HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象のリスク因子の探索と治療効果に及ぼす影響の評価
Author(s)	山口, 敦史
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第16305号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16305
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95272
Type	doctoral thesis
File Information	Atsushi_Yamaguchi.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

博士学位論文

免疫チェックポイント阻害薬による
免疫関連有害事象のリスク因子の探索と
治療効果に及ぼす影響の評価

山口　敦史

北海道大学大学院生命科学院

臨床薬学専攻

臨床薬剤学研究室

2025 年 3 月

目次

略語表 4

序論 5

第 1 章　自己免疫疾患を有する患者における irAEs 発症頻度 8

第 1 節　緒言 8

第 2 節　研究方法 9

第 1 項　研究デザイン 9

第 2 項　適格基準・除外基準 9

第 3 項　データ抽出 9

第 4 項　統計解析 10

第 3 節　結果 11

第 1 項　論文の選択と各論文の特徴 11

第 2 項　メタ解析 15

第 3 項　サブグループ解析 16

第 4 節　考察 17

第 5 節　小括 19

第 2 章　皮膚 irAEs と多発性 irAEs との関連性の解明 20

第 1 節　緒言 20

第 2 節　研究方法 22

第 1 項　対象患者 22

第 2 項　評価項目 22

第 3 項　統計解析 22

第 3 節　結果 24

第 1 項　患者背景 24

第 2 項　臓器別 irAEs の発症数と多発性 irAEs に及ぼす影響の評価 26
第 3 項　患者因子が多発性 irAEs に及ぼす影響の評価 30
第 4 項　臓器別 irAEs の発症時期 32
第 5 項　単独 irAE 群と多発性 irAEs 群における皮膚 irAEs の発症頻度..... 34
第 4 節　考察 35
第 5 節　小括 39
第 3 章　多発性 irAEs 発症と治療効果の関連性評価 40
第 1 節　緒言 40
第 2 節　研究方法 42
第 1 項　対象患者 42
第 2 項　評価項目 42
第 3 項　統計解析 43
第 3 節　結果 45
第 1 項　患者背景 45
第 2 項　irAEs 発症と治療効果の関連性 47
第 3 項　PFS に関連する患者因子の探索 49
第 4 項　がん種別のサブグループ解析 51
第 5 項　landmark 解析を用いた有効性評価 53
第 6 項　irAEs による治療休薬率 56
第 4 節　考察 57
第 5 節　小括 60
総括 61
参考文献 62

略語表

BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
CR	Complete response
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4
DCR	Disease control rates
HR	Hazard ratio
ICIs	Immune checkpoint inhibitors
irAEs	Immune-related adverse events
ITB	Immortal-time bias
M-H	Mantel-Haenszel
MOOSE	Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology
OR	Odds ratio
OS	Overall survival
PADs	Pre-existing autoimmune diseases
PD	Progression disease
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PS	Performance status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stable disease

序論

がんは日本人の 2 人に 1 人が罹患し [1]、死因割合の最も高い疾患である [2]。多くの細胞障害性抗がん薬は、細胞増殖機構を標的としており、がん細胞に直接作用する [3]。また、近年の遺伝子解析により、がんの発生や進行に関わるドライバー遺伝子変異が明らかとなった [4]。それらを標的とした分子標的治療薬も、がん細胞そのものに作用することで抗腫瘍効果を発揮する [5]。一方で、免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitors: ICIs) は、がん細胞ではなく免疫細胞に作用することで間接的に抗腫瘍効果を発揮する、新規作用機序の抗悪性腫瘍薬である。免疫チェックポイント分子は、免疫恒常性を維持し、自己に対する過剰な免疫応答を抑制する役割を持つ分子群である。通常がん細胞は、免疫チェックポイント分子を介した免疫逃避により増殖を可能とする。ICIs は、これらの逃避機構を阻害することで、免疫細胞による抗腫瘍効果を発揮する [6]。2024 年現在、日本においては T 細胞表面の programmed cell death protein-1 (PD-1) と、がん細胞表面の programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 間の相互作用を阻害する、抗 PD-1 抗体 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) および、抗 PD-L1 抗体 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) に加えて、T 細胞表面に発現している cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) とがん細胞表面の CD80/CD86 との相互作用を抑制する、抗 CTLA-4 抗体 (ipilimumab, tremelimumab) が承認されている。これらは、悪性黒色腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、頭頸部がん、腎細胞がん、胃がん、食道がん、結腸・直腸がん、尿路上皮癌、乳がん、肝細胞がん等、がん種横断的に幅広い適応を有する薬剤である。

ICIs の登場により、がんの治療成績は著しく向上している。例えば、非小細胞肺がんにおける pembrolizumab 単独療法では、プラチナ系を含む既存治療よりも全生存期間を 13.4 か月から 26.3 か月まで延長している [7]。その他にも抗

PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体を併用した ICIs 併用療法や [8]、ICIs と既存の化学療法を組み合わせた治療が行われるようになっている [9]。しかしながら ICIs 治療において、自己免疫機能の亢進による有害事象、いわゆる免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) が臨床上問題となっている [10]。

irAEs は自己免疫疾患様の症状が様々な臓器で発症することが知られている [10]。単独臓器で発症する irAEs の他、2 つ以上の異なる臓器で発症する多発性 irAEs が起こることもあり、irAEs マネジメントに関する各種のガイドラインにおいては、皮膚、消化管、肺、内分泌、筋骨系、腎、神経系、肝、造血器、心血管系、眼科系の発症臓器別に項目がわかれている [11–13]。また、これらの irAEs の発症時期および発症頻度は、発症臓器ごとに異なることが知られている [14]。本邦においては、非小細胞肺がん患者の約 40% で irAEs を発症することが報告されている [15]。臓器別には皮膚 irAEs の発症頻度が約 30%程度である一方で [16] 、肺 irAEs は 3%と低くなっている [17]。多くの場合、irAEs への対策は対症療法であるが、重篤な irAEs では、ステロイドや免疫抑制剤による治療が必要となり、治療継続ができないことや致死的な経過をたどることも報告されている [18]。

以上の臨床的な背景から、irAEs の適切なマネジメントは患者の治療効果および QOL 維持のために必要不可欠である。しかしながら、irAEs 発症のリスク因子については未だ不明な点が多い。そこで本研究では、irAEs のリスク因子の探索と治療効果に及ぼす影響を評価することとした。初めに、irAEs は自己免疫疾患様の症状を呈すること、これまでの多くの臨床試験で自己免疫疾患を有する患者は除外されていることから、自己免疫疾患が irAEs 発症のリスク因子となるのかをメタ解析の手法を用いて評価した。次に、irAEs の発症臓器のうち、比較的早期かつ高頻度に発症する皮膚の irAEs に着目し、二つ以上の臓器で irAEs を発症する多発性 irAEs と関連するかを評価した。最後に、irAEs 発症が ICIs の

治療効果に及ぼす影響を評価した。

第 1 章　自己免疫疾患を有する患者における irAEs 発症頻度

第 1 節　緒言

irAEs の発症メカニズムの詳細は解明されていないが、ICIs により活性化された過剰な免疫反応が原因であると考えられている [19]。したがって、すでに自己免疫に異常が生じ、免疫寛容が破綻している種々の自己免疫疾患を有する (pre-existing autoimmune diseases: PADs) 患者は、多くの臨床試験で除外されてきた [20,21]。一方、実臨床ではこれらの患者を対象に、ICIs 治療が行われることが散見される [22]。PAD 患者群を対象としたメタ解析では、PAD 患者において ICIs の治療効果は認められており、irAEs も管理可能であることが報告されている [23]。しかしながら、PAD 患者と非 PAD 患者を比較した検討は限られており、PAD 患者に対する ICIs 治療の安全性に関する情報は不足している。そこで、irAEs 発症のメカニズムを考慮すると、PAD 患者では irAEs が発症しやすいとの仮説を立て、PAD が irAEs 発症のリスク因子となるか検討することとした。一方で、肺がん患者のデータベースにおいて、全患者の中で PAD 患者は 10%を下回っており [24]、ICIs 治療を受けた PAD 患者の症例数は少ないことが予想される。そのため、診療録等を用いた評価では、十分なサンプルサイズが得られないと考え、過去に報告されている複数の文献を統合解析するメタ解析の手法を用いることで、検出力不足の解消を試みた。

第 2 節　研究方法

第 1 項　研究デザイン

主要評価項目は PAD の有無と irAEs 発症頻度との関連性とした。メタ解析は Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) および Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) にしたがって実施した [25,26]。メタ解析に用いる文献を体系的に調査するため、スクリーニングには MEDLINE/PubMed, Web of Science, Google Scholar の複数のデータベースを用いた。スクリーニングの期間はデータベース開始時より 2021 年 1 月 31 日までとした。検索ワードは、目的の文献を網羅的に検索するために“neoplasm”, “immune checkpoint inhibitors”, “autoimmune disease” とした。一次スクリーニングでは検索した論文の題目と抄録を評価し、PAD の有無と irAEs 発症頻度に関連した文献を抽出した。二次スクリーニングでは全文を精査し適格性を評価した。解析には PAD 群と非 PAD 群における irAEs の発症頻度を報告している論文を組み込んだ。スクリーニングは見落としや評価の客観性を担保するために、独立した 2 人により実施した。

第 2 項　適格基準・除外基準

PAD 群と非 PAD 群における irAEs 発症頻度と ICIs 治療を受けている症例数を報告している観察研究を適格基準とした。症例報告、症例集積、総説、PAD 単独群を含む研究は除外した。

第 3 項　データ抽出

著者、報告年、研究デザイン、研究期間、がん種、治療薬、PAD の種類、irAEs の発症頻度の情報を抽出した。データ抽出はデータの見落としへの対策と

して、独立した 2 人で実施した。

第 4 項　統計解析

データの解析には Review Manager 5.4 software (The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) と R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。論文間の結果のばらつきを示す異質性は I^2 値により判断した。I^2 値が 50%未満で異質性が低い、I^2 値が 50%を超える場合に異質性が高いと判断した。メタ解析ではフォレストプロットを作成し、異質性が低い場合に固定効果モデル、異質性が高い場合に変量効果モデルを選択した。統合方法にはカイ 2 乗法を統合する Mantel-Haenszel (M-H) 法を用い、オッズ比 (odds ratio: OR) と 95%信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI) を推定した。*p* 値が 0.05 未満の際に統計的有意差がありと判断した。ポジティブなデータは公表されやすいことにより生じる公表バイアスの評価は、ファンネルプロットにより視覚的に判断し、非対称の時に公表バイアスありと判定した。合わせて、Begg 検定と Egger 検定により *p* 値が 0.1 未満の時に公表バイアスありと判断した。

第 3 節　結果

第 1 項　論文の選択と各論文の特徴

各種データベースを使用した系統的な調査により、MEDLINE/PubMed で 600 報、Web of Science で 552 報、Google Scholar で 327 報がヒットした。これらの題目および抄録を一次スクリーニングした結果、32 報が全文調査の対象となった。全文を用いた二次スクリーニングでは、適格性を評価し最終的には 6 報がメタ解析の対象となった (Figure 1)。

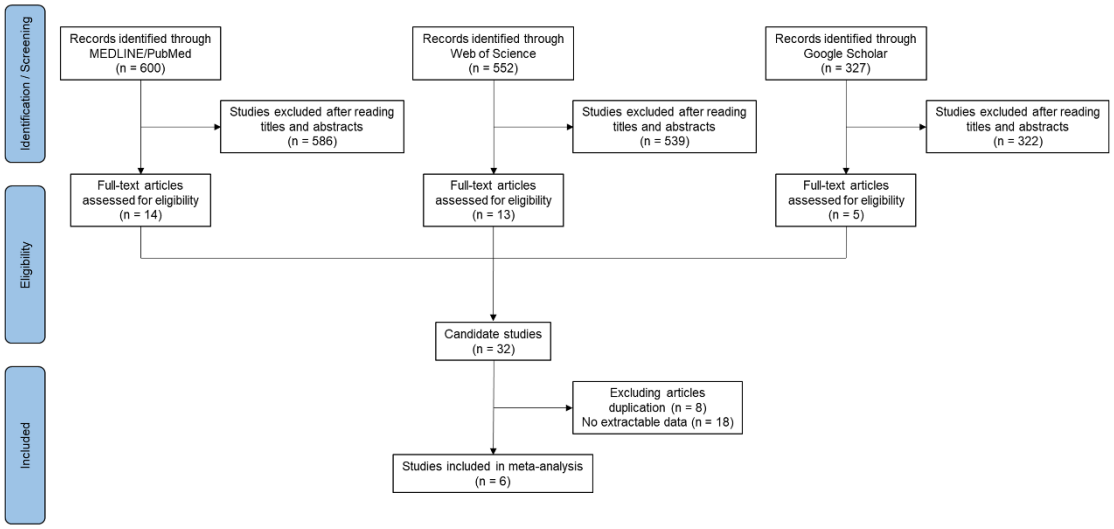


Figure 1. Flow diagram of research strategy and study selection.

