

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 井上 崇 印

【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)

【背景・目的】

がんは全世界で死因の上位を占めており、2020年のがんによる死者数は1000万人に上るとされている。様々な治療法の開発や実用化が進められているが、依然として根治には程遠い疾患である。薬物療法においては、従来の殺細胞性化学療法剤に加えて分子標的薬や免疫誘導型の薬剤の臨床利用が著しく進み、特に、PD-1/PD-L1阻害剤をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤(CPI)による高い治療効果が複数のがん腫に対して認められている。一方、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、更なる治療成績の向上を目指し、CPIと異なる作用機序を持つ既存の抗腫瘍薬(殺細胞性抗がん剤、分子標的薬)との併用療法が積極的に試みられている。併用療法には、有効性及び安全性が確立されている標準療法への相加効果が期待されるだけでなく、既存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(immunogenic cell death: ICD)の惹起とそれに続く腫瘍免疫環境の変化等により、CPIの抗腫瘍効果を相乗的に高めることが期待されている。実際に、一部の固形がんでは、代表的なCPIであるPD-1/PD-L1阻害剤と他の抗がん剤の併用療法による臨床効果が報告されており、今後のがん治療のブレークスルーとなる可能性がある。しかしながら、CPIを基盤とする抗がん剤併用療法の抗腫瘍効果改善への寄与について、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(immune related adverse events: irAE)とよばれる従来の抗がん剤とは異なる特有の有害事象を発現し、比較的低頻度ながらも重篤又は致死的な臓器特異的有害事象を伴うことが知られている。したがって、異なる作用機序を有する薬剤どうしの併用には、未知の安全性に関するリスクを伴うことを考慮することも必要であるが、単剤療法と比較して臨床的に重要な安全性リスクがどのように変化するかという点について、これまで包括的な評価は十分になされていなかった。

本研究では、代表的なCPIであるPD-1/PD-L1阻害剤を基盤とする抗がん剤併用療法をPD-1/PD-L1単剤療法と比較した際の臨床効果の改善及び安全性リスクの増加について、固形がん対象の臨床試験の結

果をもとに分析・評価することを目的とした。がん薬物療法の生物学的な抗腫瘍活性を臨床的に評価する指標として、固形がんを対象とする臨床試験で世界共通の基準で測定される奏効率（Objective Response Rate: ORR）が最も妥当であると考えられたため、研究 1 では PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法と比較して他の抗がん剤との併用が ORR を改善するか、更にどのような作用機序の抗がん剤との併用が ORR の改善をもたらすかについて、システマティックレビュー及びメタアナリシスにより評価した。研究 2 では臓器特異的な irAE 及び PD-1/PD-L1 阻害剤の単剤療法でよくみられる有害事象に注目し、PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法と他の抗がん剤との併用療法を比較した際の発現状況の差異について、システマティックレビュー及びメタアナリシスにより評価した。

【方法】

（研究 1）臨床試験データベース ClinicalTrials.gov、英語文献データベース（PubMed）及び主要な国際腫瘍関連学会（ASCO/ESMO）抄録データベースを用いて、PD-1/PD-L1 阻害剤であるペムブロリズマブ、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、表 1 の適格性基準を用いて検索・特定した。（データカットオフ日：2020 年 12 月 31 日）

表 1 研究 1 の適格性基準

主な組み入れ基準	主な除外基準
<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群として PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法群又は PD-1/PD-L1 阻害剤を含まない抗がん剤投与群が設定された試験 ・ 奏効率（ORR）の結果が公表されている試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血液がんを対象とする試験 ・ 免疫療法（ワクチン、PD-1/PD-L1 阻害剤以外の CPI、サイトカイン、BCG など免疫賦活作用を主要メカニズムとする治療）が併用された試験 ・ 放射線治療、腫瘍摘除術等の非薬物療法が併用された試験 ・ 術前又は術後療法として評価された試験

特定した臨床試験の成績から、臨床試験データベース登録番号、論文著者及び発行年、開発相、ランダム化／非ランダム化の別、対象がん腫、試験群の薬剤名及び群ごとの ORR 評価対象例数及び奏効例数、併用薬の作用機序分類を抽出した。特定した臨床試験を対象に質的統合及び PD-1/PD-L1 単剤療法と比較した併用療法における ORR 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。

