

マルホ皮膚科セミナー

2017年8月17日放送

「第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ③ シンポジウム4-3

メラノーマの最新治療—薬物療法 up-to-date」

札幌医科大学 皮膚科
教授 宇原 久

新薬の登場

2014年のオプジーボの承認以後、これまで6種類の新薬が登場しました。今回は、新薬の特性と使用法についてお話しします。

世界で最も利用されているNCCNの最新ガイドラインで第1選択薬として推奨されているのは、免疫チェックポイント阻害薬では抗PD-1抗体のニボルマブあるいはペムブロリズマブの単剤での治療、そして国内未承認ですがニボルマブと抗CTLA-4抗体のイピリムマブの併用です。また、低分子性分子標的薬ではBRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用、国内ではダブラフェニブとトラメチニブの併用になります。

そして、これらに加え、臨床試験も第1選択として推奨されています。複数の有望な新薬の治験が世界的に行われているからです。

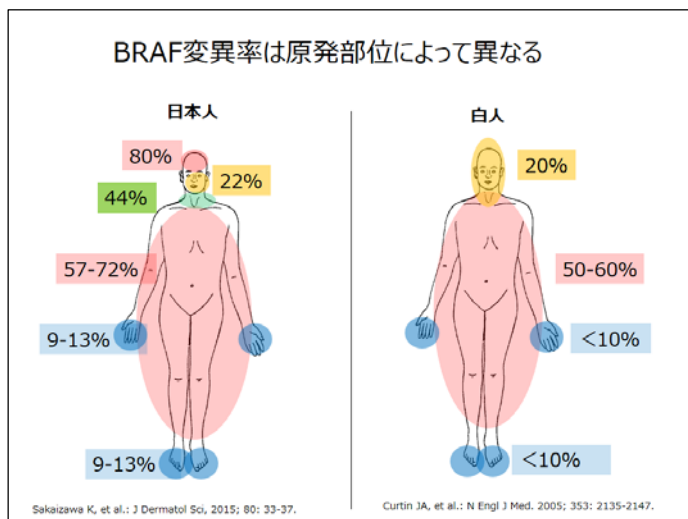
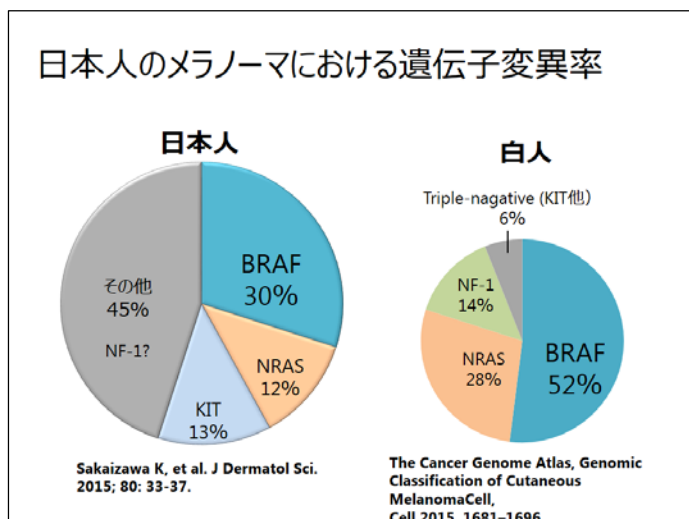
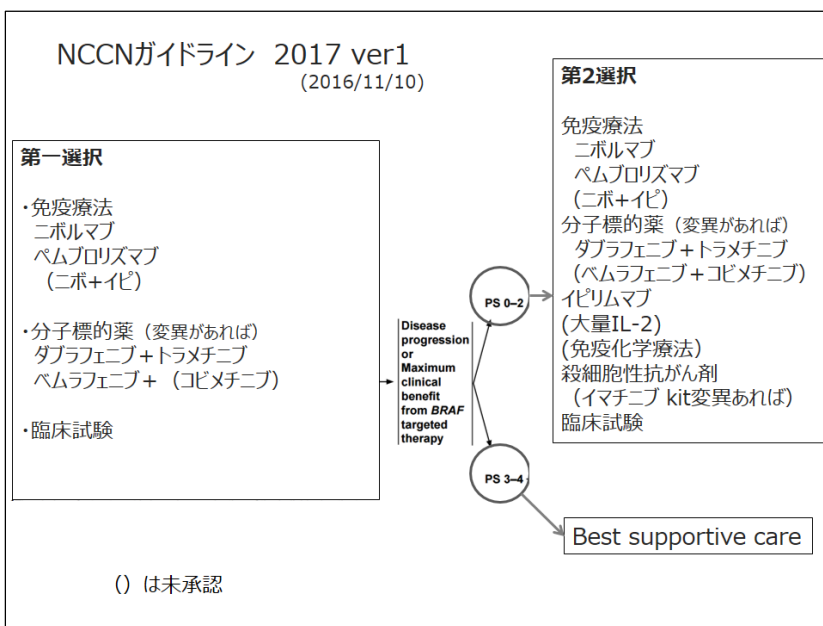
新薬の登場により、最初に何を選択すべきかという問題が出てまいりました。