各論文の特徴を Table 1 に要約した [27–32]。6 報中 3 報が後ろ向き研究であり、残りの 3 報は前向き研究であった [27–29]。irAEs の発症頻度を主要評価項目とした研究は 2 報 [28,29]、それ以外は副次評価項目としていた。治療内容は 4 報で主に抗 PD-1 抗体（nivolumab, pembrolizumab）を使用しており [27,28,30,32]、1 報では ipilimumab と抗 PD-1 抗体とのコンビネーション療法 [29]、

1 報では atezolizumab での治療であった[31]。PAD の種類は幅広く、リウマチ性関節炎、内分泌障害、皮膚障害、消化器障害が含まれていた。irAEsの評価においては、5 報は全グレードの irAEs [27,28,30–32]、1 報のみグレード 2 以上の irAEs としていた [29]。

Table 1. Characteristics of the eligible studies

Study	Study design and period	Cancer type	Therapeutic agent	Characteristics of PAD	irAEs grade
Bair 2019 [27]	Retrospective Jan 2014 – Nov 2017	R/R cHL	Anti PD-1 antibody Nivolumab (n = 52) Pembrolizumab (n = 1)	Lupus (n = 1) Inflammatory bowel disease (n = 1) Psoriasis (n = 1) Unknown (n = 1)	Any grade irAEs
Cortellini 2019 [28]	Retrospective Sep 2013 – May 2018	Advanced cancer (stage IV) NSCLC (n = 492) Melanoma (n = 159) RCC (n = 94) Others (n = 6)	Anti PD-1 antibody Pembrolizumab (n = 182) Nivolumab (n = 569)	Thyroid disorders (n = 51) Dermatologic (n = 14) Rheumatologic (n = 10) Gastrointestinal/ hepatic (n = 4) Neurologic (n = 1) Nephrologic (n = 1) Multiple site (n = 4)	Any grade irAEs
Danlos 2018 [29]	Prospective Jun 2014 – Dec 2016	Melanoma (n = 36) NSCLC (n = 6) Other cancers (n = 3) (Only PAD cohort was described)	Pembrolizumab (n = 34) Nivolmab (n = 10) Avelumab (n = 1) (Only PAD cohort was described)	Rheumatic (n = 7) Dermatologic (n = 33) Endocrine (n = 9) Neurologic (n = 3) Haematologic (n = 1)	≥ Grade 2 irAEs
Kartolo 2018 [30]	Retrospective Jan 2012 – Apr 2017	Melanoma (n = 55) NSCLC (n = 17) RCC (n = 6)	Ipilimumab (n = 25) Pembrolizumab (n = 27) Nivolumab (n = 26)	Unknown	Any grade irAEs

Loriot 2020 [31]	Prospective Nov 2016 – Mar 2018	Locally advanced/metastatic urothelial carcinoma or nonurothelial carcinoma (n = 997)	Atezolizumab (n = 997)	Psoriasis (n = 15) Rheumatoid arthritis (n = 4) Hypothyroidism or Thyroiditis (n = 4) Ulcerative colitis (n = 2) Hashimoto's disease (n = 2) Sarcoidosis (n = 2) Graves disease (n = 2) Others (n = 4)	Any grade irAEs
Schadendorf 2019 [32]	Prospective Aug 2017 – Jan 2019	stage III or IV melanoma (n = 1008)	Nivolumab (n = 1008)	Endocrine (n = 14) Gastrointestinal (n = 2) Hepatic (n = 1) Skin (n = 7) Other (n = 1)	Any grade irAEs

Abbreviations: R/R cHL, relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PAD, pre-existing autoimmune disease. irAEs, immune-related adverse events.

第 2 項　メタ解析

前項で抽出された 6 報の論文を用いて、PAD 患者の irAEs 発症頻度を統合解析し、フォレストプロットを作成した (Figure 2)。フォレストプロットでは各論文における効果量とそれを統合した結果を菱形で示しており、菱形が 1 をまたがない状態で有意にリスクとなると判断される。

対象患者は PAD 患者群で 206 例、非 PAD 患者群で 3078 例となった。irAEs 発症頻度は PAD 群で 62.1%、非 PAD 群で 51.9%であり、PAD 群で有意に irAEs 発症率が高いことが明らかとなった (OR = 2.14, 95% CI [1.58–2.89], $p < 0.05$)。I^2 値は 0%であり異質性は認められず、論文間で結果のばらつきは小さいことが示唆された。Begg 検定および Egger 検定では公表バイアスは認められなかった ($p = 0.85$ for Begg's test and $p = 0.49$ for Egger's test)。同様にファンネルプロットからも明らかな非対称性は認められなかった (Figure 3)。

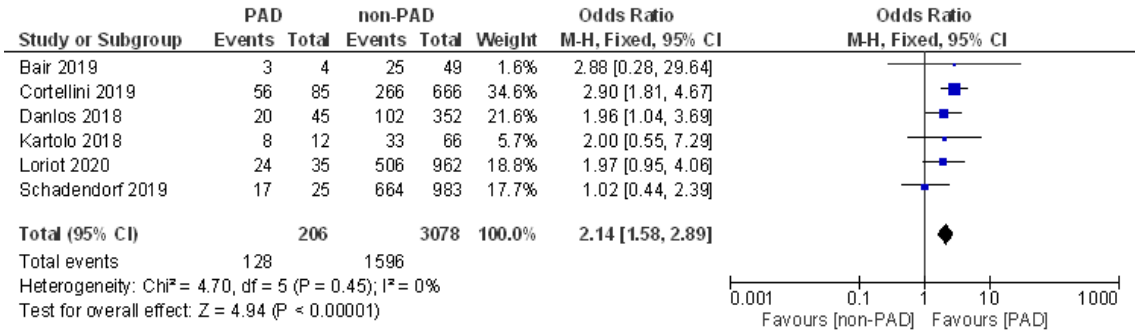


Figure 2. Forest plot of meta-analysis of all reported immune-related adverse events (irAEs).

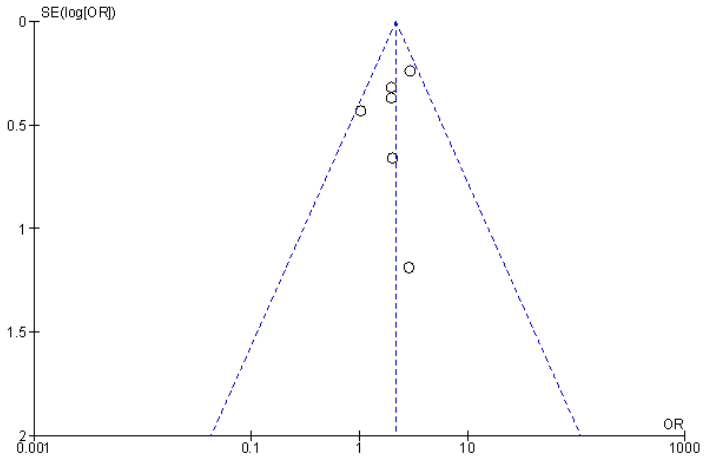


Figure 3. Funnel plot of eligible studies.

第 3 項　サブグループ解析

次に論文間での irAEs の評価を統一させるため、全グレードの irAEs を報告している 5 報の論文を用いてサブグループ解析を行った (Figure 4)。その結果、サブグループ解析でも同様に、PAD 患者での irAEs 発症率が 67.1%、非 PAD 患者で 54.8%となり、PAD 患者で有意に高くなることが示された (OR = 2.19, 95% CI [1.55–3.08], $p < 0.05$)。

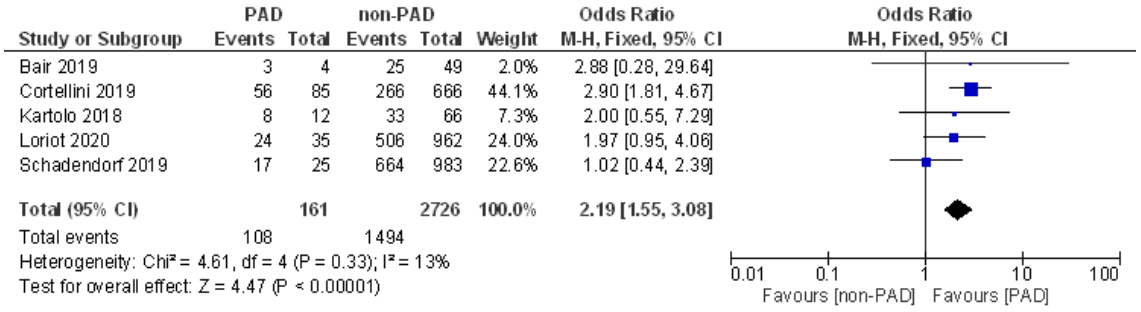


Figure 4. Forest plot of meta-analysis of any grade irAEs (subgroup analysis).

第 4 節　考察

フォレストプロットより、PAD が irAEs 発症のリスク因子となることが示唆された。PAD 患者群での irAEs 発症率 (62.1%) は、PAD 患者単独群における観察研究による報告 (60.0%) と同程度であり、既報と一致する患者群であった [23]。さらにサブグループ解析でも同様の結果が得られており、異質性も低いことから、今回のメタ解析の結果は一般化可能であると考えられる。加えて Begg 検定、Egger 検定は統計的に有意ではなく、ファンネルプロットは対称性を示したことから、公表バイアスの可能性は低いことが示唆された。解析に用いた論文では患者背景により調整した OR は報告されておらず、未調整 OR の結果である。したがって本研究において交絡因子は除外できていない。

既報において、PAD 患者は irAEs による入院と関連することが報告されており、ICIs 治療中の入院率が高いことが報告されている [33,34]。これらの結果より、PAD 患者では irAEs のマネジメントが困難であることが推察される。メタ解析から PAD 患者において irAEs 発症率は高く、PAD 患者での irAEs マネジメントの重要性を示している。

いくつかの自己免疫疾患では、自己抗体の出現が臨床的な病態の判断に用いられる。例えば、関節リウマチではリウマトイド因子または抗 CCP 抗体が、バセドウ病では抗 TSH 受容体抗体が、重症筋無力症ではアセチルコリン受容体抗体が診断基準の一つとなっている。したがって自己抗体の存在も、PAD と同様に irAEs 発症のリスク因子、もしくはバイオマーカーとなりうると推察される。実際に、非小細胞肺がんにおける自己抗体の存在は、irAEs の発症と ICIs の有効性の両方に関与することが報告されている [35]。このことは PAD が irAEs のリスク因子となることを示した本研究結果と一致するものであると考える。加えて、いくつかの自己免疫疾患は、様々な臓器を含む全身症状を呈することがある。例えば、炎症性腸疾患では腸管以外に関節、皮膚、目の症状が現れるこ

とが知られている [36]。また、リウマチ性関節炎は間質性肺炎のリスク因子となる [37]。これらは PAD 患者において、他の臓器でも自己免疫による反応が起こりうることを示していることから、PAD 患者は ICIs 治療による免疫反応により、他の臓器で irAEs が発症する可能性は高い。さらに irAEs も複数臓器による多発性 irAEs が発症することが知られていることから、患者自身の免疫反応性が irAEs と密接に関わっていると考えられる。

PAD 患者では、自己免疫疾患に対する治療薬として免疫抑制剤やステロイドを内服している可能性がある。これらの併用は ICIs の作用を低下させ、治療効果が減弱することが報告されている [38]。また、irAEs の治療ではステロイドが多く用いられることから、PAD 患者での免疫抑制剤およびステロイドの併用の影響を考慮する必要がある。しかしながら、本研究では各論文での併用薬の情報が不足しており、詳細な評価は困難であった。一方で PAD 患者 206 例のうち甲状腺疾患は 80 例と最も多くを占めていた。甲状腺機能低下症では甲状腺ホルモン補充療法が主な治療法であり、甲状腺機能亢進症ではチアマゾールなどが使用される。このように甲状腺疾患では免疫抑制剤やステロイドの未使用症例が多いと推察されることから、本研究における免疫抑制剤およびステロイドの影響は限定的であると考える。

本研究にはいくつかの研究限界がある。第一に解析に組み込んだ論文数が 6 報と少なく、そのうち 4 報が副次評価項目としているため、エビデンスの質は低い。第二に、ICIs 治療の種類が記載されていない論文がある。第三に、がん種、治療薬、PAD の種類といった患者背景が統一されておらず、未調整 OR での統合解析のため、交絡因子を含んでいる可能性がある。第四に、irAEs の重症度の評価ができていない。最後に、PAD 群では PAD の再燃例と irAEs の新規発症例の区別が明確でない論文があり、PAD 群での irAEs 発症を過大評価している可能性がある。

第 5 節　小括

本章では PAD が irAEs 発症のリスク因子であることを明らかにした (Figure 5)。PAD 患者が ICIs 治療を受ける際には患者を注意深くモニタリングすることで、irAEs に対する速やかな対応が可能であると考える。また、ICIs 治療を受ける患者では PAD の既往の有無を確認し、irAEs 発症のリスクを考慮することで、患者ごとの適切な irAEs マネジメントが可能になると考えられる。

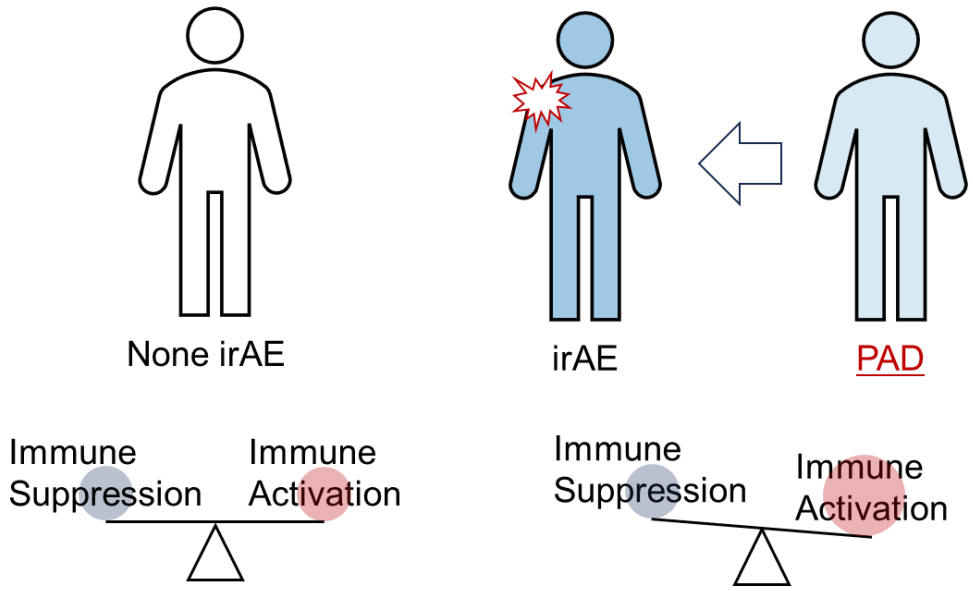


Figure 5. Summary of section 1.

