に死亡例も報告され、種々の学会等から irAE に関するガイドライン⁷⁻¹⁰⁾ やコンセンサスに基づく推奨¹¹⁾ が示されている。近年、

表1 わが国で承認されている免疫チェックポイント阻害薬

標的	一般名	がん種
CTLA-4	イピリムマブ	〈単独 or ニボルマブとの併用〉 悪性黒色腫 〈ニボルマブとの併用〉 腎細胞がん
PD-1	ニボルマブ	〈イピリムマブとの併用〉 悪性黒色腫、腎細胞がん 〈単独〉 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、食道がん、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸がん
	ペムブロリズマブ	〈単独〉 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮がん、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形がん (標準的な治療が困難な場合に限る)、頭頸部がん、PD-L1 陽性の食道扁平上皮がん 〈化学療法との併用〉 非小細胞肺癌、頭頸部がん 〈アキシチニブとの併用〉 腎細胞がん
PD-L1	アテゾリズマブ	〈単独〉 非小細胞肺癌、小細胞肺癌 〈化学療法との併用〉 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性乳がん、小細胞肺癌、扁平上皮がんを除く非小細胞肺癌
	デュルバルマブ	〈根治的放射線療法後の維持療法〉 非小細胞肺癌 〈白金製剤およびエトポシドとの併用〉 小細胞肺癌
	アベルマブ	メルケル細胞がん 〈アキシチニブとの併用〉 腎細胞がん

(2020年8月時点の承認状況)

irAEを認めた患者では良好な治療効果が得られることが複数報告されている¹²⁻¹⁴。その特徴と対処方法を理解し、患者と家族に十分に説明するとともに、早期に発見する体制を構築し対策に努めることが重要である。

免疫チェックポイント阻害薬の種類によって、発現しやすいirAEには若干の傾向がある。メタアナリシスの結果によると、抗PD-1抗体・抗PD-L1抗体では間質性肺障害および甲状腺機能低下の発現リスクが抗CTLA-4抗体に比べ有意に高い。一方、抗CTLA-4抗体では大腸炎および下垂体炎の頻度が高い¹⁵。また、ニボルマブとイピリムマブを同時併用するレジメンでは、それぞれを単剤で投与した場合に比べ、irAEの発現頻度は高くなるので特に注意を要する¹⁶⁻¹⁸。

皮膚障害

皮疹、発疹、掻痒症、紅斑および白斑など多様な症状が報告されている。悪性黒色腫患者に対する第III相無作為比較試験における皮膚障害の発現頻度は、ニボルマブ単独群で29%、イピリムマブ単独群で33%と高かった¹⁷。ほとんどがGrade 1~2の軽症であるが、Grade 3以上の皮疹も両群とも1~2%程度発生している。また、まれにStevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症(TEN)などの重症例も報告されている。さらに、免疫チェックポイント阻害薬の投与が終了した患者において、約1ヵ月後にST合剤やカルボシステインを被疑薬とする重症皮疹を認めた症例も報告されており、注意を要する¹⁹。

皮膚障害に対する対策例を表2に示す。Grade 1の症状なら免疫チェックポイント阻害薬の投与を継続し、ステロイド外用剤の投与を検討する⁷。なお、実臨床においては、外用療法として保湿剤の併用や、症状に応じて抗ヒスタミン薬を経口投与することも多い。ASCO (American Society of Clinical Oncology) およびNCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインでは、Grade 1以上の皮膚障害に対して保湿剤の併用が推奨されている^{8,10}。Grade 2の症状なら免疫チェックポイント阻害薬の投与を継続し、ステロイド外用剤とともに抗アレルギー薬または抗ヒスタミン薬を内服する⁷。軽度の症状で免疫チェックポイント阻害薬の投与を中止する根拠はない。ニボルマブの投与を受けた根治切除不能悪性黒色腫患者において、皮疹および白斑を生じた症例では全生存期間が有意に延長していることが報告されている¹²。また、進行再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ニボルマブによる無増悪生存期間と早期のirAEの関連を評価した前向き

観察研究では、投与開始2週間目にirAEおよび皮疹を認めた患者で無増悪生存期間が有意に延長したことが報告されている¹³。

Grade 3以上の皮膚障害を認めたら免疫チェックポイント阻害薬を休薬し、前述の支持療法に加えて0.5~1 mg/kg/日のプレドニゾロンを投与する。Grade 4の場合は、免疫チェックポイント阻害薬の中止に加え、ステロイドパルス療法などを検討する。

間質性肺疾患

治療前に胸部聴診、画像検査、KL-6 (シアル化糖鎖抗原KL-6) およびSP-D (肺サーファクタントプロテインD) などの検査値を確認しておく。治療開始後、定期的に胸部聴診と必要な検査を行う。主な自覚症状は発熱、乾性咳嗽、呼吸苦、息切れで、胸部X線検査にて異常所見が認められた場合は、高分解能CT検査に加え、間質性肺疾患に関する検査値と鑑別のため感染症関連の検査値を評価する。非小細胞肺癌患者を対象としたニボルマブの国内第II相試験の統合解析における発現頻度は7%で、Grade 3以上は4%であった²⁰。メタアナリシスの結果によると、抗PD-1抗体・抗PD-L1抗体では抗CTLA-4抗体 (イピリムマブ) に比べ有意に間質性肺疾患の発現リスクが高い¹⁵。抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体による間質性肺疾患の発現リスクを比較した別のメタアナリシスでは、抗PD-1抗体の方が統計学的には有意に発症リスクが高いことが示されている²¹ものの、その差は僅かであり現時点では臨床的な差はないと考えられる。なお、免疫チェックポイント阻害薬の投与歴がある患者に分子標的薬を投与する場合、間質性肺疾患の発現リスクが高い可能性が指摘されており²²、十分に注意する。