メラノーマの薬	
日本	米国
	2011 CTLA-4抗体 BRAF阻害薬 MEK阻害薬
2014～	2014 PD-1抗体
2014 ニボルマブ	2015 PD-1抗体+CTLA-4抗体*
ペムラフェニブ	腫瘍溶解ウイルス*
2015 イピリムマブ	術後CTLA-4抗体*
2016 ダブラフェニブ/トラメチニブ	
ペムブロリズマブ	

* 本邦未承認

薬剤選択に際しては、BRAF 変異の有無、薬剤の効果、具体的には即効性と持続性ですが、それと副作用が重要な因子です。

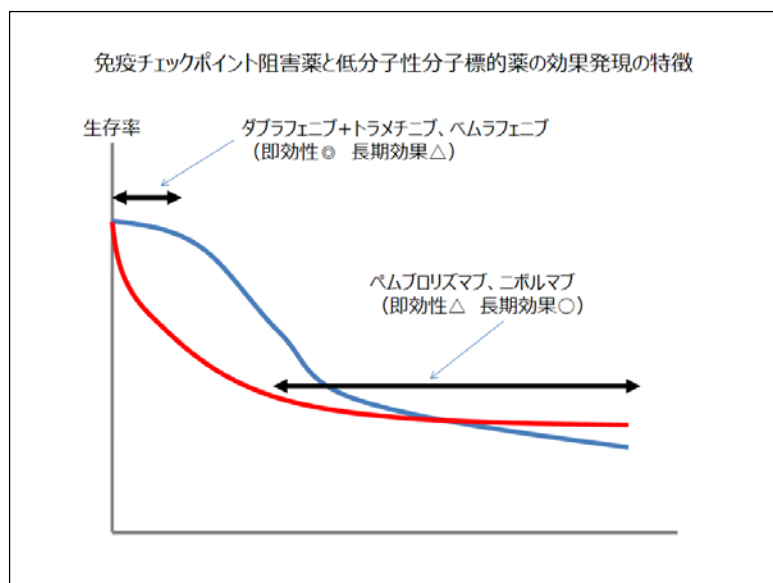
BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用は、腫瘍組織に BRAF 変異があることが必須条件になります。日本人のメラノーマ組織に BRAF 変異がある率は 30%です。日本人に多い掌蹠、爪、粘膜に発生した症例では 10%以下にしか BRAF 変異はありませんが、もともと手足や粘膜に原発する症例数が多いので、患者数としては無視できません。したがって、基本的に発症部位に関係なく BRAF 変異を調べる必要があります。



薬剤の効果の特徴

次に薬剤の効果についてですが、それぞれ特徴があります。抗 PD-1 抗体は即効性があまりなく、効いてくるまで 6-12 週かかります。即効性の指標の一つとなる奏効率ではニボルマブやペムブロリズマブで 20-40%、イピリムマブは 10-20%です。しかし、免疫チェックポイント阻害薬は一旦効果が出れば、持続しやすいという特徴があります。昨年、ニボルマブの初期の治験に参加した患者さんたちの 5 年生存率が 34%と報告されました。また、3 年生存率は 42%、4 年生存率 35%、であり、3 年以後の生存率の低下が少ない、つまり 3 年以後に生存カーブがプラトーになるという免疫療法の特徴が確認されました。

なお、これは治験データですから、条件の良い患者さんしか参加していないという特殊性があります。しかしこの初期の治験は、ファーストラインで効かなかった患者さんがエントリーしており、セカンドラインの投与で5年後に1/3の患者さんが生存しているということは、ダカルバジンしかなかった時代、それもたった3年前のことですが、考えられなかった効果だと思います。なお、イピリムマブ治療後の5年生存率は20%前後と報告されています。これも3年以後に生存曲線がプラトーになります。



一方、BRAF と MEK 阻害薬の併用は、即効性があり、内服数日で効果が出始める患者さんもいます。一方で、数か月から1年程度で薬剤耐性が出てくるという欠点が指摘されていました。

しかし最新のデータをみますと、免疫チェックポイント阻害薬と BRAF/MEK 阻害薬のそれぞれの長所と短所の差がぼやけてきています。

まず免疫チェックポイント阻害薬については、ニボルマブとイピリムマブの併用療法は即効性が期待できることがわかりました。また、効果の持続性に限界があると言われてきた BRAF/MEK 阻害薬についても、前治療のない患者がエントリーしたダブラフェニブとトラメチニブの併用試験の3年生存率が45%と報告されましたが、この値は抗 PD-1 抗体の3年生存率とほぼ同じです。BRAF/MEK 阻害薬も、症例を選べば長期生存が狙える可能性がわかってきました。

