

米国科学雑誌「Journal of Clinical Oncology」誌掲載
卵巣がんに対する抗 PD-1 抗体(ニボルマブ) 免疫療法の有効性と安全性
—新たな卵巣がん治療に繋がる世界初の医師主導治験—

京都大学大学院医学研究科 婦人科学産科学分野 濱西潤三助教、小西郁生教授を中心とする研究グループは、免疫抑制性補助シグナル PD-1 (Programmed cell death-1) /PD-L1 経路が卵巣がんの予後不良にかかわっていることを報告していましたが (2007 PNAS*)、この度、抗がん剤 (プラチナ製剤) 抵抗性となった再発・進行卵巣がん患者に、同経路を遮断する抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ) を投与する医師主導治験を行い、20 人中 2 人に腫瘍の完全消失、1 人に縮小が認められ、またその安全性が確認されたことで、予後不良の卵巣がんに対する新しい治療法確立への道を拓きました。

*PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences, USA)=米国科学アカデミー紀要

【概要】

卵巣がんは、婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良であり、その罹患率および死亡率ともに増加傾向にあります。卵巣がんの 50%以上が進行した状態で見つかり、手術療法と化学療法(プラチナ製剤やタキサン製剤)による集学的治療を行います。その 70%以上は再発します。再発がんで化学療法抵抗性になると有効な治療法がないため、新しい治療法が長年求められてきました。その一つが免疫療法ですが、卵巣がんにも有効なものはありませんでした。

近年の基礎免疫学の発展とともに、がん細胞が様々な方法で免疫細胞からの攻撃を逃れる、いわゆる「がん免疫逃避機構」の存在が明らかとなり、さらにこの機構の中心的役割を果たしている PD-1 (Programmed Cell Death-1) /PD-L1 経路が大きな注目さを浴びています。

このような背景の中、私たちは、2005 年から PD-1 受容体の発見者である京都大学大学院免疫ゲノム医学 (本庶 佑教授) および免疫細胞生物学 (湊 長博教授) との共同研究を通じて、卵巣がんにおける PD-1 経路の解明、特に PD-1 のリガンド PD-L1 発現が患者の予後不良に関わることを発見し報告しました (2007 PNAS)。この結果から、卵巣がんに対して抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ) を用いて PD-1/PD-L1 経路を標的とする新しい治療戦略は有望であると考え、京都大学臨床研究総合センターとの共同研究にて、2011 年から 2014 年 12 月までニボルマブを用いた医師主導治験を行いました。

本医師主導治験にて、**京都大学大学院婦人科学産科学**を中心とする研究チームは、プラチナ抵抗性となった再発・進行卵巣がん 20 例を対象に、ニボルマブを点滴静注し、その有効性と安全性を確認することにより、新たな卵巣がん治療の確立に道を拓きました。

【研究結果】

本治験は卵巣がんにも最も有効なプラチナ製剤に抵抗性と判断された再発・進行上皮性卵巣がん（卵管がん、腹膜がんを含む）を対象とした、完全にヒト型に組み換えた抗 PD-1 抗体（ニボルマブ）を 2 週間毎に点滴静注し、4 回を 1 コースとして、病状の悪化（PD）もしくは最大 6 コース（1 年間）で投与を終了することとしました。主要エンドポイントは奏効（最良総合評価）、副次エンドポイントは有害事象および副作用、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、疾患制御率（DCR）としました。また当時、他のがん種での先行した臨床試験・治験から安全性、有効性に対する用量依存がなかったため、本治験では低用量群（1mg/kg）と高用量群（3mg/kg）を 10 例ずつ設け、計 20 人の 2 用量コホートとして治験登録を行ないました。

その結果、有効性としては、20 例全体で完全奏効（CR） 2 例（10%）、部分奏効（PR） 1 例（5%）、不変（SD） 6 例（30%）、増悪（PD） 10 例（50%）、評価不能（NE） 1 例（5%）にて、奏効率（RR） 15%、疾患制御率（DCR） 45% でした（Table 3）。なお 3mg/kg コホート 10 例では、この CR 2 例を含む奏効率が 20%、疾患制御率が 40% となり、統計学的に有意差はないものの、臨床的には 3mg/kg コホートが有用である可能性が示唆されました。

Table 3.

