

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16414

研究課題名（和文）遺伝子多型と臨床検査を融合させた新規指標に基づく抗PD1抗体薬の効果予測法の開発

研究課題名（英文）Identification of biomarkers for anti-PD1 antibody-related clinical effect based on the combination of laboratory testing and SNP analysis.

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PD1発現制御SNPの保有と抗PD1抗体薬の臨床効果との関連を解析することを目的とする。新型コロナウイルス感染症の流行により患者同意を取得することが困難になったため、臨床データベースを用いて新たな抗PD1抗体薬の臨床効果予測バイオマーカーの同定を試みた。その結果、(1) 抗PD1抗体関連間質性肺炎のバイオマーカーとして、プリンクマン指数1000以上の喫煙歴やPSを、(2) 抗PD1抗体関連心筋炎のバイオマーカーとして年齢や性別を、(3) 抗PD1抗体関連重症筋無力症のバイオマーカーとして年齢を同定した。本研究により、抗PD1抗体薬の有害事象予測法構築に有用なバイオマーカーが同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の推進により、抗PD1抗体薬の有害事象予測に必要なバイオマーカーが複数同定された。抗PD1抗体薬は殺細胞性抗がん薬と異なり、多種多様な有害事象が発現する。そのため、有害事象の事前予測を可能にする本研究成果は、今後の抗PD1抗体薬を用いたがん化学療法的安全性向上に寄与する。特に本研究で着目した間質性肺炎や重症筋無力症は、致死率の高い有害事象であるため、本研究の重要性は高いと考えられる。今後は、本研究の最初の主題であった、遺伝子多型解析が施行可能になれば、遺伝子多型情報と本研究過程を通じて得た知見を融合させることで、さらに予測精度の高い、抗PD1抗体効果予測法が構築可能と考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to analyze the association between a novel indicator combining possession of PD1 expression-regulated SNPs and clinical data and the clinical efficacy of anti-PD1 antibody drugs. Because the epidemic of COVID-19 made it difficult to obtain patient consent of our research, we attempted to identify other biomarkers for predicting clinical efficacy of anti-PD1 antibody drugs using various clinical databases. We identified (1) smoking history of 50 pack-years or more and PS as clinical biomarkers of anti-PD1 antibody-associated interstitial pneumonia, (2) age and gender as clinical biomarker of anti-PD1 antibody-associated myocarditis, and (3) age as a clinical biomarker of anti-PD1 antibody-associated myasthenia gravis. This study identified the new biomarkers that are useful for constructing a prediction model for adverse events of anti-PD1 antibody drugs.

研究分野：医療薬学

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬 個別化治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗 PD1 抗体薬はがん治療の中心的薬剤であるが、治療効果を最大限得るためには適切な患者選択による治療最適化が必要である。これまで腫瘍組織内 PD1 リガンド発現量が臨床効果予測バイオマーカーとして報告されているが、臨床応用には至っていない。これは臨床効果の予測精度が低い単一のバイオマーカーを用いて患者を選択しているためである。そこで複数のバイオマーカーを用いた治療効果予測法を構築することで、本問題を解決できると考えられる。我々はこれまでに、抗 PD1 抗体により治療効果及び副作用が発現した患者群は、末梢性リンパ球数が増加するという新規知見を見出した。この知見から、抗 PD1 抗体薬の臨床効果予測バイオマーカーとして末梢性リンパ球の量的変化の検出が有用であると考えられた。しかし、この指標のみを用いても、抗 PD1 抗体薬の臨床家を予測する精度は不十分であるため、更なるバイオマーカー同定が必要であると考えられた。そこで、抗 PD1 抗体薬投与前から安定して評価可能なバイオマーカーとして、PD1 遺伝子の発現を制御する遺伝子多型 (SNP) に着目した。PD1 遺伝子発現制御 SNP は PD1 シグナルによる免疫応答に影響を与える可能性が高く、これら SNP の保有と抗 PD1 抗体薬による臨床効果は関連する可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では当初、既存のバイオマーカーや、本研究で明らかにした新たな遺伝性バイオマーカーを融合させ、複数のバイオマーカー評価に基づく抗 PD1 抗体薬の新規臨床効果予測法の開発を目的とした。しかしながら、新型コロナウイルス感染症の流行により、本研究に必要な患者検体の収集が不可能になり、SNP 解析の遂行が困難になった。そこで、本研究を別の角度から進めるために、リアルワールドデータの活用に着目した。複数のリアルワールドデータを用いて、抗 PD1 抗体薬の治療効果を反映するバイオマーカーを同定することで、本研究の目的である、「複数のバイオマーカーを用いた抗 PD1 抗体薬の治療効果予測法の構築」が達成可能と考えた。本解析で用いるリアルワールドデータとして、自施設の電子カルテデータおよび、有害事象自発報告データベースに着目した。さらに、リアルワールドデータの特性を考え、抗 PD1 抗体薬による有害事象にスポットを当てることとした。