第 2 章　皮膚 irAEs と多発性 irAEs との関連性の解明

第 1 節　緒言

前章より、PAD 患者では irAEs 発症のリスク因子となることが示された。しかしながら、実臨床における自己免疫疾患の有病率は低く、適応できる患者は少ない。そのため、より実臨床で汎用可能なリスク因子もしくは予測マーカーが必要であると考える。

序論で述べたように、irAEsは様々な臓器で発症することが知られており、その発症頻度や好発時期は臓器ごとに異なっている。特に皮膚にはリンパ球が豊富であるため、皮膚 irAEs は irAEs の中でも最も高頻度であり、かつ早期に発症することが知られている [39]。さらには皮膚での局所反応は治療効果の向上と関連することが知られており、Pembrolizumab で治療を受けた固形腫瘍患者において、PFS (progression-free survival) が延長することが報告されている [39–43]。皮膚 irAEs は様々な形で現れるが、最も一般的なのは、皮疹、掻痒感、白斑であり [44]、約 8 割が Grade 2 以下の症状である [45]。一方で、スティーヴンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症といった重篤な皮膚障害も報告されている [46,47]。これらの多くの症状は、患者自身が自覚しやすい他、医療者による診察においても外観から判断することができ、発見が容易な irAEs であると考えられる。そのため、皮膚 irAEs の発症患者の特性を明らかにすることにより、実臨床で多く確認される皮膚 irAEs 発症患者に適応できる情報が得られると考えられる。その他の irAEs の特徴として、複数臓器で多発的に発症することが知られている [48]。この多発性 irAEs では、irAEs の症状が複数臓器にわたることから、患者負担は大きいと考えられ、各臓器別 irAEs への対応が求められる。しかしながら多発性 irAEs に関する報告は不足している。

第 1 章で示した自己免疫疾患のように、患者自身の免疫反応性が irAEs の

発症と関連している。すなわち、irAEsを発症した患者においては、患者自身の免疫機能が亢進していると推察される。前述のように、皮膚 irAEs は高頻度かつ早期に発症するため、皮膚 irAEs 発症患者は、他の臓器の irAEs を発症する可能性が高いのではないかと仮説を立てた。そこで本章では皮膚 irAEs と多発性 irAEsの関連性を解明することを目的とし、後ろ向き観察研究を実施することとした。

第 2 節　研究方法

第 1 項　対象患者

本研究は 2016 年から 2021 年までの間に北海道大学病院に通院または入院した肺がん、頭頸部がん、悪性黒色腫に対して抗 PD-1 抗体 (nivolumab, pembrolizumab) もしくは抗 PD-L1 抗体 (atezolizumab, durvalumab) による単剤で治療を受けた 20 歳以上の患者を対象とした。除外基準は irAEs を発症していない者、ICIs 治療歴のある者、前治療による副作用が残存している者、同意を得られない者とした。本研究は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会から承認を受けて実施した（指 021-0008）。また、ヘルシンキ宣言および STROBE 声明に準拠して実施した。

第 2 項　評価項目

必要な医療情報は診療録より入手した。ICI治療を受けている間を観察期間とした。irAEs は ICIs 治療中に医師または薬剤師により自己免疫の過剰な反応を示唆する状態と定義し、臓器ごとに皮膚、消化管、肺、内分泌、膵、骨格筋、腎、肝、中枢神経、血液系、視覚に分類した。多発性 irAEs は 2 つ以上の臓器での irAEs と定義した。患者群は単独 irAE 群と多発性 irAEs 群の 2 つのグループに分けて評価した。主要評価項目は ICIs 治療期間中の単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群における皮膚 irAEs の発症頻度とした。副次評価項目は特定臓器の irAEs もしくは患者因子と多発性 irAEs 発症のリスク因子の探索とした。合わせて臓器ごとの irAEs 発症時期を評価した。

第 3 項　統計解析

臨床的な経験に基づき、単独 irAEs 群での皮膚 irAEs 発症率を 50%、多発性

irAEs 群での皮膚 irAEs 発症頻度を 80%、単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群の患者比が 7:3 と仮定した。両側有意水準 5%、検出力 80%とし、必要症例数は単独 irAEs 群で 68 例、多発性 irAEs 群で 29 例と算出した。

単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群の患者背景の違いは、連続変数の場合は Mann-Whitney の U 検定を、名義変数の場合は Fisher の正確検定を行った。各臓器 irAEs もしくは患者因子と、多発性 irAEs 発症との関連性は単変量もしくは多変量の logistic 回帰分析を行った。単変量解析で $p < 0.10$ となった因子は多発性 irAEs 発症の潜在的な変数として多変量解析に組み込んだ。2 群間での irAEs 発症時期は Mann-Whitney の U 検定で評価した。単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群の皮膚 irAEs 発症頻度は Fisher の正確検定で評価した。統計解析には JMP version 16.0 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan)を用いた。p 値が 0.05 未満の時に統計学的に有意であると判断した。

第 3 節　結果

第 1 項　患者背景

患者選択のフローチャートを Figure 6 に示す。207 例の患者のうち 106 例の患者が適格基準に適合し、単独 irAEs 群 69 例、多発性 irAEs 群 37 例が対象となった。

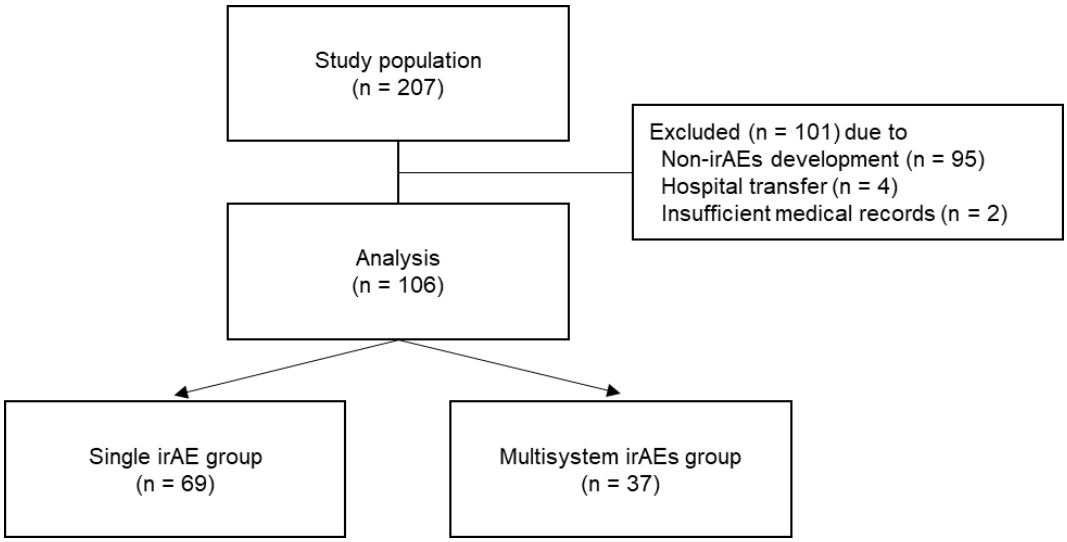


Figure 6. Design of study in section 2.

各群の患者背景は Table 2 に示す。単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群で性別、年齢、体表面積、body mass index (BMI)、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS)、がんのステージ、ICIs の種類、前治療歴、自己免疫疾患の有無、メトホルミン以外の併用薬に有意な差は認められなかった。がん種では有意な差が認められ、多発性 irAEs 群では頭頸部がんが少ない傾向にあった ($p = 0.045$)。同様にメトホルミン併用でも有意な差が認められた（単独 irAEs 群で 0 例、多発性 irAEs 群で 3 例、$p = 0.04$）。また、ICIs での治療期間の平均値は単独 irAEs 群で 22 週、多発性 irAEs 群で 41 週であったが、有意な差は認められなかった ($p = 0.25$)。

Table 2. Patient's characteristics

	Single irAE (n = 69)	Multisystem irAEs (n = 37)	*p*-value
Sex (male/female)	49/20	23/14	0.39
Age (median, range)	67 (34–86)	70 (55–82)	0.20
Area of body surface (m^2)	1.63 (1.25–2.08)	1.55 (1.19–1.86)	0.17
Body mass index (kg/m^2)	21.4 (11.8–28.8)	22.6 (16.7–26.5)	0.67
Performance status (ECOG)			
0–1	67 (97.1%)	35 (94.6%)	
2–3	2 (2.9%)	2 (5.4%)	0.61
Cancer types			
Lung cancer	34 (49.3%)	24 (64.9%)	
Melanoma	10 (14.5%)	8 (21.6%)	
head and neck cancer	25 (36.2%)	5 (13.5%)	0.045*
Staging			
I–III	25 (36.2%)	16 (43.2%)	
IV/recurrence	43 (62.3%)	21 (56.8%)	
Unknown	1 (1.5%)	0 (0%)	0.70
ICIs types			
PD-1 antibodies	57 (82.6%)	28 (75.7%)	
PD-L1 antibodies	12 (17.4%)	9 (24.3%)	0.45
Prior treatment existence	49 (71.0%)	20 (54.1%)	0.09
PAD existence	3 (4.3%)	3 (8.1%)	0.42
Concomitant medication			
Steroids	0 (0%)	1 (2.7%)	0.35
Metformin	0 (0%)	3 (11.1%)	0.04*
Antidiabetic agents (Other than metformin)	10 (14.5%)	8 (21.6%)	0.42
Statins	7 (10.0%)	9 (24.3%)	0.085
Fibrates	1 (1.5%)	2 (5.4%)	0.28
PPIs	29 (42.0%)	16 (43.2%)	0.84
H2 blockers	5 (7.2%)	2 (5.4%)	1.00
T4	4 (5.8%)	5 (13.5%)	0.27
ARB/ACEi	14 (20.3%)	6 (16.2%)	0.80
β-blockers	3 (4.3%)	0 (0%)	0.55

ICIs, immune checkpoint inhibitors; PAD, pre-existing autoimmune diseases; PPIs, proton pump inhibitors; H2 blockers, histamine-2 receptor blockers, T4; thyroxine; ARB, angiotensin receptor blocker; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; irAEs, immune-related adverse events. *$p < 0.05$

第 2 項　臓器別 irAEs の発症数と多発性 irAEs に及ぼす影響の評価

単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群での臓器ごとの発症パターンは Table 3 と Table 4 に示す。Table 4 では発症臓器数別に記載しており、3 つもしくは 4 つの臓器別 irAEs が重複した症例も確認された。また、多発性 irAEs 発症患者における臓器別 irAEs の組み合わせを chord diagram にて提示する (Figure 7)。多発性 irAEs を発症した 37 例の患者のうち、皮膚および甲状腺 irAEs は 14 例 (37.8%) と最も高頻度であった。その他、皮膚および肺 irAEs は 6 例 (16.2%) 、皮膚と骨格筋が 5 例 (13.5%)、甲状腺と肺が 5 例 (13.5%) の順で多く確認された。

Table 3. Features of single irAE.

Organs developed single irAE	Number of patients (%)
Skin	39 (56.5)
Endocrine	16 (23.2)
Thyroid alone	13 (18.8)
Others	3 (4.3)
Lung	9 (13.0)
GI	1 (1.4)
Pancreatic	1 (1.4)
Renal	1 (1.4)
Hepatic	1 (1.4)
Hematologic	1 (1.4)

GI, gastrointestinal; irAEs, immune-related adverse events.

Table 4. Features of multisystem irAE.

Organ patterns	Number of patients (%)
Two organs	
Skin and Thyroid	10 (27.0)
Skin and Musculoskeletal	4 (10.8)
Skin and Lung	3 (8.1)
Thyroid and Hepatic	2 (5.4)
Skin and Hepatic	1 (2.7)
Skin and GI	1 (2.7)
Skin and Endocrine other than thyroid	1 (2.7)
Skin and Renal	1 (2.7)
Skin and Nervous System	1 (2.7)
Skin and Hematologic	1 (2.7)
Skin and Ocular	1 (2.7)
Thyroid and Lung	1 (2.7)
Thyroid and Musculoskeletal	1 (2.7)
Thyroid and GI	1 (2.7)
Three organs	
Skin, Thyroid, and Lung	2 (5.4)
Skin, Musculoskeletal, and Endocrine other than thyroid	1 (2.7)
Skin, Endocrine other than thyroid, and Renal	1 (2.7)
Thyroid, Lung, and Musculoskeletal	1 (2.7)
Hepatic, GI, and Nervous System	1 (2.7)
Four organs	
Skin, Thyroid, Lung, and GI	1 (2.7)
Skin, Thyroid, Hepatic, and Pancreatic	1 (2.7)

GI, gastrointestinal; irAEs, immune-related adverse events.

