

広大医誌, 66 (17-21)
17 ~ 21, 平成30・12月 (2018)

実臨床における非小細胞肺癌患者に対する ニボルマブ投与による間質性肺疾患への対応

櫻下 弘志, 泉谷 悟, 木村 優美, 西垣内 亮, 村瀬 哲也,
本永 正矩, 佐伯 康之, 松尾 裕彰

広島大学病院 薬剤部

受付：平成30年9月7日

受理：平成30年11月28日

ニボルマブに関連した間質性肺疾患（以下、ILD）の発現については、死亡例が報告され注意喚起がなされている。ILD等の異常が認められた場合には、ニボルマブを中止し副腎皮質ステロイド剤の投与等の処置を行うこととされているが、十分なデータが得られているとは言えない。平成28年1～12月の間に非小細胞肺癌に対してニボルマブ投与を開始した患者の中でGrade 2及びGrade 3のILD各1名を経験し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g/day × 3日間投与後、経口プレドニゾロン投与し漸減することで軽快した。ILDの発現時期については、ニボルマブ2～12回目の投与時（中央値8回目）に発現しており定まっていなかった。今回経験したGrade 2以上の症例においては、副腎皮質ステロイドに対する反応性を認めた。

Key words：ニボルマブ, 間質性肺疾患, 副腎皮質ステロイド治療, 免疫関連有害事象

総 括

ニボルマブに関連した間質性肺疾患（Interstitial Lung Disease：ILD）の発現については、死亡例が報告され注意喚起がなされている。ILDの異常が認められた場合には、がん免疫療法ガイドライン¹⁾にはニボルマブを中止し副腎皮質ステロイド剤の投与等の処置を行うこととされているが、治療効果と同時にステロイドの漸減方法について十分なデータが得られているとは言えない。平成28年1～12月の間に広島大学病院で非小細胞肺癌に対してニボルマブを投与された患者の中でGrade 2及びGrade 3のILD各1名を経験し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 g/day × 3日間投与後、経口プレドニゾロン投与し漸減され、軽快した。ILDの発現時期について

は、ニボルマブ2～12回目の投与時（中央値8回目）に発現しており一定の傾向は認められなかった。今回Grade 2以上の症例においては副腎皮質ステロイドの反応性が認められたことから、過去の日本人の再発または進行非小細胞肺癌患者の2件の第Ⅱ相試験²⁾と同様に早期に適切な対応を行うことでニボルマブによるILDは軽快すると考えられる。

序 文

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あり、既治療再発非小細胞肺癌の2次治療において有効性が示されている³⁾⁴⁾。しかし、様々な免疫関連有害事象（immune-related adverse event：irAE）

が報告されており、特に薬剤性のILDは重篤となる可能性があり最も懸念される有害事象である。ニボルマブの市販後全例調査のデータにおいて、G5のILDが7例/1005例(0.70%)で報告されており、ニボルマブに関連したILDの発現については、「オブジーボ点滴静注適正使用に関する留意事項～間質性肺疾患の副作用について～」にて注意喚起がなされている。ILDの異常が認められた場合には、がん免疫療法ガイドライン¹⁾には、ILD等の異常が認められた場合には、ニボルマブを中止し副腎皮質ステロイド剤の投与等の処置を行うことと記載されているが、治療効果及び副腎皮質ステロイド剤の漸減方法及び予後について十分なデータが十分なデータが得られているとは言えない。また、癌種による発現率は、皮膚悪性黒色腫と比較して非小細胞肺癌・腎細胞癌で発症率が高いとされている⁵⁾。今回、ニボルマブ投与による非小細胞肺癌患者におけるILDの発現頻度、重症度及びその予後について調査を行い、有害事象発現時の対応方法とその効果や予後を検討した。

材料と方法

1. 対象患者および調査項目

平成28年1月～12月の間に広島大学病院にて非小細胞肺癌に対してニボルマブ投与を開始した患者を対象とした。ILDの発現した症例について発現頻度、発現時期、KL-6値、治療薬およびその投与期間や効果を後方視的に診療録調査した。なお、有害事象評価は

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0を用いた。ニボルマブの投与方法については、1回3 mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注されていた。