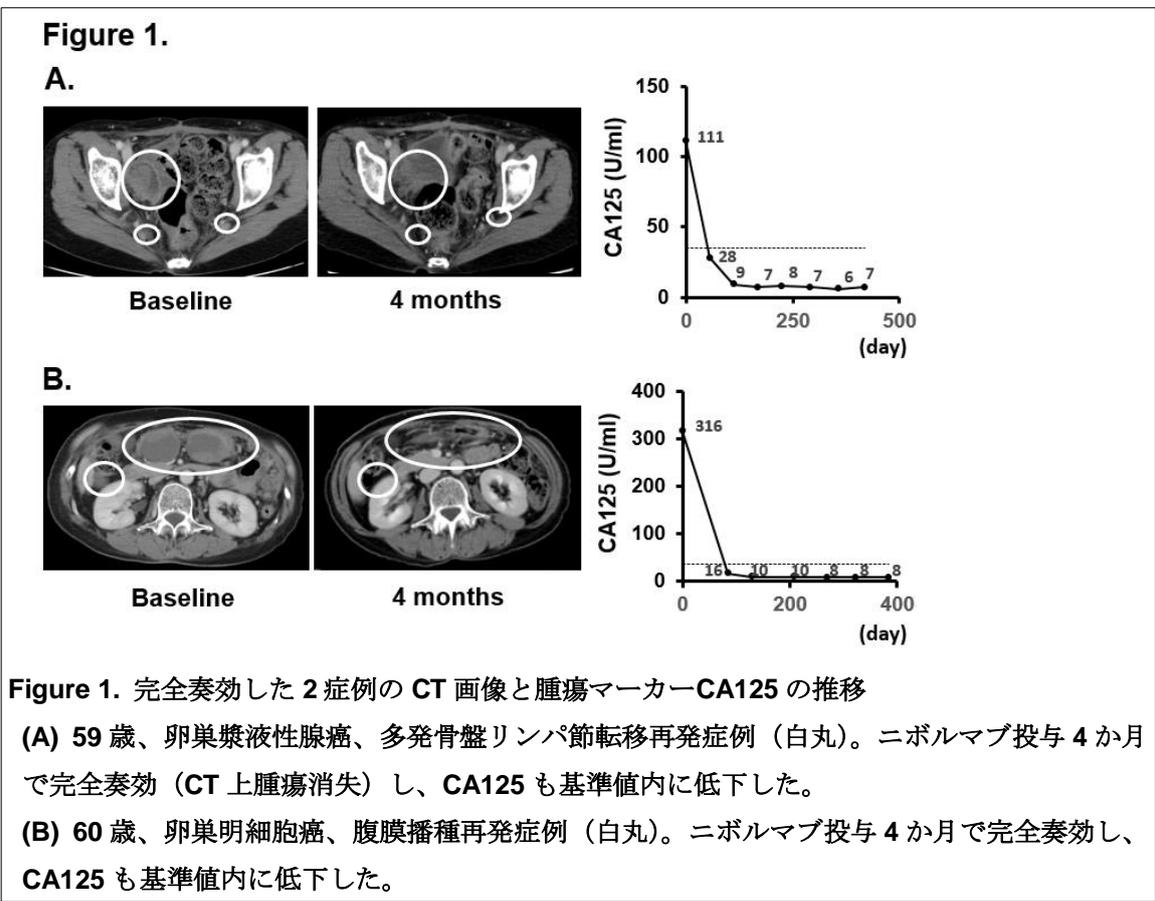
Clinical Effect of Anti-PD-1 Antibody Treatment