間質性肺疾患が疑われた場合、Gradeによらず免疫チェックポイント阻害薬を一旦中止する。Grade 1 (特に症状がなく画像的变化のみ) であれば、呼吸器専門医および感染症専門医と連携のもと経過を慎重に観察する。Grade 2ではプレドニゾロン換算で1.0 mg/kg/日、Grade 3以上では2~4 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたは等価量の経口剤を投与する。他のirAEと同様、ステロイドへの反応性が比較的高いことが特徴で、適宜必要な検査を行い、経過をみながら1週間に5~10 mgずつ、4~6週かけて漸減する⁷。他のirAEに比べ間質性肺疾患では、症状改善後に免疫チェックポイント阻害薬の再投与が検討されることは少ない。EGFR (上皮成長因子受容体) 阻害薬による重篤な間質性肺疾患で複数の死亡例が報告された。他のirAEに比べ間質性肺疾患では、症状が改善しても免疫チェックポイン

表2 irAEの対策例(皮膚障害)

	定義	投与の可否	対処方法
Grade 1	皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の10%未満	投与を継続する	<ul style="list-style-type: none"> 経過観察: 皮膚症状を頻回(毎週など)モニタリングする。 投薬: なし、または外用療法[顔面(ミディウムクラスのステロイド外用剤)、顔面以外(ストロングクラス以上のステロイド外用剤)]。 症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 2として取り扱う。
Grade 2	皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の10%~30%未満	投与を継続する	<ul style="list-style-type: none"> 経過観察: 皮膚症状を頻回(毎週など)モニタリングする。 皮膚科専門医と協議する。 投薬: 外用療法[顔面(ストロングクラスのステロイド外用剤)、顔面以外(ベリーストロングクラス以上のステロイド外用剤)]。 抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 皮膚生検実施を検討する 症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 3として取り扱う。
Grade 3	皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の30%以上	<ul style="list-style-type: none"> 投与を一時中止する ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する 	<ul style="list-style-type: none"> 経過観察: 皮膚症状を極めて頻回(毎日など)モニタリングする。 皮膚科および眼科専門医と協議する。 投薬: 外用療法[顔面(ストロングクラスのステロイド外用剤)、顔面以外(ベリーストロングクラス以上のステロイド外用剤)]。 抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 プレドニゾロン0.5~1 mg/kg/日 皮膚生検を実施する 症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 4として取り扱う。
Grade 4	皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の30%以上でびらん・水疱が10%未満認められ、発熱と粘膜疹を伴う。	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中止し、入院のうえ嚴重管理と治療をする。 ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する 	<ul style="list-style-type: none"> 経過観察: 入院のうえ皮膚症状を極めて頻回(毎日 2~3回など)モニタリングする。 皮膚科および眼科専門医と協議する。 投薬: 外用療法[顔面(ストロングクラスのステロイド外用剤)、顔面以外(ベリーストロングクラス以上のステロイド外用剤)]。 抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 プレドニゾロン0.5~1 mg/kg/日または1~2 mg/kg/日 必要に応じてステロイドパルス療法やその他の治療法[免疫グロブリン製剤の大量投与(IVIG療法)、血漿交換療法、抗菌薬、補液など]を検討する。 皮膚生検を実施する。

(文献7より引用)

ト阻害薬の再投与が検討されることは少ない。

下痢、大腸炎

主な症状は下痢で、排便回数の評価が重要である。軽度なら投与継続可能だが、重症例では持続する腹痛や下痢、血便およびタール便を認める。また、下痢に伴う脱水に注意する。抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体による胃腸障害の発現頻度は10~15%程度であるが、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブでは25~30%と頻度が高かった¹⁷⁾。原因の鑑別が特に重要で、Grade 2の症状を認めれば早期から消化器専門医と連携する。

Grade 1では慎重にモニタリングしながら対症療法を行い、投与継続可能である⁷⁾。なお、アフアチニブなどの経口分子標的治療薬による下痢に対し、比較的初期の段階からロペラミドを併用することがあるが、免疫チェックポイント阻害薬による自己免疫性下痢の場合、症状をマスクしてしまいirAEの把握と適切な治療開始が遅れて重症化することがあるため、止瀉薬の投与には注意が必要である⁷⁾。

Grade 2では免疫チェックポイント阻害薬は一旦休薬する。消化器専門医と連携して、感染症などの他の要因が無いか評価する。感染性腸炎では対応が全く異なり抗菌薬を投与するため、原因の鑑別が特に重要である。irAEによる下痢が疑われる場合は、便培養検査を実施して感染性腸炎の可能性を除外す

