

免疫チェックポイント阻害薬の有効性・安全性に対する併用薬の影響と免疫関連有害事象への免疫抑制薬使用実態

Studies on Impact of Concomitant Medication on Clinical Outcomes in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors and Implementation Status of Immunosuppressive Drugs on Immune-related Adverse Events

平成 30 年度入学 三浦 華歩 (Miura, Kaho)

近年がん薬物療法では殺細胞性抗がん薬や分子標的薬に加え、免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) が使用されている。ICIs は体内に備わっている抗腫瘍免疫応答を促進することにより抗腫瘍効果を示す新規薬剤である。がん細胞が T 細胞の攻撃を抑制する経路の一つに programmed death (ligand)-1 (PD- (L)1)/PD-1 経路があるが、この経路を阻害する PD-1 阻害薬は代表的な ICIs であり、非小細胞肺癌など様々ながん種に使用されている。また、ICIs による抗腫瘍免疫応答の促進に伴い、自己抗原に対する免疫応答の活性化による自己免疫疾患様の免疫関連有害事象 (irAE) が特徴的な副作用として出現する。

PD-1 阻害薬の効果は、腫瘍細胞の PD-L1 発現率、組織型、Performance Status (PS) (表 1)、Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異など様々な因子の影響を受けることが報告されている。PD-1 阻害薬は抗体製剤であるため、併用薬との薬物動態学上の相互作用はあまり問題とされていないが、薬力学上の相互作用の可能性が最近示唆されている。慢性疾患治療薬として使用されているスタチン、メトホルミン、アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (ARBs) 等は免疫調節作用を持つため、ICIs の効果に影響する可能性が示唆されているが、実臨床における影響は確立していない。一方、irAE に影響する因子として確立したものはない。irAE が発現した患者で ICIs の効果が高い傾向があり、irAE は ICIs 効果と密接に関連するが、免疫調節作用により ICIs 効果に影響する可能性が示唆された併用薬の irAE 発現への影響は、メトホルミンで検討されているのみである。また、irAE の対症療法として免疫

抑制薬ミコフェノール酸モフェチル (MMF) が使用される場合があるが、有効性および安全性は症例報告に限られる。MMF の活性代謝物であるミコフェノール酸 (MPA) の体内動態は個人差が大きく、臓器移植時では治療薬物モニタリング (TDM) 対象薬となっているが、irAE に対する MMF 使用時に血中濃度をモニタリングした報告はなく、実臨床においても測定されていない。本研究では、免疫調節作用を考慮した相互作用や対症療法に対する薬学的管理の必要性を明らかにすることで、ICI 治療における薬剤師としての新たな介入の一助となることを目的に研究を実施した。

表 1. 用語の説明

Performance status (PS)	全身状態の指標として、0 (全く問題なく活動できる) から 4 (完全にベッドか椅子で過ごす) まで 5 段階分類として定義される。
奏効率	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ver1.1) による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) を治療奏効とした割合。
治療成功期間 (TTF)	治療開始から病勢進行、死亡または有害事象による治療中止までの期間。
全生存期間 (OS)	治療開始から死亡までの期間。
irAE ガイドライン	本研究では米国腫瘍学会により定められた「Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Practice guidelines」を参照。
有害事象共通用語基準 (CTCAE) ver4.0	有害事象名と Grade 評価が定められ、有害事象の評価に使用。
治療ライン	抗がん剤による治療の順番。初めて行う治療を 1 次治療、その後のがんの進行に対し別の薬剤での治療を 2 次治療という流れで、治療継続される。

1. 免疫調節作用を持つとされる併用薬の ICI の有効性・安全性への影響についての検討¹⁾

【目的】実臨床における ICI 治療の有効性および安全性に対する免疫調節作用を持つとされる併用薬の影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】国立がん研究センター東病院において 2016 年 12 月から 2018 年 7 月にニボルマブまたはペムブロリズマブによる治療を開始した非小細胞肺癌患者を対象とし、診療録を用いて後ろ向き観察研究を実施した。有効性の評価として、奏効率、治療成功期間 (TTF) および全生存期間 (OS) を調査した (表 1)。安全性の評価として、irAE ガイドラインまたは有害事象共通用語基準 (CTCAE) ver4.0 (表 1) によりニボルマブまたはペムブロリズマブとの関連が疑われた有害事象を irAE として調査した。有効性および安全性の評価に対して、治療開始時の免疫調節作用

を持つとされる併用薬の有無を含む因子について単変量・多変量解析を行った。有効性については PD-L1 $\geq 50\%$ の患者においても単変量解析を行った。奏効率（奏効群と非奏効群）および irAE 発現の有無に対する各種因子の影響はカイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を行い、 $P < 0.2$ の因子についてロジスティック回帰分析を実施した。TTF および OS に対する各種因子の影響は Kaplan-Meier 曲線を用いたログランク検定を行い、 $P < 0.2$ の因子について Cox 比例ハザードモデルにより多変量解析を実施した。なお、 $P < 0.05$ を統計的有意とし、統計解析は全て Statistical Package for the Social Sciences v22.0 statistical software program (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて行った。また、本研究は国立がん研究センターの倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号: 2018-348）。