以上より、本研究の目的を、複数のリアルワールドデータを用いて、抗 PD1 抗体薬の臨床効果を予測するバイオマーカーを同定し、得られた知見を基に、抗 PD1 抗体薬の効果予測法を構築することとした。

3. 研究の方法

(1) 電子カルテデータを用いた間質性肺炎の発現に関連するバイオマーカー探索

2016年4月から2019年12月までに徳島大学病院において肺がん治療のために抗 PD1 抗体薬および抗 PD-L1 抗体薬を使用した患者 157 名を対象とした。観察期間を超えて上記薬剤を使用していた患者は除外し、観察期間内に投与が終了した患者のみを対象とした。その結果、102 名の肺がん患者が対象となり、それら患者を間質性肺炎発現群 19 名と、非発現群 83 名に分類し、両群間の患者背景を比較した。両群間の患者背景を使用した多変量ロジスティック回帰モデルを作成し、抗 PD1 抗体薬による間質性肺炎の発現に関連するバイオマーカーを探索した。

(2) 有害事象自発報告データベースを用いた心筋炎の発現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 薬による心筋炎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 抗体薬における心筋炎の報告オッズ比 (ROR) によるシグナル検出を行った。

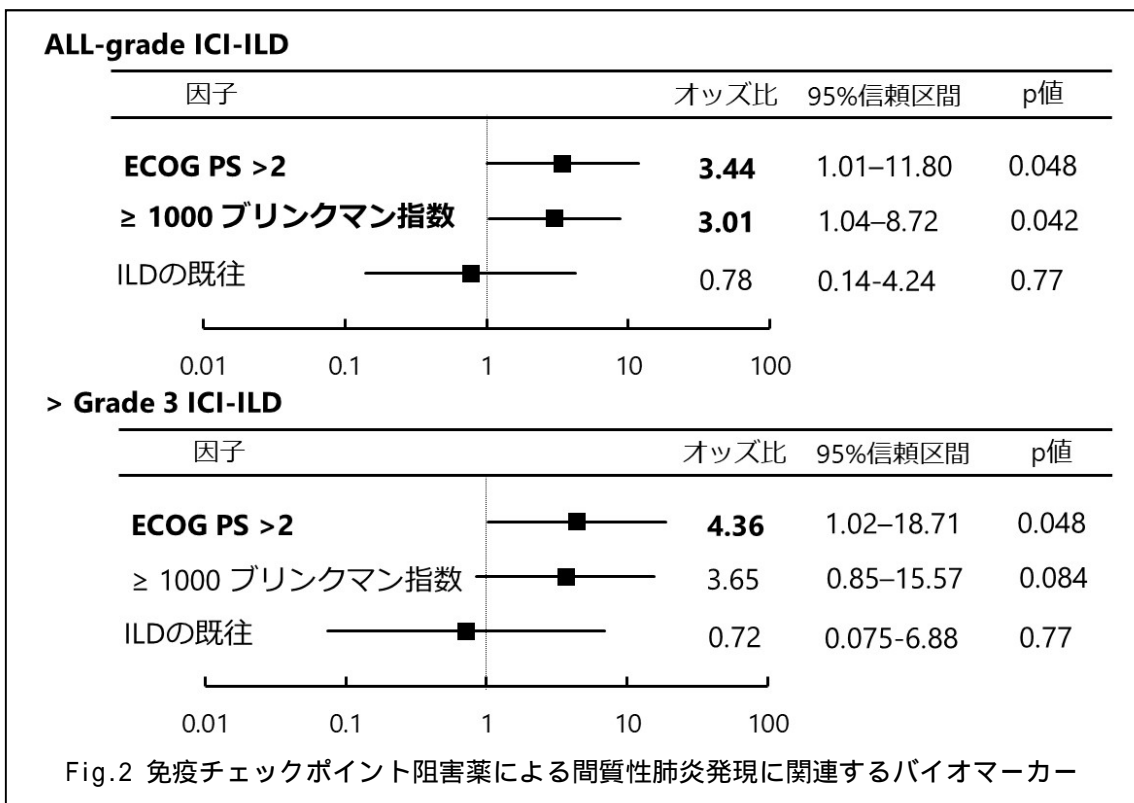
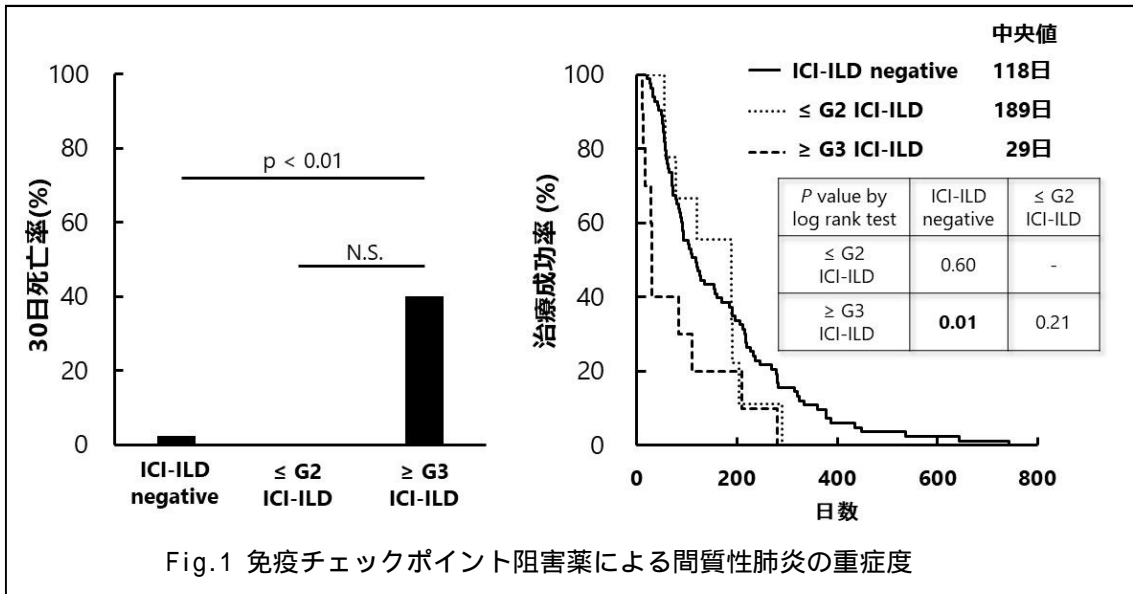
(3) 有害事象自発報告データベースを用いた重症筋無力症の発現のバイオマーカー探索