ると併行して、単純X線または腹部CT検査を行う。症状がGrade 1まで回復すれば再開可能だが、症状が3日以上継続するときは経口プレドニゾロン0.5~1 mg/kg/日を投与する^{7, 23)}。約80%の症例がステロイドの投与で改善するとされており^{3, 24)}、通常3~5日間でステロイドの効果を評価する。改善が認められなければGrade 3として対応する。

Grade 3以上の場合も免疫チェックポイント阻害薬は休薬する。プレドニゾロン換算1~2 mg/kg/日の静脈内投与を開始し、症状が改善したら経口投与に切替え、漸減する。ステロイドを3~5日投与しても効果不十分の場合は、インフリキシマブ(保険適応外: 5 mg/kg)の投与を検討する^{7, 23, 24)}。但し、重篤な感染症を併発している場合など、インフリキシマブ投与禁忌となる状態もあり得るので注意する。

肝機能検査値異常

CTLA-4阻害薬、抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体いずれの免疫チェックポイント阻害薬でも同程度の発現頻度であるとされており、単剤での発現頻度は5~15%である^{7, 25)}。初期症状は乏しく、症状に先立ってAST (aspartate aminotransferase)、ALT (alanine aminotransferase) ビリルビン値およびアルファリホスファターゼの上昇を認める。なお、ASTは肝細胞内だけでなく筋細胞内や赤血球内にも存在する。一方、ALTは主に肝細胞内に存在することから、肝細胞障害に対する特異性はASTよりも高い。

Grade 1では肝機能を慎重にモニタリングしながら投与継続可能だが、Grade 2では免疫チェックポイント阻害薬を休薬する。肝臓専門医にコンサルトし、異常値が5~7日以上継続する場合はプレドニゾロン(5~10 mg/kg/日)の投与を考慮する⁷⁾。プレドニゾロン開始後は、日和見感染症予防のため抗菌薬(ST合剤など)の併用を考慮する。通常、プレドニゾロンに対する反応は3日程度で認められる。プレドニゾロンの投与量が10 mg/日以下で、かつGrade 1まで落ち着けば免疫チェックポイント阻害薬の投与再開が可能である。

Grade 3以上では投与を中止し、肝機能を1~2日ごと頻回にモニタリングするとともに、1~2 mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたは等価量の経口剤を投与する。インフリキシマブの投与により重篤な肝機能障害のリスクが上昇するという根拠は十分でないが、肝機能障害の可能性を考慮し、インフリキシマブの投与は推奨されていない^{7, 10)}。irAEによる肝機能障害に対してステロイドを3日程度投与しても効果不十分な場合は、ミコフェノール

モフェチル(保険適応外: 500 mg/回を1日2回)の投与が検討される。

甲状腺機能障害

甲状腺機能亢進(主な症状: 動悸、頻脈、手指の振戦、発汗増加、体重減少など)と甲状腺機能低下(主な症状: 倦怠感、浮腫、寒気、眠気、動作緩慢など)の、両面の機能障害が認められる。報告にもよるが、発現頻度は約10%で、irAEのなかで最も高頻度に発現する内分泌障害である^{25, 26)}。内分泌障害の免疫細胞によって甲状腺が破壊され、一過性の血中甲状腺ホルモン濃度の変化(TSH[甲状腺刺激ホルモン]低下、遊離T3および遊離T4の上昇)を認めた後、やがて甲状腺機能低下症となりTSH上昇、遊離T3および遊離T4の低下に至ることが多いが²⁷⁾、ときに甲状腺機能亢進の過程を経ずに甲状腺機能低下を呈することもある。免疫チェックポイント阻害薬投与前から甲状腺に対する自己抗体を有する症例では、甲状腺機能障害の発現リスクが高い可能性が指摘されている^{27, 28)}。副腎機能低下を併発することがあるため、倦怠感などの症状も把握しACTH(副腎皮質刺激ホルモン)およびコルチゾールも同時に評価する。

無症候性の甲状腺機能亢進症でTSHが0.1~0.5 mU/mLの場合、TSH等を定期的に測定しながら免疫チェックポイント阻害薬を継続する。TSHが0.1 mU/mL未満に低下、または症候性甲状腺機能亢進症の場合は、免疫チェックポイント阻害薬を休薬する。内分泌専門医と連携し、症状に応じて β 遮断薬の投与を検討する。

一方、甲状腺機能低下症では、無症候性なら免疫チェックポイント阻害薬の継続が可能である。内分泌専門医と連携のもと、甲状腺ホルモン(レボチロキシンとして25~50 mg/日より漸増、高齢者あるいは心疾患を有する場合は12.5 mg/日)の投与を検討する²⁶⁾。甲状腺機能低下に伴う症状を認める場合は、免疫チェックポイント阻害薬を休薬し、甲状腺ホルモンを投与する。状態が安定すれば甲状腺ホルモンを併用しながら免疫チェックポイント阻害薬を再開できる。なお、副腎皮質機能低下症も合併している場合があるため、レボチロキシンの補充を検討する際はACTHおよびコルチゾールも評価する。副腎皮質機能低下症を合併している場合はヒドロコルチゾンの投与を先行し、2~3日後から甲状腺ホルモンの投与を開始する⁷⁾。

