研　究　報　告　書
2019年度：B課題

2021年　4月　28日

公益財団法人　がん研究振興財団

理事長　　堀　田　知　光　　殿

所属施設　　徳島大学病院 薬剤部

住　　所　　徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1

氏　　名　　岡田　直人　　印

（研究課題）

臨床データと医療ビッグデータの融合による多層的データマイニング手法を基盤とした免疫チェックポイント阻害薬による致死的免疫関連有害事象の発現リスク評価法の構築

2020年 3月　12日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【目的】
本研究は、有害事象自発報告データベースと臨床データを組み合わせた解析を行い、予測精度の高い免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による致死的な免疫関連有害事象（irAE）の発現予測因子を同定することを目的とする。

ICI は宿主免疫の賦活化により抗腫瘍効果を示す一方で、免疫賦活に関連する有害事象である irAE を惹起する。IrAE の多くは非致死的であり、適切なマネージメントにより対応可能であるが、一部の irAE は致死的であることが知られている。本研究は irAE のなかでも特に頻度が高い致死的な irAE である、ICI 関連間質性肺疾患（ICI-ILD）に焦点をあてた。

本解析では、有害事象自発報告データベースの解析に先立ち、実臨床でのデータを用いて、ICI-ILD の危険因子の同定を試みた。

【方法】
2016 年 4 月から 2019 年 12 月までに徳島大学病院において ICI を初めて投与し、ICI 治療が終了した肺がん患者を電子カルテから抽出した。そのうち、既に ILD を既往に持つ患者を除外した 102 名を解析対象とした。ICI-ILD は ICI の投与中又は投与後に急性発症し、血清学的検査や画像検査に基づき診断された抗菌薬不応の肺疾患と定義した。対象患者を ILD 発現群と非発現群に分け、それぞれの患者背景、臨床検査値等を比較した。ICI-ILD のグレードは CTCAE ver5.0 を用いて評価した。比例尺度は Mann–Whitney U-test、名義尺度は $\chi 2$ or Fisher's exact test、生存期間は Kaplan-Meier plot、ICI-ILD のリスク因子の同定は Logistic regression analysis を用いた。

【結果】
ICI-ILD 発症患者は 19 名であり、G3 以上の ICI-ILD 発症患者は 10 名であった。グレード 3 以上の ICI-ILD 発現患者群の ICI 投与後 30 日死亡率は 30%であり、他の患者群より有意に高く（$p<0.01$, Fig.1A）、治療成功期間も有意に短かった（$p<0.05$, Fig.1B）。

