

背景・目的：悪性黒色腫は全癌腫の中でも予後の悪い疾患である。昨今の悪性黒色腫の薬物療法の最大の変化は、免疫チェックポイント阻害薬が2014年に保険適応となり、それらの効果と副作用の臨床応用が報告されてきた。当科でも悪性黒色腫に対して免疫チェックポイント阻害薬を使用しており、その効果と副作用に関して検討した。

対象・方法：2017年5月から2021年7月までに当科で免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性黒色腫患者14例を検討した。

結果：治療効果判定は partial response 6例、stable disease 2例、progressive disease 6例で、5例が best supportive care の方針ののち永眠した。奏効率は42.9%であった。

結論：免疫チェックポイント阻害薬は、既存のダカルバジンと比べて十分な効果があり有効である。奏功には症例間での

差が大きく、適応についてさらに吟味する必要があり、免疫関連有害事象などの副作用の管理に十分注意する必要がある。

Keywords: 悪性黒色腫、免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象

## **Title**

A single-center real-world experience of immune checkpoint inhibitors for malignant melanoma

## **Abstract**

**Background:** Malignant melanoma (MM) has poor prognosis. Approval of immune checkpoint inhibitors (ICI) for MM in 2014 has improved its prognosis. The evidence of their efficacy and safety profile has been accumulating; however, real-world data are limited especially in Japan.

**Objectives:** We investigated the response rate and safety profile of ICI for MM in our department.

**Methods:** Patients who received ICI for MM at our department from May 2017 to July 2021 were included. All the data were retrospectively collected from the patients' charts. This study was approved by the ethics committee of Teikyo University.

**Results:** Fourteen patients were included in this study. 6 patients were evaluated as partial response, 2 as stable disease, and 6 as progressive disease. 5 patients died under the best supportive care. Immune-related adverse event (irAE) was observed in 12 patients. Hepatobiliary irAE was observed in 6 patients, skin irAE in 5, endocrine irAE in 4, gastrointestinal irAE in 2, musculoskeletal irAE in 2, and pneumonitis in 1. 4 patient showed adverse event with grade 3 or 4; pemphigoid in one patient and hepatitis in four. There was no significant association of irAE with overall survival.

**Conclusion:** ICI demonstrated better response for MM than conventional therapy in our real-world data. The response was different in individual cases. Since irAE was observed in most of patients as reported in clinical trials, we should be aware of them and need proper management.

## **Keywords:**

悪性黒色腫 malignant melanoma、

免疫チェックポイント阻害薬 immune checkpoint inhibitor、

免疫関連有害事象 immune-related adverse event

実臨床における悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害  
薬の有効性、安全性の検討

江川 昌太

\*: Shota EGAWA

帝京大学医学皮膚科学講座 Department of Dermatology,  
Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

[論文責任者] 江川昌太：帝京大学皮膚科

(〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1)

はじめに

悪性黒色腫は非常に予後の悪い疾患であるが、近年まで薬物治療の進歩がみられず、進行症例の予後は極めて不良であった。しかし、2010年以降、多くの新規薬剤が開発され臨床応用されてきた。特に悪性黒色腫に対する薬物療法の最大の変化は、免疫チェックポイント阻害薬が2014年に他の癌腫治療に先駆けて本邦で保険適応となったことである。抗PD-1抗体製剤ニボルマブが2014年7月に世界に先駆け日本で初めて承認され、それに続いて抗CTLA-4抗体製剤イピリムマブが2015年7月に承認された。その後、ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体製剤ペンブロリズマブが承認され、以後その効果と副作用が報告されてきた。さらにはニボルマブ、ペンブロリズマブの術後補助療法や、ニボルマブとイピリニマブの併用療法にも使用適応が拡大している。臨床試験での有効性、安全性が報告されているが、臨床試験は厳しい組入基準や多くの除外基準があり、実臨床をそのまま反映するとは限らない。現時点において本邦における、実臨床での悪

性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性、安全性に関する論文報告は少ない<sup>1)</sup>。

当科でも根治切除不能な悪性黒色腫症例の治療目的や術後補助療法として免疫チェックポイント阻害薬を使用している。今回、これまでの当科での使用経験をまとめ、実臨床での治療効果及び安全性を検討した。