表3 irAE 早期検出のための採血項目の一例

評価時期	検査項目
投与開始前	グルコース、HbA1c、Cペプチド、FT4、FT3、TSH、TgAb、TPOAb、抗GAD抗体、アルブミン、ACTH、コルチゾール、尿定性、尿沈渣、尿中NAG、尿中β2ミクログロブリン
開始後1か月	グルコース、FT4、FT3、TSH、尿定性、尿沈渣
開始後2か月	グルコース、HnA1c、FT4、FT3、TSH、尿定性、尿沈渣
開始後3か月	グルコース、FT4、FT3、TSH、アルブミン、ACTH、コルチゾール、尿定性、尿沈渣
開始後4か月以降	グルコース、FT4、FT3、TSH、アルブミン、尿定性、尿沈渣
3か月毎に追加	ACTH、コルチゾール

ACTH: 甲状腺刺激ホルモン、FT3: 遊離トリヨードサイロニン、FT4: 遊離サイロキシン、GAD: グルタミン酸脱炭酸酵素、NAG: 尿中β-D-N アセチルグルコサミニダーゼ、TgAb: 抗サイログロブリン抗体、TPOAb: 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、TSH: 甲状腺刺激ホルモン。

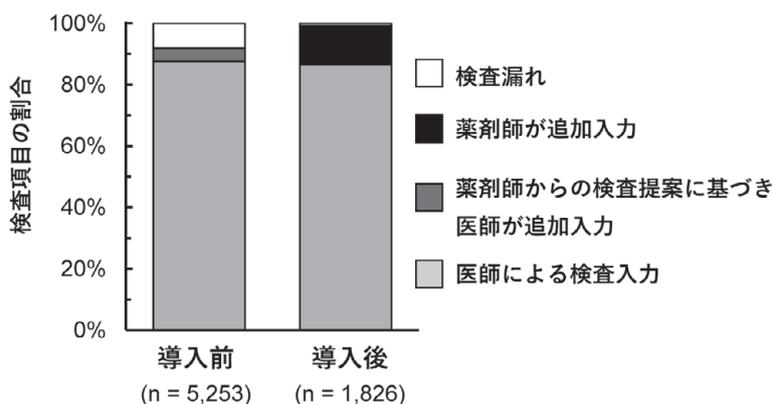


図1 PBPM 導入前後における検査実施割合の変化

PBPM 導入前は、事前に定めたのべ5,253項目のうち4,604項目(87.6%)が医師により事前に検査オーダー入力されていた。残る649項目は薬剤師が追加入力を依頼し、そのうち224項目が医師によって適切に追加入力され、全体として検査実施割合は91.9%であった。一方、PBPM 導入後は、事前に定めたのべ1,826項目のうち医師による事前入力1,581項目(86.6%)で、残る245項目中231項目はPBPMに基づき薬剤師が追加入力し、主治医が検査状況と結果を確認した。PBPM 導入後の検査実施割合は99.2%(1812/1826)と顕著に改善した(文献31より引用)。

irAE の早期発見と対策に向けた体制

irAE については、綿密なモニタリングによる早期発見と適切な対応が極めて重要であり、職種間の連携や専門診療科、さらには地域で連携して対応できる体制づくりが不可欠である。多くの施設でirAE マネジメントに向けた体制作りが進められており、参考にされたい^{29,30)}。

神戸市立医療センター中央市民病院(当院)でも、多職種からなる免疫チェックポイント阻害薬適正使用チームを構成し、その一環としてirAE 早期発見にも努めてきた。すなわち、薬剤師が患者と面談してirAEの自覚症状をモニタリングし、重篤度を電子カルテに入力する。加えて、他覚所見として発現するirAEを早期発見するため診療科とともに採血すべき項目(表3)を取り決め、電子カルテのオーダー・テンプレートとして整備してきた。しかし、実際の多忙な診療では検査漏れも発生しうる。このため、薬剤師が免疫チェックポイント阻害薬の投与前日までに検査オーダー内容を確認し、必

要な検査オーダーが漏れていた場合には主治医に追加オーダーを提案することで支援していた。さらなる安全性の実現と合理化をはかるため協働を進め、2018年4月から呼吸器内科においてPBPM(protocol-based pharmacotherapy management)を導入した。事前に取り決めた検査項目に基づき、医師による検査オーダーで漏れていた項目については、薬剤師がオーダーし、それを医師が確認する院内プロトコルを定め、院内の関係会議に諮ったうえで運用を開始した。図1に示すとおり、運用開始前は事前に取り決めた検査項目のうち12.4%の検査オーダー漏れが発生し、薬剤師の提案によって医師が追加オーダーした割合が4.3%で、結果として8.1%が未実施であったのに対し、運用開始後には実施割合が99.8%と顕著に向上した³¹⁾。薬剤師による検査オーダー支援が早期のirAE発見につながった事例も経験している。また、薬剤師の作業所要時間は1回投与あたり約40秒延長したが、以前とは異なり、要した時間と労力のほぼ全てが検査実施に結び付くため、医療の質向上と医療全体の合理化に繋がったと考えられた。

さらに、2020年度の診療報酬改定において、「連携充実加算」が新設された。外来がん薬物療法の質を向上させる観点から、患者にレジメンに関する情報を提供し、患者の状態を踏まえた必要な指導を行うとともに、地域の保険薬局薬剤師を対象とした研修会の実施やレジメン情報の共有など連携に対する評価である。当院でも、免疫チェックポイント阻害薬を含むがん薬物療法の質を更に向上させるべく、2020年4月から算定を開始した。

