

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

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 免疫チェックポイント阻害薬の重篤副作用を予測するバイオマーカーの同定
(英 語) Exploring biomarkers to predict serious side effects of immune checkpoint inhibitors

研究開発実施期間: 令和 5 年 4 月 1 日～令和 8 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〉

本研究は、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 治療に伴う重篤な免疫関連有害事象 (irAE) を事前に予測するためのバイオマーカーの同定と、その予測モデルの構築を目的として実施された。ICI は進行がんに対して高い治療効果を示す一方で、約半数の患者に irAE が発現し、そのうち 20～40% が Grade3 以上の重篤なものである。こうした有害事象は治療継続や予後に大きな影響を及ぼすため、治療前にリスクを評価し、適切な患者選択や管理を行うことが臨床上の重要課題となっている。しかし、これまで確立された予測因子は存在せず、その解決が強く求められていた。

本研究では、国立がん研究センターのコホートを中心に、全ゲノム解析および RNA 解析によるオミクスデータと診療情報を統合し、irAE 発現に関連する因子の網羅的探索を行った。具体的には、ICI 単剤治療例および併用治療例を対象として、末梢血 RNA シークエンスによる T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析や免疫細胞

分画の定量、さらに遺伝子多型やHLA アレル情報の取得を行い、これらと重篤 irAE との関連を統合的に解析した。

さらに本研究では、リアルワールドデータを活用した解析を重要な柱の一つとし、日本最大規模のレセプトデータベースである MDV を用いた検討を行った。MDV データベースは、全国の医療機関から収集された約 3,800 万症例に及ぶ診療情報を蓄積しており、薬剤投与歴、診断情報、処置、臨床検査値などを含む包括的な医療データを長期間にわたり追跡可能であるという特徴を有する。また、免疫チェックポイント阻害薬治療に関しても 5.7 万例以上の症例データが含まれており、単施設研究では得られない大規模かつ多様な患者集団を対象とした解析が可能である。このような大規模リアルワールドデータを用いることで、臨床試験では十分に評価しきれない患者背景の多様性や実診療における治療実態を反映した因子の検討が可能となる。

MDV データを用いた解析では、年齢、性別、既往歴などの基本的な臨床因子が irAE 発現と関連することが確認され、これらは国立がん研究センターコホートで得られた知見とも整合的であった。さらに、治療開始後 90 日を境に irAE 発症の傾向が変化する可能性が示され、特に治療開始後早期の発症リスクに着目した解析の重要性が明らかとなった。この知見は、予測モデル構築において時間軸を考慮する必要性を示すものであり、実臨床におけるリスク管理戦略の高度化に資する重要な成果である。

加えて、岡山大学の追加コホートを用いた解析により、国立がん研究センターコホートで同定された診療因子およびオミクス因子の再現性の検証を行い、異なる施設間における共通性を確認した。症例数の制約からモデル構築には用いなかったものの、外部検証の観点から重要な知見が得られた。これらの解析の結果、複数の HLA クラス II アレルや免疫細胞分画が重篤 irAE と有意に関連することが明らかとなり、これらの因子を統合した予測モデルの構築に成功した。特に、Elastic net 解析を用いた統合モデルにより、Grade3 以上の重篤 irAE に対して AUC 0.87 という高い予測精度が得られた。また、臨床的に頻度の高い肺障害についても予測モデルの構築が可能であった。一方、発症頻度の低い消化管障害については、十分な症例数が得られず、モデル構築には至らなかった。

本研究の意義は、従来困難であった irAE の事前予測に対して、ゲノム情報と診療情報を統合することで高精度な予測が可能であることを示した点にある。特に、MDV のような大規模リアルワールドデータを組み合わせることで、単施設研究にとどまらない一般化可能性の高い知見が得られたことは重要である。これにより、患者ごとのリスクに応じた個別化医療の実現や、有害事象の回避・早期対応が可能となり、免疫療法の安全性向上に大きく寄与することが期待される。今後の展開としては、構築した予測モデルの外部コホートによる検証および前向き研究による臨床的有用性の評価が必要である。また、HLA の稀少バリエーションやクローン性造血 (CHIP) など、これまで十分に検討されていない因子を組み込むことで、さらに精緻なモデルの構築が期待される。加えて、国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター (C-CAT) などの大規模クリニコゲノミクスデータ基盤を活用することで、より多様かつ大規模な症例に基づく解析が可能となり、予測モデルの高度化と実臨床への実装が一層進展すると考えられる。

以上より、本研究は、免疫チェックポイント阻害薬治療における安全性と有効性の両立を目指す上で重要な基盤を提供するものであり、今後の個別化医療および診療ガイドラインへの応用に向けた発展が強く期待される。

<英文>

This study aimed to identify biomarkers for predicting serious immune-related adverse events (irAEs) associated with immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy and to develop a predictive model integrating genomic and clinical data. While ICIs have improved outcomes in advanced cancers, approximately half of patients develop irAEs, with 20-40% being severe (Grade ≥ 3), posing major challenges for treatment management. However, reliable predictive markers remain lacking.

We conducted an integrated analysis of multi-omics and clinical data, primarily using a cohort from the National Cancer Center (NCC). Whole-genome and RNA sequencing were performed to obtain genomic variants, HLA alleles, T-cell receptor repertoires, and immune cell fractions, which were analyzed in relation to severe irAEs. Clinical information, including treatment history, was also incorporated. A key component was the use of real-world data from the MDV database, one of Japan's largest healthcare claims databases, containing longitudinal data from approximately 38 million patients, including over 57,000 ICI-treated cases. This enabled large-scale analyses reflecting real-world clinical practice and diverse patient populations. MDV analysis confirmed that clinical factors such as age, sex, and medical history are associated with irAE development, consistent with NCC findings. In addition, a temporal shift in irAE incidence around 90 days after treatment initiation was identified, highlighting the importance of early-onset irAEs and time-dependent risk stratification. An independent cohort from Okayama University was used to assess reproducibility, confirming consistency of key genomic and clinical factors despite limited sample size.

Integrated analyses identified several HLA class II alleles and immune cell fractions as significant biomarkers. An elastic net-based model achieved high predictive accuracy (AUC = 0.87) for Grade ≥ 3 irAEs prior to treatment. A model for lung-related irAEs was also successfully developed, although modeling of less frequent toxicities such as gastrointestinal events was limited by sample size.

This study demonstrates that severe irAEs can be predicted with high accuracy by integrating genomic and clinical data. The inclusion of large-scale real-world data enhances generalizability and clinical relevance, supporting personalized risk assessment and improved management of ICI therapy. Future study will focus on external validation and prospective evaluation of the model. Incorporating additional factors such as rare HLA variants and clonal hematopoiesis (CHIP), as well as leveraging large clinicogenomic resources like C-CAT, will further refine predictive performance and facilitate clinical implementation. Ultimately, this work is expected to advance precision oncology and contribute to safer immunotherapy.