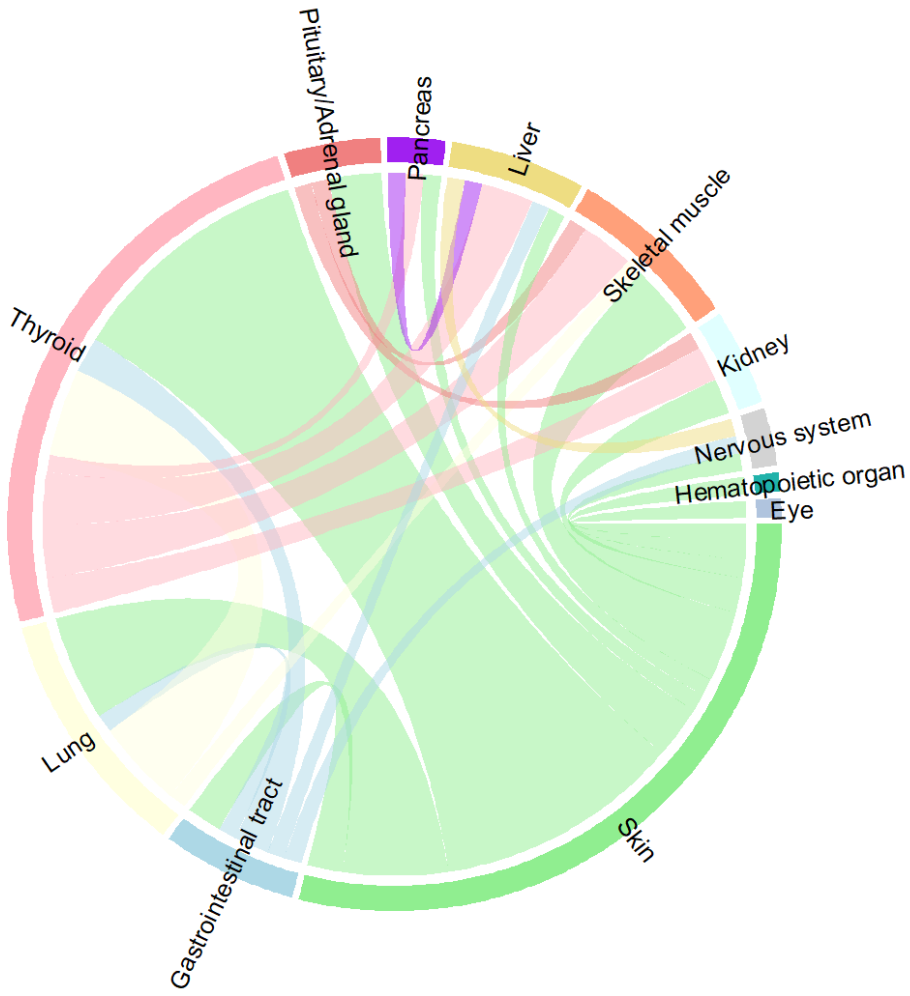


Figure 7. Chord diagram of features of multisystem irAEs.

臓器別 irAEs が多発性 irAEs 発症に及ぼす影響を評価するため、単変量解析を行った (Table 5)。その結果、皮膚、甲状腺ならびに肝 irAEs は多発性 irAEs のリスク因子となる可能性が示された (OR = 3.30, 95% CI [1.27–8.52], $p = 0.01$ for skin irAEs, OR = 5.07, 95% CI [2.09–12.3], $p = 0.0003$ for thyroid irAEs, OR = 10.63, 95% CI [1.19–94.7], $p = 0.03$ for hepatic irAEs)。多変量解析は臓器別 irAEs 間での高い共線性のため、評価できなかった。

Table 5. Univariate analysis of the relationship between organ-specific irAEs and multisystem irAEs

	OR (95% CI)	*p*-value
Skin	3.30 (1.27–8.52)	0.01**
GI	8.24 (0.89–76.7)	0.06
Lung	1.84 (0.64–5.26)	0.26
Endocrine	5.44 (2.28–13.0)	0.0001**
Thyroid alone	5.07 (2.09–12.3)	0.0003**
Others	1.94 (0.37–10.1)	0.43
Pancreatic	1.89 (0.11–31.1)	0.66
Musculoskeletal (arthralgia and myalgia)	Evaluation impossible	
Renal	3.89 (0.34–44.4)	0.28
Hepatic	10.63 (1.19–94.7)	0.03*
Nervous system	Evaluation impossible	
Hematologic	1.89 (0.11–31.1)	0.66
Ocular	Evaluation impossible	

OR, odds ratio; CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; irAEs, immune-related adverse events; *$p < 0.05$, **$p < 0.01$

第 3 項　患者因子が多発性 irAEs に及ぼす影響の評価

次に多発性 irAEs 発症と関連する患者因子を探索したところ、単変量解析では 65 歳以上であること、前治療歴があること、スタチンを併用していることが多発性 irAEs 発症を増加させる潜在的なリスク因子として抽出され、頭頸部がんであることは多発性 irAEs 発症を低下させる因子として抽出された (Table 6)。さらに多変量解析を行ったところ、頭頸部がんのみが独立した因子として抽出された (adjusted OR = 0.28, 95% CI [0.09–0.86], p = 0.03)。

Table 6. Univariate and multivariate analyses of risk factors for multisystem irAE development

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	*p*-value	OR (95% CI)	*p*-value
Age (>65 years)	2.20 (0.92–5.24)	0.07	2.16 (0.86–5.41)	0.10
Sex (male/female)	0.67 (0.29–1.56)	0.35	Excluded	
BMI (kg/m^2)				
(≥25 vs <25)	0.52 (0.13–2.02)	0.35	Excluded	
(≥18.5 vs <18.5)	0.72 (0.21–2.46)	0.59	Excluded	
PS (0/1 vs 2/3)	0.52 (0.07–3.87)	0.53	Excluded	
ICIs (PD-1/PD-L1)	0.65 (0.25–1.74)	0.40	Excluded	
Cancer types				
Lung cancer vs others	1.90 (0.83–4.33)	0.17	Excluded	
Melanoma vs others	1.63 (0.58–4.56)	0.35	Excluded	
Head and neck cancer vs others	0.28 (0.10–0.80)	0.02*	0.28 (0.09–0.86)	0.03*
PAD existence	1.94 (0.37–10.1)	0.43	Excluded	
Prior treatment existence	0.48 (0.21–1.10)	0.08	0.52 (0.22–1.26)	0.15
Concomitant medication				
Steroids	Evaluation impossible		Excluded	
Metformin	Evaluation impossible		Excluded	
Antidiabetic agents (Other than metformin)	1.63 (0.58–4.56)	0.35	Excluded	
Statins	2.85 (0.96–8.42)	0.06	2.69 (0.85–8.53)	0.09
Fibrates	3.89 (0.34–44.4)	0.27	Excluded	
PPIs	1.10 (0.49–2.50)	0.81	Excluded	
H2 blockers	0.72 (0.13–4.00)	0.72	Excluded	
T4	2.54 (0.64–10.1)	0.19	Excluded	
ARB/ACEi	0.76 (0.27–2.18)	0.61	Excluded	
β-blockers	Evaluation impossible		Excluded	

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; PS, performance status; ICIs, immune checkpoint inhibitors; PAD, pre-existing autoimmune diseases; PPIs, proton pump inhibitors; H2 blockers, histamine-2 receptor blockers, T4; thyroxine; ARB, angiotensin receptor blocker; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; irAEs, immune-related adverse events; *$p < 0.05$

第 4 項　臓器別 irAEs の発症時期

各臓器での irAEs 発症時期は Figure 8 に示す。発症中央値が 10 週以内の irAEs は皮膚、甲状腺、消化管の irAEs であった。また、皮膚、内分泌、甲状腺、肺の irAEs は発症時期が広い期間に及んでいた。さらに、単独 irAEs 群での irAEs 発症時期と多発性 irAEs 群の初発 irAEs の発症時期を比較したところ、それぞれ 8.0 週、6.1 週と有意な差は認められなかった ($p = 0.23$, Figure 9a)。さらに前項にて多発性 irAEs のリスク因子として抽出された皮膚、甲状腺の irAEs 発症時期も単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群で差は認められなかった (6.4 vs 8.5 week for skin irAEs, $p = 0.16$, 8.4 vs 8.0 week for thyroid irAEs, $p = 0.55$, Figure 9b, 9c)。

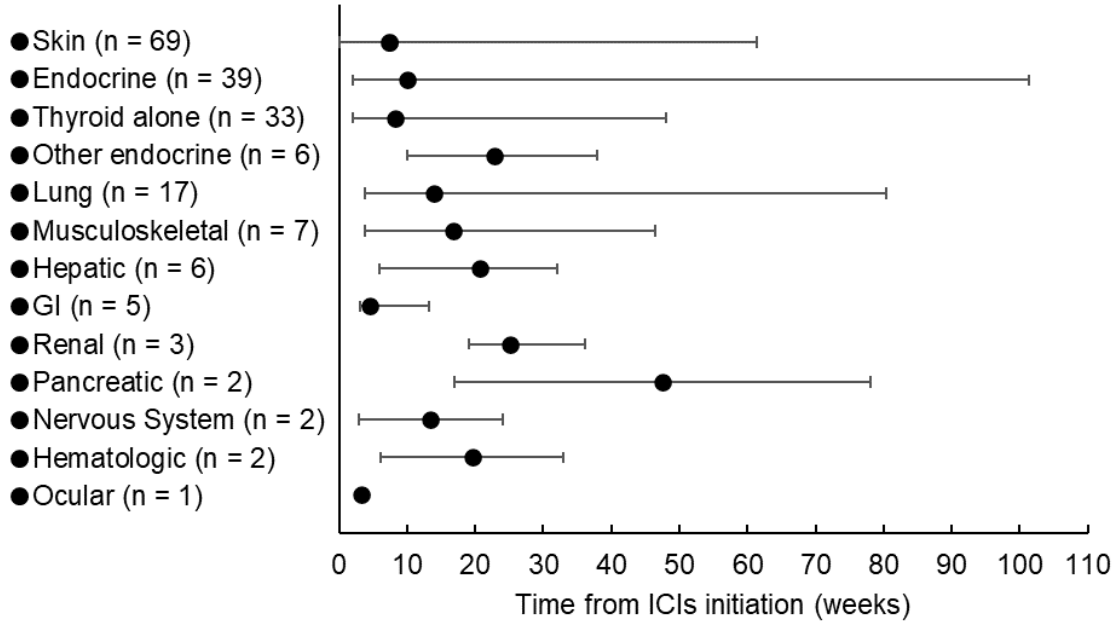


Figure 8. Time to onset of organ-specific irAEs (median, range, and week).

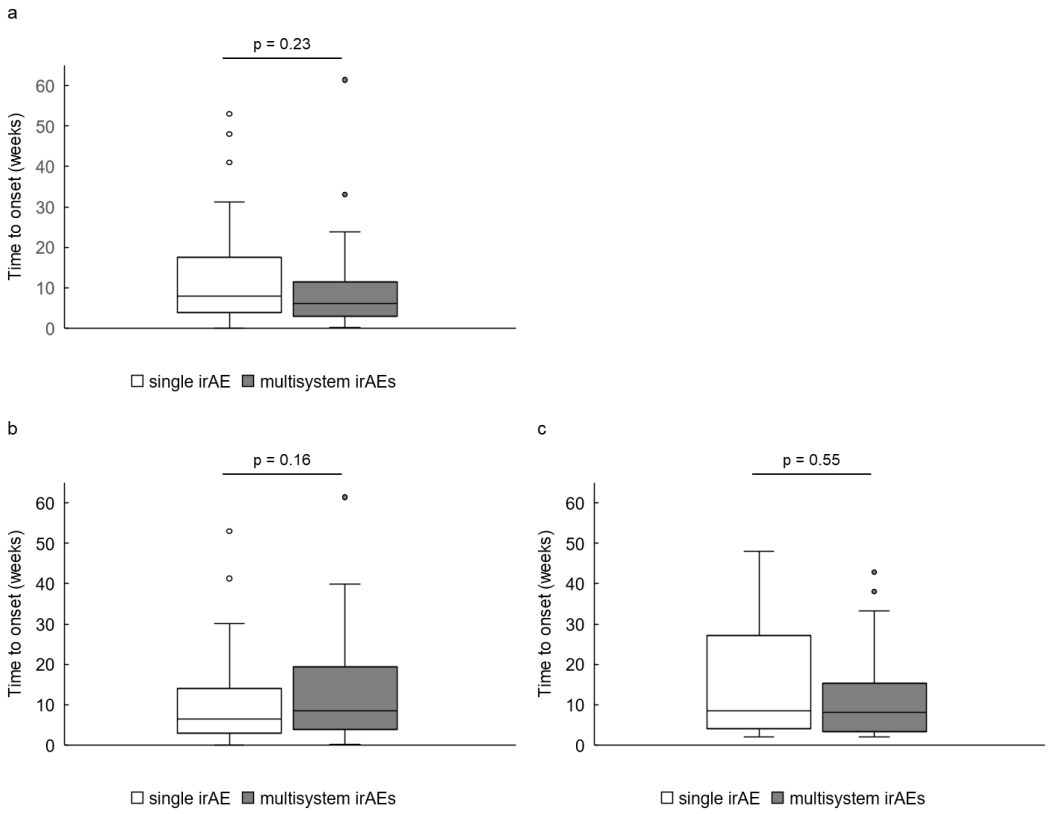


Figure 9. Time to onset of first (a), skin (b), and thyroid irAEs (c) in the single and multisystem irAE group.