（研究 2）研究 1 と同一のデータベースを用いて研究 1 と同一の PD-1/PD-L1 阻害剤 5 剤と他の抗がん剤の併用試験を、表 2 の適格性基準を用いて検索・特定した。（同：2022 年 8 月 10 日）

特定した臨床試験の成績から、臨床試験データベース登録番号、論文著者及び発行年、開発相、対象がん腫、試験群の薬剤名、併用薬の作用機序、注目すべき有害事象（表 3）の発現例数及び評価対象例数を抽出した。特定した臨床試験を対象に質的統合及び PD-1/PD-L1 単剤療法と併用療法における評価対象有

有害事象の発現割合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。

表2 研究2の適格性基準

主な組み入れ基準	主な除外基準
<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群として PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法群が設定されたランダム化比較試験 (RCT) ・ 併用群及び単剤療法群の有害事象 (非重篤/重篤有害事象又は CTCAE grade 3~4 の有害事象) 発現例数が公表されている試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血液がんを対象とする試験 ・ 免疫療法 (ワクチン、PD-1/PD-L1 阻害剤以外の CPI、サイトカイン、BCG など免疫賦活作用を主要メカニズムとする治療) が併用された試験 ・ 放射線治療、腫瘍摘除術等の非薬物療法が併用された試験 ・ 術前又は術後療法として評価された試験 ・ 両群ともに症例数が 10 未満の試験

表3 研究2で注目した有害事象

1. CPIにおいて頻度は低いものの重篤化リスクが高いことが知られている臓器特異的 irAE
肺炎、肺臓炎、免疫性肺疾患、免疫性肝炎、自己免疫性肝炎、大腸炎、自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、心不全、免疫性心筋炎、自己免疫性心筋炎、急性心筋梗塞、心膜疾患/心嚢液貯留、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、副腎機能不全、筋炎、重症筋無力症、免疫性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症 [TEN]、スティーヴンス・ジョンソン症候群 [SJS]、自己免疫性腎炎、腎炎
2. PD-1/PD-L1 阻害剤の欧州製品概要において、5 剤中 4 剤以上で「単独療法下で非常によくみられる有害事象」として記載されている有害事象
腹痛、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、疲労、発熱、関節痛、咳嗽、呼吸困難、そう痒症、発疹

両研究ともに統計解析は変量効果モデルを用いて、リスク比と 95%信頼区間を算出し、フォレストプロットを作成した。両側検定による $P < 0.05$ を統計学的に有意な効果と判定した。また、研究1では PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法群を有する試験のみを対象に、併用薬の作用機序分類によるサブグループ解析を実施した。研究2では、単剤療法と比較して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有害事象について、併用薬の作用機序分類によるサブグループ解析を実施した。

【結果】

(研究1) メタアナリシスでは 16 試験、3793 例分を統合した。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 (リスク比 [RR] : 1.79、95%CI : 1.46-2.20、 $P < 0.00001$)。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 PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法による奏効率を有意に改善した。しかし、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 (図 1)。