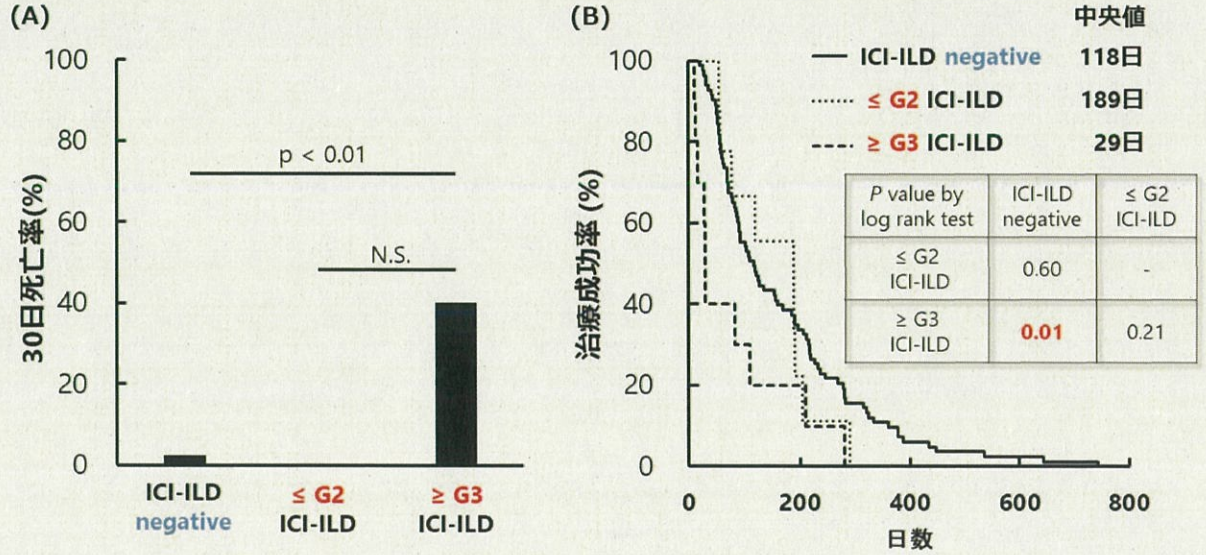

Fig.1 ICI-ILD 治療に与える影響
A: ICI-ILD のグレード別における ICI-ILD 発症後の総 30 日死亡率の比較。P 値は Fisher's exact test を用いて算出した。B: ICI-ILD のグレード別における治療成功期間の比較。P 値は log-rank test を用いて算出した。

ICI-ILDを発症した患者19名の詳細をTable 1に示す。本解析におけるICI－ILD発現までの治療コースは、1及び2コース目で約半数であった。グレード3以上の重症 ICI-ILD を発症した患者は 10名であり、ICI-ILD 発症後4名の患者が死亡していた。ICI-ILDで見られるCTパターンは多様であったが、すりガラス影を示した患者の割合が多かった。ICI-ILDの治療は、グレード1の患者では無治療で経過観察をされており、グレード2以上の患者で治療介入が行われていた。

多変量解析の結果を Fig.2 に示す。多変量解析では、ICI-ILD のリスク因子として既に報告されている、ILDの既往歴という因子を導入した多変量解析解析を行った。その結果、全グレードのICI-ILD発症に関連するリスク因子として、Performance Status（PS）≧2（オッズ比: 3.44, 95%信頼区間: 1.01~11.80）、ブリンクマン指数≧1000（オッズ比: 3.01, 95%信頼区間: 1.04~8.72）が同定された。さらに、致死的であるグレード 3 以上のICI-ILD発現リスク因子を解析したところ、PS≧2（オッズ比: 4.36, 95%信頼区間: 1.02~18.71）が同定された。さらに、ILDの既往の因子を除外した多変量解析においても、同様の結果が得られ（データは示さず）、本解析結果の妥当性が示された。

	人数
ICI-ILD発現までのICI治療コース	
1/2/3/4/>5	5/3/0/1/10
CTCAEグレード	
1/2/3/4/5	4/5/6/0/4
ICI-ILDで見られたCTパターン	
すりガラス影	11
浸潤影	5
網状影	3
牽引性気管支拡張	2
器質性肺炎	2
ICI-ILDの治療	
治療なし	4
経口ステロイド	**6**
ステロイドパルス療法	**5**
静注ステロイド	**4**
インフリキシマブ	1
シクロフォスファミド	1

