

令和 5 年 7 月 31 日

プレドニゾロン 6 週間漸減法： 免疫関連肺臓炎に対する世界初の臨床試験

<研究成果のポイント>

- 免疫関連肺臓炎は、がん免疫療法により発症し、がん治療の中断を余儀なくされ、時に致命的な転帰をたどることもある重大な副作用です。免疫関連肺臓炎に対してはステロイド治療が行われますが、これまで臨床試験が行われたことがないため、その投与量や治療期間は定まっておらず、経験的に治療が行われてきました。
- 56 例の免疫関連肺臓炎を発症したがん患者に対し、プレドニゾロン 1mg/kg/日を 6 週間で漸減する治療法を行う世界初の臨床試験を実施しました。6 週間後の肺臓炎の制御率は 91.1%で、grade3 以上の有害事象は 17.9%であり、いずれも制御可能で、治療に伴う死亡は認めませんでした。
- 6 週間プレドニゾロン漸減法は有効で安全な治療成績を示し、免疫関連肺臓炎の治療オプションとなることが期待されます。

※本研究成果は、米国がん免疫療法学会誌である「Journal for ImmunoTherapy of Cancer」に 7 月 27 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 柄山正人講師、放射線診断学講座 五島聡教授、内科学第二講座 須田隆文教授らの研究グループは、本学附属病院を含む静岡県内の 15 の研究協力施設において、免疫関連肺臓炎(immune-related pneumonitis: irP)の治療に関する世界初の臨床試験を実施しました。

irP は免疫チェックポイント阻害剤の治療においてしばしば発症し、時に重篤な経過をたどる重大な副作用です。irP の治療を検討した前向き臨床試験は存在しないため、臨床現場においては経験的にステロイド治療が行われ、その投与量や投与期間は定まっていません。

本研究では、56 例の免疫チェックポイント阻害剤の治療後に irP を発症したがん患者に対し、プレドニゾロン 1mg/kg/日を 6 週間で漸減する（段階的に減薬していく）治療法の有効性と安全性が検討されました。主要評価項目である治療開始 6 週間後（=プレドニゾロン投与終了時）の irP の改善率は 91%で、計画した期待値を達成しました。プレドニゾロン投与に伴う grade 3 以上の有害事象は 17.9%に見られましたが、いずれも制御可能で、治療に伴う死亡は認めませんでした（図 1）。

本研究の成果から、6 週間プレドニゾロン漸減法は、irP の治療オプションとなることが期待されます。

<研究の背景>

免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitors: ICIs)は、近年のがん薬物治療における最大の革新であり、従来の抗がん剤を凌ぐ有効性を示し、様々ながん種で広く使用されています。さらに現在も適応がん種の拡大、新薬や併用療法の開発が精力的に行われており、今後のがん薬物療法における中心的な薬剤として更なる期待を集めています。

ICIs は、自身の免疫細胞を介してがん細胞を攻撃するという、従来の抗がん剤とは大きく異なるユニークな仕組みで治療効果を発揮しますが、一方で、従来の抗がん剤では経験したことがない特殊な有害事象（≒副作用）が問題となっています。この有害事象は、患者自身

の免疫が乱れることによって起きると考えられており、**免疫関連有害事象**（immune-related adverse events: irAEs）と呼ばれています。優れた治療効果を示す ICI の恩恵を享受するためには、**irAE を克服することが非常に重要**です。irAE は全身の様々な臓器に起こることが知られていますが、中でも**免疫関連肺臓炎**（immune-related pneumonitis: irP）は、頻度と重症度の観点から**特に重要な irAE の一つ**です。

irP の治療にはステロイドが用いられますが、これまで **irP の治療に関する臨床試験は国内外のいずれでも行われたことがない**ため、エビデンスに基づく治療は存在しません。各国の主要なガイドラインにおいても**ステロイドの量や投与期間は定まっておらず、経験的な治療**が行われてきました。国内外の実地臨床における irP 治療の実態を調べた研究によると、数ヶ月にも及ぶ治療もまれではなかったと報告されています。**不必要に長いステロイド治療は、がん治療継続の妨げになるほか、がん患者の QOL を阻害する可能性**もあります。そこで我々は、高用量のステロイドを短期間で集中的を投与することで irP を制御できると考え、irP の治療に対する世界初の臨床試験を実施しました。

<研究手法・成果>

症状を有し治療を必要とする grade 2 以上の irP 患者に対して、内服プレドニゾロン 1mg/kg/日を 6 週間で漸減する治療（図 2）の有効性と安全性を評価する単群第 II 相試験を、静岡県内の 15 施設で行いました。57 例が登録され、そのうち 56 例が解析対象となりました。irP の原因となったがん治療としては ICI 単独治療が 51.8%、ICI 併用療法が 48.2%でした。irP の重症度は grade 2 が 62.5%、grade 3 以上が 37.5%でした。対象者の 91.1%が 6 週間の試験治療を完遂しました（図 3）。**主要評価項目である 6 週間後の irP 制御率（=プレドニゾロン治療終了時に irP が改善または完全に回復していた割合）は 91.1%で、想定していた上限閾値である 85%を達成**しました（図 4）。なお副次評価項目である 12 週間後の irP 制御率は 57.1%でした。Grade 3 以上の有害事象は 17.9%にみられ、高血糖が最多の 10.7%でしたが、いずれも制御可能で、治療に伴う死亡は認めませんでした。なお、観察期間中に治療後の irP の再燃（一度改善した後に再度 irP が出現／悪化する現象、一般的に 20-40%で起きると報告されている）は 32.1%にみられました。