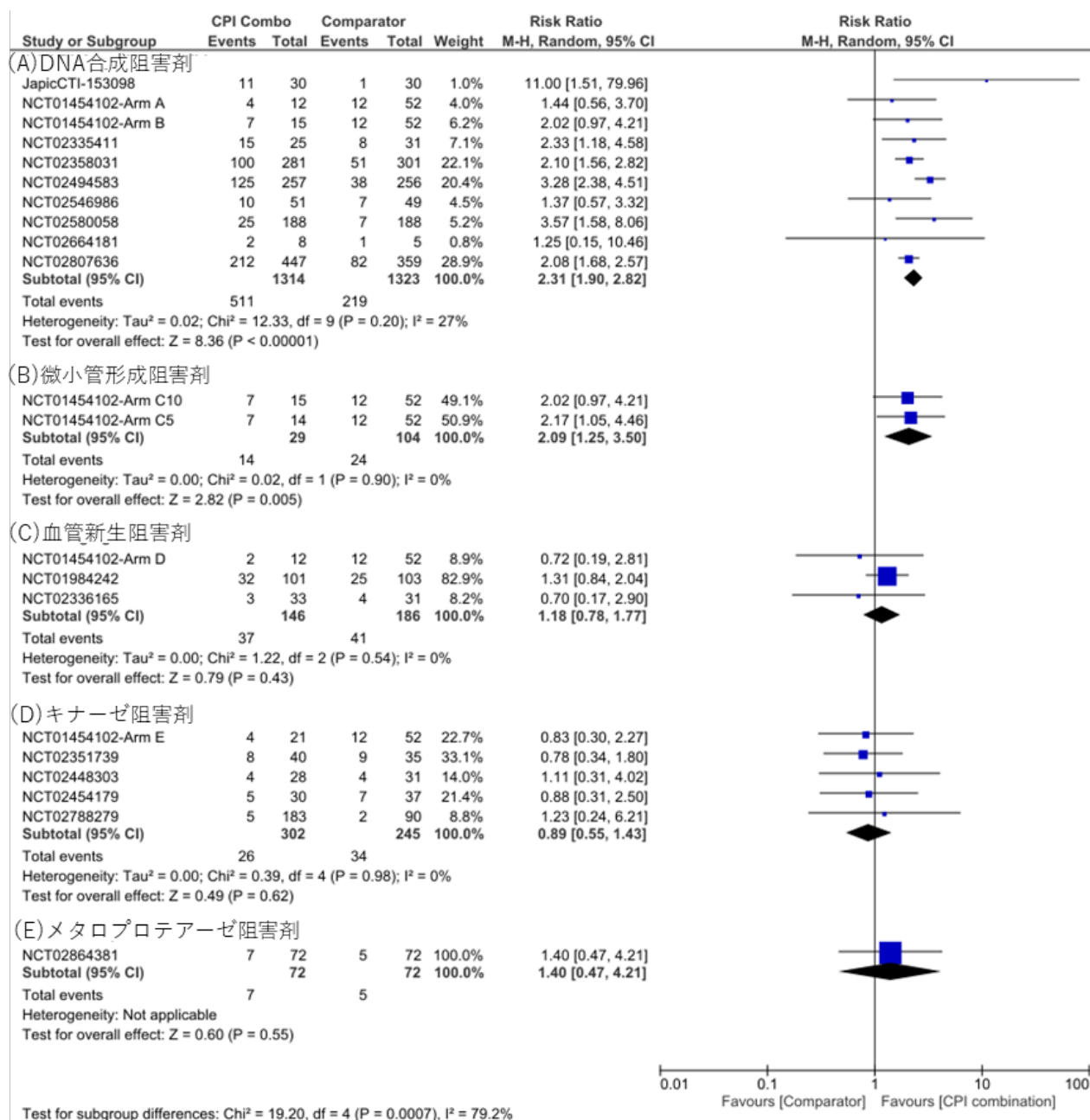


図 1. PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法と併用療法の ORR 統合効果のフォレストプロット (併用薬の作用機序ごとのサブグループ解析) ; (A) DNA 合成阻害剤、(B) 微小管形成阻害剤、(C) 血管新生阻害剤、(D) キナーゼ阻害剤、(E) メタロプロテアーゼ阻害剤

(研究 2) 評価対象有害事象グループ 1 及び 2 (表 3) の発現割合データを収集可能な 16 試験、4232 例分を統合した。グループ 1 のうち、単剤療法群と比較して併用療法群で統計学的に有意なリスク比の増加を示した有害事象は重篤な大腸炎のみであった (表 4)。また、併用薬の作用機序分類によるサブグル

ープ解析を行った結果、DNA 合成阻害剤との併用は、統計学的に有意な重篤な大腸炎発現のリスク比増加を示す一方、その他の作用機序分類の抗がん剤との併用を評価した試験では、有意なリスク比の増加を認めなかった。グループ 2 のうち、単剤療法群と比較して併用療法群で統計学的に有意なリスク比の増加を示した有害事象は、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、発疹、下痢、発熱であった（表 4）。