第 5 項　単独 irAE 群と多発性 irAEs 群における皮膚 irAEs の発症頻度

最後に、最も高頻度かつ早期に発症する皮膚 irAEs に着目し、2 群間での皮膚 irAEs の発症頻度を評価した。その結果、単独 irAEs 群で 56.5%、多発性 irAEs 群で 81.0%と多発性 irAEs 群では皮膚 irAEs が有意に高い結果となった ($p = 0.02$, Figure 10)。さらに多発性 irAEs 群での皮膚 irAEs 発症患者 30 例のうち、18 例 (60.0%) で皮膚 irAEs が先行していた。

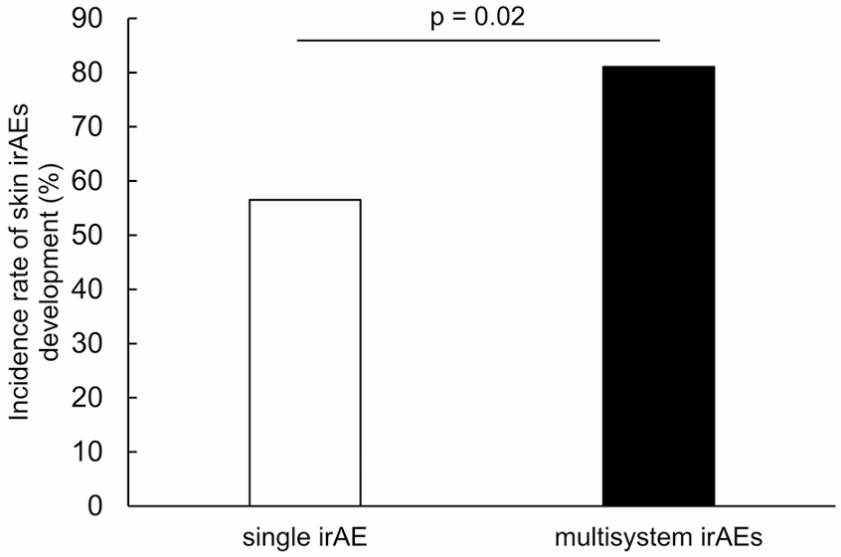


Figure 10. Incidence rate of skin irAEs in the single irAE group and multisystem irAE group.

第 4 節　考察

本項では皮膚、甲状腺、肝 irAEs が多発性 irAEs と関連し、発症のリスク因子となることを単変量ロジスティック回帰分析にて見出した。irAEs は多発性を有しているものの、そのリスク因子についてはほとんど検証されていなかった。本検討により新たに特定臓器の irAEs の発症により、多発性 irAEs が発症しやすい可能性が示された。したがって、抗 PD-1/PD-L1 抗体単独療法で治療中にこれらの臓器での irAEs 発症患者においては、他の臓器での irAEs 発症をモニタリングすることが重要であると考えられる。また、肝 irAEs は発症患者が全体で 6 例と少ないことから、本研究のみで肝 irAEs が多発性 irAEs のリスク因子となるかの判断は難しいと考える。皮膚と甲状腺の irAEs は比較的早期に発症しており、かつ初発 irAEs および皮膚、甲状腺 irAEs の発症時期は単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群で差は認められなかったことから、これらの臓器での irAEs 発症患者では、発症時期に関係なく多発性 irAEs に注意を要すると考える。

多発性 irAEs の組み合わせとしては、皮膚と甲状腺の irAEs が 38.7%と多発性 irAEs の中でも最も頻度が高い結果であった。このことは、皮膚と甲状腺の irAEs が多発性 irAEs と関連する今回の解析結果に影響しているかもしれない。実際に、各臓器 irAEs 間では共線性も高いことから、多変量解析は実施することはできなかった。今後は臓器別 irAEs でのさらなる評価が必要である。しかしながら、多発性 irAEs 群で皮膚 irAEs 発症がおよそ 8 割に達しており、単独 irAEs 群よりも高頻度であること、そのうち 6 割が皮膚 irAEs を先行していたこと、さらに皮膚 irAEs は一般的に発赤や掻痒感といった自覚症状を認知できることから、皮膚 irAEs の発症の有無を速やかに判断することで、多発性 irAEs を早期に予測することができると考える。

皮膚 irAEs の症状は多岐にわたるが、皮膚 irAEs の中でも、皮膚粘膜疹は消化管 irAEs のリスク因子となることが、形態学的な分類を用いた研究により報告

されている [49]。さらに皮膚乾癬では内分泌 irAEs のリスク因子となることも報告されており [49]、皮膚 irAEs と多発性 irAEs の詳細な関連性の評価が求められている。また、本コホートにおいては皮膚 irAEs の発症が早期であることも見出しているが、多発性 irAEs 群における各臓器での irAEs 発症の順番に関する詳細な評価はできていない。しかしながら、皮膚 irAEs と他臓器 irAEs を発症した患者のうち 6 割で皮膚 irAEs が先行していたことを確認している。同様の既報においては、約 8 割が皮膚 irAEs を先に発症していたと報告されており [49]、皮膚 irAEs 発症後のマネジメントが重要であることを示した本研究を支持していると考える。

多発性 irAEs 発症と関連する患者因子を評価したところ、頭頸部がんにおいて肺がんや悪性黒色腫よりも irAEs の発症リスクが低いことが示唆された。がん種と多発性 irAEs に関する報告はないが、がん種と臓器別 irAEs を評価した報告はいくつか散見される。例えば、悪性黒色腫では皮膚 irAEs と、非小細胞肺がんでは肺 irAEs と関連することが報告されている [50]。また、システマティックレビューによると、悪性黒色腫の患者は非小細胞肺がんの患者と比較して、皮膚や消化管 irAEs の発症リスクが上昇する一方、肺 irAEs の発症リスクは低下するとの報告もある [51]。加えて、悪性黒色腫の患者と腎細胞がんの患者を比較すると、悪性黒色腫で関節痛や甲状腺機能低下症のリスクが高いことも報告されている [51]。このように臓器ごとの irAEs 発症はがん種で異なることが知られている。頭頸部がんと特定臓器における irAEs との関連性に関する報告はされていないが、本研究のコホートにおいて、皮膚 irAEs は頭頸部がんで 22.2%、肺がんと悪性黒色腫では 51.0%と頭頸部がんで低い傾向であった ($p = 0.052$)。同様に甲状腺 irAEs は頭頸部がんで 25.0%であったのに対し、肺がんと悪性黒色腫では 72.0%と有意に高い結果となった ($p = 0.04$)。以上より、頭頸部がんでは、多発性 irAEs のリスク因子となる皮膚および甲状腺 irAEs の発症頻度が低いこと

により、肺がんおよび悪性黒色腫と比較して多発性 irAEs の発症が低くなったのではないかと考えられる。今後はがん種ごとに臓器別 irAEs と多発性 irAEs との関連性を評価する必要があると考える。

その他の患者因子のうち、BMI 高値は irAEs 発症のリスク因子であることが報告されている [52]。また、第 1 章では、PAD を有する患者も同様に irAEs 発症のリスク因子となることを示している。したがって、これらの因子は多発性 irAEs 発症に関与すると推察されるが、単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群における多変量ロジスティック回帰分析では、多発性 irAEs 発症の独立した因子として抽出されなかった。このことから、本研究においては BMI や PAD といった患者因子は多発性 irAEs 発症に関連するとはいえず、症例数を増やして検出力を高めた検討が必要である。また、併用薬も本研究では多発性 irAEs 発症のリスク因子として抽出されなかった。これらの結果は、併用薬は多発性 irAEs への影響はないとする報告と一致するものである [53]。

本研究における研究限界を下記に示す。第一に単施設での後ろ向き観察研究であり、サンプルサイズは小さいことが挙げられる。本研究結果を検証するため、多施設共同研究が求められる。第二に、患者群が肺がん、悪性黒色腫、頭頸部がんに限られていること、第三に CTLA-4 抗体単独もしくは抗 PD-1/PD-L1 抗体との併用、ICIs と細胞障害性抗がん剤もしくはその他の分子標的薬との併用での治療が含まれていないことも考慮する必要がある。本研究では抗 PD-1/PD-L1 抗体と多発性 irAEs との関連性を明確に評価するために抗 PD-1/PD-L1 抗体単独療法を受けた患者群で評価することとした。抗 CTLA-4 抗体でも同様に irAEs を発症するが、その特性が抗 PD-1/PD-L1 抗体と異なり、内分泌障害や消化器障害が起こりやすいことが知られている [54]。また、細胞障害性抗がん薬やその他の分子標的薬はそれぞれ異なる副作用が知られており、irAEs との区別が困難である。以上の理由から本研究は単剤療法のみを取り扱っているが、

昨今の治療傾向として、併用療法が多くなっていることから、単独療法以外における評価も必要であると考える。第四に、臓器別 irAEs 間での共線性のため、単変量ロジスティック回帰分析しか実施できなかった。第五に、本研究の対象患者ではがん種が混在しているが、その治療効果は評価できていない。そこで、治療効果については第 3 章にて評価することとした。

第 5 節　小括

本項において、皮膚 irAEs は他の臓器の irAEs と比較して高頻度かつ早期に発症する irAEs であることが明らかとなった。さらに、発症時期に関わらず、皮膚 irAEs は、皮膚以外の臓器における irAEs 発症を予測する良好なマーカーとなることが示唆された。

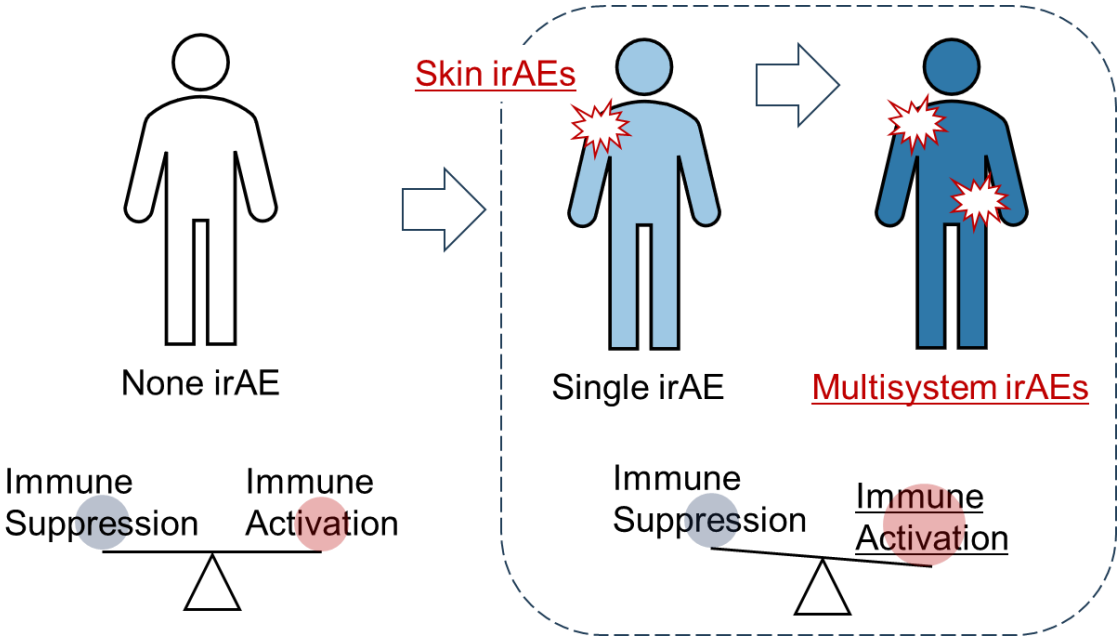


Figure 11. Summary of section 2.

第 3 章　多発性 irAEs 発症と治療効果の関連性評価

第 1 節　緒言

第 2 章より、多発性 irAEs のリスク因子として皮膚 irAEs を見出した。しかし、これらの発症患者で ICIs の治療効果が変動するのか未検討である。irAEs 発症は ICIs 投与により引き起こされる種々の免疫反応の活性化によるものと考えられる。そのため、irAEs 発症患者では、T 細胞によるがん細胞に対する免疫反応も亢進していることが推察される。これまでに、irAEs 発症患者において治療効果が向上していることが報告されている [55–60]。多発性 irAEs では、複数臓器にわたる比較的強度の高い免疫反応の活性化が想定されるため、さらに治療効果が向上する可能性も報告されている [61–69]。そこで本章では多発性 irAEs と治療効果の関連性を、第 2 章における患者群で確認することとした。一方で、これらの報告では immortal-time bias (ITB) を考慮した解析は十分になされていない [70]。観察研究において、ある要因の曝露とイベントが発生するまでの経過時間との関係を評価する研究では、ITB の影響を受ける可能性がある [71]。例えば、糖尿病の進行抑制に対する脂質異常症治療薬のスタチン類の効果を検証する研究が挙げられる [72]。この場合、糖尿病発症患者に対して、1 年後よりスタチン類を使用した群と使用しなかった群を比較したときに、スタチン類の使用までに期間が空いていることが問題となる。すなわち、スタチン類を使用した群には、少なくとも 1 年間は糖尿病の進行していない患者が含まれていることになり、正しく糖尿病の進行を評価できていない。irAEs 発症と ICIs 治療の評価においても、irAEs 発症までの期間が空いており、ITB の影響を受ける可能性がある。したがって、ITB を考慮した追加検証として、landmark 解析を実施することとした。landmark 解析は、観察対象となる全患者より、任意に設定した landmark 時点においても観察可能な患者のみを評価し、landmark 時点まで

の情報をもとに比較する手法である [73]。本評価方法を用いることにより、irAEs 発症までの時間に配慮した解析を試みた。

第 2 節　研究方法

第 1 項　対象患者

本研究は 2016 年から 2021 年までの間に北海道大学病院に通院または入院した肺がん、頭頸部がん、悪性黒色腫に対して抗 PD-1 抗体 (nivolumab, pembrolizumab) もしくは抗 PD-L1 抗体 (atezolizumab, durvalumab) による単剤で治療を受けた 20 歳以上の患者を対象とした。除外基準は、ICIs 治療歴のある者、前治療による副作用が残存している者、データが欠損している者、同意を得られない者とした。本研究は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会から承認を受けて実施した（指 023-0100）。また、ヘルシンキ宣言および STROBE 声明に準拠して実施した。

