

東北大開発「P A I - 1 阻害薬」

従来薬併用でメラノーマ治療に効果

従来の免疫チェックポイント阻害薬併用療法では効果のない難治性悪性黒色腫（メラノーマ）に対して、東北大学大学院医学系研究科皮膚科学分野の藤村卓准教授らの研究グループは新たな治療法の第Ⅱ相臨床試験を実施し、非常に少ない有害事例で25・9%（PPS）という高い奏効率を達成した。British Journal of Dermatology誌に掲載された。新たな治療法は、東北大学の宮田敏男教授らが開発したP A I - 1 阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬を併用するもの。研究グループは東北大学発スタートアップであるレナサイエンスと共同で、薬事承認と商業化を目指して、2025年に第Ⅲ相試験を実施するという。

悪性黒色腫は、表在拡大型、末端黒子型、悪性黒子型、結節型の4病型に分類され、欧米では比率が2%程度の末端黒子型が、日本では40%を占めている。免疫チェックポイント阻害薬は、抗P D - 1 抗体のオプジーボとキートルーダ、オプジーボ＋ヤーボイ併用の3種類が一次治療で使用されているが、末端黒子型は表在拡大型に

5%、オプジーボ＋ヤーボイ併用は59%だ。

日本人において抗P D - 1 抗体無効例ではオプジーボ＋ヤーボイ併用療法の有効性は10〜20%であり、入院が必要な有害事象が60%以上の患者に発症している。抗P D - 1 抗体無効例に対する標準治療は、現在はオプジーボ＋ヤーボイ併用もしくはヤーボイ単剤が使用されている。しかし、日本人での有効性はそれぞれ13・5%、3・6%と低く、抗P D - 1 抗体無効例に対する有効で安全な治療法が望まれていた。

研究グループは、全国7医療施設（東北大学、筑波大学、都立駒込病院、がん研有明病院、名古屋市立大学、近畿大学、熊本大学）による多施設共同研究として、21年9月から23年3月に、抗P D - 1 抗体無効の進行期メラノーマ34

例に対し、オプジーボとP A I - 1 阻害薬T M 5 6 1 4（レナサイエンス提供）の安全性・有効性を検討する医師主導試験（第Ⅱ相試験）を施行した。

その結果、治療期間終了時点で27人がPPS（Protocol per set）解析の対象となった。オプジーボとT M 5 6 1 4 の併用期間が8週間という短期間であるにも関わらず、主要評価項目である奏効率は25・9%であり、開始当初の設定期待奏効率の20%を大きく上回った。また副次評価項目である安全性では薬剤と因果関係の否定できない重度有害事象の発症率は7・7%であり、標準治療であるオプジーボ＋ヤーボイ併用（55〜70%）もしくはヤーボイ単剤療法（55〜70%）と比較して大幅に減少していた。併用期間が56日間のみであるにも関わらず、探索的項目である無増悪生存期間は174日（95%CI：114・4〜232・9）と、ガンの進行が併用療法終了後約4カ月間停止しており、メラノーマ治療の中心的薬剤である抗P D - 1 抗体が再び効果を持ち始めたことが示された。併用期間を延長することで、さらなる無増悪生存期間の改善が期待される。

多いことから、使用が躊躇される症例も多い。その中で、今回の併用療法は短期的に奏効率が高いだけでなく、わずかに8週間の併用で無増悪生存期間が中央値で6カ月まで伸びたことが想像を上回る結果でした。これは、T M 5 6 1 4 により抗P D - 1 抗体の耐性が解除されることにより、T M 5 6 1 4 併用終了後も半数の症例で4カ月間以上治療効果が持続したことを示しています。今後、治療効果を確認するため、第Ⅲ相試験でプラセボ群との比較で治療効果の生存に与える影響を確認する予定です。第Ⅲ相試験が仮説通りであるとすれば、全身療法を必要とする日本人メラノーマの8割以上で、現存治療のないメラノーマの完全寛解をもたらすことができると考えています」

免疫チェックポイント療法 藤村卓准教授ら第Ⅱ相試験

想像上回る結果 完全寛解も視野

藤村教授の話「日本人のメラノーマは約半数は抗P D - 1 抗体が効かない末端黒子型もしくは粘膜型であること、メラノーマで使用できる分子標的薬は、そのターゲットとなる遺伝子変異が約3割しか持っていないことから、臨床の現場では抗P D - 1 抗体不応となった後の治療法は、主治医判断で決定するしかありませんでした。その中で唯一効果が治験で示されたオプジーボ・ヤーボイ併用療法も、治療効果は初期治療ほど高くなく、重篤な免疫関連有害事象も