【結果】対象患者は 300 人であり、対象とした治療開始時の併用薬は 254 人で使用されていた（表 2、3）。

表 2. 患者背景

要因	n = 300
年齢, 歳 [中央値 (範囲)]	65 (31–82)
性別 (男性/女性)	226/74
PS (0/1/2 \leq)	65/181/54
組織型 (扁平上皮/非扁平上皮)	74/226
EGFR 遺伝子変異 (あり)	36
PD-L1 発現率 ($\geq 50\%$ / $1-49\%$ / $<1\%$ /不明)	67/47/23/163
PD-1 阻害薬 (ニボルマブ/ペムブロリズマブ)	203/97
治療ライン [中央値(範囲)]	2 (1–11)
喫煙歴 (あり)	250
放射線治療歴 (あり)	156

表 3. 治療開始時の併用薬

併用薬の種類	n	%
スタチン	26	8.7
フィブラート	3	1.0
DDP-4 阻害薬	22	7.3
メトホルミン	8	2.7
ARBs	40	13.3
ビタミン D	58	19.3
ステロイド	12	4.0
抗菌薬	14	4.7
整腸剤	14	4.7
NSAIDs	140	46.7
PPIs	163	54.3
オピオイド	114	38.0
下剤	101	33.7

DDP-4: dipeptidyl peptidase-4、NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬、PPIs: プロトンポンプ阻害薬

奏効群と非奏効群を目的変数とし、組織型、EGFR 遺伝子変異、治療ライン（表 1）、併用薬の有無を説明変数として多変量解析をした結果、組織型と治療ラインで有意な影響が認められたが、併用薬の影響は検出されなかった（表 4）。TTF を目的変数とし、PS、EGFR 遺伝子変異、治療ライン、併用薬の有無を説明変数として多変量解析をした結果、PS ≥ 2 、治療ラインおよびオピオイド使用が TTF 短縮に関連した独立因子として検出された（表 5）。一方、OS を目的変数とし、PS、組織型、治療ライン、併用薬の有無を説明変数として多変量解析をした結果、PS ≥ 2 、扁平

上皮とオピオイド使用が OS 短縮に関連した独立因子であった (表 5)。腫瘍細胞の PD-L1 発現率は ICIs 効果関連因子とされているため、PD-L1 \geq 50%の患者においてさらに検討を加えたところ、奏効群と非奏効群に対して影響する併用薬は検出されなかった。一方、オピオイド使用群で TTF、OS が有意に短縮していた (2.3 vs 13.4 ヶ月、 $P=0.009$; 14.3 vs 35.5 ヶ月、 $P<0.001$)。下剤使用群で OS が有意に短縮していた (22.0 vs 25.0 ヶ月、 $P=0.019$)。

表 4. 奏効群と非奏効群に対する併用薬を含む影響因子の多変量解析結果

因子	奏効率 (%)	オッズ比	95%信頼区間	P 値
組織型 (扁平上皮/非扁平上皮)	12.2/27.0	3.17	1.43–7.05	0.005
EGFR 遺伝子変異 (あり/なし)	13.9/24.6	2.08	0.74–5.90	0.167
治療ライン				
1	45.0	3.91	1.71–8.94	0.001
2	24.6	1.97	1.03–3.77	0.040
≥ 3	15.9			
スタチン使用 (あり/なし)	11.5/24.5	3.00	0.82–10.92	0.096
NSAIDs 使用 (あり/なし)	18.6/27.5	1.59	0.82–3.08	0.172
PPIs 使用 (あり/なし)	19.6/27.7	0.97	0.50–1.88	0.936
オピオイド使用 (あり/なし)	17.5/26.9	1.62	0.83–3.17	0.162
下剤使用 (あり/なし)	15.8/27.1	1.29	0.63–2.64	0.482

表 5. TTF と OS に対する併用薬を含む影響因子の多変量解析結果

因子		TTF			OS		
		HR	95%信頼区間	P 値	HR	95%信頼区間	P 値
PS	0 or 1	0.67	0.46–0.96	0.027	0.51	0.36–0.74	<0.001
	≥ 2						
組織型	扁平上皮				1.52	1.10–2.10	0.012
	非扁平上皮						
EGFR 遺伝子変異	あり						
	なし	1.20	0.80–1.78	0.376			
治療ライン	1	0.65	0.42–0.99	0.043	0.68	0.41–1.12	0.129
	2	0.77	0.58–1.02	0.066	0.77	0.56–1.05	0.092
	≥ 3						
スタチン使用	あり	1.53	0.99–2.37	0.057			
抗菌薬使用	あり	1.47	0.80–2.70	0.210			
NSAIDs 使用	あり	1.01	0.76–1.35	0.930	1.08	0.78–1.50	0.627
PPIs 使用	あり	1.17	0.87–1.57	0.299	1.36	0.96–1.91	0.081
オピオイド使用	あり	1.39	1.05–1.85	0.021	1.54	1.12–2.11	0.007
下剤使用	あり	1.01	0.75–1.36	0.961	1.14	0.82–1.58	0.450

