

氏名	内本 泰三
(ふりがな)	(うちもと たいぞう)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第68号
学位審査年月日	令和6年1月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Re-challenging chemotherapy after pembrolizumab in platinum-refractory urothelial carcinoma (プラチナ製剤抵抗性の転移性尿路上皮癌における ペンブロリズマブ投与後の化学療法再投与の実臨床 成績の検証)
論文審査委員	(主) 教授 藤阪 保仁 教授 高井 真司 教授 朝日 通雄

### 学位論文内容の要旨

<<緒言>>

転移性尿路上皮癌 (metastatic urothelial carcinoma : mUC) における1次治療はゲムシタビン+シスプラチン (GC)、ゲムシタビン+カルボプラチン (GCarbo) などのプラチナ製剤を含む化学療法が中心である。長らく2次治療以降の治療選択は標準化されていなかったが、2017年3月に発表された国際共同非盲検第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045 試験) の結果、2次治療において programmed cell death protein-1 inhibitor (PD-1 阻害剤) であるペンブロリズマブが、対照の化学療法群に比べて有意な全生存期間 (overall survival : OS) の延長を示した。これにより、転移性尿路上皮癌の2次治療では免疫チェックポイント阻害剤が標準使用されるようになったが、同試験においてペンブロリズマブは奏効率 (objective response rate : ORR) が約20%と低かったことが臨床上の課題となっている。

2021年3月EV-301試験では、3次治療における抗体薬物複合体(antibody drug conjugate: ADC) エンフォルツマブベドチンが、対照の化学療法群に比べて OS、無増悪期間 (progression free survival : PFS) の有意差を認め承認された。但し、両試験において対象の化学療法群はドセタキセル、パクリタキセル、ビンフラニンなどの単剤療法であった。近年ではペンプロリズマブ投与後の mUC においてプラチナ製剤を含む化学療法再投与が高い ORR を示したとの報告がなされている。そこで2次治療のペンプロリズマブ投与後にプラチナ製剤を含む化学療法が再投与されるケースが実臨床で多いことに注目し、ペンプロリズマブ投与後の化学療法再投与の実臨床成績について検証した。

#### <<目的>>

多施設後ろ向き共同研究コホートを用いてプラチナ製剤抵抗性の転移性尿路上皮癌におけるペンプロリズマブ投与後の化学療法再投与の実臨床成績の検証を行った。

#### <<対象>>

2018年1月から2021年10月までに大阪医科大学附属病院(現大阪医科薬科大学病院)及びその関連施設、東京慈恵会医科大学附属病院、東京医科大学病院、藤田医科大学病院でペンプロリズマブを投与した236名のmUCを抽出した。そこからペンプロリズマブ抵抗性の診断をされていない45名、そしてペンプロリズマブ抵抗性と診断されてから後治療として化学療法を行わず症状緩和療法になった86名を除く105名を本研究の対象とした。105名はペンプロリズマブ抵抗性と診断されてから後治療を受けていた。後治療はペンプロリズマブ継続群80名、化学療法再投与群25名であった。解析時点ではエンフォルツマブベドチンを投与された症例はなかった。

#### <<方法>>

今回対象とした Total cohort (105名) の中から、ペンプロリズマブ継続群 (80名) と化学療法再投与群 (25名) の2群に分けて実臨床成績を検証した。主要評価項目はペンプ

ロリズマブ抵抗性と診断されてから最終診察日までの OS とした。2 群の OS は Kaplan-Meier 曲線から算出し、log-rank 検定を行った。副次評価項目は化学療法再投与群の ORR とした。ORR は response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) ver1.1 に基づき判定した。化学療法再投与群では治療開始後より 3 ヶ月毎に CT 検査及び胸部 X 線検査を行った。年齢、原発部位、転移部位、採血、パフォーマンスステータス (eastern cooperative oncology performance status : ECOG-PS) などの患者情報はペンブロリズマブ抵抗性と診断された直近 1 ヶ月以内より抽出した。ペンブロリズマブ継続群と化学療法再投与群の 2 群における患者バイアスが考慮され、Propensity scoring match を行い、患者背景を均一化した。2 群より各々 17 名ずつ抽出された Pair-matched cohort (34 名) を規定した。全ての統計解析は JMP Pro15 を用いて行った。

## <<結果>>

Total cohort (105 名) では年齢中央値 71 歳、フォローアップ中央値 9 ヶ月、男性 76% (80 名) で 57 名が解析時点で死亡していた。1 次治療の内容は、GC 90% (94 名)、GCarbo 10% (11 名) であった。OS の中央値は 11 ヶ月で 6-、12-、18 ヶ月生存率は 65%、46%、28% であった。1 次治療の ORR は 30% (32 名/105 名) であった。原発部位は膀胱 62% (65 名)、尿管又は腎盂 38% (40 名) で、病理学的診断で尿路上皮癌 94% (99 名) であった。転移部位は肺 40% (42 名)、肝臓 26% (27 名) であった。ECOG-PS は 0 が 44% (46 名)、 $\geq 1$  が 56% (59 名) を認めた。