<今後の展開>

6 週間のプレドニゾロン漸減療法は、**grade 2 以上の irP に対して有効かつ安全な治療であることが示され、治療オプションとなりうる**ことが示されました。現在、ICI 治療は新たなステージに突入し、ICI 併用療法が盛んに行われています。この ICI 併用療法においては **irP を含む irAE の頻度や重症度が増すことが懸念**されています。また、ICI の適応がん種の拡大に加え、早期がんへの周術期治療にも ICI が適応拡大しており、ICI を使用する患者は **ますます増加**することが見込まれます。これからの新時代の ICI 治療において、irP マネージメントの重要性はさらに高まると思われ、本研究の成果が役立つものと期待しています。

一方、irP の治療後に 20-40%で発症するとされる再燃は、本研究でも約 30%の症例にみられ、このような症例に対する治療戦略が今後の研究課題として考えられました。より短い治療期間、あるいは再燃の克服など、irP の治療には、**まだ改善の余地が残されていますが、世界初の irP 治療の臨床試験である本研究の成果は、今後の irP に対する新たな治療開発においてもベンチマークとなる**ことが期待されます。

<発表雑誌>

Journal for ImmunoTherapy of Cancer Jul 2023, 11 (7) e007056
(DOI: 10.1136/jitc-2023-007056)

<論文タイトル>

Six-week oral prednisolone therapy for immune-related pneumonitis: a single-arm phase II study

<著者>

柄山正人、乾直輝、井上裕介、安井秀樹、穂積宏尚、鈴木勇三、古橋一樹、藤澤朋幸、榎本紀之、朝田和博、右藤智啓、藤井雅人、松井隆、松浦駿、橋本大、豊嶋幹生、池田政輝、松田宏幸、伊波奈穂、貝田勇介、舟山慧、市川新太郎、五島聡、須田隆文

<研究グループ>

浜松医科大学内科学第二講座、放射線診断学講座

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 内科学第二講座
〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1
柄山 正人 (医学部附属病院腫瘍センター 講師)
Tel: 053-435-2263 Fax: 053-435-2354
E-mail: karayama@hama-med.ac.jp

<参考図>

図1: 研究の概要

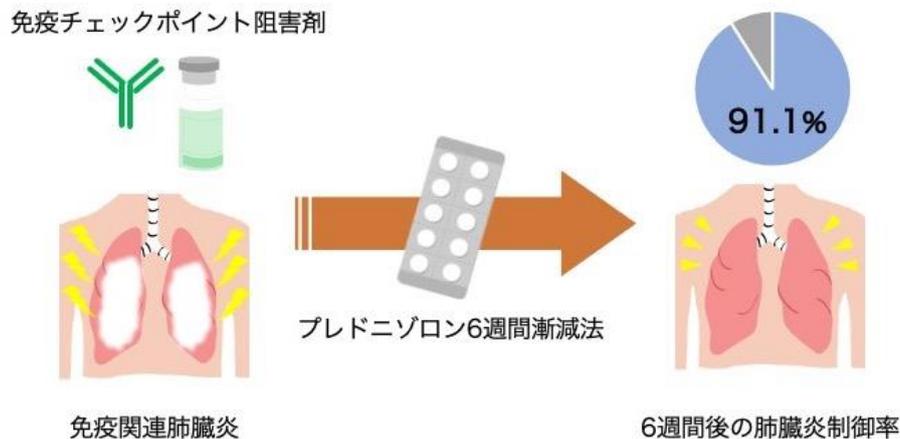


図2：6週間プレドニゾン漸減法

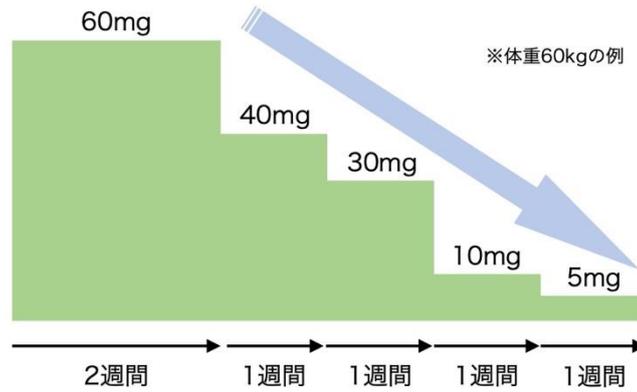


図3：プレドニゾン治療後のirPの改善例

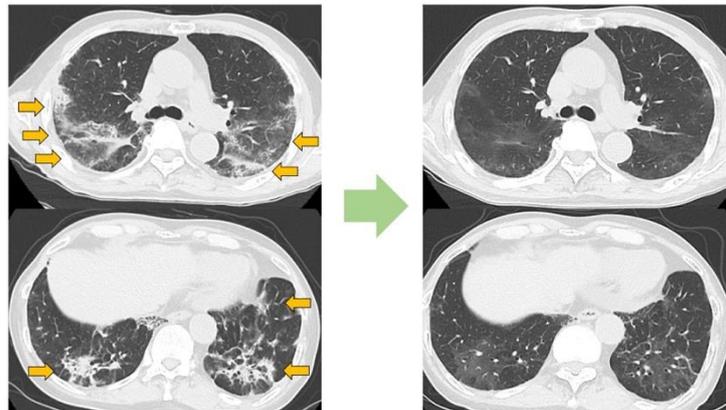


図4：6週間後のCT評価と肺臓炎制御率