実際のエビデンス

実際のエビデンスを紹介します。血清 LDH 値は病勢を反映する重要なマーカーですが、Long らの報告では、ダブラフェニブ、トラメチニブの併用を開始するときに血清 LDH が正常値だった群の1年生存率は88%、2年は75%、3年でも62%と高い値が得られています。一方 LDH が正常値を超えていた症例では、1年後の生存率こそ68%でしたが、2年後は18%と急激に落ち込み、3年生存率は5%、つまりほとんど生存者がいないという結果でした。LDH 高値の症例は1年以内に耐性が出やすいということがわかります。また転移臓器の数も重要であり、2臓器以下の3年生存率58%に対して3臓器以上に転移があると生存率は19%と大きく下がります。

なお、治療開始時に LDH が高く転移臓器数が多い症例については抗 PD-1 抗体薬でも同様に臨床効果は下がります。

初回投与薬は何が望ましいか

これらの薬の特徴を踏まえて、初回投与薬は何が望ましいかという点についてまとめます。

NCCN のガイドラインでは、BRAF/MEK 阻害薬は早急な臨床効果を要するときに使用を推奨しています。具体的には、腫瘍自体による痛みや脳転移による中枢神経症状、胸水や腹水による苦痛、がある場合です。もちろん BRAF 変異があることが必須です。しかし先ほど述べましたように、進行した患者さんでは BRAF/MEK 阻害薬の効果はいったん出ても、長続きしない可能性があります。NCCN では BRAF/MEK 阻害薬を始めた場合は、効果がピークを越えたら他の薬への変更を勧めています。

一方、腫瘍量が少なく、患者自身にがんによる症状がないような場合で進行がゆっくりであると予測できれば、抗 PD-1 抗体の使用が勧められています。しかし、BRAF 変異があり、かつ状態の良い患者さんに対しては BRAF/MEK 阻害薬の併用と抗 PD-1 抗体のどちらを選ぶべきかという問題は十分に解決されていません。先に述べたように LDH 値が正常で転移臓器数が少ない患者さんには BRAF/MEK 阻害薬もよく効くわけです。BRAF/MEK 阻害薬で初期に十分に腫瘍量を減らしておいて、計画的に免疫チェックポイント阻害薬にスイッチするという臨床試験が進行中です。

治療の継続・中止の判断

次に治療の継続あるいは中止の判断について述べます。まず免疫チェックポイント阻害薬は、治療開始早期には標的病変が一旦大きくなってから縮小を始める場合があります。Pseudoprogression、偽の増大と呼ばれています。したがって治療開始数週後までは、多少腫瘍が増大していても 12 週ぐらいまでは投与を継続した方がよいと言われていきます。ただ、Pseudoprogression は PD-1 抗体薬で 5-10% しか認められませんので、効いていないのに、むやみに薬剤投与を継続することは勧められません。次に完全奏効 CR に入ったときに薬剤投与を止めてよいのかという問題です。ペムブロリズマブの治療で、CR になった患者さんで 2 年間の薬剤投与終了後に再発した症例は 61 例中、2 例だったと報告が去年なされました。つまり一旦 CR を得られれば薬剤中止後の再発は少ないということです。ただし、観察期間がまだ短いため、現時点で結論付けるのは難しいです。

セカンドラインの治療法

セカンドラインの治療法に移ります。NCCN のガイドラインではファーストラインで使用しなかった薬剤にくわえ、イピリムマブ単剤や臨床試験が推奨されています。なお、BRAF 阻害薬単剤はセカンドラインからも外れています。

副作用

次に副作用についてですが、免疫チェックポイント阻害薬と BRAF/MEK 阻害薬にはこれまで経験したことのない様々な自己免疫性の副作用が出現します。早期発見と早期の治療開始が重要です。そのためには、患者さん、ご家族、医療スタッフとのコミュニケーションが重要で、院内での科を超えた協力体制が必須です。

今後の展望

最後に展望です。2014 年以後の新薬の登場により、ダカルバジンしかなかった時代に比べて患者さんの生存期間は 2 倍に延長しています。しかし、もっと効く、そして副作用の少ない治療法が求められています。本邦でも、ニボルマブ、イピリムマブの併用療法、腫瘍溶解型ウイルスの治験が進行中です。また、新薬は高額であり、効果や副作用を予測できるバイオマーカーの探索も重要です。臨床系と基礎系の協力が必要だと思えます。以上です。ありがとうございました。