第 2 項　評価項目

必要な医療情報は診療録より入手した。ICI 治療を開始し、病状進行 (Progression disease: PD)、死亡あるいは最終フォローアップ日までの観察期間とした。irAEs は ICIs 治療中に医師または薬剤師により自己免疫の過剰な反応を示唆する状態と定義し、臓器ごとに皮膚、消化管、肺、内分泌、膵、骨格筋、腎、肝、中枢神経、血液系、視覚に分類した。多発性 irAEs は 2 つ以上の臓器での irAEs と定義した。患者群は irAEs 未発症群、単独 irAE 群、多発性 irAEs 群の 3 つのグループに分けて評価した。主要評価項目は 3 群間での無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) とした。副次評価項目には、全生存期間 (overall survival: OS) と病勢コントロール率 (disease control rates: DCR) とした。さらに PFS に影響を与える因子の探索と irAEs により治療中断率を評価した。治療効果の評価には固形がんの治療効果判定のためのガイドライン RECIST ガイドライン version1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1)

を用いた。PFS は ICIs 投与開始日より PD、死亡あるいは最終フォローアップ日までの期間と定義した。OS は治療開始日より死亡あるいは最終フォローアップ時までの期間と定義した。DCR は治療効果が完全奏効 (Complete response: CR)、部分奏効 (partial response: PR) および安定 (Stable disease: SD) の割合と定義した。

第 3 項　統計解析

本解析は第 2 章の患者群での 2 次解析のため、サンプルサイズの推定は実施していない。irAEs 未発症群、単独 irAEs 群、多発性 irAEs 群の患者背景の違いは、連続変数の場合には Mann-Whitney の U 検定を、名義変数の場合には Fisher の正確検定を行った。Post-hoc 解析には Holm 法を用いた。PFS と OS は Kaplan-Meier 法により評価した。3 群間での PFS および OS の比較は Log-rank 検定により評価した。多重性は Holm 法により調整した。PFS に影響を与える因子は単変量もしくは多変量 Cox 比例ハザード回帰分析により評価した。単変量解析で $p < 0.10$ となった因子は PFS に影響を与える潜在的な変数として多変量解析に組み込んだ。ITB を排除するため、6 週、12 週、24 週時点での landmark 解析を実施した。この解析では、各 landmark 時点において PD、死亡、フォロー終了となった症例は除外し、その時点での irAEs 発症数により、irAEs 未発症群、単独 irAEs 群、多発性 irAEs 群の 3 群に分けた。具体的な landmark 解析の手法を Figure 12 に図示した。全期間での解析では irAEs の発症時期に関わらず、irAEs の発症の有無で比較するため、患者 A から C が irAEs 未発症、患者 D か F が irAEs 発症と区別される (Figure 12a)。一方で、landmark 解析では任意に設定した landmark 時点で、PD となった患者 A は解析から除外され、irAEs を発症していない患者 D は landmark 以降に irAEs を発症しているが、本解析では irAEs 未発症群となる (Figure 12b)。DCR は Fisher の正確検定で評価し、多重性は Holm 法で調整した。統計解析には EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University,

Saitama, Japan) を用いた。*p* 値が 0.05 未満の時に統計学的に有意であると判断した。

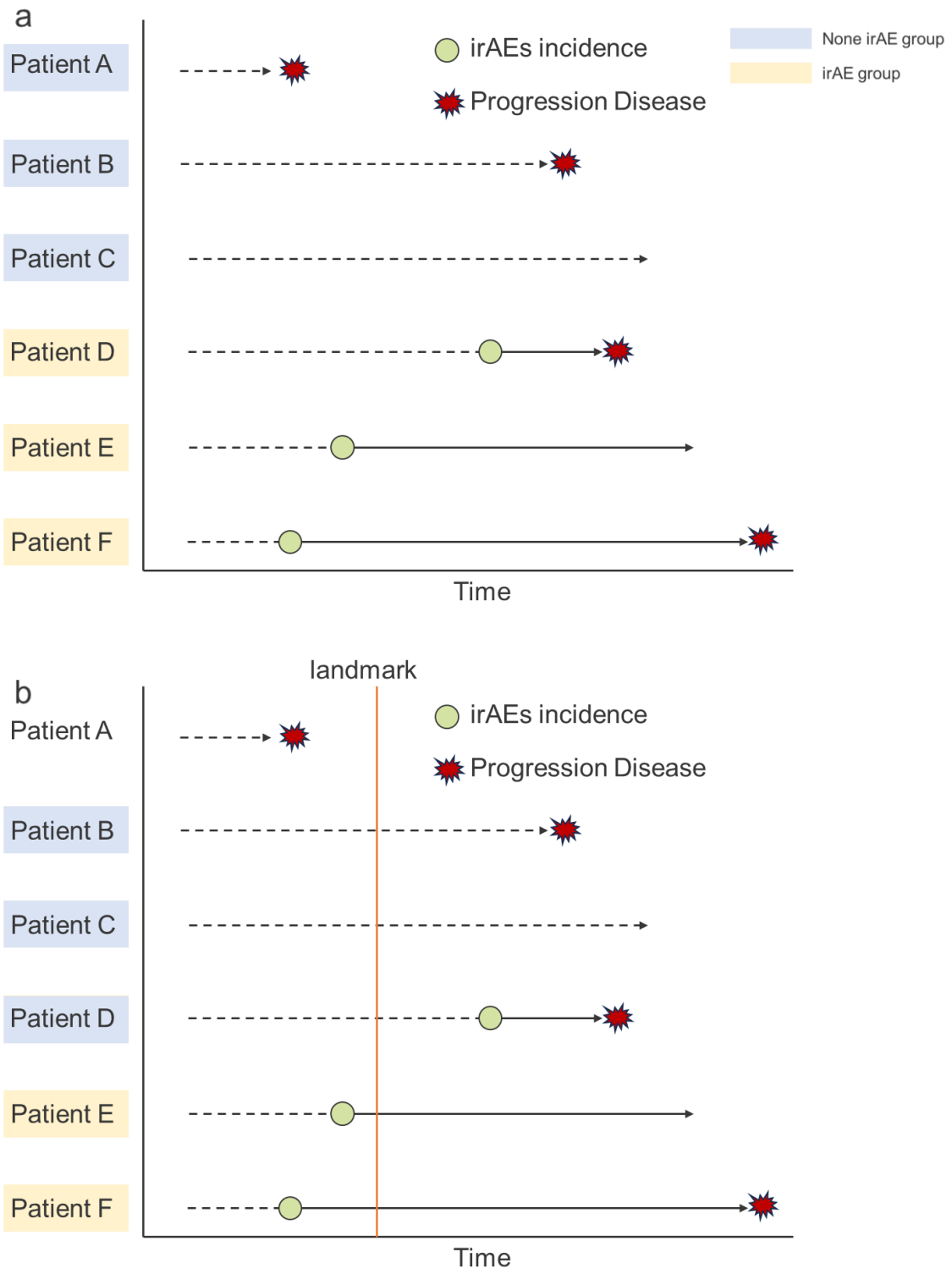


Figure 12. Overview of landmark analysis.

第 3 節　結果

第 1 項　患者背景

患者選択のフローチャートを Figure 13 に示す。207 例の対象患者のうち、198 名の患者が適格基準に適合し、irAEs 未発症群 92 例、単独 irAEs 群 69 例、多発性 irAEs 群 37 例が解析対象となった。

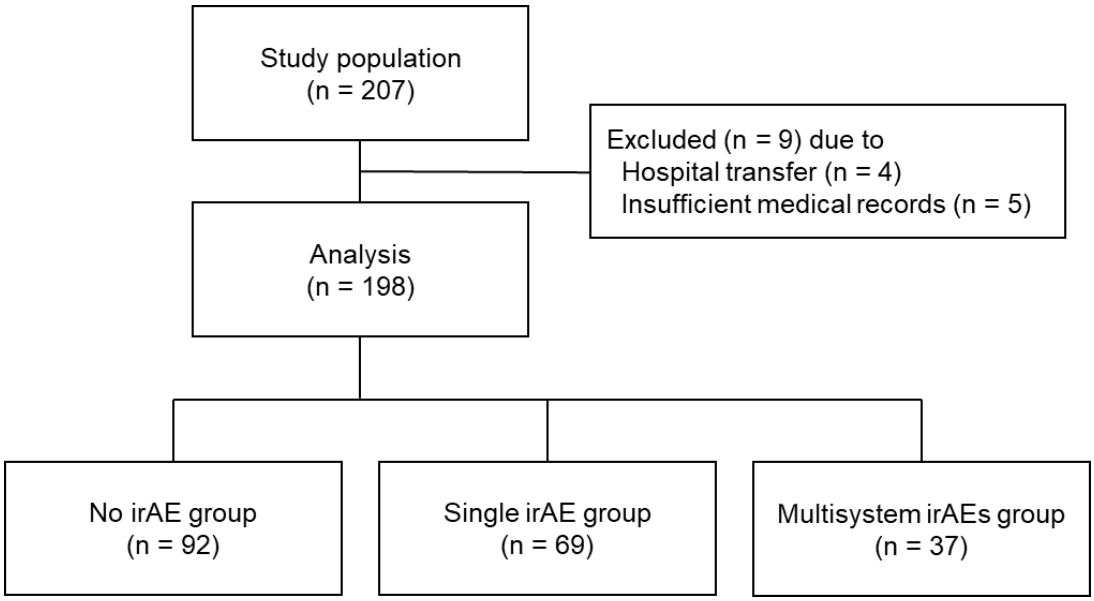


Figure 13. Design of study in section 3.

各群の患者背景は Table 7 に示す。irAEs 未発症群、単独 irAEs 群、多発性 irAEs 群で性別、年齢、BMI、PS、喫煙歴、がん腫、がんのステージ、EGFR 変異遺伝子、ALK 融合遺伝子、BRAF 変異遺伝子、ROS 融合遺伝子、ICI の種類、後治療歴に有意な差は認められなかった。前治療歴は 3 群間で有意に異なっており ($p < 0.01$)、post-hoc 解析において多発性 irAEs 群では irAEs 未発症群と比較して、前治療歴あり (Prior treatment existence) が有意に低かった ($p < 0.01$)。臓器別 irAEs の特徴は第 2 章の第 2 項に示すとおりである (Table 3, 4)。

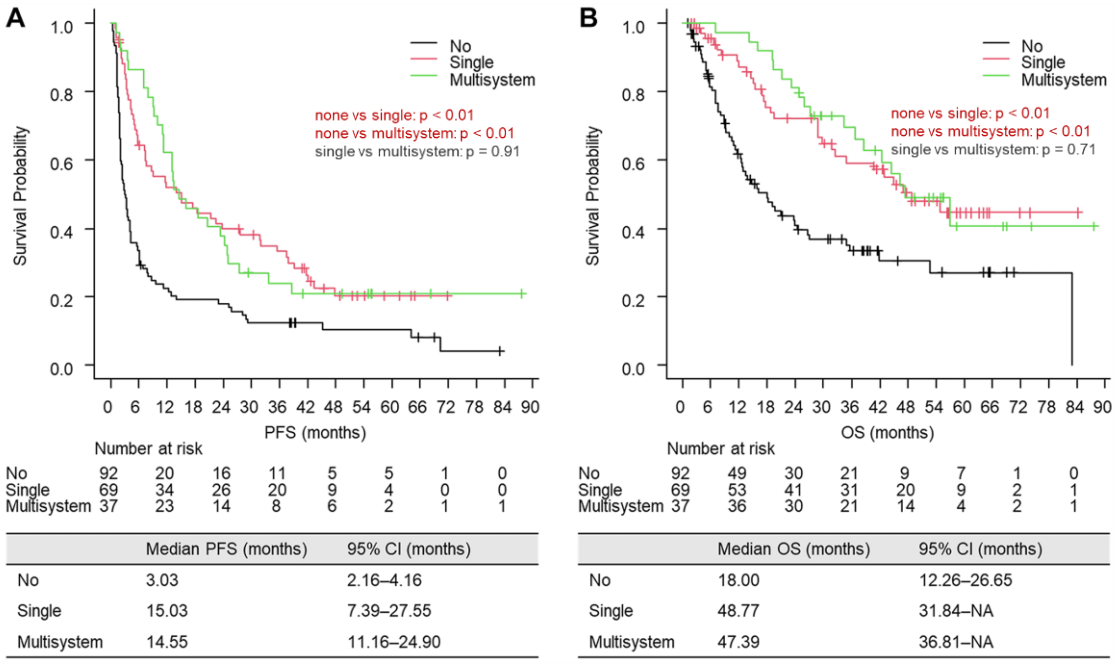
Table 7. Patient characteristics.

	irAEs, No.			*p*-Value
	No	Single	Multisystem	
No.	92	69	37	
Sex (male/female)	71/21	49/20	23/14	0.23
Age (median, range)	60 (31–82)	67 (34–86)	70 (55–82)	0.14
Body mass index (kg/m^2)	21.8 (16–30.9)	21.4 (11.8–28.8)	22.6 (16.7–26.5)	0.77
Performance status (ECOG)				
0-1/2-3	86/6	67/2	35/2	0.58
Smoking	75 (81.5%)	59 (85.5%)	28 (75.7%)	0.45
Cancer types				
Lung cancer	55 (59.8%)	34 (49.3%)	24 (64.9%)	
Melanoma	11 (12.0%)	10 (14.5%)	8 (21.6%)	
Head and neck cancer	26 (28.2%)	25 (36.2 %)	5 (13.5%)	0.11
Staging				
I-III	27 (29.4%)	25 (36.2%)	16 (43.2%)	
IV/Recurrence	64 (69.6%)	43 (62.3%)	21 (56.8%)	
Unknown	0 (0%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0.32
EGFR mutation	7/35	5/22	3/17	1.00
ALK fusion	2/37	0/25	0/18	0.71
BRAF mutation	4/12	1/10	0/11	0.24
ROS fusion	1/24	0/11	0/10	1.00
ICI types				
PD-1 antibodies	64 (69.6%)	57 (82.6%)	28 (75.7%)	
PD-L1 antibodies	28 (30.4%)	12 (17.4%)	9 (24.3%)	0.16
Prior treatment existence	77 (83.7%)	49 (71.0%)	20 (54.1%)	0.002*
Post treatment existence	46 (50.0%)	34 (49.3%)	18 (48.7%)	1.00

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermal growth factor receptor; ICIs, immune checkpoint inhibitors; PD-(L)1: programmed cell death (ligand)-1. Asterisks indicate significant differences, *$p < 0.05$.

