

連載
第45回

統合医療

あきらめない

患者さん本位の医療とは



古田 一徳

医療法人社団ケーイー
ふるたクリニック 理事長

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本当に役立つクリニック」をモットーとした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「がん治療における「低用量」免疫チェックポイント阻害剤の可能性。低容量オプジーボ（ニボルマブ）20mg投与の医学的根拠と臨床エビデンス」についてお話しします。

がん治療における「低用量」免疫チェックポイント阻害剤の可能性。低容量オプジーボ（ニボルマブ）20mg投与の医学的根拠と臨床エビデンス

免疫チェックポイント阻害薬とは？

人の免疫は本来、体内の「異常」を見つけて排除する仕組みをもちます。しかし、がんはこの免疫の監視の目から逃れるため、免疫の「ブレーキ」に相当する分子（PD1/PDL1、CTLA4など）を利用しま

す。免疫チェックポイント阻害薬は、このブレーキを外して免疫細胞に再びがんを攻撃させる薬です。近年、多くのがんで標準治療の柱となりつつあり、保険適応も拡大し、延命や根治に貢献しています。代表例にはPD1やPDL1阻害薬、CTLA4阻害薬があります。免疫チェックポイント阻害剤は、

がん細胞のもつPD-1受容体に結合してT細胞のブレーキを外す免疫療法です。（図1）薬理的には、極めて低用量でもがん組織などの受容体占拠が飽和に近づくこと、標準量の一投与に比べて低用量でも臨床効果が維持され得ることが示唆されています。さらに、20mgレベルの超低用量で有効性を示すランダム化比較試験（頭頸部がんでの併用療法）や、非扁平上皮非小細胞肺がん（Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Non-Sq NSCLC、以下NSCLC）や肝細胞がんなどの臨床研究、個別症例報告が蓄積しています。一方で、他のがんでの単剤20mgを標準治療として支持するものは現状では少ないと思います。

標準量の投与では、ときに重篤で難治性の副作用が出現することがあります。他の抗がん剤の副作用とちがって、薬の投与をやめていくと副作用が軽減するならまだよいのですが、下垂体機能不全や副腎機能低下症など、治療が非常に困難な副作用の出現も筆者は目のあたりにしてきました。

「低用量でも効くのか」という疑問がきます

「薬は多いほど効く」という直感に反し、免疫チェックポイント阻害剤

では「ある一定量を超えると効果は頭打ちになりやすい（飽和）」ことが、薬の体内動態（PK）や効果との関係（ER・エクスジョージャーレスポンス）解析から示されてきました。実際、ニボルマブ（商品名：オプジーボ・抗PD1抗体）では、体重当たり投与（3mg/kg）と一定量投与（240mg）で、血中濃度の分布や有効性・安全性がほぼ同等になることが解析で示されています。つまり「必要な目標分子を占拠できる濃度」に達すればそれ以上増やしても効果が大きく伸びない一方で、副作用やコストは増えていく、ということになります。

同様にペムブロリズマブ（商品名：キートルーダ・抗PD1抗体）でも、体重当たり2mg/kgと一定量200

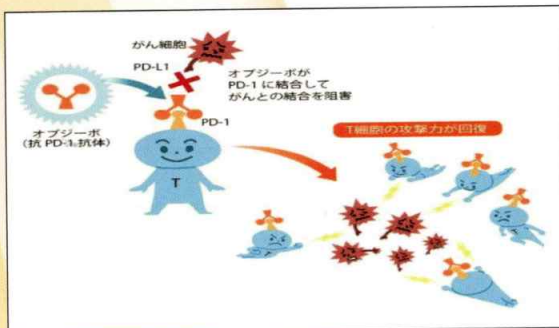


図1 免疫チェックポイント阻害薬（オプジーボ）の作用機序

略の「ばらつきをならした血中濃度」

が近く、効果上の優劣はつかないという報告があり、200 mgを3週に1回投与や400 mgを6週に1回投与がおこなわれているようです。

これは「少ない回数や少なめの量でも、目標を満たせば十分効く」という理屈になります。

●薬理学的背景（なぜ低用量で効くのか）

通常使用の10分の1以下の投与量で、ある試験（0・1～10 mg/kg、2週に1回投与）の解析では、末梢T細胞におけるがん細胞へのPD-1受容体占拠は薬剤の容量として0・3 mg/kg以上で飽和に達し、がん種をまたいだ解析でも1～3 mg/kg付近で効果が頭打ち（プラトー）になる「フラットな曝露・効果関係」が報告されています。体重60～70 kg換算では0・3 mg/kgは約18～21 mgと、20 mgという固定用量が理論上は目標占拠に到達し得る範囲に入ると考えられます。また、薬剤の半減期は約2～3週と長く、2週や3週に1回の投与でもがん細胞に対しての影響が持続しやすい点が低用量実践の根拠になっていると思います。

