

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

氏名：澤田 崇 印

【題目】

Optimization of toxicity management in drug development in oncology

（抗悪性腫瘍薬の開発段階における毒性マネジメントの最適化に関する研究）

【背景・目的】

がんは生命に関わる疾患であり、抗悪性腫瘍薬の臨床開発においては、重症度の高い有害事象が認められる場合でも、リスクと比較してベネフィットが上回る場合には当該薬剤は承認される。また、毒性の観点に鑑みて、第Ⅰ相からがん患者を対象に試験が実施されることが通常である。早期臨床試験では、推奨用量や毒性マネジメントを検討することが主な目的となるが、多くの薬剤において有効血中濃度と毒性を示す閾値が近接していること、複数の薬剤の併用療法による治療開発が進められていることがその検討を複雑にしている。さらには、希少癌腫（特定の遺伝子変異を持つ集団も含む）を対象に早期臨床試験データに基づく承認取得を目指す戦略や、早期承認を目指した大規模試験を先行させる戦略など、薬剤の特徴や対象癌腫などにより開発戦略が多岐に渡ることも、検討を複雑化させる要因となっている。このような背景の下、早期開発段階においては、少数例の安全性データに基づく不十分な安全性プロファイル情報の下で開発戦略を組み立てる必要がある。

本研究では、抗悪性腫瘍薬の臨床開発における被験者の安全確保という課題に対して、それが特に困難な状況下（少数例の安全性データしか得られていない早期臨床試験の段階）で最善の開発戦略が立てられるよう、リスク低減の方策を探索することを目的とした。まず研究1では、第Ⅰ相試験の重要性と限界について検討するために、第Ⅰ相試験の安全性データから第Ⅲ相の大規模試験における重症度の高い有害事象を予測しやすい条件、あるいは予測困難となる条件を分析した。次に研究2では、昨今注目されている multi-TKI（multiple tyrosine kinase inhibitor）と ICI（immune checkpoint inhibitor）の併用療法の開発について、multi-TKI と ICI の併用療法の臨床試験成績に基づき multi-TKI への ICI の上乗せによる安全性の網羅的な評価を行った。

【方法】

（研究1）1999～2018年までに日本で承認された抗悪性腫瘍薬（新有効成分）について、申請資料概要から (i) 登録症例数が100例以上、(ii) 1%以上で発現した重症度の高い（Grade 3以上）有害事象が取得

可能な第Ⅲ相試験を特定した。対象医薬品について、特定された第Ⅲ相試験より前に実施された第Ⅰ相試験を調査し、20%以上で発現した有害事象が取得可能なものを特定した。特定した臨床試験の成績から、次のデータを抽出した；薬剤の作用機序、第Ⅲ相試験より前に行われた第Ⅰ相試験の試験数、第Ⅰ相試験 [被験者数、治療のタイプ (単剤/併用投与)、被験者の癌腫、20%以上発現したすべての有害事象] 及び第Ⅲ相試験 [被験者数、治療のタイプ (単剤/併用投与)、被験者の癌腫、1%以上発現した重症度の高いすべての有害事象]

各有害事象を、第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験での観察の有無により以下のようにカテゴリー分けし、「不一致率」及び「一致率」を算出した。

カテゴリー	第Ⅰ相	第Ⅲ相
A	有	有
B	有	無
C	無	有

$$\begin{aligned} \text{不一致率} &= C / (A+B+C) \\ \text{一致率} &= A / (A+B+C) \end{aligned}$$

一致率 (予測可能性を高める因子の特定) 及び不一致率 (予測可能性を妨げる因子の特定) を目的変数とし、次の説明変数を用いて回帰分析を行った；作用機序、第Ⅰ相試験の試験数、第Ⅰ相試験の総被験者数、第Ⅰ相試験の対象癌腫、第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験の癌腫の異同

