

令和元年5月24日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15506

研究課題名(和文) T細胞の量的・質的变化を指標とした抗PD1抗体の臨床効果予測バイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Identification of a biomarker for anti-PD1 antibody-related clinical effect based on the measurement of quantitative and qualitative change of T cells

研究代表者

岡田 直人 (OKADA, Naoto)

徳島大学・病院・薬剤師

研究者番号：30623269

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、末梢血のT細胞プロファイルの変化を抗PD1抗体の治療効果や免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーとして応用を試みる研究である。多施設共同後ろ向き試験を実施し、悪性黒色腫患者における抗PD1抗体薬の治療効果及び免疫関連有害事象のバイオマーカーを探索したところ、末梢血リンパ球の量的変化と免疫関連有害事象の発現に有意な相関が観察された。さらに、抗PD1抗体薬による有益な治療効果と免疫関連有害事象の発現にも有意な相関が確認された。このことは、末梢血におけるリンパ球の量的変化が、抗PD1抗体の治療効果や免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーとして有用であること可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗PD1抗体の治療を最適化するためには、臨床現場で応用可能な治療効果予測バイオマーカーが必要になる。本解析から末梢血リンパ球の量的変化を指標にすることで抗PD1抗体薬による免疫関連有害事象を早期に予測することが可能であることが示された。末梢血リンパ球数の測定には特別な検査機器は必要なく、臨床応用性が高いバイオマーカーである。そのため、本解析により得られた知見は、応用性の高い知見であり、臨床に即座に還元可能である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify a biomarker for anti PD1 antibody-related clinical effect based on the measurement of quantitative and qualitative change of T cells. We conducted a multicenter retrospective study to explore the biomarker to predict the clinical effect and immune-related adverse events induced by nivolumab, anti-PD1 antibody. We identified the increase in baseline peripheral lymphocyte count at the time of onset of irAEs was significantly greater in the irAEs-positive group than in the irAEs-negative group after 4 cycles of nivolumab treatment. Our multicenter retrospective study also clarified the dichotomous relationship between irAEs induced by nivolumab in early phase and clinical efficacy in melanoma patients. These results indicated that the early detection of irAEs based on lymphocyte count monitoring and adequate management of irAEs would allow achieving the maximum clinical response with nivolumab treatment in melanoma patients.

研究分野：医療薬学

キーワード：抗PD1抗体 個別化投与法 免疫関連有害事象

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、これまでの殺細胞性抗がん剤とは異なる作用機序を有する抗がん剤である、抗 Programmed Death 1 (PD1) 抗体が実臨床で使用可能となった。PD1 は T 細胞上に発現し、免疫応答シグナルを調節する受容体である。抗原提示細胞やがん細胞に発現している PD1 リガンド (PDL1 および PDL2) が PD1 に結合すると T 細胞に抑制性シグナルが伝達され、T 細胞の活性状態が負に調節される。このように、PD1 は宿主免疫を負に調節する中心的役割を担っており、PD1 シグナルを遮断する抗 PD1 抗体は宿主の腫瘍免疫を活性化することで抗腫瘍効果を示す。現在、抗 PD1 抗体であるニボルマブは悪性黒色腫や肺がん、腎細胞がんに適応を有し、今後更なるがん種への適応拡大が予想されており、抗 PD1 抗体療法はがん治療において新たな治療選択肢の一つになると考えられている。

しかしながら、抗 PD1 抗体療法は殺細胞性抗がん剤を用いた化学療法とは異なり、劇症 1 型糖尿病などの免疫賦活に伴う重篤な副作用が予期せず発現することがある。さらに、抗 PD1 抗体療法の治療効果は患者により個人差が大きいことが知られている。すなわち抗 PD1 抗体療法は、その新規作用機序のために、治療効果や副作用発現を予測するバイオマーカーが存在せず、治療の最適化ができないという問題点を抱えている。治療の最適化を行うことなく漫然に抗 PD1 抗体療法を続けると、重篤な免疫関連副作用が発現し、患者の生活の質が低下するだけでなく、莫大な医療費が生じてしまう。このことから、抗 PD1 抗体を適正に使用し、今後のがん治療に安全に応用するためには、抗 PD1 抗体の治療効果や副作用発現を予測するバイオマーカーの同定が必要不可欠である。

2. 研究の目的

申請者がこれまでに行った臨床研究から、抗 PD1 抗体療法による治療効果や副作用発現を予測するバイオマーカーとして、末梢血中の T 細胞モニタリングが有用である可能性が高いと考えられた。そこで本研究では、抗 PD1 抗体が投与された患者における末梢性 T 細胞の量的・質的变化を詳細に解析し、抗 PD1 抗体療法の治療効果や副作用との関連について解析する。本研究では、特に T 細胞の量的変化に着目して解析を行う。さらに、近年発達が目覚ましい、大規模医療情報データベースを用いて、抗 PD1 抗体薬による有害事象のバイオマーカー探索を行う。以上の解析を通じて、抗 PD1 抗体薬の治療効果や有害事象に関連するバイオマーカーを同定することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 抗 PD1 抗体の治療効果及び有害事象に関連するバイオマーカー探索のための多施設共同試験