HR: Hazard ratio

対象患者のうち 137 人 (45.7%) で irAE が発現していた。次に併用薬の有無を含む因子の irAE 発現への影響を検討したが、irAE 発現に有意に影響する併用薬は検出されなかった。irAE 発現の有無を目的変数とし、年齢、性別、PS、喫煙歴、整腸

剤使用の有無を説明変数として多変量解析をした結果、 $PS \geq 2$ は irAE 発現が低いことに関連した因子 (オッズ比 0.31; 95%信頼区間 0.16-0.62, $P=0.001$) であった。

【考察】オピオイド使用患者で有意に TTF、OS が短縮する結果が示されたが、オピオイドは病勢進行による疼痛に対して使用されており、病勢進行状況による予後不良が反映された可能性も考えられた。奏効群と非奏効群に対して有意な影響を認める併用薬は検出されなかったが、今回検討した一部の慢性疾患治療薬の使用人数は限定的であり検出力不足の影響も考えられる。しかし、ARBs とビタミン D は ICI 治療効果へ影響しない可能性を本研究で初めて示すことができた。さらに、irAE 発現に影響する併用薬は検出されなかったが、ICI 効果と irAE の密接な関連があるため、同様な結果となったと考えられる。後ろ向き研究のため併用薬の投与期間およびアドヒアランスを考慮していない点が本研究の限界点として考えられるが、現時点で有効かつ安全な ICI 治療実施のための薬学的管理の一環として併用薬の中止や変更を検討する必要性は低いと考える。

2. irAE に対する免疫抑制薬 MMF 使用例の実態調査

【目的】本研究では irAE に対する MMF 使用の実態を明らかにするとともに、MPA の体内動態への影響を考察することを目的とした。

【方法】国立がん研究センター東病院において、2017 年 8 月から 2019 年 12 月までに irAE に対して MMF を使用した患者を対象とした。患者背景、irAE の種類および経過、MMF 有害事象、MPA の体内動態に影響する因子について診療録を用いて後方視的に調査した。MMF 開始後 1 ヶ月以内の Grade1 以下へ改善の有無により MMF 有効性を評価し、MPA の体内動態に影響する因子を考察した。本研究は国立がん研究センターの倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 2019-236)。

【結果】全 5 例でステロイド不応・難治性 irAE 肝胆道系障害に対して MMF が使用されていた。MMF の有害事象は下痢 1 例、サイトメガロウイルス陽性化 2 例であった。5 例中 2 例は MMF 有効、3 例は MMF 不応であった (表 6)。MPA の体内動態に影響する因子として、吸収阻害や代謝誘導に関連する併用薬、胆汁うっ滞による腸肝循環阻害があげられた。

表 6. 各症例における MMF の有効性と体内動態に影響すると考えられる因子

症例	年齢	性別	がん種	irAE (Grade)	MMF 有効性	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	T-Bil (IU/L)	ステロイド	PPIs
A	69	男	胃	肝障害 (Grade4)	有効	500	313	713	0.8	○	○
B	56	男	胃	肝障害 (Grade3)	有効	84	300	329	0.9	○	×
C	72	女	頭頸	胆管炎 (Grade4)	不応	55	223	3763	0.6	○	○
D	78	男	胃	胆管炎 (Grade4)	不応	92	152	1818	16.5	○	○
E	70	男	肺	肝障害 (Grade4)	不応	433	1353	934	10	○	○

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

【考察】MMF 不応例では胆道系酵素である総ビリルビン (T-Bil) やアルカリフォスファターゼ (ALP) の上昇が認められ (表 6)、胆汁うっ滞による腸肝循環阻害による MPA の血中濃度低下の可能性が示唆された。今後は irAE 肝胆道系障害に対する MMF 使用時に、実際の MPA 血中濃度を明らかにする必要があると考える。

3. 総括

本研究で検討した免疫調節作用を持つとされる併用薬は ICI 治療奏効および irAE 発現への影響を認めなかった。一方、オピオイド使用は TTF および OS の短縮に関連する独立因子であった。さらに、irAE に対して MMF 不応であった症例では、胆汁うっ滞による腸肝循環阻害による MPA の血中濃度低下の可能性が示唆された。本研究から、現時点では実臨床における ICI 治療の薬学的管理の一環として免疫調節作用を考慮した併用薬の中止や変更を検討する必要性は低いと考える。また、irAE 肝胆道系障害使用時に MPA のモニタリングを行うことで、新たな薬学的介入につながる可能性が示唆された。

《 参考文献 》

- 1) Miura K., Sano Y., Niho S., Kawasumi K., Mochizuki N., Yoh K., Matsumoto S., Zenke Y., Ikeda T., Nosaki K., Kirita K., Udagawa H., Goto K., Kawasaki T., Hanada K., *Thoracic Cancer*, **12**, 1983-1994 (2021)