●がん治療の新しい選 択肢…「低用量」免疫 療法という考え方

試験・臨床研究が示す「低用量の利点」

①有効性を保ちつつ副作用を減らす可能性の報告

悪性黒色腫（メラノーマ）の大規模試験では、併用療法の比率を変えて「イピリムマブ（商品名ヤーボイ、CTLA4阻害薬）を低用量（1 mg/kg）＋ニボルマブ高用量（3 mg/kg）」とした群は、従来の「イピリムマブ高用量（3 mg/kg）＋ニボルマブ低用量（1 mg/kg）」に比べて「重い副作用が有意に少なく、主要な効果指標に大差は認めない」という報告があります。低用量化により安全性が改善し、治療継続のしやすさにつながることが示唆されます。

②超低用量・固定少量でも一定の効果を得られた報告

資源が限られる現場や、ハイリスク患者さんでの工夫として、「ニボルマブ40 mg固定」などの低用量レジメンを用いた前向き（現在より未来のデータを用いる）研究、あるいは後ろ向き（現在よりも過去のデータを含んだ）研究が公表されています。規模は小さいものの、血中濃度の指標や短期の無増悪生存などで標準量と大きな差を認めない傾向や、安全性の良好さが示されました（頭頸部がんなどを中心）。ただし、腫瘍の種類や患者さんの背景によって結果は揺れるため、一律に置き換えられ

ると断言はできません。

③ペムブロリズマブ（キートルーダ）でも「軽めの設計」が遜色なしとの報告

非小細胞肺がんで、体重帯に応じて100/150/200 mg（3週ごと）またはその倍量（6週ごと）とする「ハイブリッド少量設計」が、標準の200 mg（3週ごと）や400 mg（6週ごと）と比べて非劣性（生存転帰など）だったとする後ろ向きコホート研究も出ています。コスト負担を下げつつ、治療到達度を維持できる可能性が示されました。

④頭頸部がん（HNSCC、ランダム化比較試験）

インドの多施設第3相試験では、頭頸部がんに対してメトロノミック化学療法（メトトレキサート＋エルロチニブ＋セレコキシブ）にニボルマブ20 mg（3週に1回の投与）を上乗せすると、1年生存率が16・3%↓43・4%に改善、全生存のハザード比0・545と有意な延長を示しました。超低用量でも生存利益が得られた重要なランダム化比較試験です。

⑤非小細胞肺がん（NSCLC）

韓国の後ろ向き研究では、20 mgまたは100 mgの低用量群と3 mg/kg標準量群で奏効率、PFS（無増悪生存期間、Progression-Free Survival）、OS（全生存期間、Overall Survival）が概ね同等でした。

経済毒性を下げつつ有効性を損ない可能性が示されています。

⑥肝細胞がん（実臨床）

台湾の単施設レトロスペクティブ研究（n=78）では、20 mgまたは100 mgを2週に1回の投与をしたところ、低用量でも有効性が示唆され、重篤な有害事象も許容的でした。費用面の制約下での代替選択肢になり得ると結論づけています。

⑦脾がん、その他

MSI-high/TMB-highの脾がんで、20 mgを2週間に1回投与＋減量化学療法により1年以上CR維持の報告、また皮膚扁平上皮がんで20 mg短期投与で持続奏効の報告があり、バイオマーカー陽性例や低腫瘍量・併用戦略下での低用量の有効性を報告しています。

●進行性固形腫瘍のイ ンド人患者におけるニ ボルマブの研究

進行固形腫瘍において40 mgの2週に1回投与では、固定用量（標準投与量）との比較の第2相試験で、標準投与量、低用量ともORR45%と高い活性を示し、低用量アプローチの妥当性を報告しています。

ORRは「Overall Response Rate」（全体的奏効率）の略称で、がん治療における「客観的奏効率」を指します。「ORR45%のがん」

1986年 北里大学医学部卒業、外科入局。1987年 長野厚生連北信総合病院。1989年 元国立小児病院外科。1992年 北里大学外科助手。1995年 新潟中条中央病院外科医長。1997年 前国立大蔵病院外科(現 国立成育センター)。1999年 北里大学医学部外科診療講師。2001

年 ドイツ・ベルリンフンボルト大学一般・移植外科(短期留学)。2005年 北里大学医学部外科専任講師。北里大学外科肝胆膵主任。2010年 北里大学外科准教授、北里大学外科非常勤講師を経てふるたクリニックを開院。医療法人社団ケーイー ふるたクリニック 理事長

とは、ある抗がん剤などのがん治療によって、がんの腫瘍が縮小または完全に消滅した患者さんの割合が45%あったことを示す臨床試験結果です。ORR(客観的奏効率)は、治療の効果を客観的に示す重要な指標であり、特に臨床試験において新しい薬剤の効果を評価する際に用いられます。