(研究 2) PubMed を用いて、“PD-1”、“PD-L1”及び“inhibitor”の検索語で該当した論文のうち、“Clinical trials”で絞り込みを行い、該当する ICI を特定した。同様に、特定した ICI と “tyrosine kinase” の検索語で該当した論文のうち、“Clinical trials”で絞り込みを行い、該当する multi-TKI を特定した。最後に、特定した multi-TKI の検索語で該当した論文のうち、“Clinical trials”で絞り込みを行い、multi-TKI 単剤療法及び multi-TKI+ICI 併用療法の臨床試験を特定した。multi-TKI の添付文書等から発現頻度の高い次の有害事象を選定し、研究対象とした；食欲減退、便秘、体重減少、下痢、疲労、手足症候群、高血圧、甲状腺機能低下症、悪心、蛋白尿、発疹及び嘔吐

multi-TKI への ICI の上乗せによる安全性の網羅的な評価を行うために、次の手法を用いて解析した；

1. multi-TKI と ICI 併用時のリスク比 (vs. スニチニブ) の算出
 - ✓ multi-TKI+ICI とスニチニブ単剤の比較試験における各有害事象のリスク比を算出
2. multi-TKI 単剤と ICI 併用時の有害事象発現状況の比較
 - ✓ multi-TKI 単剤療法又は ICI 併用療法の臨床試験において、各有害事象が 10%以上で発現した試験数と 10%未満の試験数をカウントし、multi-TKI 単剤療法と ICI 併用療法間で比較 (Fisher 直接確率検定)

【結果】

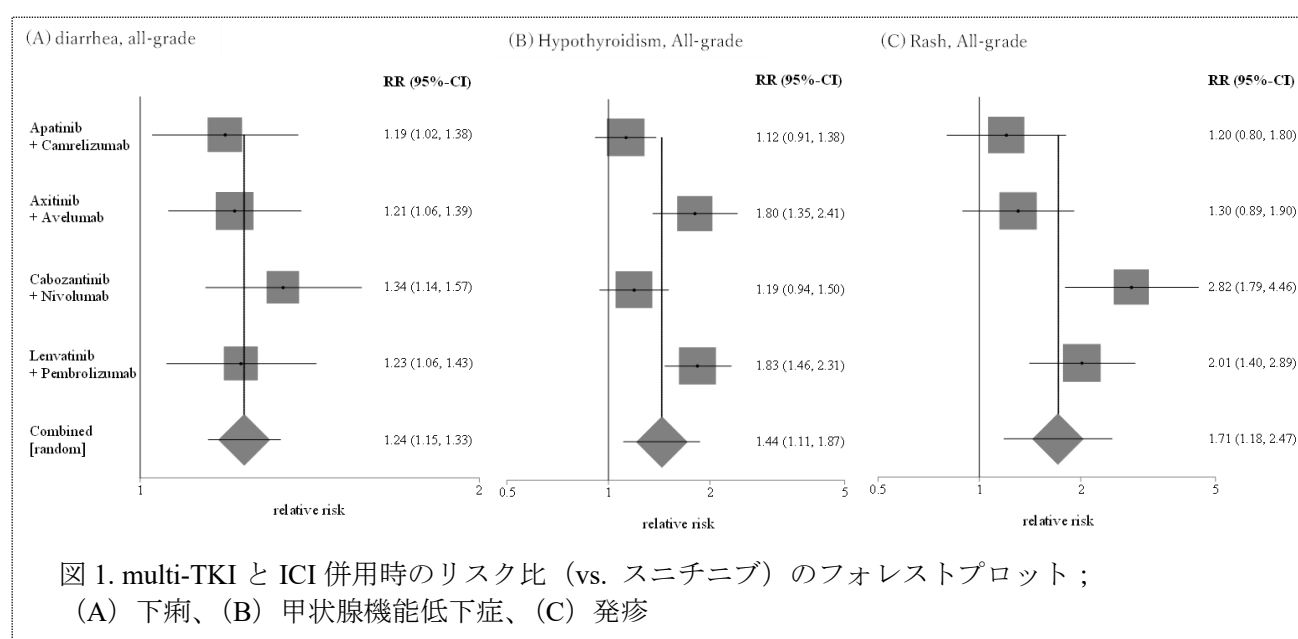
(研究 1) 1999～2018 年までに日本で承認された抗がん剤のうち、申請資料概要から選択基準に合致す

る安全性データが取得可能な 32 剤を特定した。32 剤について、選択除外基準に合致した第 I 相及び第 III 相の試験数はそれぞれ 80 及び 40 試験であった。第 I 相の 80 試験に登録された症例数の合計は 4,240 例であり、第 III 相の 40 試験に登録された症例数の合計は 14,132 例であった。