患者と家族を中心としたチーム医療を実践していくうえで、医療機関個々の環境によって各職種に求められる機能は多様である。より確かなirAE対策とより効果的な治療に向け、エビデンスやガイドラインの最新情報を理解すると共に、それぞれの病院や保険薬局の特性に応じて、薬剤師が「薬の専門家」として役割を発揮し、連携していくことが重要である。

引用文献

- 1) 池末裕明, 他: がん化学療法ワークシート第5版: じほう, 2020年4月.
- 2) Leach DR, Krummel MF, Allison JP: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade, *Science* 1996; 271(5256): 1734-1736.
- 3) Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor, *Immunity* 1999; 11(2): 141-151.
- 4) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaia E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Frontera OA, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123-135.
- 5) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaia E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr., Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-1639.
- 6) Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, Felip E, van den Heuvel MM, Ciuleanu TE, Badin F, Ready N, Hiltermann TJJ, Nair S, Juergens R, Peters S, Minenza E, Wrangle JM, Rodriguez-Abreu D, Borghaei H, Blumenschein GR Jr., Villaruz LC, Havel L, Krejci J, Corral Jaime J, Chang H, Geese WJ, Bhagavatheeswaran P, Chen AC, Socinski MA; CheckMate 026 Investigators: CheckMate 026 Investigators: First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2415-2426.
- 7) 日本臨床腫瘍学会: がん免疫療法ガイドライン第2版: 金原出版, 2019年3月.
- 8) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network: ASCO management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768.
- 9) Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4): iv119-iv142.
- 10) National Comprehensive Cancer Network: Management of immunotherapy-related toxicities. version 1.2020. (<https://www.nccn.org>)
- 11) Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group: Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group, *J Immunother Cancer* 2017; 5(1): 95.
- 12) Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS: Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes, *Clin Cancer Res* 2016; 22(4): 886-894.

- 13) Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, Nagata K, Nakagawa A, Otsuka K, Uehara K, Imai Y, Ishida K, Fukuoka J, Tomii K: Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab: a prospective cohort study, *J Thorac Oncol* 2017; 12(12): 1798–1805.
- 14) Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, Nakagawa K: Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer, *JAMA Oncol* 2018; 4(3): 374–378.
- 15) Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR: Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review, *Ann Oncol* 2017; 28(10): 2377–2385.
- 16) Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, Shabafrouz K, Ribic C, Cairoli A, Guex-Crosier Y, Kuntzer T, Michielin O, Peters S, Coukos G, Spertini F, Thompson JA, Obeid M: Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance, *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(9): 563–580.
- 17) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma, *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34.
- 18) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators: CheckMate 214 Investigators: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma, *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277–1290.
- 19) 里内美弥子, 他: 免疫チェックポイント阻害薬と関連する重症の皮疹および粘膜疹の検討と, 多職種による皮膚障害発現抑止を企図した早期介入システム構築の試行—第5回皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議の報告—, *臨床医薬* 2018; 34: 405–419.
- 20) Kato T, Masuda N, Nakanishi Y, Takahashi M, Hida T, Sakai H, Atagi S, Fujita S, Tanaka H, Takeda K, Satouchi M, Namba Y, Tamura T: Nivolumab-induced interstitial lung disease analysis of two phase II studies patients with recurrent or advanced non-small-cell lung cancer, *Lung Cancer* 2017; 104: 111–118.
- 21) Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, Pennell NA, Velcheti V: Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials, *Chest* 2017; 152(2): 271–281.
- 22) Kotake M, Murakami H, Kenmotsu H, Naito T, Takahashi T: High incidence of interstitial lung disease following practical use of osimertinib in patients who had undergone immediate prior nivolumab therapy, *Ann Oncol* 2017; 28(3): 669–670.
- 23) Soularue E, Lepage P, Colombel JF, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, Collins M, Chaput N, Robert C, Carbonnel F: Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review, *Gut* 2018; 67(11): 2056–2067.
- 24) Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, Mallepally N, Chen E, Altan M, Bresalier RS, Charabaty A, Dadu R, Jazaeri A, Lashner B, Wang Y: Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis, *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 93.
- 25) Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, Veloski C, Robert C: Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management, *Cancer Treat Rev* 2017; 58: 70–76.
- 26) 日本内分泌学会: 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン, *日本内分泌学会雑誌* 2018; 94 (S.November): 1–11.
- 27) Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD: Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer, *Ann Oncol* 2017; 28(3): 583–589.

- 28) Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, Yamazaki N, Kitano S, Yamamoto N, Ohe Y: Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab, *Cancer Sci* 2018; 109(11): 3583–3590.
- 29) 各務博, 他: チームで取り組む免疫チェックポイント阻害薬治療: 中外医学社, 2019年10月.
- 30) 中西洋一, 他: 対応の流れと治療のポイント
がわかるフローチャート抗がん薬副作用: じほう, 2020年3月.
- 31) Ikesue H, Kusuda K, Satsuma Y, Nishiwaki F, Miura R, Masuda Y, Hirabatake M, Muroi N, Fujimoto D, Morimoto T, Tomii K, Hashida T: Evaluation of the usefulness of protocol-based pharmacist-facilitated laboratory monitoring to ensure the safety of immune checkpoint inhibitors in patients with lung cancer, *J Clin Pharm Ther* 2020; Epub ahead of print.