T 細胞の量的変化と抗 PD1 抗体薬との治療効果や有害事象との関連を解析するために、徳島大学病院及び愛媛大学医学部附属病院を研究機関とした、多施設共同試験を実施した。2015 年 1 月から 2016 年 12 月までに抗 PD1 抗体薬であるニボルマブを継続投与した悪性黒色腫患者 15 名を対象とした。対象患者をニボルマブによる有害事象発現群、及び非発現群に分け、両群間の背景及び臨床検査値を比較した。ニボルマブによる有害事象の定義として、ニボルマブ投与後に出現した皮疹、内分泌異常、消化器症状、肝機能障害、血小板減少と定義した。有害事象の grade 評価は CTCAE ver4.0 を用いて解析を行った。T 細胞の量的変化の指標として、末梢血リンパ球数を用いた。本解析では、ニボルマブ投与 0-14 日前の末梢血リンパ球数をベースラインと定義した。また、治療効果はニボルマブ投与後に初めて行われた CT 検査において、RECIST ver.1.1 に基づき医師が判定を行い、治療効果が stable disease 以上の患者率を disease control rate (DCR) と定義し、両群間の DCR を比較した。Overall survival (OS) はニボルマブ投与開始から計算した生存期間と定義した。

(2) 大規模データベースを用いた抗 PD1 抗体薬による有害事象のバイオマーカー探索

FDA が収集した薬剤関連有害事象の自発報告データベース (FAERS) を用いて、抗 PD1 薬による有害事象の発現に関連するバイオマーカーの探索を行った。FAERS は 2014 年 7 月から 2018 年 6 月までに集積された自発報告症例を使用し、重複症例を除去した最新の自発報告のみを解析に使用した。抗 PD1 抗体薬における有害事象の報告オッズ比 (ROR) によるシグナル検出を行い、データベース上の患者背景から、抗 PD1 薬による有害事象に関連するバイオマーカーの探索を行った。

4. 研究成果

(1) 抗 PD1 抗体の治療効果及び有害事象に関連するバイオマーカー探索のための多施設共同試験

多施設共同試験において、ニボルマブ投与中に有害事象が発現した患者は 15 名中 8 名であり、そのうち複数種類発現した患者は 8 名中 5 名であった。またニボルマブによる有害事象の発現期間はニボルマブ投与 4 回目 (中央値) であった。ニボルマブによる有害事象の内訳として、皮疹、甲状腺機能低下、消化器症状、肝機能障害の順で発現頻度が高かった。ニボルマブによる有害事象発現群、非発現群における、ニボルマブ投与 4 回目のベースラインからの末梢血リンパ球数の変化を比較したところ、有害事象発現群は非発現群と比較して、末梢血リンパ球数

がベースラインから有意に増加した。一方で、好中球数やNLR(Neutrophil Lymphocyte ratio) の変化については、両群間で差は見られなかった。さらに、ニボルマブによる有害事象発現群及び非発現群における治療効果を比較したところ、有害事象発現群では、PR2名、SD5名、PD1名であり、非発現群では、SD1名、PD6名であり、有害事象発現群は非発現群と比較して、DCRが有意に高かった (Fig1A)。また両群間のOSを比較したところ、有害事象発現群のOSは非発現群と比較して有意に延長することが示された。(Fig1B)

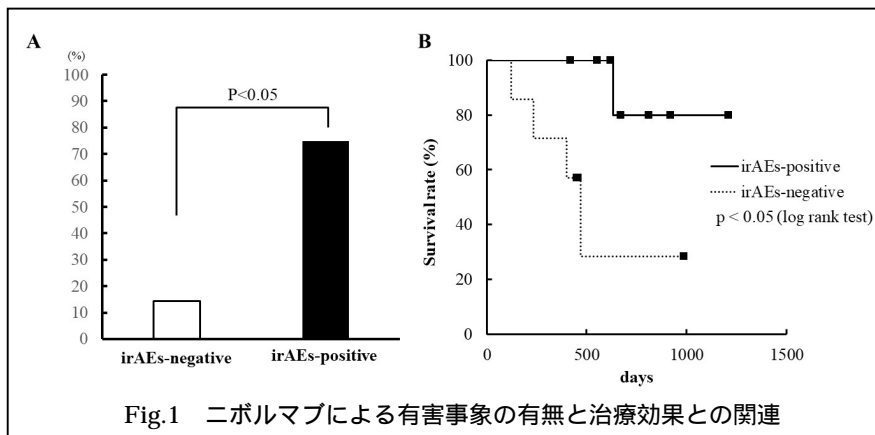


Fig.1 ニボルマブによる有害事象の有無と治療効果との関連

以上の解析から、ニボルマブによる有害事象が発現した群では、ニボルマブ投与4サイクル目の末梢血リンパ球数が、ニボルマブ投与前の値から上昇することが示された。また、ニボルマブによる有害事象の発現と治療効果には相関が見られる可能性が示唆された。以上の知見は、ニボルマブによる治療効果を最大限得るためには、有害事象のマネージメントが重要であり、ニボルマブによる有害事象を予測するバイオマーカーとして、末梢血リンパ球数のモニタリングが有用である可能性を示唆している。