第 I 相の安全性データから第 III 相での重症度の高い有害事象の予測可能性を妨げる因子の特定を行った。重回帰分析の結果から、治療のタイプ（単剤／併用投与）について、第 I 相／第 III 相が単剤療法／併用療法の組合せは、単剤療法／単剤療法あるいは併用療法／併用療法の組合せと比較すると、不一致率が統計学的に有意に増加することが示された（ $P=0.017$ ）。また、薬剤の作用機序について、免疫療法は、シグナル伝達阻害剤と比較して、不一致率が有意に増加することが示された（ $P=0.009$ ）。次いで、第 I 相の安全性データから第 III 相での重症度の高い有害事象の予測可能性を高める因子の特定も行った。重回帰分析の結果から、シグナル伝達阻害剤は、免疫療法と比較すると一致率が有意に増加し（ $P=0.002$ ）、また、第 I 相試験の総被験者数について、被験者数が増えると一致率が増加することが示された（ $P=0.008$ ）。

（研究 2）2022 年 9 月 1 日までに論文報告された臨床試験のうち、選択基準に合致する安全性データが取得可能であった試験として、multi-TKI 単剤療法の 47 試験、multi-TKI+ICI 併用療法の 24 試験、multi-TKI 単剤療法及び multi-TKI+ICI 併用療法の 1 試験を特定した。

無作為化第 III 相比較試験としてスニチニブを対照群とした multi-TKI+ICI 併用療法の試験が 4 試験あり、それらの試験で報告されていた有害事象について、multi-TKI+ICI 併用療法のスニチニブ単剤に対するリスク比を算出した。スニチニブ単剤と比較して multi-TKI+ICI 併用療法で統計学的に有意なリスク比の上昇が認められた事象は、下痢 [relative risk (RR) :1.24、95%CI: 1.15-1.33, $P<0.001$]、甲状腺機能低下症 (RR:1.44、95%CI: 1.11-1.87, $P=0.0064$) 及び発疹 (RR:1.71、95%CI: 1.18-2.47, $P=0.0045$) であった (図 1A, 1B, 1C)。



各有害事象について、発現率が 10%以上及び 10%未満であった試験数に関して multi-TKI 単剤療法と multi-TKI+ICI 併用療法間で Fisher 直接確率検定を行った。multi-TKI 単剤療法と multi-TKI+ICI 併用療法を比較して発現状況に統計学的な有意差が認められた事象のうち、multi-TKI+ICI 併用療法で有意に発現が多かったものは、甲状腺機能低下症 (P=0.0002) 及び発疹 (P=0.0019) であった。

【考察】

研究 1 の結果から、シグナル伝達阻害剤は免疫療法と比較して、特徴的な有害事象を早期から特定することが可能となりうることが示された。一方、免疫療法は早期臨床試験で安全性プロファイルを特定することは困難であり、毒性マネジメントにおいて臨床腫瘍医のみならず適切な専門医との連携が重要であると考えられた。また、併用療法を用いた第Ⅲ相試験を計画する場合、早期に併用療法での安全性評価を実施することでリスクを軽減することが可能となりうる。さらに、被験者数が多いほど毒性マネジメントの精度が高まることも明らかにされた。そのため、第 I 相試験の後に大規模試験を実施する場合、十分な安全性情報を確保するために、第 I 相において拡大試験を計画・実施することも選択肢の一つと考える。

上記研究において、免疫療法と併用療法が毒性マネジメントを考える上での課題であることが明らかにされたため、その対応策を考える上で、昨今注目されている multi-TKI と ICI の併用療法に着目して研究 2 を行った。研究 2 の結果から、スニチニブ単剤と比較して multi-TKI+ICI 併用療法で有意にリスク比が上昇した有害事象として、下痢、甲状腺機能低下症及び発疹が特定された。また、試験単位の分析において、multi-TKI+ICI 併用療法では甲状腺機能低下症及び発疹の発現が有意に多いことが示された。これらの有害事象については、併用投与により発現率が高まる可能性を理解し、専門医との早期の協業及び処置が重要である。

本研究の結果、作用機序特有の有害事象が知られている抗悪性腫瘍薬における毒性マネジメントは比較的容易となりうるが、そうでない場合では、施設での管理体制や毒性管理のガイダンスなど、予め試験立案時に対策を講じることがリスク低減になりうると考えられる。他剤との併用療法で開発を検討している場合では、毒性マネジメントがより困難となることを理解し、早期段階で併用療法による安全性評価を実施しておくことが重要である。同種同効薬の試験が先行している場合、その安全性データが参考となる場合もあり、新規の薬剤の組合せであっても、同種同効薬のデータを最大限利用して毒性マネジメントの方法を事前に予測することも有用である。

以上