2. 倫理的配慮

本研究は、広島大学疫学研究倫理審査委員会での承認を得て行った(承認番号:第E-337号)。

成績

対象は43名、ILDの発現は4名で認められており、発現率は9.3%であった。性別は男性3名、女性1名、年齢の中央値74歳(66～80歳)であり、全例3次治療以降として投与されていた。発現時期の中央値は8回目(2～12回目)の投与時であった(表1)。全例において胸部単純CTにおいてすりガラス影を伴った浸潤影を認め、KL-6値の中央値は559 U/mL(384～1011 U/mL)と軽度の上昇が認められた。ニボルマブ投与前において放射線肺臓炎の既往を有する症例は無かった。Grade 3の1例(Case 1)及びGrade 2の1例(Case 2)の治療については副腎皮質ステロイドパルス(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1 g/day×3日間)後、経口プレドニゾロンが投与開始されていた(表2)。Case 1は60 mg/dayから開始され2週間ごと10 mgずつ漸減され軽快した。Case 2は経口プレドニゾロン30 mg/dayから開始され2週間ごとに5 mgずつ漸減され軽快し

表1 患者背景 (n=4)

患者	年齢	性別	PS	組織型	治療 Line	ILD発現までの投与回数	放射線肺臓炎歴
Case1	66	男性	0	腺がん	5次治療	5	なし
Case2	70	女性	1	腺がん	3次治療	7	なし
Case3	77	男性	1	扁平上皮がん	7次治療	12	なし
Case4	80	男性	0	腺がん	3次治療	2	なし

表2 ILDの発現状況及び治療

患者	CTCAEv4.0	前治療	初期治療	維持療法
Case1	Grade3	タキソテール®点滴静注	ステロイドパルス(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1 g/day×3日間)	経口プレドニゾロン60mg/dayから開始し2週間ごと10mgずつ漸減
Case2	Grade2	ティーエスワン®	ステロイドパルス(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1 g/day×3日間)	経口プレドニゾロン30mg/dayから開始し2週間ごとに5 mgずつ漸減
Case3	Grade1	タキソテール®点滴静注	無治療	無治療
Case4	Grade1	アリムタ®注射	無治療	無治療

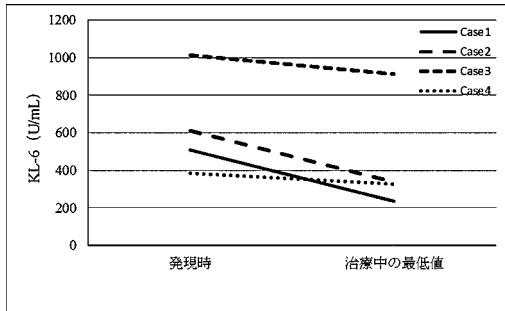


図1 ILDの発現症例におけるKL-6値の変動

た。副腎皮質ステロイドパルスを導入した2例は、副作用対策としてスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤及びプロトンポンプ阻害薬が併用されていた。なお、Case 1及び2については、副腎皮質ステロイド治療に反応しKL-6値の改善を認め(図1)、胸部単純CTで、すりガラス影を伴った浸潤影の改善が認められた。Grade 1の2例(Case 3, Case 4)は無治療のまま改善した。

考 察

免疫チェックポイント阻害剤に関連したILDの発現割合は2～4%、Grade 3以上の重症例は1～2%、治療中止の原因となる頻度は0.2～4%程度と報告されている⁶⁾。加藤らは、本邦による治験ONO-4538-05とONO-4538-06の統合解析にてニボルマブによるILDの発現率は7.2%と報告¹⁾し、8例のILDの発現に対して、そのうち7例は治療後改善または消失したと報告している。本研究ではニボルマブに関連したILD発現頻度は9.3%であり、これらの過去の報告と比較してILDの発現率はほぼ同程度であった。

本研究におけるILDの発現時期は、投与の2～12回の投与時(中央値8回目)であり、何れも投与4カ月以内であった。非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤に関連したILDの発症時期の中央値は1.1カ月であり他の癌種と比較して有意に短いとの報告もされており(1.1カ月vs3.1カ月, p=0.008)⁷⁾、治療開始早期よりその発症に注意が必要であると考えられている。しかし、本研究結果からも分かるように、発現時期については定まっていないため治療全期間で注意が必要である。

今回、ニボルマブ投与によるGrade 2及びGrade 3のILDの症例において副腎皮質ステロイドパルス後に経口プレドニゾロンを漸減し治療を行い、過去の報告²⁾同様に反応性が高いことが示唆された。この結

