

疫学研究・臨床研究に関する情報の公開について

研究課題名

肺癌免疫療法におけるバイオマーカー探索のための後向き研究 第2期

-免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーの検討-

RET 融合遺伝子等の低頻度の遺伝子変化陽性肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究附随研究

Immuno-Oncology Biomarker Study -II_irAE (LC-SCRUM-IBIS-II_irAE)

2 研究計画

(1) 背景・意義

① 免疫チェックポイント阻害薬の承認状況

近年、免疫チェックポイント阻害薬を中心としたがん免疫療法の開発が急速に進んでおり、2015年12月に抗PD-1抗体のニボルマブ、2016年12月に同じく抗PD-1抗体のペムブロリズマブ、2018年1月18日に抗PD-L1抗体のアテゾリズマブ、2018年12月にはペムブロリズマブもしくはアテゾリズマブと化学療法との併用療法が進行非小細胞肺癌(NSCLC)の治療薬として承認された。2018年7月には局所進行NSCLCに対する化学放射線治療後の地固め療法として抗PD-L1抗体のデュルバルマブも承認され、免疫チェックポイント阻害薬は局所進行・進行NSCLCに対する治療におけるキードラッグとなっている。2019年8月と2020年8月には進展型小細胞肺癌(SCLC)に対する初回治療としてアテゾリズマブもしくはデュルバルマブと化学療法との併用療法も保険償還され、免疫チェックポイント阻害薬の使用対象はSCLCにまで拡大した。

2022年5月に、PD-L1 $\geq$ 1%のNSCLCに対する術後治療としてアテゾリズマブが承認された。加えて、術前化学療法単独と術前化学療法+ニボルマブ併用療法を比較した第Ⅲ相試験(CheckMate-816試験)でも併用療法群で有意な無再発生存期間延長(中央値31.6ヶ月 vs. 20.8ヶ月、HR 0.63 (95%信頼区間 0.43–0.91)、P=0.005)と高い病理学的完全奏効(pCR)率が示され、将来、本邦でも術前化学免疫療法の保険償還が予想されている。免疫チェックポイント阻害薬の使用は局所進行肺癌、進行肺癌のみならず、非小細胞肺癌の周術期にまで拡大したこととなる。

② 免疫チェックポイント阻害薬治療における免疫関連有害事象(irAE)

35個の臨床試験から抽出されたPD-1/PD-L1単剤療法を受けた730例を対象にしたメタアナリシスの結果、Any GradeのirAEが17.1%に、Grade3以上のirAEが4.0%に発症したことが報告されている。ステロイドや免疫抑制剤を用いた治療により多くのirAEは管理可能であるが、大腸炎、肺臓炎、肝炎、神経障害、心筋炎といった、時として死に至るirAEも知られている。完全切除後のIB-ⅢIA期非小細胞肺癌を対象としたIMpower010試験では、Grade 3-4以上の有害事象はアテゾリズマブ群22%、BSC群12%にみられ、死亡に至った有害事象もアテゾリズマブ群で8例(2%)、BSC群で3例(1%)に認められた。アテゾリズマブ群においてirAEは52%に認められ、12%でステロイド全身投与が必要であった。これまで進行肺癌に対する治療を通して我々が経験してきた多彩なirAEは、周術期においてもみられることが改めて明らかとなった。現時点でirAEを予測する確立されたバイオマーカーは存在せず、特に治療関連死につながる可能性のある重篤なirAE(肺臓炎や心筋炎など)や治療中止につながるirAE(重症皮疹や髄膜炎など)を予測するバイオマーカーが求められている。

③ irAE予測因子としてのHLAハプロタイプ

臼井らはニボルマブ治療により 1 型糖尿病を発症した NSCLC 患者の HLA タイピングを行い、HLA ハプロタイプ (DRB1*04:05-DQB1*04:01) が 1 型糖尿病の発症に関与している可能性を報告した。Hasan Ali らは、免疫チェックポイント阻害薬治療を受けた転移性癌 102 例を対象に irAE と HLA ハプロタイプの関連性について解析を行い、DRB1*11:01 で皮膚掻痒症、DQB1*03:01 において腸炎の発症が多いことを報告した。今回、我々は、HLA タイピングを行い、その結果と臨床病理学的因子、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象などとの関係について検討することで、肺癌に対する免疫療法における免疫関連有害事象を予測する新たなバイオマーカーを探索することを目的として本研究を計画した。

(2) 目的

本研究では、HLA タイピングを行い、その結果と臨床病理学的因子、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象 (irAE) などとの関係について検討することで、肺癌に対する免疫療法における免疫関連有害事象を予測する新たなバイオマーカーを探索することを目的とする。本研究は、産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 SCRUM-Japan (Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan) の中の肺癌領域の遺伝子スクリーニング組織である LC-SCRUM Asia において実施された「RET 融合遺伝子等の低頻度の遺伝子変化陽性肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究 (研究課題番号: 2012-257)」(以降「RET 等希少肺癌観察研究」と記載) の附随研究として実施する学術研究である。

(3) 方法 (①割付の有無 ②通常の診療範囲を超える医療行為の内容(侵襲性や試料採取等)について記載すること)

①割付無し ②通常の診療範囲を超える医療行為なし

本研究は RET 等希少肺癌観察研究」及び「LC-SCRUM-IBIS」に登録された患者のうち、残余試料及び情報の二次的な研究利用について同意が得られ、さらに同意撤回されていない患者を対象とし、その臨床情報を利用する。「RET 等希少肺癌観察研究」及び「LC-SCRUM-IBIS」の説明同意文書では、新たな遺伝子診断法を今後確立していくうえで残余試料と情報が非常に貴重なものであること、新たな研究に使用する際には改めて研究計画書を作成し倫理審査を受けることが明記されており、その上で残余試料及び情報の保存及び二次的な研究利用についての同意、あるいは非同意の選択が患者自身の判断で可能となっている。

個人情報の取り扱い

本研究の目的を達成するために必要な範囲を超えて診療録からの個人情報を取り扱いません。また、得られた情報は個人が特定されないように匿名化した上で、細心の注意を払い安全に管理します。なお、本研究により得られる研究結果は個人が特定されることはない形でまとめます。

連絡先

東京警察病院 呼吸器科 03-5343-5611