





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1678 号	氏 名	井 上 崇
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授	平山 武司 
	(副査)	北里大学教授	田辺 光男 
	(副査)	北里大学教授	成川 衛 
	(副査)	北里大学准教授	菅原 充広 
〔論文題目〕 Anti-tumor efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in combination with other anticancer therapy in solid tumors (固形がんに対する免疫チェックポイント阻害剤の併用療法の抗腫瘍効果及び安全性に関する研究)			
〔論文審査結果の要旨〕 がんに対する薬物療法においては、近年、免疫チェックポイント阻害薬（CPI）の臨床利用が進んでいるが、固形がんに対する CPI 単剤療法の奏効率は 20%程度に止まっており、異なる作用機序を持つ抗がん剤との併用療法が積極的に試みられている。既存の抗がん剤による腫瘍抗原物質の放出を伴う免疫原性細胞死（ICD）の惹起とそれに続く腫瘍免疫環境の変化等により、CPI の抗腫瘍効果が相乗的に高まることが期待されているが、臨床的側面から明確な結論は導かれていない。また、CPI は、自己免疫疾患や炎症性疾患様の免疫関連有害事象（irAE）を発現し、低頻度ながら重篤な臓器特異的有害事象を伴うことが知られているが、併用により臨床的に重要な有害事象の発現がどのように変化するか、これまで包括的な評価は十分になされていない。このような背景を踏まえ、井上氏は、代表的な CPI である PD-1/PD-L1 阻害剤について、その単剤療法と比較した際の併用療法における臨床効果の改善及び有害事象発現の状況を、固形がん対象の臨床試験の結果をもとに分析・評価した。 併用による臨床効果の改善については、臨床試験データベース、文献データベース及び主要な国際腫瘍関連学会抄録データベースを用いて、PD-1/PD-L1 阻害剤（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ又はデュルバルマブ）と他の抗がん剤の併用試験を検索・特定した上で、各試験における対象がん腫、試験群の薬剤名及び群ごとの評価例数・奏効例数、併用薬の作用機序等の情報を抽出し、PD-1/PD-L1 単剤療法と比較した併用療法における奏効率の改善効果についてメタアナリシスの手法を用いた量的統合を行った。また、			

併用療法時の有害事象については、臓器特異的 irAE（計 24 種）及び PD-1/PD-L1 阻害剤の単独療法でよくみられる有害事象（計 12 種）を注目すべき事象として選定し、PD-1/PD-L1 単剤療法と併用療法における発現状況をメタアナリシスにより比較・分析した。

併用による臨床効果の改善については、PD-1/PD-L1 阻害剤と他の抗がん剤の併用は奏効率を有意に改善した（統合リスク比 1.79、95%信頼区間 1.46-2.20）。サブグループ解析の結果、殺細胞性抗がん剤に分類される DNA 合成阻害剤又は微小管形成阻害剤との併用は奏効率を有意に改善した一方、キナーゼ阻害剤等の分子標的薬との併用による奏効率の改善効果は明確ではなかった。併用による有害事象の発現状況については、単剤療法群と比較して有意なリスク比の増加を示した臓器特異的 irAE は重篤な大腸炎のみであり、サブグループ解析では、DNA 合成阻害剤との併用は重篤な大腸炎の発現リスク比の有意な増加を示した。PD-1/PD-L1 阻害剤の単独療法下でよくみられる有害事象の中で、併用療法群で有意なリスク比の増加を示したものは、重篤な発熱及び非重篤事象な疲労、悪心、食欲減退、嘔吐、呼吸困難、皮疹、下痢、発熱であった。

井上氏は、非臨床研究によれば DNA 合成阻害又は微小管形成阻害作用を有する抗がん剤の多くは ICD 誘導性薬剤としても報告されており、これらと PD-1/PD-L1 阻害剤との併用は臨床的にも抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった一方、分子標的薬との併用については、進行中の併用臨床試験の結果も踏まえた検証が必要であると考察している。DNA 合成阻害剤との併用で重篤な大腸炎のリスクが有意に増加した点について、細胞傷害性抗がん剤は、細胞のターンオーバーが活発な腸管粘膜に対する直接的な細胞死誘導による作用のほか、白血球減少に伴う一時的な免疫抑制による腸内細菌叢の変化等により消化器・腸管障害を発現することが知られており、併用薬の作用機序に基づく特徴的な有害事象と PD-1/PD-L1 阻害剤に起因する免疫調節機能の破綻による機能障害の相互関連、さらに各事象の好発時期のオーバーラップの可能性を踏まえて、併用に際して特に注意が必要であると考察している。

本研究により、PD-1/PD-L1 阻害剤と DNA 合成阻害剤の併用により抗腫瘍効果が改善し、患者へのベネフィットが期待される一方、重篤な大腸炎等の臨床的に重要な有害事象の増加リスクを併せ持つことが示された。井上氏の研究は、今後も更なる治療成績の向上を目指して活発化することが想定される CPI の併用療法に係る研究を適切な形で推進するとともに、その臨床使用における留意事項を提示する有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として投稿受理されている。

以上のことから、本論文は博士（医薬開発学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上