安全性・費用対効果

曝露・安全性の関係は「広い治療域」であることが示され、高用量ほど有害事象が増える一方、低用量では重篤毒性が少ない傾向は当然とあります。実際、40mg群でGrade VII以上の免疫関連有害事象0%とする報告もあるようです。費用面では薬剤費を大幅に圧縮でき、自費診療になることがほとんどだと思いますが、患者さんの負担は軽減されると思います。

MSI-high/TMB-highなど高免疫感受性が期待される場合は低用量でも奏効しやすいといわれています。

なぜ“低用量”が成り立つのか

① 標的飽和の早さ

多くの免疫チェックポイント阻害剤は標的に強く結合し、比較的低い濃度で“必要分”の受容体を占有で

きます。一定のしきい値を超えると、追加の投与で効果が大きく伸びにくい“プラトー”が見られます。

② 安全性の改善

免疫関連の副作用(自己免疫性の炎症など)は用量・曝露量が増えるほど増える傾向があり、低用量化や配分の工夫で重篤有害事象を減らせる可能性があります。

③ 副作用は本当に減るの?

メラノーマでの併用療法では、イピリムマブ側を低用量にした群で重い副作用が有意に少なくなりました。副作用低減は治療継続や生活の質の面でも大切です。

クリニックの経験では、オプジーボ20mgの投与で、副作用が出現した方はいませんでした。

④ どんな人が“低用量の候補”になるの?

高齢・併存症が多い・前治療で強い副作用が出た・体格が小さい・経済的事情があるなど、標準量だと不利益が大きい恐れがある方で、かつ腫瘍学的に合理性がある場合に検討されます。近年は血中濃度やバイオマーカーを手がかりに“個別最適化”する発想が広がっています。

おわりに

“低用量”を考えるとときの注意点としてはたくさんあります。とくに患者さんへの説明は重要だと思ってい

ます。現在までは固形がん単剤20mgの低用量のエビデンスはないと思います。まず、すべてのがん・すべての人にあてはまるわけではないのです。また、投与する医師の考え方にもよりますし、保険診療のみの総合病院、公立病院ではこのような低用量の投与は実施していない施設がほとんどだと思います。

がんの種類、進行度、遺伝子変異量、PD-L1発現、併用療法、患者さんの全身状態などで、必要量は変わると思います。研究の多くは特定がん種・限られた規模での結果です。同じ低用量でも、どの薬をどれくらい、どんな間隔で使うかが肝心で、投与する主治医とよく相談が必要です。日本は保険診療のため、一般の病院では低用量の投与はまずしていません。多くは開業医でおこなわれている、保険適応外、自費診療だと思っています。投与する医師から十分な説明を受けてからおこなってください。

参考文献

- 1) Agrawal et al. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2016;4:72. DOI 10.1186/s40425-016-0177-2
- 2) Cynthia X Ma et al. A Phase II Trial of Neoadjuvant MK-2206, an AKT Inhibitor, with Anastrozole in Clinical Stage II or III PIK3CA-Mutant ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2017;Nov 15;23(22):6823-6832.
- 3) Shang-Hsuan Peng et al. Maintenance

- therapy of low-dose nivolumab, S-1, and leucovorin in metastatic pancreatic adenocarcinoma with a germline mutation of MSH6: A case report. Front Immunol. 2022;Dec 13;13:1077840.
- 4) Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. Nat Biotechnol. 2014;32:40-51.
- 5) Nie L, Rubin EH, Mehrotra N, Pinheiro J, Fernandes LL, Roy A, et al. Rerendering the 3+3 design to test more efficient approaches to oncology dose-finding trials in the era of targeted therapy. Clin Cancer Res. 2016;22:2623-9.
- 6) Venkatakrishnan K, Friberg LE, Ouellet D, Mettetal JT, Stein A, Trocóniz IF, et al. Optimizing oncology therapeutics through quantitative translational and clinical pharmacology: challenges and opportunities. Clin Pharmacol Ther. 2015;97:37-54.
- 7) Hodi FS, Kiger HM, Szoni M, Carvajal RD, Lawrence DP, Atkins MB, et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients with advanced melanoma treated with nivolumab in a phase 1 trial. Presented at the Society for Melanoma Research 11th Annual Meeting. Zurich; 2014.
- 8) Feng Y, Roy A, Masson E, Chen TT, Humphrey R, Weber JS, et al. Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res. 2013;19:3977-86.
- 9) Khushboo A, Gandhi, et al. Pharmacokinetics and clinical outcomes of low dose nivolumab relative to conventional dose in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2024 Jul 26;94(5):659-668. doi: 10.1007/s00280-024-04697-x