FAERS を用いて、抗 PD1 抗体薬による重症筋無力症の発現に関連するバイオマーカーの探索を行った。FAERS データは、2011 年 1 月から 2019 年 12 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 抗体薬における重症筋無力症の ROR によるシグナル検出を行った。

4. 研究成果

(1) 電子カルテデータを用いた間質性肺炎の発現に関連するバイオマーカー探索

間質性肺炎発現患者は 19 名 (18.6%) であった。間質性肺炎発現群では、PS が 2 以上の患者群が多く、また、プリンクマン指数が 1000 以上の患者が有意に多かった。間質性肺炎発現群のうち、グレード 3 以上の間質性肺炎発症患者は 10 名であった。グレード 3 以上の間質性肺炎発現患者群の ICI 投与後 30 日死亡率は 30% であり、他の患者群より有意に高く、治療成功期間も有意に短かった (Fig. 1)。多変量解析の結果、間質性肺炎発現に関連するバイオマーカーとして、PS が 2 以上 (オッズ比: 3.44, 95%信頼区間: 1.01-11.80)、プリンクマン指数 1000 (オッズ比: 3.01, 95%信頼区間: 1.04-8.72) が同定された。さらに、グレード 3 以上の間質性肺炎発現に関連するバイオマーカーとして PS 2 (オッズ比: 4.36, 95%信頼区間: 1.02-18.71) が同定された (Fig. 2)。



(2) 有害事象自発報告データベースを用いた心筋炎の発現のバイオマーカー探索

対象期間において、全 1979157 症例の有害事象が FAERS に登録されていた。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、多変量ロジスティック回帰分析の結果、年齢や性別が免疫チェックポイント阻害薬関連の心筋炎の発現に関連する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

(3) 有害事象自発報告データベースを用いた重症筋無力症の発現のバイオマーカー探索

対象期間において、全 5464099 症例の有害事象が FAERS に登録されていた。そのうち 53447 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。免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症が報告された群は 75 歳以上の高齢者が多かった (ROR: 48.2, 95%信頼区間: 38.69-59.99)。多変量ロジスティック回帰分析の結果、年齢(調整オッズ比: 2.40, 95%信頼区間: 1.84-3.13)が免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症発現に関連するバイオマーカーとして同定された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okada Naoto, Matsuoka Rie, Sakurada Takumi, Goda Mitsuhiro, Chuma Masayuki, Yagi Kenta, Zamami Yoshito, Nishioka Yasuhiko, Ishizawa Keisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with lung cancer: a single-institution retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13773
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-70743-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zamami Yoshito, Niimura Takahiro, Okada Naoto, Koyama Toshihiro, Fukushima Keijo, Izawa-Ishizawa Yuki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 5
2. 論文標題 Factors Associated With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Oncology	6. 最初と最後の頁 1635 ~ 1635
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamaoncol.2019.3113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田直人, 座間味義人, 中馬真幸, 合田光寛, 西岡安彦, 石澤啓介
2. 発表標題 肺癌患者における免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患の発現リスク因子の検討：単施設後ろ向き研究
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------