## 対象と方法

2017年5月から2021年7月までに当科で免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性黒色腫患者を対象とし、患者背景、治療結果、有害事象について後ろ向きに検討した。治療効果判定はRECISTv1.1日本語訳JCOG版<sup>2)</sup>、有害事象についてはCTCAEversion5.0<sup>3)</sup>を参照し、

結果JMP<sup>®</sup>ソフトウェアを用いてKaplan-Meier曲線を作成した。

14例を対象として解析した。患者背景を表1に示す。年齢の中央値は65歳(56-83)歳で、男性は8例、女性は6例

であった。原発病型は末端黒子型 (acral lentiginous melanoma; ALM) が 5 例、表在拡大型 (superficial spreading melanoma; SSM) が 1 例、粘膜型 (mucosal melanoma; MM) が 4 例 (膣 1 例、陰茎 1 例、眼球脈絡膜 2 例)、結節型が 3 例 (nodular melanoma; NM)、不明が 1 例であった。投与前のステージは、ステージⅢが 7 例 (Ⅲb:1 例, Ⅲc:5 例, Ⅲd:1 例)、Ⅳが 7 例であった。投与薬剤は、同一患者に複数の薬剤を経時的に投与した重複分も含め、ニボルマブ 14 例、ペンブロリズマブ 3 例、イピリムマブ 11 例であった。術後補助療法 (1 年間ニボルマブのみ投与) で開始した症例は 4 例あり、そのうち 2 例は病期が進行しイピリムマブの併用療法へ移行した。全体でニボルマブとイピリムマブ併用療法は 11 例であった。また、BRAF 遺伝子変異検査を施行し、2 例で変異を認め、2 例で BRAF/MEC 阻害薬を併用した (図 1)。PD-L1 発現率は 8 例測定し、「1%未満」は 5 例であった。術前の血液の評価として、LDH は中央値 198 (基準値 177-345) U/L で、腫瘍マーカー (5-SCD) は中央値 10.15 (2.0-83.6) であった。

治療効果および免疫関連有害事象（immune-related adverse event; irAE）の結果を表 2、図 1 に示す。また、irAE の詳細を表 3 に示す。

消化管に関しては、下痢・大腸・小腸炎を同一とし、粘血便、腹痛などの症状があり、腹部造影 CT や内視鏡検査で所見を認めたものを大腸炎・小腸炎に分類した。肝臓に関しては、CTCAE version 5.0 の肝機能酵素（AST, ALT）と総ビリルビン値で grade 分類した。治療効果としては全体で partial response (PR) 6 例、stable disease (SD) 2 例、progressive disease (PD) 6 例、14 例中 5 例が最終的に best supportive care (BSC) の方針で永眠され、他疾患で死亡した 1 例以外は術後補助療法後経過観察が 2 例、6 例は投与継続していた。図 1 より薬剤の投与回数や投与方法により評価は困難であるが、投与開始から現時点での Overall survival; OS（中央値）は 1-30 か月（16.5 か月）で、奏効率は 42.9%、生存率を別に示す（図 2a）。また、BRAF/MEK 阻害薬を併用した 1 例と術後補助療法のみで終了した 2 例を除いた奏効率は 40.0%、生存率を別に示す（図 2b）。 progression-free survival;



PFS（中央値）は 0-28 か月（3.0 か月）であった。Stage や BRAF 変異、PD-L1 発現率と OS に有意差はなかった。

irAE は 12 例で発症し、臓器別では肝臓が最も多く 6 例であった。次に皮膚が 5 例、内分泌が 5 例、消化管とその他が各 2 例、肺が 1 例であった。Grade3 以上が類天疱瘡の 1 例と肝障害の 4 例であった。irAE の有無やその grade と OS に有意差はなかった。irAE の発症時期は 2～3 か月で発症することが多かったが（表 3）、半年以上（最長 15 か月）の経過で発症する例が 2 例いた。また、重複して irAE が発症する症例はほとんど同時期に発症していた。年齢に関しては、irAE の認めなかった 2 例は 83 歳と 74 歳でいずれも高齢であり、高齢で irAE が増加するか不明であった。薬剤に関しては、ニボルマブ単剤、もしくはペンブロリズマブ単剤投与の 3 例では、irAE が grade1 の 1 例と infusion reaction の 1 例のみであったが、他の 11 例のイピリマブの併用では 10 例で irAE を認めた。