果は、ゲフィチニブあるいはエルロチニブによるILD治療においては治療するにも関わらずILDに関連した死亡が多いとの報告⁸⁾とは異なる。この理由は、エルロチニブといったチロシンキナーゼ阻害剤でのILDは治療反応性に乏しいびまん性肺障害型が多くみられる⁹⁾ことが原因の一つと考えられる。このことは、チロシンキナーゼ阻害剤とニボルマブとの作用機序が異なることにより生じるものと推測される。

ILDのリスク因子として、田宮らはニボルマブ投与前の放射線肺臓炎歴を挙げているが(26.5% vs9.6%)¹⁰⁾、今回の症例においては、全例で放射線肺臓炎歴がなかった。また原谷らは、日本人非小細胞肺癌患者に対するニボルマブ治療での免疫関連副作用の発現は生存と関連を認めると報告しており¹¹⁾、適切な副作用管理を行い治療継続につなげる必要がある。今回経験したGrade 2以上の症例においては副腎皮質ステロイドに対する反応性を認めた。しかしながら、本研究は少数例での検討であるため、今後も症例集積を行い検討してゆく必要がある。

利益相反

本論文のすべての著者に開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編, がん免疫療法ガイドライン, 金原出版株式会社, 東京, 2016年
- 2) T, Kato., N, Masuda., Y, Nakanishi., M, Takahashi., T, Hida., H, Sakai. et al. 2017. Nivolumab-induced interstitial lung disease analysis of two phase II studies patients with recurrent or advanced non-small-cell lung cancer, Lung Cancer, 104,111-118.
- 3) J, Brahmer., K,L, Reckamp., P, Baas., L, Crinò., W,E, Eberhardt., E, Poddubskaya. et al. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 373,123-35.
- 4) H, Borghaei., L, Paz-Ares., L, Horn., DR, Spigel., M, Steins., NE, Ready. et al. 2015.Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 373,1627-39.
- 5) M, Nishino., A Giobbie-Hurder., H Hatabu., NH, Ramaiya. and FS, Hodi. 2016.Incidence of

- Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, Dec 1,2,1607-1616.
- 6) **J, Haanen., F, Carbone., C, Robert., KM, Kerr., S, Peters, J, Larkin. et al.** 2017. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet], Jul 1,28. doi:10.1093/annonc/mdx225.
- 7) **M, Nishino., H, Ramaiya., M, Awad., A, Maattala., M, Taibi. and H, Hatabu.** 2016. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients. *J Clin Oncol* [Internet], May,34.doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3053.
- 8) **S, Kudoh., H, Kato., Y, Nishiwaki., M, Fukuoka., K, Nakata., Y, Ichinose et al.** 2008. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*,177,1348-1357.
- 9) **A Gemma, S Kudoh, M Ando, Y Ohe, K Nakagawa, T Johkoh et al.** 2014. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*,105,1584-90.
- 10) **A Tamiya., M, Tamiya., K, Nakahama., Y, Taniguchi., T, Shiroyama., SI, Isa. et al.** 2017. Correlation of Radiation Pneumonitis History Before Nivolumab with Onset of Interstitial Lung Disease and Progression-free Survival of Patients with Pre-treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*, 37,5199-5205.
- 11) **K, Haratani., H, Hayashi., Y, Chiba., K, Kudo., K, Yonesaka., R, Kato. et al.** 2017. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*, [Internet], Sep 21.doi.10.1001/jamaoncol.2017.2925.

Analysis of nivolumab related interstitial lung disease in patient with non-small-cell lung cancer.

Hiroshi Sakurashita, Satoru Izumitani, Yumi Kimura, Ryo Nishigakiuchi,
Tetsuya Murase, Masanori Motonaga, Yasuyuki Saeki, Hiroaki Matsuo

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital

The attention is given to Nivolumab induced interstitial lung disease (referred to as ILD). In some cases, even deaths have been reported. The standard protocol is that once a sign of ILD is seen, stop Nivolumab and switch to corticosteroid, but there is no enough data to back up this protocol. Among the non-small cell lung cancer patients who were given Nivolumab between January 2016 and December 2016, there was one patient who experienced grade 2 ILD and another patient with grade 3 ILD. Both of these patients' symptoms of ILD were mostly contained after given 1g/day of Methylprednisolone Sodium Succinate for 3 days, then oral prednisolones with gradually decreasing the dosage of it. Regarding the manifestation of ILD, it varied and it was somewhere between second to 12th doses of Nivolumab with the median of 8th doses. This study was able to confirm the effective response to corticosteroid for grade 2 or higher cases of ILD.

Key words : *nivolumab, Interstitial Lung Disease, corticosteroid therapy, immune-related adverse event*