Dose of Nivolumab	No. of Patients	CR	PR	SD	PD	NE	RR (%) [95% CI]	DCR (%) [95% CI]	PFS (month) [95% CI]	OS (month) [95% CI]
1 mg/kg	10	0	1	4	4	1	1/10 (10%) [0.3-44.5]	5/10 (50%) [18.7-81.3]	3.5 [0.7-3.9]	16.1 [2.6-]
3 mg/kg	10	2	0	2	6	0	2/10 (20%) [2.5-55.6]	4/10 (40%) [12.2-73.8]	3.0 [1.5-3.9]	- [2.9-]
Total	*20	2	1	6	10	1	3/20 (15%) [3.2-37.9]	9/20 (45%) [23.1-68.5]	3.5 [1.7-3.9]	20.0 [7.0-]

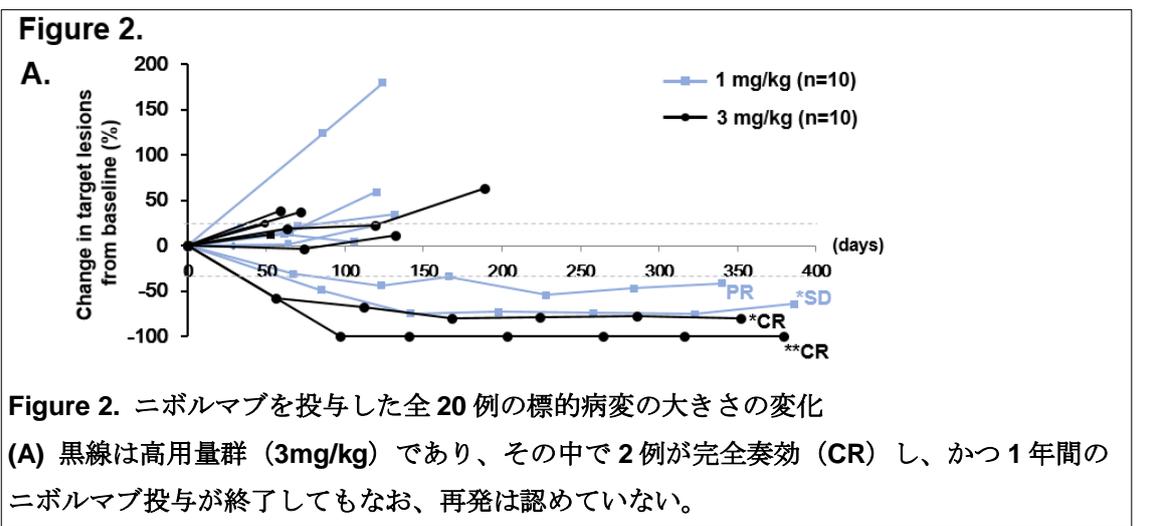
Table 3. 抗 PD-1 抗体（ニボルマブ）の抗腫瘍効果

20 例全体で完全奏効（CR） 2 例（10%）、部分奏効（PR） 1 例（5%）、不変（SD） 6 例（30%）、増悪（PD） 10 例（50%）、評価不能（NE） 1 例（5%）にて、奏効率（RR） 15%、疾患制御率（DCR） 45%。生存解析では、無増悪生存（PFS）中央値は 3.5 か月全生存（OS）中央値は 20.0 か月。