BRAF/MEC 阻害薬は 2 例で免疫チェックポイント阻害薬と併用し、どちらも著効した。1 例は PD となり免疫チェック

ポイント阻害薬を併用したが他疾患で永眠され、もう 1 例は術後補助療法後に BRAF/MEC 阻害薬を継続していた。

血清の LDH と 5-SCD は基準値以上群と基準値群で比べても OS に有意差はなかった。

## 考察

悪性黒色腫の治療は、免疫チェックポイント阻害薬が適応となってから劇的に変化し、既存の化学療法と比較した臨床試験において、生存率、無増悪生存期間、また奏効率で有意差をつけてその有効性が報告されている<sup>3,4)</sup>。さらに、効果の得られた症例はその効果が持続することも特徴とされ、より長期の生存が期待できることも評価されている<sup>6,7)</sup>。このように画期的な効果が大いに期待される薬剤であるが、これらの臨床試験はある程度状態の良い患者を対象に行われることもあり、実臨床における進行・再発例においては同等の成績が得られないことがしばしば実感される。しかし、今回の当科における悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療効果判定としては、PR が 6 例で奏効率は 42.9

% (40%) であり、国際共同第Ⅲ相試験である CheckMate066 ではステージⅢ/Ⅳ期または再発例でオプジーボ単独の 5 年の OS 率は 38%<sup>8)</sup>、CheckMate067 ではニボルマブとイピリムマブ併用で 52%と<sup>9)</sup> 当科のデータはやや劣っていた。しかし、既存のダカルバジンの奏効率は 10~20% (長期間全層効率は 2%以下)<sup>10,11)</sup> と比べると十分な効果があり、免疫チェックポイント阻害薬は実臨床においても有効である。当科でのデータで奏効率が劣っていた原因として、臨床試験は海外の症例が多く、悪性黒色腫では人種差がある疾患であり<sup>12)</sup>、本邦では若干の差が生じた可能性がある。実際に日本人のデータでの奏効率は、ニボルマブ 34.8%<sup>13)</sup>、ニボルマブ+イピリムマブ 43.3%<sup>14)</sup>、ペンブロリズマブ 24.1%<sup>15)</sup> とされており、当科のデータに類似している。さらに、本邦では予後不良の ALM や MM の頻度が高く、これらの組織型での違いもその効果に影響する可能性があるという報告もあり<sup>16,17)</sup>、実際に 14 例中 ALM と MM で 9 例を占めていた。今後も人種別や組織型でのさらなる検討が必要である。

効果予測として BRAF 変異ありの 2 例は PR であったが、

BRAF/MEK 阻害薬は特に初期には著効し、免疫チェックポイント阻害薬を併用することで長期的に病勢を抑えられる可能性がある。血清の LDH と 5-SCD の値で OS に有意差はなかったが、5-SCD に関しては皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 班<sup>18)</sup>によると早期には異常値を示さず、腎障害、L-dopa 内服、夏期、アガリクス摂取などで偽陽性となることがあり結果の解釈には注意が必要であり、今後の検討が必要である。他に PD-L1 発現率、irAE の有無やその grade で検討したが、OS に有意差はなく、適切なバイオマーカーや予後因子の検索が望まれる。

irAE に関しては、ステロイドや免疫抑制薬の内服をした症例も多く管理が大変であった。免疫チェックポイント阻害薬の投与をできるだけ維持するために、注意深く経過をみることや他科との連携が重要である。また、irAE の出現があると臨床反応が改善する<sup>19,20)</sup>、白斑が出現すると効果があがるなどの報告があるが<sup>21,22)</sup>、自験例では irAE がなかった症例は 2 例のみで臨床効果の有意差は不明であった。皮膚症状だけをみると 5 例中 3 例で PR であり、効果と関係している

可能性もある。本研究の問題点の1つとして症例数が少ない  
ことがあり、引き続き症例の蓄積と検討が必要である。

今後も進行期の悪性黒色腫の治療は免疫チェックポイント阻害薬が中心となる。効果においては症例間での差が大きい。加えて、適応についてさらに吟味する必要があり、irAEなどの副作用の管理に十分注意する必要がある。また、癌治療においては治療効果のみでなく、BSCとなることも念頭に、その患者・家族背景の把握や治療に対する意思の共有、在宅環境の整理等へ配慮が必須である。

謝辞：本稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました  
帝京大学医学部皮膚科学講座の多田弥生教授に心より謝意  
を表します。また、直接ご指導頂きました帝京大学医学部皮  
膚科学教室の田中隆光講師と林耕太郎先生に深謝致します。

