

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語)

治療効果とのバランスを勘案した免疫チェックポイント阻害治療に対する有害事象関連因子の特定と発現予測
(英語)

Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in balance with therapeutic response

研究開発実施期間: 令和2年7月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 河野 隆志

(英語) Takashi Kohno

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所ゲノム生物学研究分野・分野長

(英語) Chief, Division of Genome Biology, National Cancer Center Research Institute

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

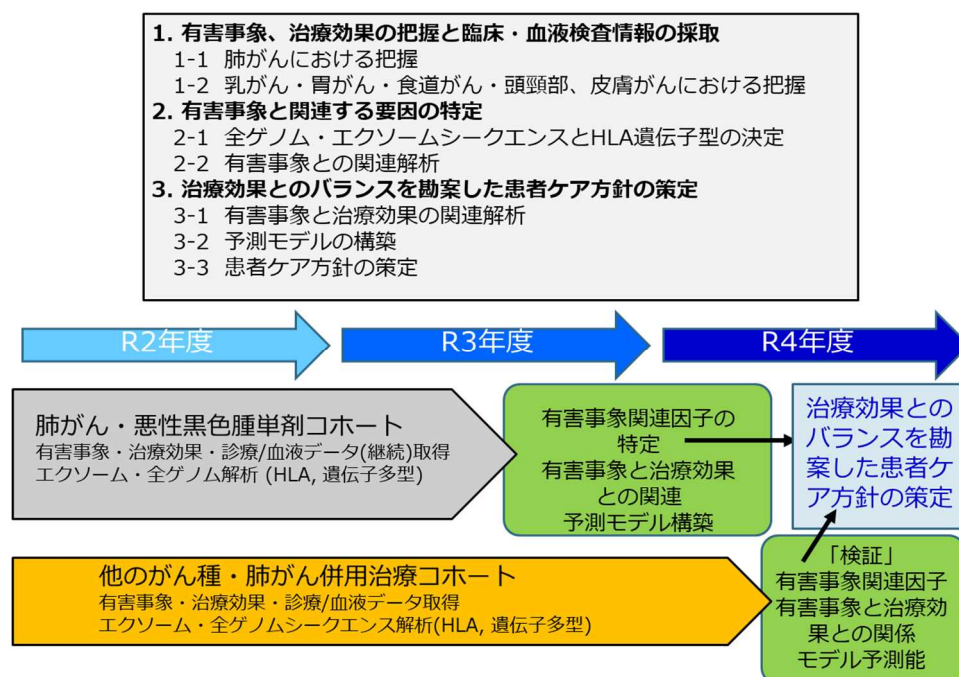
<和文>

免疫チェックポイント阻害薬は、肺がんなど多くの進行難治がんの治療効果を示す一方、10-20%程度に重篤な有害事象が発現する。有害事象の発現は好むべきものではないが、その一方で投与例は、①ほかに有効な治療法が望めない症例が多いこと、②治療効果と正に相関するとの報告もあることから、治療効果とのバランスを勘案しながらの患者ケアが必要であり、それに資する予測法が望まれる。有害事象の発現には人種差が存在し、薬剤性の肺障害は日本人に多い一方、皮膚障害は当該人種では問題とならないことが多く、遺伝要因の関与が示唆される。また、頻度の差はあるが、がん種を超えて共通の有害事象が発現していることから、その背景には自己に対する免疫/炎症が存在し、共通に原因となる体質や関連する診療情報・検査値・遺伝要因が存在すると考えられる。薬剤性肺障害は、間質性肺疾患既往例に多いなど、臨床的な因子で予測できる部分もある。しかしながら、免疫チェックポイント阻害治療のがん種が広がっていくこと、治験や併用療法など投与法が多様かつ変遷すること、そして何よりも、均質な評価が難しいことなどから、有害事象発現をもたらす因子は未確定であり、予測が難しい状況にある。

