

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07701

研究課題名(和文) 適正な医療資源活用と医療費抑制のためのがん薬物療法効果予測研究

研究課題名(英文) Research on cancer drug therapy effect prediction for appropriate use of medical resources and control of medical expenses

研究代表者

福田 実 (FUKUDA, Minoru)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員

研究者番号：50388930

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ラムシルマブ/ドセタキセル療法は15例検体採取、7例解析。VEGF-D中央値310(119-457)mg/ml、Tie2中央値188(129-327)、無増悪生存中央値(VEGF低値群/高値群)85日/105.5日、無増悪生存中央値(Tie2低値群/高値群)85日/105.5日。VEGF、Tie2共に低値群で無増悪生存が低い。免疫チェックポイント阻害療法を行う患者15例に対して血中バイオマーカー(NY-ESO-1/XAGE1抗体)を治療前に測定。陰性10例、陽性5例。陰性群/陽性群で病勢制御率50%/60%、全生存期間中央値168/598日で陰性例効果低い。効果の劣る患者群を予測できそう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬は高額であるため、既治療非小細胞肺癌に対するラムシルマブとドセタキセル併用療法は1回に約43万円の治療を3週毎に繰り返す高額な治療であるが効果の乏しい場合がある。免疫チェックポイント阻害療法は多くの癌腫にその適応が拡大されておりニボルマブ単剤で1回に約40万円の治療を2週毎に繰り返す高額な治療であるが、効果の乏しい場合がある。血管内皮増殖因子阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬における治療効果の低い患者群を予測することで適正な医療資源活用と医療費抑制に役立つ学術的意義や社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Ramucirumab/docetaxel therapy: 15 specimens collected, 7 analyzed. Median VEGF-D 310(119-457) mg/ml, median Tie2 188(129-327); median progression-free survival (low/high VEGF group) 85/105.5days, median progression-free survival (low/high Tie2 group) 85/105.5days. Progression-free survival was lower in the low VEGF and Tie 2 groups. Blood biomarkers (NY-ESO-1/XAGE1 antibody) were measured before treatment in 15 patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. 10 patients were negative and 5 were positive. Disease control rate 50%/60% in negative/positive group, median overall survival 168/599 days, negative cases less effective. The results seem to be predictive of a group of patients with poor efficacy.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：血管内皮増殖因子阻害薬 免疫チェックポイント阻害薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) 血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬は高額であるため、既治療非小細胞肺癌に対するラムシルマブとドセタキセル併用療法は1回に約43万円の治療を3週毎に繰り返す高額な治療であるが効果の乏しい場合がある。

(2) 免疫チェックポイント阻害療法や分子標的療法は多くの癌腫にその適応が拡大されている。ニボルマブ単剤で1回に約40万円の治療を2週毎に繰り返す高額な治療であるし、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に用いられるオシメルチニブ内服療法は約73万円/月となる高額な治療であるが、いずれも効果の乏しい場合がある。

2. 研究の目的

(1) 血管内皮増殖因子(VEGF)バイオマーカーの血中濃度を測定し、既治療非小細胞肺癌に対するラムシルマブとドセタキセル併用療法の胸水コントロールおよび抗腫瘍効果との関連を評価し、効果の乏しい患者群を探索する。どのような症例にこの高額な治療を行い、どのような症例に行わないよう勧めた方が良いのかを研究することを目的とする。

(2) 血中バイオマーカーにより免疫チェックポイント阻害療法の抗腫瘍効果を予測し、効果の乏しい患者群を探索する。分子標的薬の血中バイオマーカーを測定し、抗腫瘍効果との関連を評価し、効果の乏しい患者群を探索する。バイオマーカーには薬物血中濃度、活性代謝産物を用い、検体測定はいずれも治療前に行う。どのような症例にこれら高額な治療を行い、どのような症例に行わないよう勧めた方が良いのかを研究することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 既治療非小細胞肺癌に対するラムシルマブとドセタキセル併用療法を行う患者に対して血管内皮増殖因子(VEGF)バイオマーカーである VEGF-D と Tie2 について治療前に検体測定を行い、治療効果との関連を検討する。

(2) 非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害療法を行う患者に対して肺腺癌に得意的に発現する XAGE1 抗原と肺扁平上皮癌に発現する NE-ESO-1 抗原はがん細胞に特異的に発現しそれに対する宿主も免疫反応を起こすため、これら抗原に対する抗体を血中バイオマーカーとして治療前に測定し、治療効果との関連を検討する。