第 2 項　irAEs 発症と治療効果の関連性

irAEs 未発症群、単独 irAEs 群、多発性 irAEs の PFS および OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 14 に示す。irAEs 発症群の PFS の中央値は 3.03 ヶ月 (95% CI [2.16–4.16])、単独 irAEs 群の PFS の中央値は 15.03 ヶ月 (95% CI [7.39–27.55])、多発性 irAEs 群の PFS の中央値は 14.55 ヶ月 (95% CI [11.16–24.90]) であった。Log-rank 検定の結果、単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群の PFS は irAEs 未発症群より有意に長いことが示された ($p < 0.01$)。一方で単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群間では有意な差は認められなかった ($p = 0.91$)。同様に irAEs 未発症群の OS の中央値は 18.00 ヶ月 (95% CI [12.26–26.65])、単独 irAEs 群の PFS の中央値は 48.77 ヶ月 (95% CI [31.84–未到達])、多発性 irAEs 群の PFS の中央値は 47.39 ヶ月 (95% CI [36.81–未到達]) であり、Log-rank 検定の結果、単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群の OS は irAEs 未発症群より有意に長いことが示された ($p < 0.01$)。一方で単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群間で有意な差は認められなかった ($p = 0.71$)。さらに、SD 以上の治療効果が確認された割合を示す DCR は、irAEs 未発症群で 39.1%、単独 irAEs 群で 68.1%、多発性 irAEs 群で 73.0%であり、単独 irAEs 群および多発性 irAEs 群は irAEs 未発症群より有意に高かった ($p < 0.01$)。DCR に単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群に有意な差は認められなかった ($p = 0.67$)。



	Median PFS (months)	95% CI (months)
No	3.03	2.16–4.16
Single	15.03	7.39–27.55
Multisystem	14.55	11.16–24.90

	Median OS (months)	95% CI (months)
No	18.00	12.26–26.65
Single	48.77	31.84–NA
Multisystem	47.39	36.81–NA

Figure 14. Kaplan-Meier curves of progression-free survival (PFS) (A) and overall survival (OS) (B) in patients.

第 3 項　PFS に関連する患者因子の探索

次に PD-1/PD-L1 単独療法における PFS に影響を与える因子を探索するため、Cox 比例ハザードモデルによる回帰分析を実施した。その結果を Table 8 にまとめる。多変量解析には単変量解析において p 値が 0.1 を下回った irAEs の発症数、PS、がん種、前治療歴の有無を因子として組み込み解析した。多変量解析の結果、irAEs 未発症群と比較して、単独 irAEs 群での調整ハザード比 (aHR) は 0.46 (95% CI [0.32–0.66])、多発性 irAEs 群の aHR は 0.44 (95% CI [0.28–0.68])と有意に PFS の延長と関連していた ($p < 0.01$)。さらに、肺がん患者では頭頸部がんと比較したときの aHR が 0.68 (95% CI [0.47–0.995]) であり、PFS の延長と有意に関連していた ($p = 0.047$)。一方で PS が悪いと PFS の短縮と関連していた (aHR = 3.34, 95%CI [1.67–6.70], $p < 0.01$)。

Table 8. Cox regression analysis for progression-free survival (PFS).

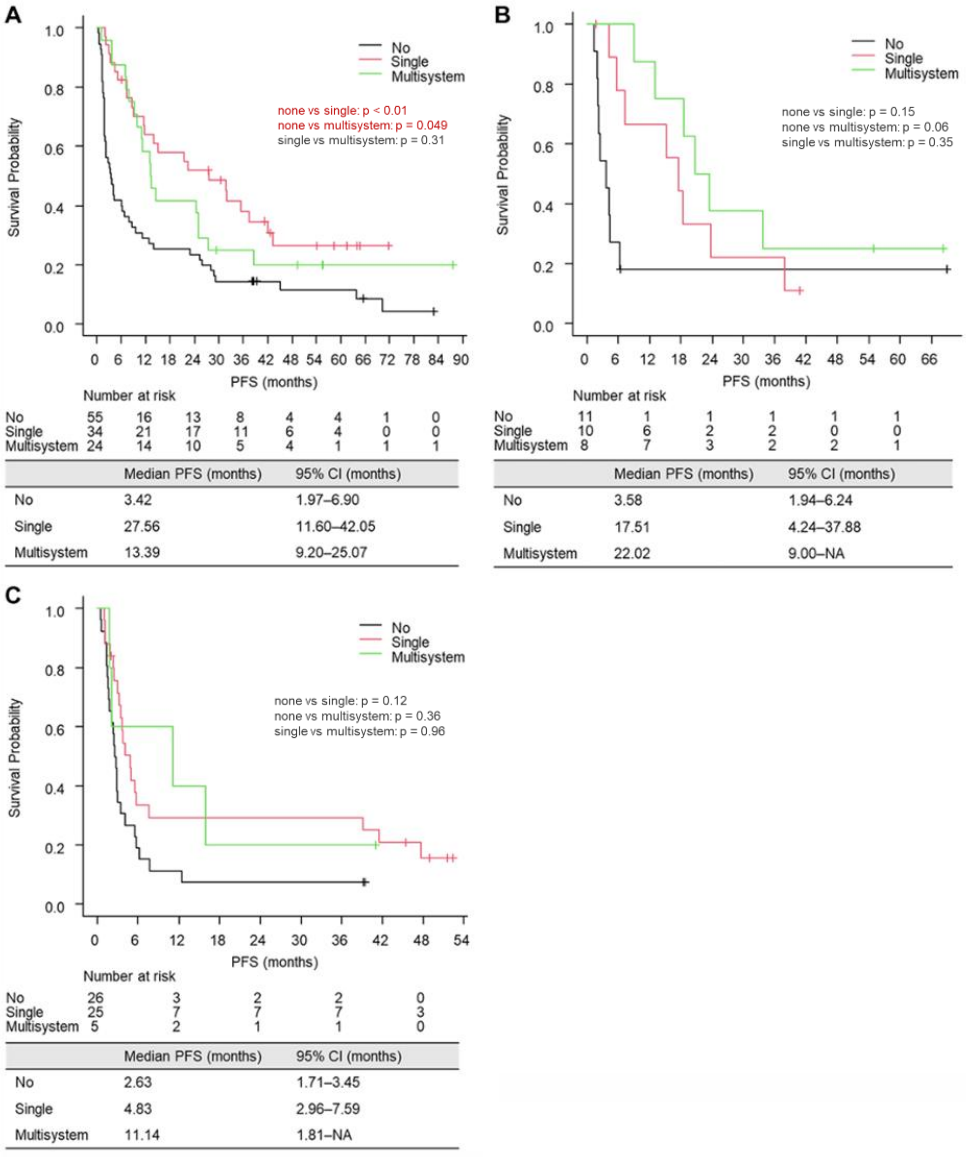
	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95%CI)	*p*-Value	Hazard ratio (95%CI)	*p*-Value
Number of irAEs				
No	Ref		Ref	
Single	0.46 (0.33–0.66)	0.00002*	0.46 (0.32–0.66)	0.00003*
Multisystem	0.45 (0.29–0.69)	0.0002*	0.44 (0.28–0.68)	0.0003*
Sex				
male/female	0.85 (0.60–1.20)	0.35	Excluded	
Age (years)				
>65/≤65	0.95 (0.70–1.29)	0.74	Excluded	
BMI (kg/m^2)				
≥25/<25	1.10 (0.73–1.66)	0.63	Excluded	
Performance status (ECOG)				
2-3/0-1	3.50 (1.82–6.70)	0.0002*	3.34 (1.67–6.70)	0.0007*
Smoking				
Present/absent	0.87 (0.58–1.31)	0.51	Excluded	
Cancer types				
Head and neck cancer	Ref		Ref	
Lung cancer	0.62 (0.44–0.88)	0.008*	0.68 (0.47–0.995)	0.047*
Melanoma	0.62 (0.38–1.02)	0.06	0.95 (0.50–1.83)	0.88
Staging				
IV/Recurrence/Unknown vs I-III	1.27 (0.92–1.76)	0.15	Excluded	
ICI types				
PD-L1/PD-1	1.02 (0.72–1.46)	0.91	Excluded	
Prior treatment existence				
Present/absent	1.59 (1.11–2.28)	0.01*	1.30 (0.81–2.10)	0.28

CI: Confidence interval; irAEs: immune-related adverse events; BMI: body mass index; ECOG: Eastern Cooperative

Oncology Group; ICIs: immune checkpoint inhibitors; PD-(L)1: programmed cell death (ligand)-1. Asterisks indicate significant differences, *$p < 0.05$.

第 4 項　がん種別のサブグループ解析

先の検討において、がん種が PFS に影響を与える因子として抽出された。また、第 2 章において、がん種により多発性 irAEs のリスクが異なることが示されている。そこで、がん種の影響を排除した評価をするため、がん種ごとでサブグループ解析を実施した (Figure 15)。肺がん患者において、irAEs 未発症群の PFS の中央値は 3.42 ヶ月 (95% CI [1.97–6.90])、単独 irAEs 群の PFS の中央値は 27.56 ヶ月 (95% CI [11.60–42.05])、多発性 irAEs 群の PFS の中央値は 13.39 ヶ月 (95% CI [9.20–25.07]) であった。Log-rank 検定の結果、単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群の PFS は irAEs 未発症群より有意に長いことが示された ($p < 0.01$)。一方で、悪性黒色腫において、irAEs 未発症群の PFS の中央値は 3.58 ヶ月 (95% CI [1.94–6.24])、単独 irAEs 群の PFS の中央値は 17.51 ヶ月 (95% CI [4.24–37.88])、多発性 irAEs 群の PFS の中央値は 22.02 ヶ月 (95% CI [9.00–未到達]) であった。Log-rank 検定の結果、3 群間で PFS に有意な差は認められなかった ($p = 0.15$ between the no and single irAE groups, $p = 0.06$ between the no and multisystem irAE groups, p=0.35 between the single and multisystem irAE groups)。さらに頭頸部がんにおいて、irAEs 未発症群の PFS の中央値は 2.63 ヶ月 (95% CI [1.71–3.45])、単独 irAEs 群の PFS の中央値は 4.83 ヶ月 (95% CI [2.96–7.59])、多発性 irAEs 群の PFS の中央値は 11.14 ヶ月 (95% CI [1.81–未到達]) であった。Log-rank 検定の結果、3 群間で PFS に有意な差は認められなかった ($p = 0.12$ between the no and single irAE groups, $p = 0.36$ between the no and multisystem irAE groups, $p = 0.96$ between the single and multisystem irAE groups)。



	Median PFS (months)	95% CI (months)
No	3.42	1.97–6.90
Single	27.56	11.60–42.05
Multisystem	13.39	9.20–25.07

	Median PFS (months)	95% CI (months)
No	3.58	1.94–6.24
Single	17.51	4.24–37.88
Multisystem	22.02	9.00–NA

	Median PFS (months)	95% CI (months)
No	2.63	1.71–3.45
Single	4.83	2.96–7.59
Multisystem	11.14	1.81–NA

Figure 15. Kaplan-Meier curves of progression-free survival (PFS) in lung cancer (A), melanoma (B), and head and neck cancer (C).