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体 ポートラーザ[®] 点滴静注液 800 mg ネシツムマブ (遺伝子組み換え) 注射液

日本化薬株式会社

【開発の経緯】

ポートラーザ[®] 点滴静注液 800 mg (本剤) は、ImClone Systems 社により創製された、ヒト上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR) に対する遺伝子組み換えヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) モノクローナル抗体である。本剤は、ヒト EGFR ファミリーの EGFR (HER1) に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

米国では 2015 年 11 月に本剤及びゲムシタピン・シスプラチン療法 (GC) の併用療法 (GC+N) において、転移を有する肺扁平上皮癌に対する一次治療を適応として、EU では 2016 年 2 月に GC+N において化学療法未治療の局所進行又は転移を有する EGFR 陽性肺扁平上皮癌を適応として承認された。

本邦では 2019 年 6 月に「切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌」の適応で承認を取得した。

【製剤の特徴】

1. 本剤は、EGFR に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) モノクローナル抗体である。
2. 本剤に係る医薬品リスク管理計画書 (risk management plan: RMP) を策定し、血栓塞栓症・低マグネシウム血症についてリスク管理を行っている¹⁾。
3. 日本肺癌学会編：肺癌診療ガイドライン 2019 年版・IV 期非小細胞肺癌において、CQ72「プラチナ製剤併用療法を受ける場合にネシツムマブの上乗せは勧められるか？」に対し、「扁平上皮癌の PS 0-1 症例に対して、シスプラチン+ゲム

シタピンにネシツムマブを併用するよう提案する」とされている [推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：B、合意率：96%]²⁾。

【薬理作用の特徴】

EGFR は膜貫通型受容体チロシンキナーゼであり、増殖因子 (リガンド) が結合すると二量体を形成し、がんの増殖に関わるシグナルを伝達することでがんを増殖させると考えられている。ネシツムマブは、EGFR に対する抗体であり、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害すること等により、がんの増殖を抑制すると考えられる³⁾ (図1)。

【効能・効果】

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌
(効能・効果に関連する使用上の注意)

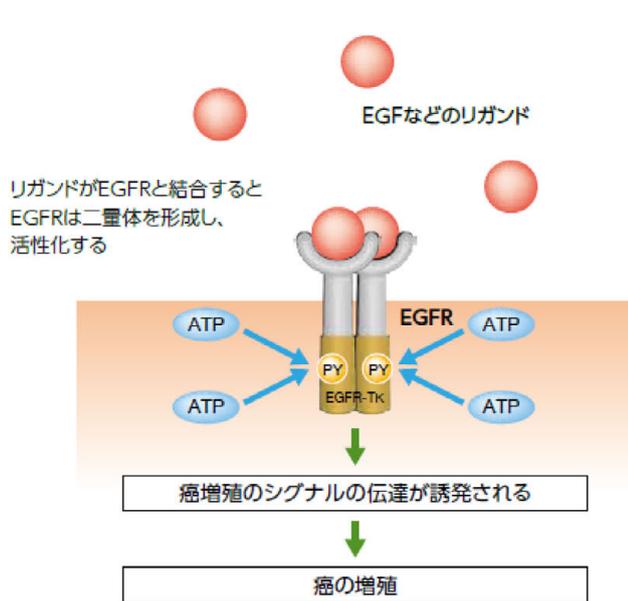
1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

ゲムシタピン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 800 mg をおおよそ 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

癌の増殖プロセス

EGFRは膜貫通型受容体チロシンキナーゼであり、増殖因子（リガンド）が結合すると二量体を形成し、癌の増殖に関わるシグナルを伝達することで癌を増殖させると考えられています。



ポートラーザの作用機序

ネシツムマブは、EGFRに対する抗体であり、EGFRに結合し、EGFRを介したシグナル伝達を阻害すること等により、癌の増殖を抑制すると考えられます。

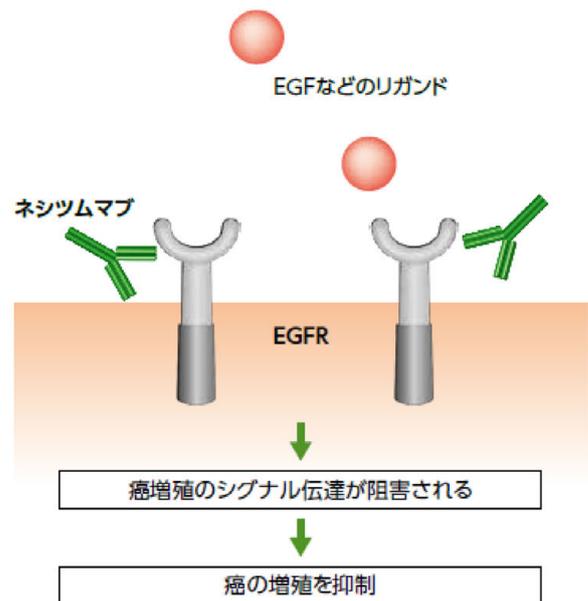


図1 ポートラーザ®の作用機序

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤投与により有害事象が発現した場合には、添付文書等を参照し適宜本剤を休薬・減量又は中止すること。