Table 1. ICI-ILD の詳細

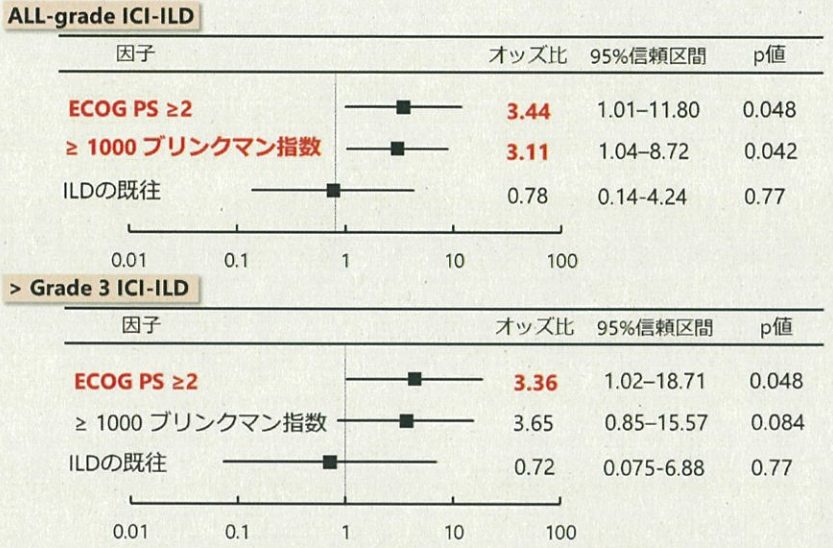

Fig.2 ICI-ILD のリスク因子の同定

【考察】

本研究により、致死的 irAE である ICI-ILD の発現リスク因子として、PS＞2、BI≧1000が同定された。

本解析における ICI-ILD の発現率は 18.6%であった。これはこれまで報告されている ICI-ILD の発現率とほぼ同じ程度である。一方で、ICI 承認時における肺がん患者での ICI-ILD の発現率はこれよりも低く報告されている。これは実臨床ではより背景肺の状態が悪い患者に対して ICI が投与されていたために、実臨床における ICI－ILD の発現率は高かったと推測される。

ICI-ILD の発現機序は未だ不明な点が多いが、炎症性サイトカインの上昇が ICI-ILD の発現に関与している可能性が報告されている。ICI-ILD の発現に関連すると考えられる炎症性サイトカインは、PS 不良の患者で上昇することが知られている。本解析で PS が ICI-ILD の

リスク因子として同定されたのは、内因性炎症性サイトカインの上昇が寄与している可能性が考えられた。

さらに本解析では、ブリンクマン指数が 1000 を超える喫煙者が、ICI-ILD のリスク因子として同定された。これは、ICI 治療を行う際は、喫煙の有無の確認ではなく、喫煙量という定量的評価をする必要があることを示している。さらに喫煙は COPD のリスク因子でもあり、背景肺の状態を悪化させる因子である。本解析結果は、背景は胃の状態が悪い患者では、ICI-ILD のリスクが高いことを念頭に置く必要性を示唆している。

【今後の展望】

これまでの臨床データを用いた解析により、致死的 irAE である ICI-ILD の発現リスク因子として、PS≧２、ブリンクマン指数≧1000 が同定された。今後の展望として、有害事象自発報告データベースを用いて、ICI-ILD の有害事象報告が多い患者における特徴的な因子を、データマイニング手法を用いて解析する。しかし、臨床データで得られた、PS やブリンクマン指数といった因子は有害事象自発報告データベースには含まれていないデータである。そこで、有害事象自発報告データベースを用いた解析では、新たな ICI-ILD のリスク因子の同定を試みる。そして、両解析で得られた結果を融合させることで、より ICI-ILD 予測精度の高いリスク因子の同定と、予測アルゴリズムの構築を目指す。

本研究をさらに推進することで、ICI を用いたがん化学療法の更なる安全性の向上が期待される。

【論文発表】

1. **Naoto Okada**, Rie Matsuoka, Takumi Sakurada, Mitsuhiro Goda, Masayuki Chuma, Kenta Yagi, Yoshito Zamami, Yasuhiko Nishioka, Keisuke Ishizawa, Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with lung cancer: a single-institution retrospective study. Scientific Reports, 2020 13;10(1):13773

【学会発表】

1. 岡田 直人, 松岡 里英, 櫻田 巧, 合田 光寛, 中馬 真幸, 武智 研志, 座間味 義人, 桐野 靖, 中村 敏己, 西岡 安彦, 石澤 啓介, 肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬による致死的有害事象の発現リスク評価法の確立： 間質性肺疾患のリスク評価, 第 30 回日本医療薬学会年会, 2020 年 10 月
2. 岡田直人、座間味義人、中馬真幸、合田光寛、西岡安彦、石澤啓介、肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患の発現リスク因子の検討：単施設後ろ向き研究, 第 24 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2020 年 10 月

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。