本研究では、標準治療として免疫チェックポイント阻害剤の治療を受けた肺がん患者、悪性黒色腫等のコホートを対象に、薬剤性肺障害、甲状腺機能障害、大腸炎・下痢等に関連する臨床・血液検査情報、遺伝要因を特定するとともに、有害事象と治療効果との関連を把握する。そして、機械学習の手法により、臨床現場で稼働可能な有害事象予測モデルを構築することとした。そして、治療効果とのバランスを勘案した患者ケア方針の提言を行うことを研究の目的とした。

研究は、以下の3つについて進められた。

- (1) 有害事象、治療効果の把握と臨床・血液検査情報の採取
- (2) 有害事象と関連する要因の特定
- (3) 治療効果とのバランスを勘案した患者ケア方針の策定



研究の結果は、以下のとおりである。

(1) 有害事象、治療効果の把握と臨床・血液検査情報の採取

単剤治療 1,133 例及び細胞障害性抗癌剤との併用治療 250 例について間質性肺炎、甲状腺機能障害、大腸炎・下痢等の有害事象情報及び臨床・血液検査情報を取得し、データカットオフを行った。

診療・検査値情報の収集

患者背景	年齢、性別、PS、ステージ、身長/体重、治療歴、転移臓器・個数、喫煙歴
全採血データ	間質性肺炎の既往、肺気腫の既往、組織型、Driver mutation、PD-L1(TPS) アルブミン、総タンパク、CRP、白血球数(好中球/リンパ球/単球/好酸球/好塩基球)、赤血球数、血小板、CK、GLU、HbA1c、AST、ALT、ALP、BUN、Cre、Na/K/Cl/Ca/iP、TSH、T3/4…
irAE	irAEの有無、Grade、薬剤性肺障害、甲状腺機能障害、腸炎、肝障害、副腎不全…
アウトカム	レスポンス、Disease control、Durable clinical benefit、PFS、OS、ICI投与回数・投与期間
ゲノム情報	生殖細胞系列バリエーション [HLA (A,B,C, DPA1,DQA1,DQB1,DRB1…)]



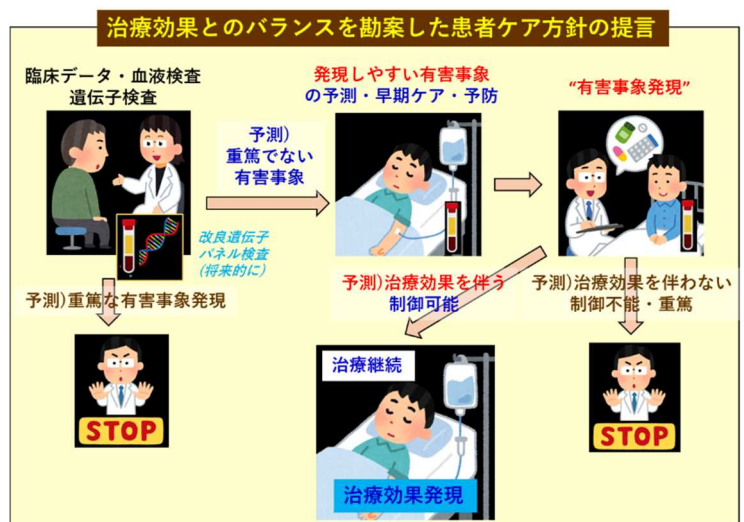
(2) 有害事象と関連する要因の特定

単剤治療例及び細胞障害性抗癌剤との併用治療例のうち、有害事象発現全例と非発現例の合計 741 例のゲノム情報を取得した。有害事象と、臨床・血液検査情報と HLA 遺伝子型の関連解析を行った。その結果、有害事象の発現と治療効果は関連すること、臓器の障害・既往症がその臓器における有害事象の発現のリスク因子となることを明らかにした。また、それぞれの有害事象に関連する HLA アレルや検査値等を同定した。