【臨床上的特性（副作用も含む）】

1. 国内第Ib/II相試験（JFCM試験）^{4, 5)}（表1、図2）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象に、第II相部分では、GC+N群とGC群を比較した。本剤は800 mgを3週間を1コースとして1日目と8日目に投与し、GCはゲムシタピン1250 mg/m²を各コースの1日目と8日目、シスプラチン75 mg/m²を各コースの1日目に投与した。GCは両群とも最大4コースまでとし、GC+N群での本剤の投与はGCの中止又は終了後も疾患進行等の中止基準に該当するまで継続した。第II相部分における主要評価項目である全生存期間（OS）は、GC+N群でGC群と比較して延長した（OS中央値 [95% 信頼区間]: GC+N群14.9 [13.4-18.2] ヲ月、GC群10.8 [8.9-14.4] ヲ月。ハザード比 [95% 信頼区間]: 0.656 [0.465-0.926]）。

2. 海外第III相試験（SQUIRE試験）^{4, 6)}（表2、図3）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象に、GC+N群とGC群を比較した。GCは両群とも最大6コースまでとし、GC+N

群での本剤の投与はGCの中止又は終了後も疾患進行等の中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるOSは、GC+N群でGC群と比較して統計学的に有意な延長が認められた（OS中央値 [95% 信頼区間]: GC+N群11.5 [10.4-12.6] ヲ月、GC群9.9 [8.9-11.1] ヲ月。ハザード比 [95% 信頼区間]: 0.842 [0.736-0.962]、P=0.0120 [層別 log-rank 検定]）。

3. 安全性⁴⁾

JFCM試験において、本剤が投与された安全性解析対象90例に認められた主な副作用は、皮膚障害 [95.6%: ぞ瘡様皮膚炎 (78.9%)、皮膚乾燥 (52.2%)、爪囲炎 (48.9%)、そう痒 (7.8%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (6.7%)、皮膚亀裂 (5.6%)]、口内炎 (31.1%)、体重減少 (5.6%)、発熱 (4.4%)、嘔吐 (2.2%) 等であった。

SQUIRE試験において、本剤が投与された安全性解析対象538例に認められた主な副作用は、皮膚障害 [75.7%: ぞ瘡様皮膚炎 (15.1%)、皮膚乾燥 (5.9%)、爪囲炎 (5.8%)、そう痒 (5.6%)、皮膚亀裂 (4.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (1.5%)]、嘔吐 (8.4%)、口内炎 (6.5%)、体重減少 (3.3%)、発熱 (3.0%) 等であった。（承認時）

また、重大な副作用として、動脈血栓塞栓症 (2.5%)、静脈血栓塞栓症 (5.4%)、Infusion reaction (1.1%)、低マグネシウム血症 (26.4%)、間質性肺疾患 (0.6%)、重度の皮膚障害 (8.3%*)、発熱性好

*: 有害事象共通用語規準 (Ver.3.0) グレード3以上の副作用

表1 国内試験 (JFCM 試験) における成績

	GC+N群	GC群
症例数	90	91
イベント発現例数	63	74
層別log-rank検定のp値 (両側、参考値)	p=0.0161	
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	14.9 (13.4-18.2)	10.8 (8.9-14.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.656 (0.465-0.926)	

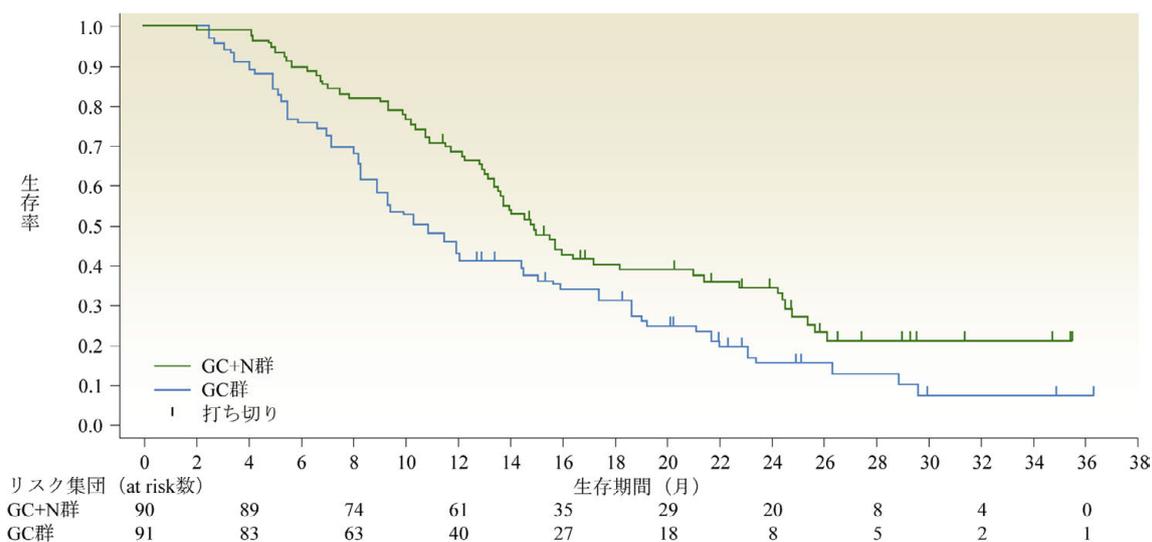


図2 全生存期間のKaplan-Meier 曲線 (JFCM 試験)