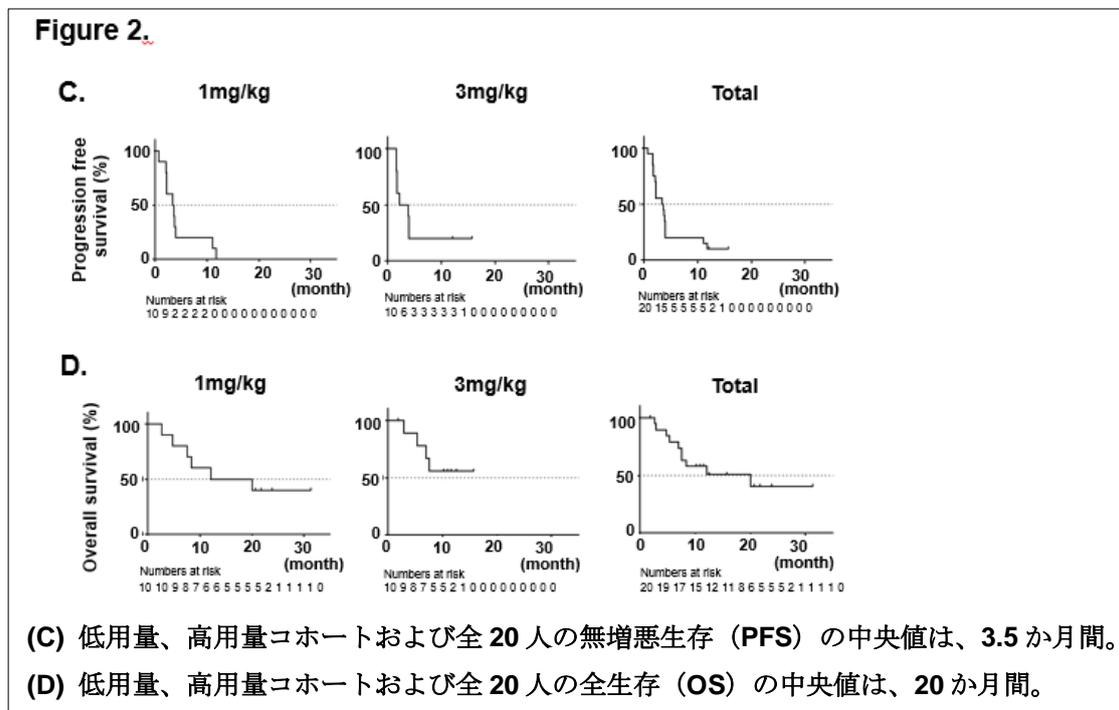
特にCRの2例（Figure1）はいずれも高用量群であり、このうち1例は化学療法が効きにくい明細胞腺癌でした（Figure1B）。



またこのCRの2例は1年間の治験薬投与が終了し、その後も追加の抗がん治療は行っていませんが無再発生存を続けており、長期の治療効果（いわゆるDurable response）を示しています（Figure2A）。



さらに生存解析では、抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ投与により、無増悪生存 (PFS) 中央値は 3.5 か月でしたが、全生存 (OS) 中央値は 20.0 か月とプラチナ抵抗性卵巣癌に対する治療としては非常に良好な結果でした (Table3, Figure2C,D)。



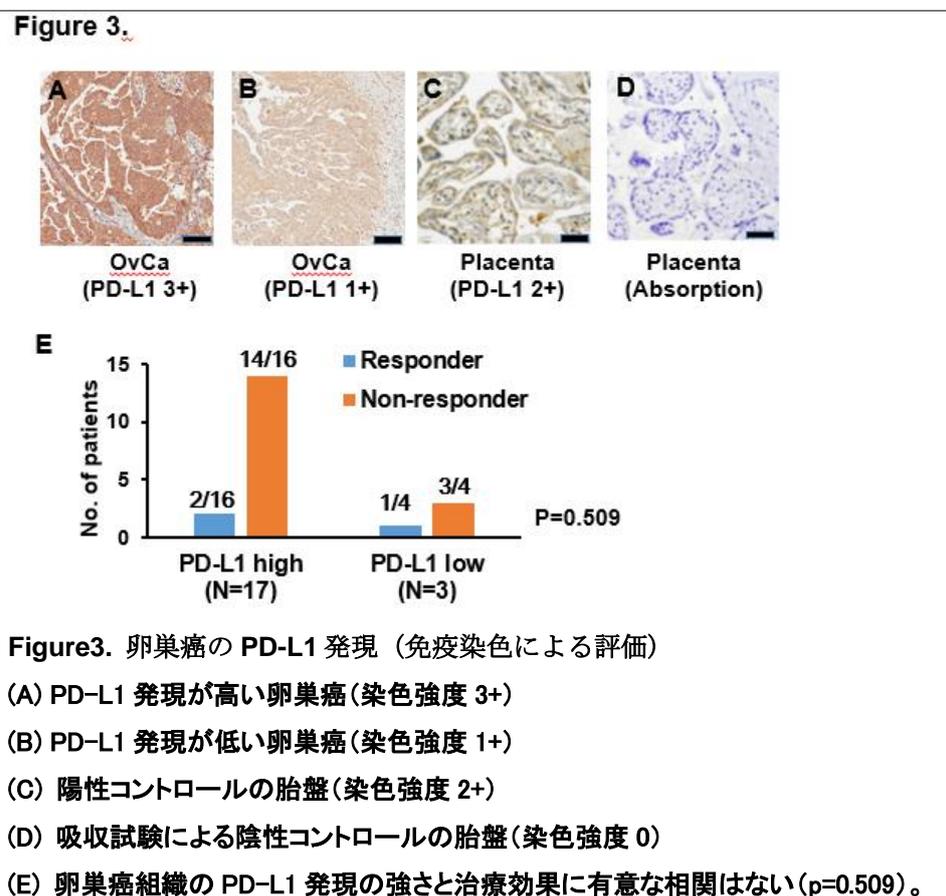
安全性につきまして、発現頻度が高かった副作用は (Table2)、肝酵素上昇、甲状腺機能低下症、リンパ球減少などの他に、発熱、関節痛、皮疹などの免疫関連事象も認めましたが、ほとんどが軽度でした。