本解析から末梢血リンパ球の量的変化を指標にすることで抗PD1抗体薬による免疫関連有害事象を早期に予測することが可能であることが示された。末梢血リンパ球数の測定には特別な検査機器は必要なく、臨床応用性が高いバイオマーカーである。そのため、本解析により得られた知見は、応用性の高い知見であり、臨床に即座に還元可能である。

(2) 大規模データベースを用いた抗PD1抗体薬による有害事象のバイオマーカー探索

FAERSにおいて、全1979157症例の有害事象が報告され、そのうち13096症例が、ニボルマブを含む免疫チェックポイント阻害薬による有害事象であった。FAERSを用いた解析から、抗PD1抗体薬により様々な有害事象の報告オッズ比が上昇することが明らかとなった。特に、ニボルマブによる心筋炎の発現報告数は、全体の0.9%程度と少数ではあったが、他の薬剤性心筋炎の発現頻度と比較すると、有意に高いことが示された。この副作用は他の免疫チェックポイント阻害薬においても同様の値であった (Table1)。さらに、特定の副作用においては、既存の発現関連因子とは異なる因子が、発現関連バイオマーカーとして同定された。このことは、抗PD1抗体薬による有害事象は既存の有害事象とは異なるプロファイルを有することを示しており、抗PD1抗体薬の有害事象の対応には、これまでとは異なる新しいアプローチが必要である可能性を示唆している。

Drug A	Without Drug A		With Drug A		Odds Ratio (95% CI)	P value ^{c,d}
	Myocarditis/Total cases	Proportion of Myocarditis (95% CI)	Myocarditis/Total cases	Proportion of Myocarditis (95% CI)		
ATEZOLIZUMAB	912/1978475	0.046 (0.043-0.049)	2/682	0.293 (0.036-1.055)	6.38 (1.59-25.59)	.040
DURVALUMAB	912/1978897	0.046 (0.043-0.049)	2/260	0.769 (0.093-2.751)	16.81 (4.18-67.69)	.007
IPILIMUMAB	882/1975900	0.045 (0.042-0.048)	32/3257	0.982 (0.673-1.384)	22.22 (15.59-31.67)	<.001
NIVOLUMAB	843/1971571	0.043 (0.040-0.046)	71/7586	0.936 (0.732-1.179)	22.09 (17.32-28.17)	<.001
PEMBROLIZUMAB	893/1976177	0.045 (0.042-0.048)	21/2980	0.705 (0.437-1.075)	15.7 (10.17-24.23)	<.001

Table1. 各免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎の発現頻度

以上の2つの研究を通じて、ニボルマブによる有害事象と治療効果を予測することを可能にするバイオマーカーとして、末梢血T細胞の量的変化の測定が有用である可能性が見出された。さらに、大規模データベースを用いることで、非常に稀であるニボルマブ関連有害事象を検出することが可能になった。本研究結果は、この後のニボルマブを用いた治療における有効性と安全性の向上に寄与する研究であると考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Naoto Okada, Hitoshi Kawazoe, Kenshi Takechi, Yoshihiro Matsudate, Ryo Utsunomiya, Yoshito Zamami, Mitsuhiro Goda, Masaki Imanishi, Masayuki Chuma, Noriaki Hidaka, Koji Sayama, Yoshiaki Kubo, Akihiro Tanaka, Keisuke Ishizawa. Relationship between immune-related adverse events and clinical efficacy in melanoma patients treated with nivolumab: a multicenter retrospective study. *Clinical Therapeutics*, 41, 59-67, 2019, DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.11.004. (査読あり)

Naoto Okada, Takahiro Niimura, Yoshito Zamami, Hirofumi Hamano, Shunsuke Ishida, Mitsuhiro Goda, Kenshi Takechi, Masayuki Chuma, Masaki Imanishi, Keisuke Ishizawa. Pharmacovigilance evaluation of the relationship between impaired glucose metabolism and BCR-ABL inhibitor use by using an adverse drug event reporting database. *Cancer Medicine*, 8, 174-181, 2019, DOI: 10.1002/cam4.1920. (査読あり)

〔学会発表〕(計2件)

岡田 直人, 発現予防を主体とした副作用マネージメントの構築に向けた臨床薬学研究の展開, 第28回日本医療薬学会年会 シンポジウム 神戸市 2018年11月

岡田直人 河添仁、武智研志、座間味義人、今西正樹、中馬真幸、飛鷹範明、桐野靖、中村敏己、寺岡和彦、田中亮裕、石澤啓介、ニボルマブによる免疫関連有害事象の発現予測バイオマーカーの探索：多施設共同後ろ向き研究による検討, 医療薬学フォーラム 2018 第26回クリニカルファーマシーシンポジウム, 東京 2018年6月

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

なし

取得状況(計0件)

なし

6 . 研究組織

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。