中球減少症 (0.8%)、重度の下痢 (1.1%*)、出血 (5.1%) が報告されている。

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌】

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【慎重投与】

1. 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者 [心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等が悪化又は再発するおそれがある。]
2. 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。]

【重要な基本的注意】

低マグネシウム血症があらわれることがあるので、投与開始前、投与中及び投与終了後は血清中電解質 (マグネシウム、カルシウム、カリウム及びリン) をモニタリングすること。

表2 海外試験 (SQUIRE 試験) における成績

	GC+N群	GC群
症例数	545	548
イベント発現例数	418	442
層別log-rank検定のp値 (両側、参考値)	p=0.0120	
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	11.5 (10.4-12.6)	9.9 (8.9-11.1)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.842 (0.736-0.962)	

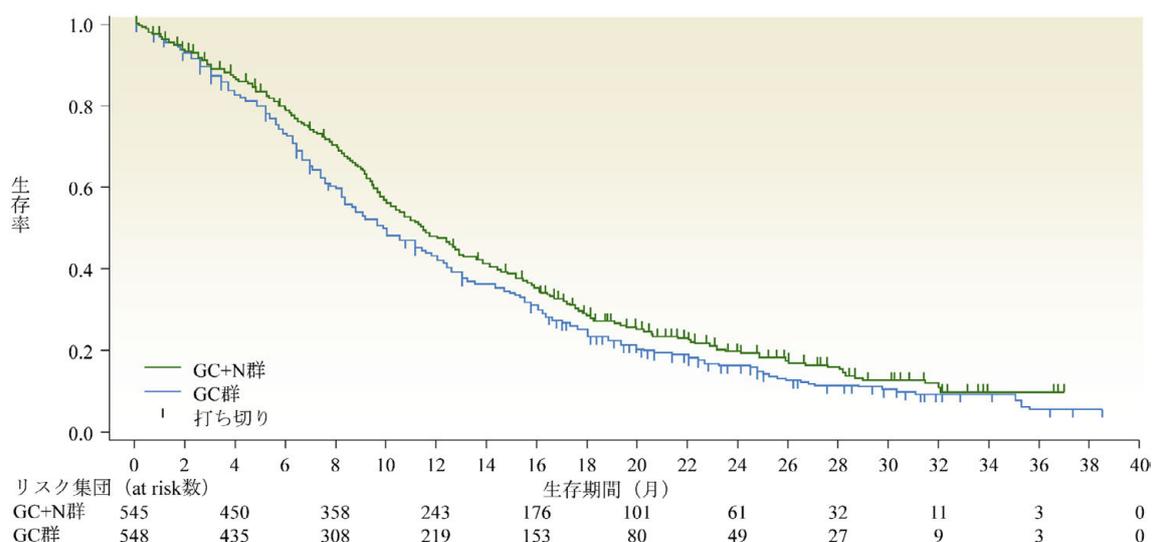


図3 全生存期間のKaplan-Meier 曲線 (SQUIRE 試験)

【適用上の注意：調製時（一部抜粋）】

1. 他剤又は電解質と混和又は混注はしないこと。
2. 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。
3. 本剤の投与時には必要量（通常800 mg、本剤として50 mL）を日局生理食塩液200 mLと混和して用いる。
4. 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。
5. 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2-8℃）では24時間以内、室温保存（30℃以下）では4時間以内に投与を開始すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

引用文献

- 1) ポートラーザ® 点滴静注液800 mgに係る医薬品リスク管理計画書
- 2) 日本肺癌学会編：肺癌診療ガイドライン2019年版 <https://www.haigan.gr.jp/>
- 3) 社内資料：ネシツムマブの薬理作用
- 4) ポートラーザ® 点滴静注液800 mg 添付文書
- 5) Watanabe S, Yoshioka H, Sakai H, Hotta K, Takenoyama M, Yamada K, Sugawara S, Takiguchi Y, Hosomi Y, Tomii K, Niho S, Yamamoto N, Nishio M, Ohe Y, Kato T, Takahashi T, Kamada A, Suzukawa K, Omori Y, Enatsu S, Nakagawa K, Tamura T: Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line treatment for stage IV squamous non-small cell lung cancer: A phase 1b and randomized, open-label, multicenter, phase 2 trial in Japan, *Lung Cancer* 2019; 129: 55-62.
- 6) Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, Ramlau R, Galiulin RK, Bálint B, Losonczy G, Kazarnowicz A, Park K,

Schumann C, Reck M, Depenbrock H, Nanda S, Kruljac-Letunic A, Kurek R, Paz-Ares L, Socinski MA; SQUIRE Investigators: Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and

cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 763–774.

日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021

ONE TEAM

がんに立ち向かう心を一つに!

会期 2021年 3月6日(土)~7日(日)

開催形式 **オンライン開催**

大会長 山口 正和 (国立がん研究センター中央病院 薬剤部)

実行委員長 米村 雅人 (国立がん研究センター東病院 薬剤部)

<https://convention.jtbcom.co.jp/jaspo2021/>

JASPO2021





一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会