(3) 治療効果とのバランスを勘案した患者ケア方針の策定

日本人では、欧米と比べて間質性肺炎が多いなど人種差が存在し、日本人に多い間質性肺炎は予測優先度の高い有害事象であると特定した。既往症等の臨床因子と HLA アレルの組み合わせで有害事象の発現をある程度予測できることが示された。有害事象の発現と治療効果は関連することから、各臓器の障害・既往症を鑑みながら、有害事象を予測し、ケアする方針が適切であると判断した。

本研究により、多がん種に亘る有害事象と治療効果の関係やそれに基づいた臨床現場での予測や患者ケア方針が立てられた。予測に関しては、研究後も新たな併用療法や適応がん種が増えていくことから、研究後も引き続いての検証が必要であり、それにより、有害事象関連因子のがん種や薬剤による特異性、対応方針も細分化していく可能性がある。一方、HLA など有害事象に強い関連が見られた遺伝子については既存の遺伝子パネル検査に該当遺伝子を追加することで、保険検査での遺伝子パネル検査結果を利用した有害事象予測の実装につながる可能性がある。保険検査において現行の治療法選択だけでなく有害事象に関する情報を与えることができれば、まさに独創性・先駆性の高い日本人に適したがんゲノム医療が産学連携で推進されることとなり、さらなる検査産業の活性化につながると期待できる。



Immune checkpoint inhibitors demonstrate therapeutic effects in various cancers such as lung cancer; however, serious adverse events occur in approximately 10–20% of cases. While the occurrence of adverse events is undesirable, the administration of immune checkpoint inhibitors is warranted in cases where 1) no other effective treatment options are available and 2) a positive correlation with therapeutic efficacy has been suggested. Therefore, patient care should be based on balancing the benefits of treatment with the occurrence of adverse events, and predictive methods that contribute to this are desired.

In this study, we studied a cohort of lung, skin and other cancer patients who received treatment with immune checkpoint inhibitors as standard therapy. We aimed to identify clinical and hematological test data related to drug-induced lung damage, thyroid dysfunction, and gastrointestinal inflammation/diarrhea, as well as genetic factors, and to understand the relationship between adverse events and treatment efficacy. We then constructed a machine learning-based predictive model for adverse events that is capable of operating in a clinical setting. Our objective was to propose patient care policies that take into account the balance between treatment efficacy and adverse events.

We obtained clinical and blood test information, as well as information on adverse events such as drug-induced lung injury, thyroid dysfunction, and colitis/diarrhea, from a cohort of lung, skin and other cancer patients who received immunotherapy with immune checkpoint inhibitors as standard therapy. They were 1,133 cases treated with monotherapy and 250 cases treated with combination therapy with cytotoxic anticancer agents. Genome information was also obtained from 741 cases to define their HLA alleles. We performed an association analysis of the adverse events with clinical and blood test information as well as HLA genotypes. The results revealed that adverse events are associated with therapeutic efficacy and that organ dysfunction and medical history are risk factors for the occurrence of adverse events in the affected organs. Furthermore, we identified HLA alleles and blood test values associated with each adverse event. Interstitial lung disease, which is more prevalent in Japanese patients compared to Western patients, was defined as a high-priority adverse event for prediction. We demonstrated that the occurrence of adverse events can be predicted to a certain extent based on the combination of clinical factors such as medical history and HLA alleles. Based on our finding that adverse events are associated with therapeutic efficacy, we recommend a care policy that takes into account organ dysfunction and medical history when predicting and managing adverse events.

Regarding prediction, ongoing verification is necessary due to the possibility of additional combinatory therapies and applicable cancer types emerging after the study. This continued verification may lead to the subdivision of adverse event-related factors by cancer type and medication specificity. Genetic associations with adverse events, such as those observed with HLA genes, would be able to be incorporated into existing gene panel tests. If information on adverse events can be provided through health insurance-based gene panel testing, not only treatment selection but also cancer genome medicine with high originality and innovation can be promoted in Japan.