以上 9 つの有害事象について、併用薬の作用機序分類によるサブグループ解析を行った結果、重篤な発熱は DNA 合成阻害作用剤との併用においてのみ、非重篤な呼吸困難及び発疹はキナーゼ阻害剤との併用においてのみ統計学的に有意なリスク比の増加を示した。非重篤な疲労は DNA 合成阻害剤、微小管重合阻害剤との併用において、非重篤な食欲減退、嘔吐及び下痢は DNA 合成阻害剤、キナーゼ阻害剤との併用において、非重篤な発熱は DNA 合成阻害剤、微小管重合阻害剤、キナーゼ阻害剤との併用において、重篤な悪心は DNA 合成阻害剤、キナーゼ阻害剤、抗 VEGF 抗体との併用において、統計学的に有意なリスク比の増加を示した。

表 4 PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法群と比較して併用療法群で統計学的に有意なリスク比の増加を示した有害事象

	リスク比	95%信頼区間	P 値
グループ 1			
重篤な大腸炎	2.47	1.1-5.4	0.02
グループ 2			
重篤な発熱	1.81	1.1-2.9	0.01
非重篤な疲労	1.32	1.2-1.5	< 0.0001
非重篤な悪心	1.95	1.6-2.3	< 0.00001
非重篤な食欲減退	1.57	1.4-1.8	< 0.00001
非重篤な嘔吐	1.89	1.6-2.3	< 0.00001
非重篤な呼吸困難	1.19	1.0-1.4	0.03
非重篤な発疹	1.49	1.1-2.0	0.006
非重篤な下痢	1.66	1.4-2.0	< 0.00001
非重篤な発熱	1.42	1.2-1.7	< 0.0001

【考察】

ORR はがん薬物療法の臨床試験において有効性の代替エンドポイントとして多用され、一部の固形がんでは全生存期間との相関関係を有することが報告されている。また、原発巣や転移巣の存在は臓器機能障害や疼痛による諸症状が重要な問題となるが、がん病変縮小によりこれら関連症状の緩和や長期予後の改善等の臨床的有用性が報告されており、ORR を改善する併用療法により患者へのベネフィットがもたらされることが期待される。研究 1 の結果から、PD-1/PD-L1 阻害剤と DNA 合成阻害剤又は微小管形成阻害剤との併用試験では有意な ORR 改善効果を認めた。一方で、血管新生阻害剤又はキナーゼ阻害剤

との併用試験では ORR の有意な改善は認めなかった。非臨床研究によれば、DNA 合成阻害作用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、PD-1/PD-L1 阻害剤との併用は臨床的にも抗腫瘍効果の増強を示すことが明らかとなった。また、分子標的薬との併用療法については、将来的に現在進行中の併用臨床試験の結果に基づいた検証が必要であると考えられた。

研究 2 の結果から、重篤化の注意が必要な臓器特異的 irAE は併用療法において概ねまれであり、重篤な大腸炎を除いて統計学的に有意なリスクの上昇は認められなかった。また、サブグループ解析の結果、重篤な大腸炎は DNA 合成阻害剤との併用においてリスク比が統計学的に有意に増加する特徴を認めた。DNA 合成阻害剤を含む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や腸管感染により、投与開始から 1 か月以内に大腸炎を含む消化器・腸管障害を発現することが知られている。このように、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が相互に関連していること、さらにそれぞれの事象の好発時期がオーバーラップしている可能性があることから、併用療法に際して特に注意が必要であると考えられた。

本研究の結果、PD-1/PD-L1 阻害剤と DNA 合成阻害剤との併用は、PD-1/PD-L1 阻害剤単剤療法と比較して有意に ORR を改善し、患者へのベネフィットが期待される一方で、重篤な大腸炎等の臨床的に重要な有害事象の増加というリスクを併せ持つことが示されたことから、新たな併用療法の計画及び実施に際しては、有害事象のモニタリング並びにその管理・処置の方法及び手順等について注意深く検討する必要がある。

以上