



ニボルマブと上皮成長因子受容体（EGFR）阻害薬の併用に注意

1. 発表者：

大島 康雄（東京大学医科学研究所 分子療法分野 客員研究員）

湯地 晃一郎（東京大学医科学研究所 国際先端医療社会連携研究部門 特任准教授）

東條 有伸（東京大学医科学研究所 分子療法分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ 非小細胞肺癌（NSCLC）患者に上皮成長因子受容体（EGFR）阻害薬^{注1}を投与した場合の副作用報告において、間質性肺疾患の発症頻度がニボルマブ^{注2}の治療歴がある患者で有意に高かった
- ◆ 臨床現場でNSCLCの治療によく用いられる両薬剤を組み合わせる使用することにより、間質性肺疾患を発症するリスクが高まる可能性を対照群との定量的な比較により示した。
- ◆ 米国食品医薬品局（FDA）の提供するデータベースを用いることで、副作用のリスクを迅速に集計することができた。両薬剤を同一患者に使用する場合、間質性肺疾患の発症について慎重に経過観察する必要性を臨床家に注意喚起した。

3. 発表概要：

東京大学医科学研究所分子療法分野の大島康雄客員研究員らは、FDAが提供するFAERS^{注3}という副作用データベースを解析することにより、NSCLC患者にEGFR阻害薬を投与した場合の副作用として間質性肺疾患が報告される割合が、ニボルマブの治療歴がある患者で有意に高いことを報告した。

これまでにも、この両薬剤を組み合わせると間質性肺疾患を発症しやすいとする報告はあったものの、症例報告やケースシリーズといった、対照との比較のない観察に基づくものであった。それに対して本研究では、ニボルマブを使用しない対象群との比較にもとづく定量的なデータを示した点に新規性がある。

FAERSは、症例報告等と異なり、比較対象を置いた研究を実施することが可能である利点がある。また、より厳密な比較試験を実施すると結果を得るまでに数年かかることも少なくないが、FAERSを用いると迅速に結果を得ることができる利点もある。本研究では着想から結果の公表まで半年足らずと迅速であった。臨床現場で使用されている医薬品の場合、リスクが高まる可能性が明らかとなった際には、速やかに臨床現場に情報を還元する必要があることから、迅速に結果を得られることは重要である。さらに、副作用の発現を主要な評価項目として計画された臨床研究は倫理的観点から実施困難であり、FAERSのように既に存在しているデータを用いた解析を行うことは、そのような観

点からも一定の意義がある。一方、副作用自発報告データベースであるFAERSデータには、さまざまな偏りが入る懸念があるため、結果の解釈には注意が必要である。

本研究は、2017年1月11日（日本時間12日）JAMA Oncology 誌オンライン版に掲載される。

4. 発表内容：

【背景】 上皮成長因子受容体（EGFR）阻害薬および免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは、ともに非小細胞肺癌（NSCLC）の治療薬として重要な位置づけにあり、使用される機会の多い医薬品である。EGFR阻害薬は2002年にNSCLCに対してゲフィチニブが承認されてから15年近く臨床現場で使用されてきており、EGFR阻害薬による治療中に間質性肺疾患を発症する患者さんがいることは、治療に携わる医師には十分認知されている。一方、ニボルマブは2015年12月にNSCLCに対して承認されてから、わずか2年足らずであり、副作用情報をはじめとする医薬品の最適な使い方をするための知識は、さらなる集積が必要な段階である。まして、これら医薬品を組み合わせ使用した際、（同時に併用したり、順次使用したり）の有効性・副作用の観点からは情報が不足している。

2016年7月ニボルマブがNSCLCに対して国内での承認を得てから半年ほどが経過した時点で、肺癌治療にかかる日本臨床腫瘍学会、厚生労働省、ニボルマブおよびEGFR阻害薬を製造販売する製薬企業らは、ニボルマブ投与後にEGFR阻害薬を使用した患者さんに間質性肺疾患が発症したことについて、注意喚起した。当時の注意喚起では、ニボルマブ投与後にEGFR阻害薬を使用することで、間質性肺疾患の発症頻度が上昇するか否かについては明らかでないとしつつ、間質性肺疾患を発症した症例が報告されたという事実を述べるケースシリーズによって注意喚起を行った。ケースシリーズでは比較対象の、たとえばニボルマブを使用していないNSCLC患者にEGFR阻害薬を使用した際の間質性肺疾患の報告頻度と、ニボルマブを使用してその後EGFR阻害薬を使用した際の間質性肺疾患の報告頻度を比較する等の手法がとられていないことから、両薬剤を使用することで単に相加的に間質性肺疾患が報告される頻度が見かけ上高くなったのか、あるいは、両薬剤を使用することで間質性肺疾患に罹患しやすくなる様な相乗的な効果があるのかは不明である。そこで、本研究では比較対象との対比で間質性肺疾患の報告頻度がどうなるのかに焦点を当て、米国食品医薬品局(FDA) が提供する副作用情報データベースFAERSのデータを用いて集計した。