## 表1. 対象患者の内訳

年齢（中央値）	56～83歳（65歳）
性別	男性：8例 女性：6例
PS	0：12例 1：1例 4：1例
原発病型	AML：5例 SSM：1例 MM：4例 NM：3例
Stage	III：7例（b:1例, c:5例, d:1例） IV：7例
BRAF遺伝子変異	陽性：2例 陰性：11例 不明：1例
PD-L1発現率	1%未満：5例 1%以上：3例 不明：6例

ALM：acral lentiginous melanoma（末端黒子型）、SSM：superficial spreading melanoma（表在拡大型）、MM：mucosal melanoma（粘膜型）、NM：nodular melanoma（結節型）

表2. 免疫チェックポイント阻害薬による治療効果判定とirAE

効果判定	PR : 6例    SD : 2例    PD : 6例
ニボルマブ単剤 (術後補助)	SD : 2例    PD : 2例
ニボルマブとイピリニマブの併用または両薬剤使用	PR : 5例    SD : 0例    PD : 6例
ペンブロリズマブ使用	PR : 2例    PD : 1例
BRAF/MEC阻害薬使用	PR : 2例
OS (中央値)                      投与開始時より現時点	1-30か月 (16.5か月)
PFS (中央値)	0-28か月 (3か月)
免疫関連有害事象 : irAE	12例あり

irAE : immune-related Adverse Events

PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease,

OS : Overall survival, PFS : progression-free survival



表3. irAEの詳細

Infusion reaction	1例Grade3 (0か月) : ハイドロコトン200mg点滴、ポララミン投与で軽快
皮膚	2例白斑Grade1 (3,8か月) 1例多型紅斑Grade1 (0か月) 1例類天疱瘡Grade3 (3か月) : PSL30mg/日で軽快 1例苔癬型皮疹Grade1 (2か月) : ステロイド外用で改善
消化管	1例小腸炎Grade2 (2か月) : PSL 1.0mg/kgにて改善し漸減 1例大腸炎 (下痢) Grade2 (2か月) : PSL 0.5mg/kgにて改善
肝臓	2例Grade1 (2,5か月) : 肝庇護薬で改善 1例Grade3 (9か月) : PSL 0.5mg/kgにて改善し漸減 3例Grade4 (1, 2, 4 か月) : PSL 0.5mg/kg、mPSL1000mg/day × 3日間、MMF2000mg/day追加で改善 : mPSL 40mg/day、mPSL 1000mg/dayを3日間、MMF1500mg/dayを追加で改善 : PSL 50mg/dayの漸減にて再燃、MMF2000mg/day追加にて改善
内分泌	3例副腎不全Grade2 (2,3,5か月) : 内服にて生理量を補充 2例甲状腺機能低下症Grade2 (0,3か月) : 内服で生理量を補充
肺	1例間質性肺炎Grade1 (15か月) : 無治療で経過観察中
その他	1例横紋筋融解症Grade2 (1か月) : PSL 1.0mg/kgにて改善し漸減 1例自己免疫障害Grade2 (1か月) : RA増悪 MTX6→8mg/weekへ増量とPSL 7.5mg/day追加にて改善

PSL : prednisolone、MMF : ミコフェノール酸モフェチル、mPSL : methylprednisolone、RA : rheumatoid arthritis、MTX : methotrexate