Table 2. 主な副作用

Events [⊖]	Total (n=20) [⊖]		1 mg/kg (n=10) [⊖]		3 mg/kg (n=10) [⊖]	
	All [⊖] Grades [⊖]	Grade [⊖] 3 or 4 [⊖]	All [⊖] Grades [⊖]	Grade [⊖] 3 or 4 [⊖]	All [⊖] Grades [⊖]	Grade [⊖] 3 or 4 [⊖]
	No. of patients (%) [⊖]					
Any adverse event [⊖]	19 [⊖] (95%) [⊖]	8 [⊖] (40%) [⊖]	9 [⊖] (90%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]	10 [⊖] (100%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]
AST increased [⊖]	8 [⊖] (40%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	6 [⊖] (60%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	2 [⊖] (20%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]
Hypothyroidism [⊖]	8 [⊖] (40%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]
Lymphocytopenia [⊖]	7 [⊖] (35%) [⊖]	3 [⊖] (15%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]	3 [⊖] (30%) [⊖]	3 [⊖] (30%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]
Alb decreased [⊖]	6 [⊖] (30%) [⊖]	2 [⊖] (10%) [⊖]	2 [⊖] (20%) [⊖]	1 [⊖] (10%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]	1 [⊖] (10%) [⊖]
Fever [⊖]	6 [⊖] (30%) [⊖]	1 [⊖] (5%) [⊖]	2 [⊖] (20%) [⊖]	1 [⊖] (10%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]
ALT increased [⊖]	5 [⊖] (25%) [⊖]	1 [⊖] (5%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]	1 [⊖] (10%) [⊖]	1 [⊖] (10%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]
Maculopapular rash [⊖]	5 [⊖] (25%) [⊖]	1 [⊖] (5%) [⊖]	3 [⊖] (30%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	2 [⊖] (20%) [⊖]	1 [⊖] (10%) [⊖]
Arthralgia [⊖]	5 [⊖] (25%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	5 [⊖] (50%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]
Arrhythmia [⊖]	6 [⊖] (30%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	4 [⊖] (40%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	2 [⊖] (20%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]
Fatigue [⊖]	4 [⊖] (20%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	2 [⊖] (20%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]	2 [⊖] (20%) [⊖]	0 [⊖] (0%) [⊖]
Anemia [⊖]	4 [⊖] (20%) [⊖]	3 [⊖] (15%) [⊖]	3 [⊖] (30%) [⊖]	2 [⊖] (20%) [⊖]	1 [⊖] (10%) [⊖]	1 [⊖] (10%) [⊖]