【研究内容】 FAERSにはさまざまな疾患に対して、さまざまな副作用が発生したという情報が登録されており、2014年1年間で1,204,685報の副作用報告が登録された。1報告につき副作用や医薬品が複数登録されることも少なくない。これが10年以上前より継続してデータが蓄積されている。このうち、直近2年のNSCLC患者20,516例を特定し、その中で、ニボルマブとEGFR阻害薬の両薬剤が使用された患者70例のうち間質性

肺疾患を発症した患者18例 (25.7% [95%信頼区間 16.0 - 37.6])と、ニボルマブの使用歴のない患者でEGFR阻害薬が使用された患者5,707例のうち間質性肺疾患を発症した患者247例(4.3% [95%信頼区間 3.8 - 4.9])の割合を比較した。論文では、ニボルマブもEGFR阻害薬もどちらの医薬品も使用しないNSCLC患者のデータも含め解析し、さらに、年齢性別といった間質性肺疾患発現に影響が懸念されるデータも含めて多変量解析を行った。

【社会的意義・今後の予定】 EGFR阻害薬もニボルマブもNSCLC患者に対して使用する機会が多い薬剤であり、本研究ではこれら両薬剤を使用することでリスクが高まる懸念があることを示した。このようなリスクコミュニケーションはタイムリーになされることが重要である。通常の臨床試験を実施すると数年かかることから、医薬品リスクが懸念されてから医薬品リスクを確認する目的の臨床試験を実施するというケースはあまり多くない。FAERSを用いた解析はさまざまな欠点があるものの、比較的速やかに解析できることが、タイムリーなリスク評価には相性が良いため、今後もこのデータベースを用い、さまざまな医薬品副作用について監視してゆく予定である。また、FAERSのデータはバイアスをはじめとする問題点が指摘されているため、その欠点を補う目的でレセプトデータや電子カルテ等のデータの二次利用による解析等の方法により本研究の結果を確認しておくことが重要である。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「JAMA Oncology」（1月11日オンライン版）

Title:

EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer

Authors:

Yasuo Oshima*, Tetsuya Tanimoto, Koichiro Yuji, Arinobu Tojo

DOI番号：10.1001/jamaoncol.2017.4526

アブストラクトURL：<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2668524>

6. 問い合わせ先：

東京都港区白金台4-6-1

東京大学医科学研究所 先端治療研究センター 分子療法分野

大島康雄（おおしまやすお）

電話：070-1438-9240（直通）、03-5549-5542（教室）

FAX: 03-5449-5429

メールアドレス：o-oshima@umin.ac.jp

(ゼロ-オーシマ；ゼロとオーが含まれるので注意してください)

ホームページ：

医科学研究所：<http://www.h.ims.u-tokyo.ac.jp/00home.html>

分子療法分野：<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/hematology/index.html>

7. 用語解説：

注1 EGFR阻害薬；EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)は受容体チロシンキナーゼファミリーの一つであり、肺癌をはじめとして多くの固形腫瘍で過剰発現していることが知られている。EGFRのリガンドであるTGF- α 等がEGFRの細胞外ドメインに結合すると、2分子のEGFRが会合し二量体を形成し、チロシンキナーゼ(TKI)が活性化する。TKIの活性化によりEGFRの自己リン酸化が起きると、腫瘍細胞の増殖を刺激するシグナルが核へ伝達される。EGFR阻害薬はEGFRにそのリガンドが結合することを阻害する。その結果としてアポトーシスを誘導することで抗腫瘍効果を示すと考えられている。

注2 ニボルマブ；ニボルマブ（遺伝子組換え）は、ヒトPD-1 [Programmed cell death-1] に対するヒトIgG4モノクローナル抗体である。ニボルマブをはじめとする免疫チェックポイント阻害薬はPD-1とPD-1リガンドとの結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖及び活性化を増強することにより、さまざまな悪性疾患に対して抗腫瘍効果を示すと考えられている。

注3 FAERS; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting Systemは、米国食品医薬品局(FDA)が運用する副作用データベースシステム。医師・看護師・薬剤師といった医療関係者、患者、製薬企業、その他、医薬品使用にかかるさまざまな人々が、医薬品使用に伴う副作用を経験したあるいは知った際には、FDAへ報告することができる。製薬企業は自社品の使用に伴う副作用を知った際にはFDAへ報告することが義務付けられているが、それ以外の関係者が報告するのは義務ではなく、副作用を経験した医師らはFDAへその副作用を報告しないことも少なくない。このため、FDAのFAERSに登録されている副作用の情報は「自発報告」と呼ばれることもある。医師らにとって興味のある副作用は報告されやすいが、興味のない副作用は報告されにくいとされている。マスメディアで話題になると、過去の副作用経験にさかのぼって報告されるということも知られている。このため、実際の副作用の発現傾向を必ずしも正確に反映しているとは限らないとされる。

8. 添付資料：

ニボルマブ、ゲフィチニブ（EGFR-TKIの一種）の図および動画（CCBY）

<https://plaza.umin.ac.jp/~OIO/science/>