図1 スイマープロット

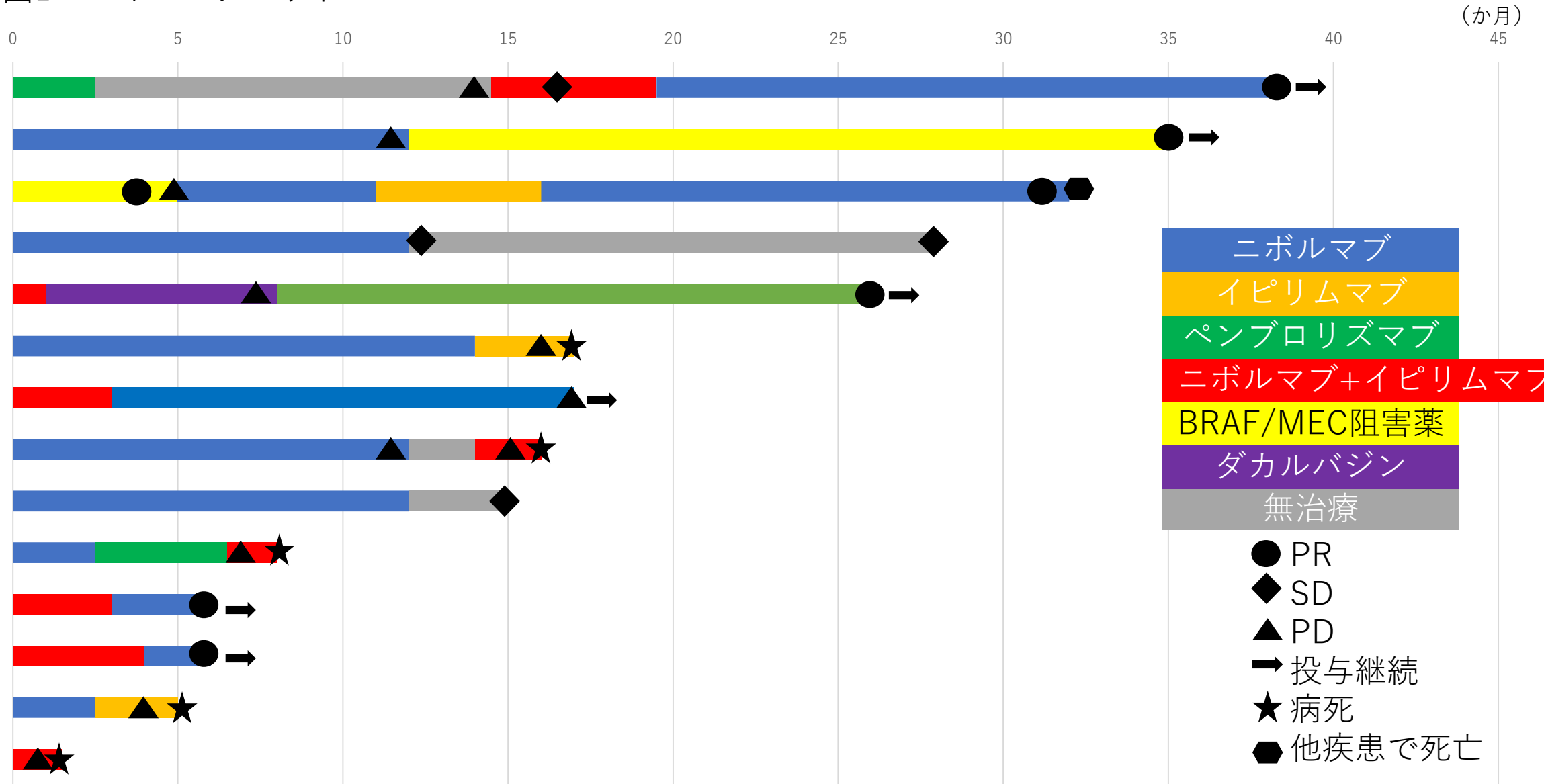


図 2 a : Kaplan-Meier 曲線