一方で重篤な副作用は2例に認めましたが、いずれも発熱を認め、1例はさらに静脈血栓症を、もう一例は歩行障害、見当識障害を認めました。なお本治療では、甲状腺異常（甲状腺機能低下症、亢進症）に関わる副作用が多く、特に一過性の亜急性甲状腺炎所見から一定の期間において甲状腺機能低下症となっていく症例が散見されましたが、これは中高齢の女性に潜在的に甲状腺疾患をお持ちの方が多いことに起因しているのかもしれません。

なおこれまでのほかのがんに対する治療（臨床試験）では、PD-1のリガンドPD-L1の発現が高いがんは、PD-1/PD-L1経路阻害薬が効きやすいとの学会、論文報告が多かったのですが、今回の結果では、卵巣がんでのPD-L1発現は治療効果との間に相関はありませんでした（Figure3）。これはがんの種類によって異なることなのか、実験手技によるものかはまだ議論の余地があります。



以上の成果から卵巣癌に対する抗 PD-1 抗体（ニボルマブ）の適応拡大を目指した次の臨床試験（治療）の準備を検討するとともに、本被験者検体を用いて、抗 PD-1 抗体治療の患者選択、有効性・有害事象および早期効果判定に関わるバイオマーカー探索研究を行っています。

【研究助成】

1. 厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野))
2. 文部科学省 研究開発施設共用等促進費補助金
(橋渡し研究加速ネットワークプログラム)
3. 京都大学 流動プロジェクト

【波及効果】

本治験によって、世界で初めて、化学療法が抵抗性となった卵巣がんに対して抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ) 治療の一定の有効性と安全性を示すことができ、さらにそのなかで数は少ないものの 2 例に著効を認めたことから、ニボルマブやそれ以外の PD-1/PD-L1 経路阻害薬 (抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体) を用いたがん免疫療法の臨床試験が、米国を中心に卵巣がんに対して幅広く試されようとしています。

さらに、本治験は PD-1/PD-L1 経路阻害薬を用いた、女性のみを対象にした世界で初めての論文発表であり、対象となった中高年女性に多い副作用 (特に甲状腺に関わるトラブル) が判明したことから、今後の同系統の薬剤への女性への投与に対するさらなる注意喚起にもなると考えられます。

また PD-1/PD-L1 経路阻害薬の治験 (臨床試験) の結果に関する論文はすべて米国中心に出されていますが、PD-1 分子を発見した日本からの論文発表はありませんでした。本治験結果は、日本から PD-1/PD-L1 経路阻害薬の治験に関する初めての論文発表となり、今後の国内での同薬剤の開発、加速につながるものと期待されます。

最後に本論文は、メラノーマ (悪性黒色腫)、非小細胞肺癌、腎がんなどに続き、卵巣がんに対しても、抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ) が新しいがん免疫療法として有望である可能性を初めて示したことから、Journal of Clinical Oncology 誌の **Editorial** (論説) が同時に付記されることになっております。

【共同研究】

本研究成果は、以下の研究室との共同研究を通して得られました。

1. 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター
2. 京都大学大学院 医学研究科 免疫ゲノム医学
3. 京都大学大学院 医学研究科 臨床腫瘍薬理学
4. 近畿大学医学部附属病院 産婦人科

【掲載論文】

Junzo Hamanishi, Masaki Mandai, Takafumi Ikeda, Manabu Minami, Atsushi Kawaguchi, Toshinori Murayama, Masashi Kanai, Yukiko Mori, Shigemi Matsumoto, Shunsuke Chikuma, Noriomi Matsumura, Kaoru Abiko, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Akihiko Ueda, Yuko Hosoe, Satoshi Morita, Masayuki Yokode, Akira Shimizu, Tasuku Honjo, Ikuo Konishi

Safety and Anti-tumor Activity of Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab: ONO-4538/BMS-936558) in Patients with Platinum-resistant Ovarian Cancer

Journal of Clinical Oncology, in press.