

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	藤崎 俊哉
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 1059 号
学位授与の日付	令和4年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	The Prognostic Significance of the Continuous Administration of Anti-PD-1 Antibody via Continuation or Rechallenge After the Occurrence of Immune-Related Adverse Events. (免疫関連有害事象発生後の抗PD-1抗体の継続投与または再投与による予後改善の意義について)
論文審査委員	主査 教授 西條 康夫 副査 教授 土田 正則 副査 講師 吉原 弘祐

博士論文の要旨

【背景と目的】

Anti-programmed cell death-1 (抗PD-1抗体) や Anti-PD ligand 1 (抗PD-L1抗体) といった免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor : 以下ICI) は、従来の化学療法と比較して一部の非小細胞肺癌患者において長期の奏功をもたらし、進行期非小細胞肺癌患者における標準的な治療薬となっている。しかし、ICIによる治療はしばしば免疫関連有害事象 (Immune related adverse event : 以下irAE) を引き起こし、irAEはICI治療が中断される主要な原因の一つである。

以前申請者らは、irAEの一形態である「すりガラス陰影を呈する薬剤性肺障害」は、全生存期間 (Overall survival : 以下OS) 短縮の有意な予測因子であることを報告した。しかし最近では、irAEが発生した患者群は、irAEが発生しなかった患者群と比較してOSが優位に延長することが報告されている。

一般的に、irAEの発生後にICI治療を継続するか中止するかの判断は、irAEの種類やその重症度に基づいて行われている。いくつかの後方視的研究では、irAEによるICI治療中止後もICIによる抗腫瘍効果が長期に持続する症例があることが示されている一方、ある後方視的研究では、irAEによりICIが中止された群は、ICI治療を継続された群と比較してOSが短いことも報告されている。irAE発症後にICI治療を継続すべきかどうかについては未だ議論の分かれるところであり、同様にirAEから回復した患者にICIを再投与すべきかどうかについても不明である。

本研究では、非小細胞肺癌患者においてirAE発症後にICIの投与を継続することの臨床的意義を評価するとともに、irAEによりICI治療を中止した患者に対するICI再投与の安全性と有効性を評価することを目的としている。

【方法】

2016年1月から2017年10月までに、新潟肺癌治療グループに所属する複数の施設で、初回治療から3次

治療までに抗PD-1抗体療法を受けた進行期非小細胞肺癌患者を全て後方視的に抽出した。irAE発症の有無、ICI治療中止の有無、ICI再投与の有無について、ICI治療開始からの無増悪生存期間（Progression free survival：以下PFS）とOS、その他の背景因子を比較した。PFS、OSの解析に際しては時間依存因子に伴うリードタイムバイアスを最小化するため、6週間のランダム解析を行った。更に、irAEによるICI治療中止後のICI再投与の安全性を検討した。

【結果】

抗PD-1抗体の投与を受けた231名の非小細胞肺癌患者のうち、93名（40%）がirAEを発症した。irAEを発症した患者群の方がirAEを発症しなかった患者群と比較してmedian PFS、median OS共に優位に延長していた（median PFS：14.3ヶ月（95%信頼区間：9.0ヶ月-16.5ヶ月）vs 4.8ヶ月（95%信頼区間：3.2ヶ月-7.6ヶ月）；Log-rank $P < 0.001$ 、median OS：到達せず（95%信頼区間：到達せず-到達せず）vs 21.0ヶ月（95%信頼区間：15.1ヶ月-到達せず）、Log-rank $P = 0.005$ ）。また、irAEを発症した適格患者84名のうち、32名（14%）がICIを継続した。median PFSに有意差はなかったが、ICIを継続した患者群の方がICIを中止した患者群よりもmedian OSは有意に長かった（到達せず（95%信頼区間：到達せず-到達せず）vs 到達せず（95%信頼区間：22.4ヶ月-到達せず）、Log-rank $P = 0.025$ ）。更に、ICIを中止した52名の患者のうち、14名（6.1%）にICIが再投与された。median PFSに有意差はなかったが、ICIを再投与された患者群の方がICIを再投与されなかった患者群よりもmedian OSは有意に長かった（到達せず（95%信頼区間：到達せず-到達せず）vs 到達せず（95%信頼区間：8.4ヶ月-到達せず）、Log-rank $P = 0.031$ ）。ICIの再投与を受けた14名の患者群の中で、2名にICI中止時と同じirAEが再発し（14%）、2名に新規のirAEが発生した（14%）。irAE再発患者のうち1名はCTCAE grade 3と重度であったが、いずれの再発、新規発症irAEは治療可能であった。

【考察と結論】

今回の研究では、ICIに関連したirAEを発症した非小細胞肺癌患者において、「ICIの継続投与」と「ICIの再投与」の両方が、「ICIの永久的な中止」と比較してOSを優位に改善させることが示された。ICIが再投与された患者のうち約30%にirAEの再発、新規発症を認めたが、これらの再発、新規発症irAEは制御可能であり安全性に大きな問題はなかった。

CD8陽性T細胞への抗PD-1抗体の結合は一過性であり、ICIの中断によりPD-1/PD-L1の遮断効果は時間依存的に低下していくと予想されるため、ICIを永久的に中断するよりもICIを継続的に投与する方が患者の予後を改善することは生物学的に説明可能であると考えられる。実際、非小細胞肺癌患者を対象とした第3b/4相無作為化試験では、抗PD-1抗体であるニボルマブを1年以上継続した患者群の方が、1年後にニボルマブの投与を中止した患者群よりもOSが良好であったことが報告されている。こうした報告も、irAE発生後もICIを可能な限り継続投与することの重要性を示唆している。

本研究のLimitationとして、比較的少ない患者集団での解析であること、後方視的研究であること、などが挙げられる。特に、臨床医による選択バイアスの存在は認識すべきであり、「薬剤性肺障害」のように致命的なirAEを経験した患者へのICIの継続投与や再投与は、患者ごとに慎重に判断する必要がある。

irAE発症患者に対する最適な治療戦略を確立するためには、今後の前向き研究が必要である。

審査結果の要旨

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）はしばしば免疫関連有害事象（irAE）を引き起こし、ICI治療が中断される主要な原因の一つである。本研究では、非小細胞肺癌患者においてirAE発症後にICIの投与を継続することの臨床的意義を評価するとともに、irAEによりICI治療を中止した患者に対するICI再投与の安全性と有効性を評価することを目的とした。

ICI 投与を受けた 231 名のうち、93 名 (40%) が irAE を発症した。irAE を発症した群の方は発症しなかった患者群と比較して PFS、OS 共に有意に延長していた。また、irAE を発症した適格患者 84 名のうち、32 名が ICI を継続し、ICI を中止した患者群よりも OS は有意に長かった。更に、ICI を中止した 52 名の患者のうち、14 名に ICI が再投与された。PFS に有意差はなかったが、ICI を再投与された患者群の方が ICI を再投与されなかった患者群よりも OS は有意に長かった。ICI の再投与を受けた 14 名中、2 名に ICI 中止時と同じ irAE が再発し、2 名に新規の irAE が発生したが、いずれも治療可能であった。

本研究は、irAE を発症した患者に対して、ICI を再投与することにより、生存期間の延長を得ることができ、かつ irAE の管理が可能であることを示した重要な臨床的知見を得たことより、十分に学位論文としての価値を認めるものである。