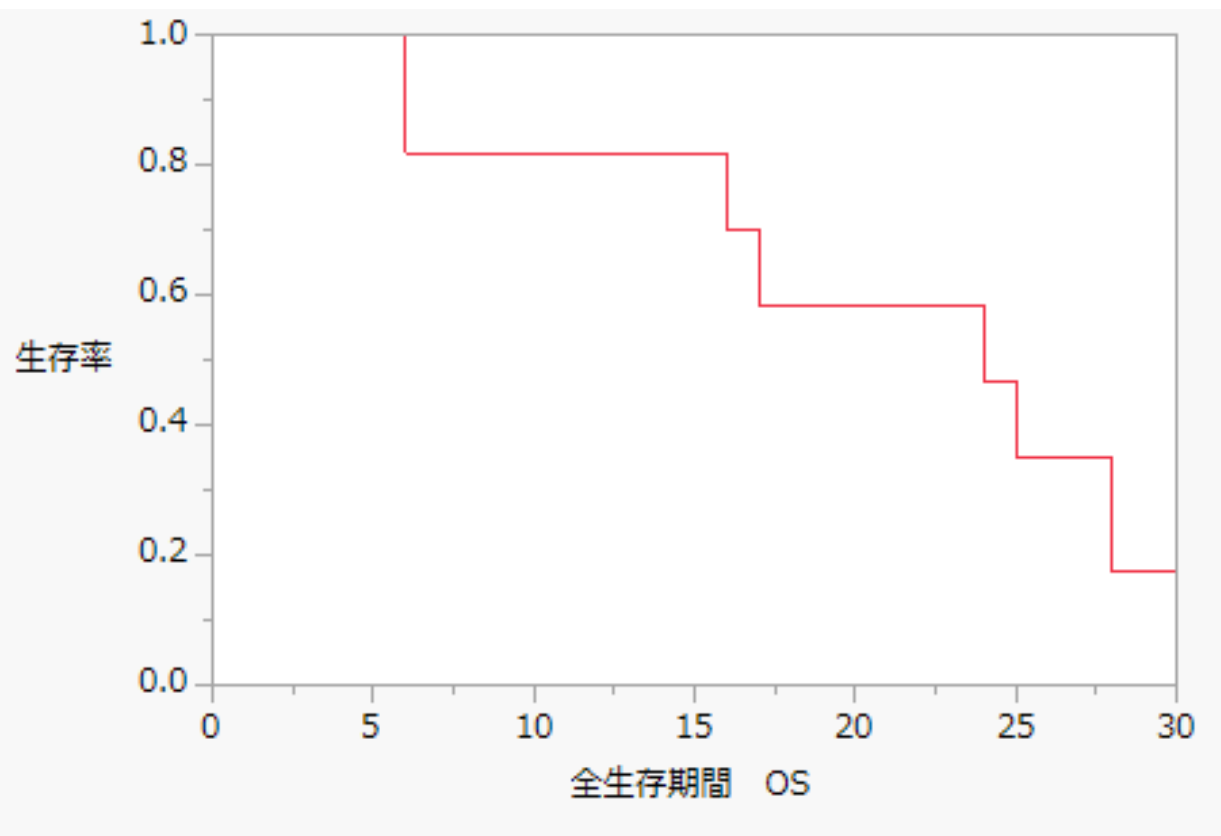
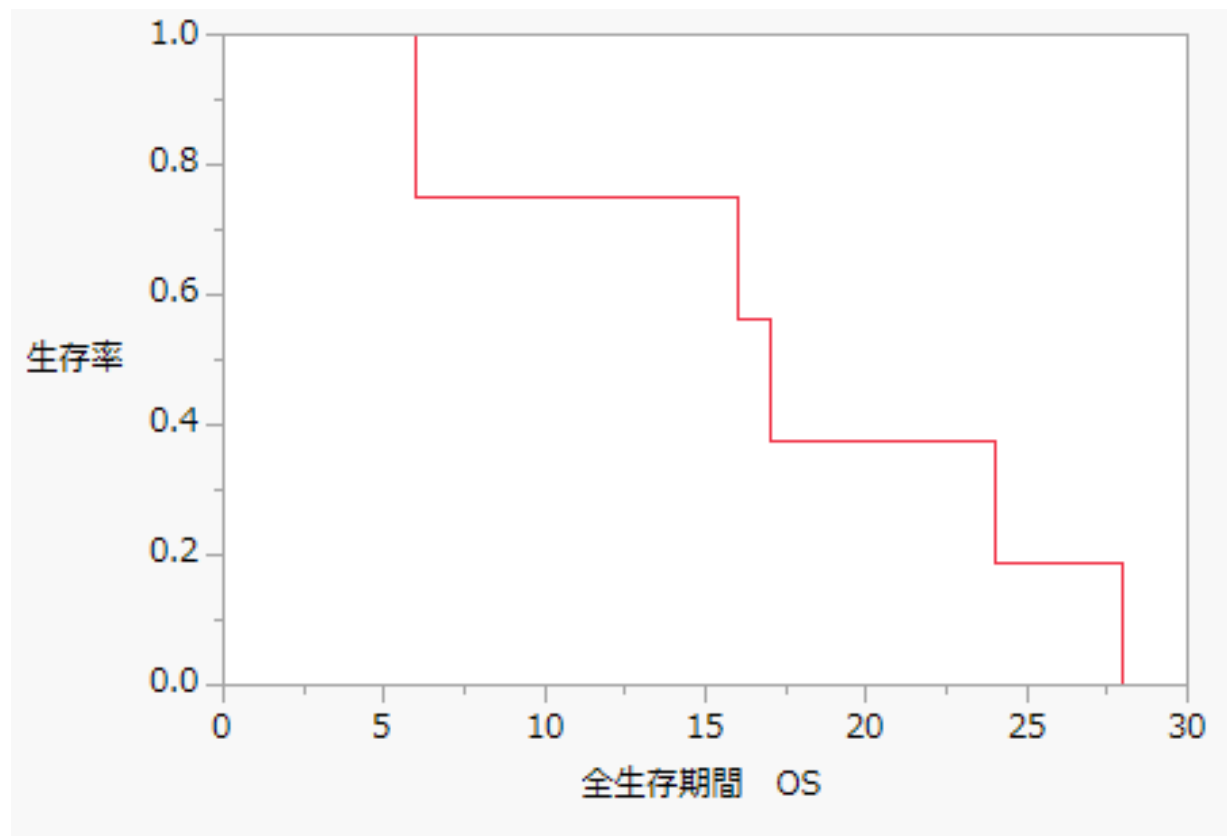