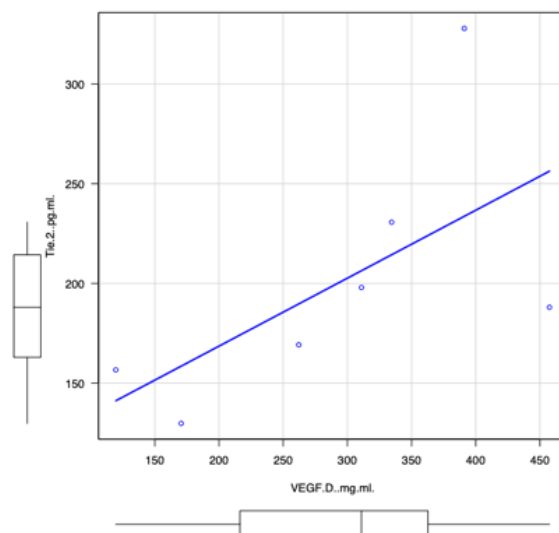
4. 研究成果

(1) 既治療非小細胞肺癌に対するラムシルマブとドセタキセル併用療法を行う症例に対して患者自身から同意が得られた15例において検体採取が行われ、7例を解析した。年齢中央値は71(60-78)歳、性別(男性/女性)は5/2、PS 全て1、喫煙歴有5無2、組織型は腺癌6扁平上皮癌1、病期はIV期5術後再発2、EGFR 遺伝子変異有4無3、治療ライン 2nd2/3rd3/4th2、間質性肺炎の合併はなかった。

(2) VEGF-Dを低値群 N=3/高値群 N=4 で比較したところ、VEGF-D 中央値(範囲)は170(119-262)mg/ml / 362(310-457) mg/ml、ラムシルマブ投与回数中央値(範囲)は5(2-7) / 5(4-5)回、最良治療効果は PR1SD1PD1 / PR1nonPRnonPD2PD2、無増悪期間中央値 85(41-153) / 105.5(42-239) 日であった。

Tie2を低値群 N=3/ 高値群 N=4 で比較したところ、VEGF-D 中央値(範囲)は 156(129-169) pg/ml / 213(188-327) pg/ml、ラムシルマブ投与回数中央値(範囲)は 5(2-7) / 5(4-5)回、最良治療効果は PR1SD1PD1 / PR1nonPRnonPD2PD2、無増悪期間中央値 85(41-153) / 105.5(42-239) 日であった。

VEGF-D 高値群と Tie2 高値群の集団が一致しており、今回計測した症例では有意ではなかったが正の相関が示唆された(図1)。



相関係数 = 0.625, 95%信頼区間 -0.242-0.937, P値 = 0.133

図1. VEGF-D と Tie2 の相関

(3) VEGF-D、Tie2 は進行・再発非小細胞肺癌に対するラムシルマブの効果予測因子である可能性が示唆された。調べた限りでは VEGF-D と Tie2 の相関についての報告はなかった。ドセタキセルとラムシルマブ療法の治療効果は既報と同程度であった（文献1）。今後、さらなる解析および症例集積を行っていく。

(4) 非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害療法を行う患者 15 例に対して血中バイオマーカー(NY-ESO-1/XAGE1 抗体)を治療前に測定した。バイオマーカーは陰性 10 例、陽性 5 例であった。年齢中央値は 67(55-79)歳、性別(男性/女性)は 13/2、喫煙歴は有 12 無 3、組織型は腺癌 12 扁平上皮癌 2 大細胞癌 1、病期は IV 期 14 術後再発 1、治療薬剤はニボルマブ 13 ペムブロリズマブ 2、治療ラインは 1st/2nd/3rd/4th であった。

(5) バイオマーカー陰性群 N=10 / 陽性群 N=5 で比較したところ、最良治療効果は PR1SD4PD5 / SD3PD2、奏効率 10%/0%、病勢制御率 50%/60%、全生存期間中央値 168 (88-613) / 598(41-598) 日であった。全生存期間のカプランマイヤー曲線を図2に示す。

症例数が少なく一部曲線が重なっているものの、バイオマーカー陽性群の全生存期間が高い傾向にあり、治療前に NY-ESO-1/XAGE1 抗体を測定することによって治療効果の乏しい患者群を予測できる可能性が示唆された。

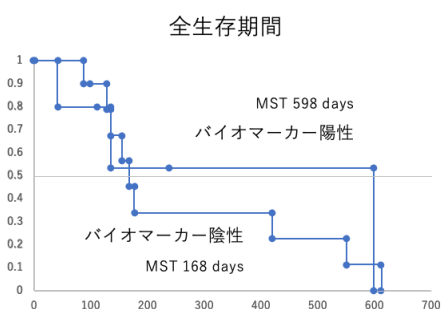


図2. バイオマーカーと全生存期間

(6) 肺癌治療は 2005 年より抗血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬、2015 年より免疫チェックポイント阻害薬が発売された。生存期間延長の一方で高額薬剤費も問題になり医療保険財政への影響が心配されている。選択肢が増えたことで高齢や体力のない患者も治療をやめられなくなっている。あらかじめ効果が乏しいと分かれば円滑にサポーターケアへ移行できる。適正な医療資源の活用と医療費抑制を目標としてがん薬物療法の効果予測研究を継続することは意義のあることである。

<引用文献>

① Garon EB, et al. Lancet 384, 665-673 (2014)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 須山隆之、小野沙和奈、本田徳鷹、梅山泰裕、道津洋介、行徳宏、竹本真之輔、山口博之、福田実、迎寛
2. 発表標題 Ramuci rumabの効果予測因子についての研究
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会号
4. 発表年 2021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
---------	---------