ペンブロリズマブ継続群と化学療法再投与群では性別、Hemoglobin (Hb) で患者背景に有意差を認めた。化学療法再投与群では 80% (20 名/25 名) がプラチナ製剤含んでおり、ゲムシタビン+シスプラチン+パクリタキセル (GCP) は 48% (12 名/25 名) に投与されていた。化学療法再投与時における ORR は 28% (7 名/25 名) に認め、プラチナ製剤再投与群では ORR は 30% (6 名/20 名) であった。特に GCP 療法では 50% (6 名/12 名) と高い腫瘍縮小効果を認めていた。OS に関しては、Total cohort (105 名) で化学療法再投与群 (25 名) はペンブロリズマブ継続群 (80 名) に比べ有意な OS の延長を認めた (OS

中央値：13.9 カ月 vs 7.1 カ月、 $p=0.004$ )。更に、Propensity scoring match にて患者背景を揃えた Pair-matched cohort (34 名) でも化学療法再投与群 (17 名) はペンプロリズマブ継続群 (17 名) に比べ有意な OS の延長を認めた (OS 中央値 13.9 カ月 vs 5.8 カ月、 $p=0.048$ )。

### <<考察>>

本研究は mUC におけるペンプロリズマブ投与後の化学療法再投与に注目した多施設後ろ向き共同研究である。国際共同非盲検第Ⅲ相試験である KEYNOTE-045、EV-301 試験の結果より 2 次治療ではペンプロリズマブが、3 次治療としてエンフォルツマブベドチンがアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) に承認され本邦でも幅広く使用されている。但し、両試験共に対照の化学療法群はドセタキセル、パクリタキセル、ビンフラニンなどの単剤が投与され必ずしも実臨床を反映していないと考えられる。実際に多施設後ろ向き共同研究である本研究でも、ペンプロリズマブ投与後の化学療法再投与群の中で 80% (20 名/25 名) がプラチナ製剤を含むレジメンであった。したがって、プラチナ製剤を含む化学療法再投与の検証を行った本研究はより実臨床を反映した内容であると考えられる。

化学療法再投与群 (25 名) では 1 次治療時と化学療法再投与時の ORR は同等であった。特にプラチナ製剤を含む化学療法再投与群 (20 名) では ORR 30%であった。2 次治療ペンプロリズマブ投与により 1 次治療で低下したプラチナ製剤への感受性が回復した可能性が示唆された。特に GCP 療法では ORR 50% (6 名/12 名) と高い腫瘍縮小効果を認めていた。免疫チェックポイント阻害剤投与後の化学療法がホジキンリンパ腫、頭頸部扁平上皮癌、非小細胞性肺癌で腫瘍縮小効果を示す報告があり同様の結果であった。

OS に関しても、本研究ではペンプロリズマブ投与後の化学療法再投与群がペンプロリズマブ継続群と比べて有意な OS 延長 (OS 中央値：13.9 カ月 vs 7.1 カ月、 $p=0.004$ ) を認め、患者背景を揃えた Pair-matched cohort (34 名) でも有意な OS 延長 (OS 中央値：13.9 カ月 vs 5.8 カ月、 $p=0.048$ ) を認めており、化学療法再投与群が OS 延長に寄与して

いることを明らかにした。

#### <<結論>>

本研究の結果から、実臨床において2次治療ペンプロリズマブ投与後の化学療法再投与が高いORR、OS延長効果を明らかにした。2次治療ペンプロリズマブ抵抗性の転移性尿路上皮癌における3次治療の治療選択肢を拡げる可能性が示された。2023年に発表されたEV-302試験、CheckMate-901試験の結果から、免疫チェックポイント阻害剤が転移性尿路上皮癌において1次治療より承認される可能性があり、本研究のように3次治療の化学療法再投与が高いORRを示すことを明らかにしたことはlate-line治療選択肢を広げる非常に有意義な結果であると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

申請者らはペンプロリズマブ抵抗性となった転移性尿路上皮癌における化学療法再投与に関するリアルワールドデータを検証する為に多施設後ろ向き共同研究を行った。ペンプロリズマブ抵抗性と診断されてから後治療を行った 105 名を対象として、ペンプロリズマブ継続群 (80 名) と化学療法再投与群 (25 名) の 2 群に分けて全生存期間 (overall survival : OS)、化学療法再投与における奏効率 (objective response rate : ORR) を評価項目として検証した。化学療法再投与群 (25 名) では 1 次治療で用いたプラチナ製剤が 80% (20 名) に使用されていた。EV-301 試験のコントロールアームである化学療法はプラチナ製剤は含まず単剤投与であり、本研究での化学療法再投与群 (25 名) とはレジメンが異なり、EV-301 試験と実臨床の違いが際だった。ORR は 1 次治療時と化学療法再投与時で同等の結果で、特にゲムシタビン+シスプラチン+パクリタキセル (GCP) 療法で高い ORR を示した。OS は化学療法再投与群がペンプロリズマブ継続群に比べて有意な延長認め、Propensity scoring match を行い 2 群の患者背景を揃えた Pair-matched cohort (34 名) でも化学療法再投与群が OS の有意な延長を示したことは実臨床において有用な知見である。これまで散見されてきた免疫チェックポイント阻害剤投与後の化学療法再投与の有用性を再現しており、EV-301 試験では検証されなかったペンプロリズマブ投与後のプラチナ製剤レジメン再投与の可能性を拓げた本研究の意義は大きい。

本研究で得られた結果は 2 次治療ペンプロリズマブ抵抗性となった転移性尿路上皮癌における 3 次治療選択肢の可能性を拓げた重要な知見と考える。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

BJU INTERNATIONAL 131(4): 477-485, 2023 Apr