図 2 b : Kaplan-Meier 曲線



## 図の説明

図 1 当科における悪性黒色腫に対し免疫チェックポイント阻害薬治療の経過と効果（スイマープロット）

図 2 a 当院における悪性黒色腫に対し免疫チェックポイント阻害薬治療を受けた患者の生存率（全 14 例）

図 2 b 当院における悪性黒色腫に対し免疫チェックポイント阻害薬治療を受けた患者の生存率（術後補助療法の 2 例と BRAF/MEC 阻害薬の 2 例を除く）

## (引用文献)

- 1). Nakano E, Namikawa K, Yamazaki N et al. Correlation between cutaneous adverse events and prognosis in patients with melanoma treated with nivolumab: A single institutional retrospective study *J Dermatol*, 2020; 47(6): 622-628
- 2). 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) - 改訂版 version1.1-日本語訳 JCOG 版 ver. 1.0. 2009.
- 3). 有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳 JCOG 版. 2017.
- 4). Robert C, Long GV, Brady B, et al; Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320-330
- 5). Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al; Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517-2526
- 6). 福島聡. 特集 免疫チェックポイント阻害薬 3. 免疫チェックポイント阻害薬: わかっていること・わからないこと. *皮膚アレルギーフロンティア* 2018; 16: 17-22,
- 7). Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al; Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1889-1894
- 8). Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al; Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(7): 626-36
- 9). Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019; 381(16):1535-46
- 10). Hill GJ 2nd, Krementz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A) . *Cancer*. 1984; 53(6): 1299-1305
- 11). Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol*. 2003; 4: 748-759
- 12). 中村泰大、浅井純、井垣浩、他. 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版メラノーマ診療ガイドライン 2019. *日皮会誌* 2019; 129(9), 1759-1843

- 13). Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: A phase II study. *Cancer Sci.* 2017; 108(6): 1223-1230.
- 14). Namikawa K, Kiyohara Y, Takenouchi T, et al. Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open-label, single-arm, multicentre phase II study. *Cancer.* 2018; 105: 114-126.
- 15). Yamazaki N, Takenouchi T, Fujimoto M, et al. Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 79(4): 651-660.
- 16). Nakamura Y, Fujisawa Y, Tanaka R, et al. Use of immune checkpoint inhibitors prolonged overall survival in a Japanese population of advanced malignant melanoma patients: retrospective single institutional study. *J Dermatol.* 2018; 45(11): 1337-1339
- 17). Uhara H, Kiyohara Y, Uehara J, et al. Five-year survival with nivolumab in previously untreated Japanese patients with advanced or recurrent malignant melanoma. *J Dermatol.* 2021; 48(5): 592-599.
- 18). 土田哲也、古賀弘志、宇原久、他. 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第2版日皮会誌 2015; 125(1), 5-75
- 19). Okada N, Kawazoe H, Takechi K, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Clinical Efficacy in Patients with Melanoma Treated with Nivolumab: A Multicenter Retrospective Study. *Clinical Therapeutics.* 2019, 41:59-67.
- 20). Otsuka M, Sugihara S, Mori S, et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients with advanced mucosal melanoma treated with nivolumab: A single-center retrospective study in Japan. *J Dermatol,* 2020; 47(4): 356-362
- 21). Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol,* 2017; 44(2): 117-122
- 22). Cristina MF, Maria LC, Cristina F et. al. Melanoma and Vitiligo: In Good Company. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5731