第 5 項　landmark 解析を用いた有効性評価

これまでの検討では、治療全期間中の irAEs 発症に基づいて 3 群間で層別化したが、irAEs 発症が時間依存的なイベントであるため、本解析においては ITB が含まれている可能性が考えられた。すなわち、治療期間が長い患者の方が irAEs 発症の可能性も高くなるため、irAEs 発症群の PFS を過大評価してしまう。そこで、ITB を考慮した解析として landmark 解析を実施することとした。本解析では任意の landmark 時点を設定し、その時点での非脱落例を対象に、その時点での irAEs 発症の有無で群間比較する。このような解析により、landmark 時点以降での irAEs 発症の影響を除外することができる。

6 週、12 週、24 週時点での landmark 解析を実施した。各 PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 16 に示す。6 週時点での landmark 解析では、irAEs 未発症群の PFS の中央値は 11.73 ヶ月 (95% CI [7.46–17.51])、単独 irAEs 群の PFS の中央値は 7.36 ヶ月 (95% CI [4.47–14.49])、多発性 irAEs 群の PFS の中央値は 9.20 ヶ月 (95% CI [1.81–18.50]) であり、Log-rank 検定の結果、3 群間で PFS に有意な差は認められなかった ($p = 0.80$ between the no and single irAE groups, $p = 0.36$ between the no and multisystem irAE groups, and $p = 0.80$ between the single and multisystem irAE groups)。12 週時点での landmark 解析では、irAEs 未発症群の PFS の中央値は 16.00 ヶ月 (95% CI [11.27–25.56])、単独 irAEs 群の PFS の中央値は 12.98 ヶ月 (95% CI [7.59–27.37])、多発性 irAEs 群の PFS の中央値は 10.23 ヶ月 (95% CI [3.75–18.50]) であり、Log-rank 検定の結果、3 群間で PFS に有意な差は認められなかった ($p = 0.59$ between the no and single irAE groups, $p = 0.16$ between the no and multisystem irAE groups, and $p = 0.22$ between the single and multisystem irAE groups)。24 週時点での landmark 解析では、irAEs 未発症群の PFS の中央値は 25.82 ヶ月 (95% CI [14.03–45.14])、単独 irAEs 群の PFS の中央値は 27.56 ヶ月 (95% CI [15.05–41.59])、多発性 irAEs 群の PFS の中央値は 16.49 ヶ月 (95% CI [11.14–33.64]) であり、Log-rank

検定の結果、3 群間で PFS に有意な差は認められなかった (p = 0.90 between the no and single irAE groups, p = 0.58 between the no and multisystem irAE groups, and p = 0.58 between the single and multisystem irAE groups)。

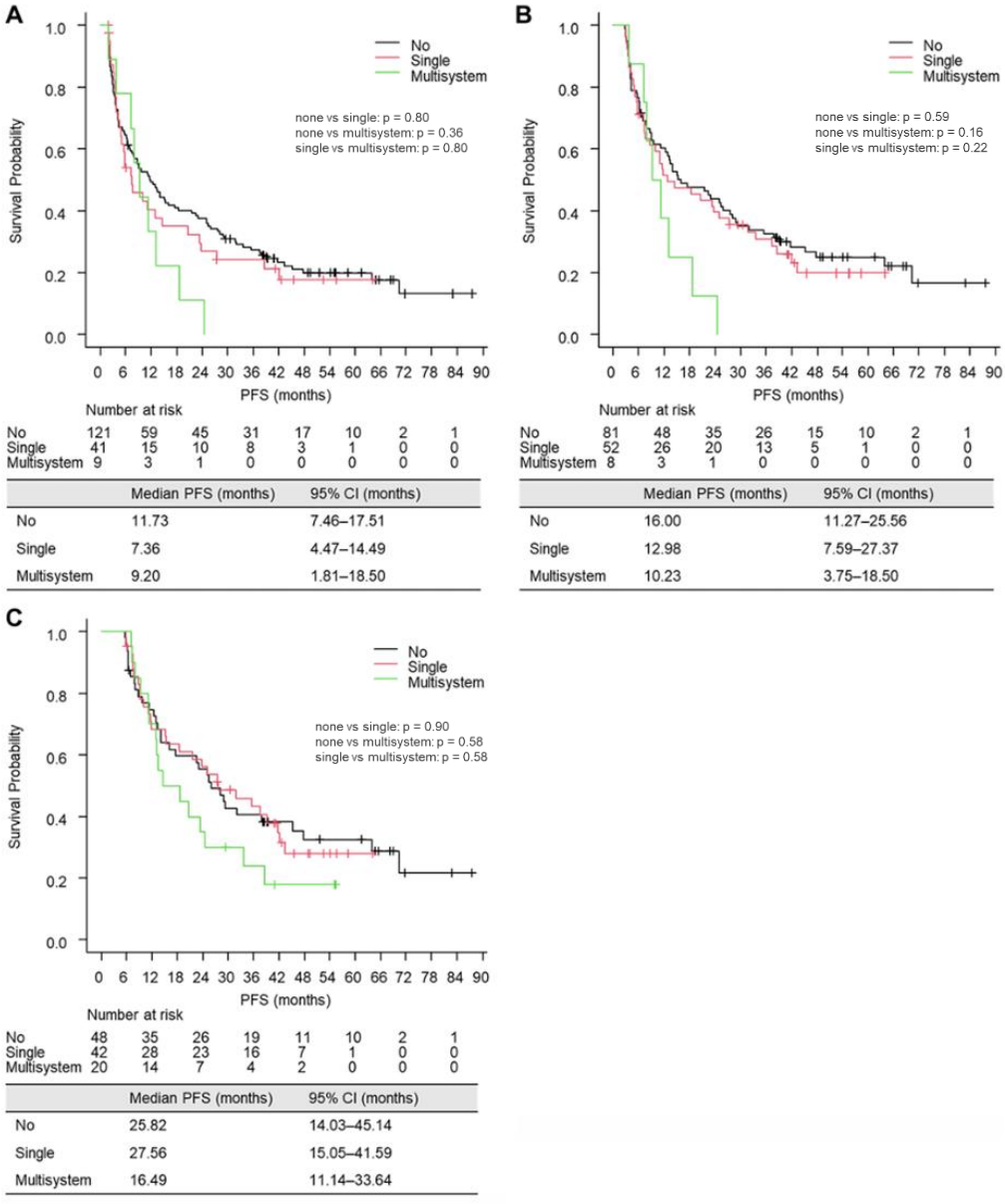


Figure 16. Kaplan-Meier curves of progression-free survival (PFS) in 6- (A), 12- (B), and 24-week (C) landmark analyses.

続いて、各 landmark 時点における多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を実施した。多変量解析に用いた因子として、全期間での解析と同様に PS、がん種、前治療歴の有無を選択した (Table 9)。その結果、12 週での landmark 解析において、irAEs 未発症群と比較して、多発性 irAEs 群の aHR は 2.33 (95% CI [1.09–4.98])と有意に PFS の短縮と関連していた ($p = 0.03$)。また、6 週での landmark 解析において、irAEs 未発症群と比較した多発性 irAEs 群の aHR は 1.91 (95% CI [0.94–3.84]) と有意な差は認めないものの、多発性 irAEs 群は予後不良と関連する傾向にあった ($p = 0.07$)。

Table 9. Cox regression analysis for progression-free survival at each landmark analysis.

		Hazard ratio (95%CI)	*p*-Value
6-week landmark	Number of irAEs		
	No	Ref	
	Single	1.06 (0.69–1.63)	0.78
	Multisystem	1.91 (0.94–3.84)	0.07
12-week landmark	Number of irAEs		
	No	Ref	
	Single	1.18 (0.78–1.78)	0.44
	Multisystem	2.33 (1.09–4.98)	0.03*
24-week landmark	Number of irAEs		
	No	Ref	
	Single	1.09 (0.65–1.83)	0.74
	Multisystem	1.42 (0.73–2.76)	0.30

The multivariate analysis was adjusted for performance status, cancer type, and prior treatment existence. CI: Confidence interval; irAEs: immune-related adverse events.

第 6 項　irAEs による治療休薬率

これまでの検討から、12 週での landmark 解析においては多発性 irAEs が PFS の短縮と関連していることが示された。最後に、全期間および各 landmark 時点での irAEs による治療中断率を検討した (Figure 17)。その結果、全期間において単独 irAEs 群で 21.7%、多発性 irAEs 群で 45.9% (p = 0.01)、6 週時点において単独 irAEs 群 17.1%、多発性 irAEs 群で 55.6% (p = 0.03)、12 週時点において単独 irAEs 群 17.3%、多発性 irAEs 群 62.5% (p = 0.01)、24 週時点において単独 irAEs 群 21.4%、多発性 irAEs 群で 55.0% (p = 0.03) と、いずれの解析時点においても多発性 irAEs 群で有意に治療中断率が高いことが示された。

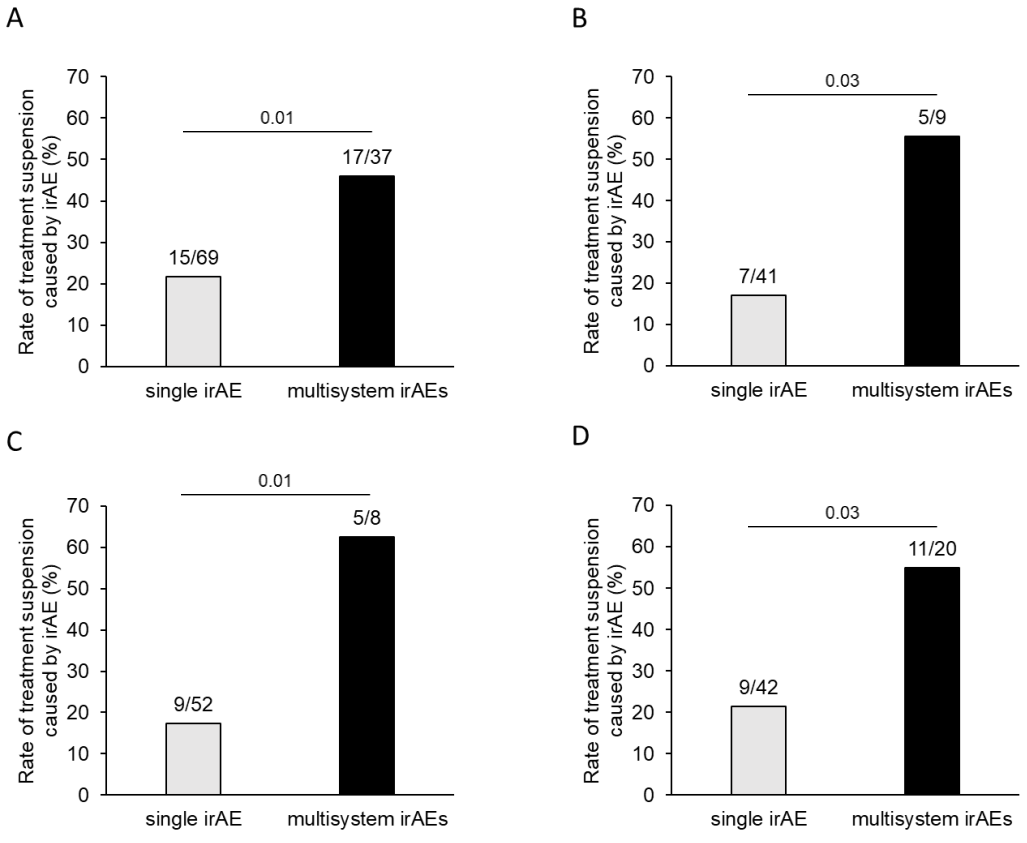


Figure 17. Suspension rate of immune checkpoint inhibitor (ICI) treatment due to immune-related adverse events (irAEs) in the all (A), 6-week landmark (B), 12-week landmark (C) and 24-week landmark (D) analysis.

第 4 節　考察

本項では irAEs 発症数と ICI の治療効果との関連性について検討した。全期間における単純な解析での生存曲線と Cox 比例ハザードモデルにより、単独 irAEs と多発性 irAEs の発症は、irAEs 未発症よりも PFS と OS が延長することが示された。一方で、単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群では有意な差は認められなかったことから、irAEs の発症数に関わらず、irAEs 発症は治療効果の向上と関連することが示された。また、がん種ごとでのサブグループ解析により、最も症例数の多い肺がん患者では同様の結果が得られた。悪性黒色腫と頭頸部がんでは症例数が少なく検出力が低いため、有意な差は認められないが、irAEs 発症群で PFS が延長する傾向が認められた。以上の結果から、irAEs 発症患者での治療効果向上の作用は、がん種に依存しないことが推察された。既報においても PD-1/PD-L1 治療を受けた非小細胞肺がん患者で irAEs 発症患者における PFS の延長が報告されている [61–63,67]。これは本検討における肺がん患者でのサブグループ解析の結果と一致した。また、非小細胞肺がん、胃がん、悪性黒色腫、腎細胞がんなど、複数のがん種を対象とした研究とも同様の結果であった [65,66]。これらの結果も、本検討を支持するものであると考える。

しかし、これらの既報および本検討には、ITB が含まれている可能性がある。ほとんどの irAEs は治療開始後 6 カ月以内に発症する一方で、ICI 治療終了後に遅発性に発症するケースも報告されている [74]。このように irAEs 発症は時間依存的なイベントであり、長期生存患者で irAEs 発症する可能性がある。このバイアスを克服するためには時間依存的な変数を用いた Cox 比例ハザードモデルの使用や landmark 解析が提唱されている [67,75–77]。Landmark 解析を実施した既報においては、腎細胞がん患者で多発性 irAEs が有効性と関連することが示唆されているが [68,69]、他のがん種での検討はなされていない。そこで本検討では追加解析として、6 週、12 週、24 週での landmark 解析を実施した。その

結果、全期間での解析において認められていた irAEs 発症群での PFS 延長効果はいずれの landmark 時点でも消失していた。したがって、全期間での解析には ITB が含まれていることが考えられた。肺がんに対してアテゾリズマブ単独での治療を受けた 1548 例の大規模集団における時間依存的な Cox 回帰分析においても、単独および多発性 irAEs 発症は PFS の延長と関連しなかったことが示されている [67]。ITB を考慮した解析において、がん種の違いによる予後への影響を考慮し、さらに landmark 解析と時間依存的な変数を用いた Cox 比例ハザードモデルの統計手法の違いや特性を考慮する必要があると考える。本検討では主要評価項目である irAEs 発症群での PFS 延長効果とは異なる結果が得られた。このことは、時間依存的な副作用と治療効果に関する評価において ITB を考慮する重要性を示唆するものであると考える。

一方で興味深いことに、12 週の landmark における Cox 比例ハザード回帰分析では、多発性 irAEs はむしろ PFS の短縮と関連していた。さらに統計学的な有意差は認められないものの、同様の傾向が 6 週の landmark 解析でも確認されている。これらの結果は、12 週以内の早期 irAEs は遅発性 irAEs より PFS が短いことを示した既報と一致していた [78,79]。さらに、ICI 治療中止や重症 irAEs は治療効果を低下させることが報告されている [78–80]。本解析においてもいずれの時点でも irAEs による治療中断率が、多発性 irAEs 群で有意に高いことを確認している。さらに多発性 irAEs では重症化率が単独 irAEs よりも高いことが報告されている [81]。以上のことから、早期の多発性 irAEs は ICI の治療効果を得られる前に治療中断を引き起こし、PFS の短縮の一因となったと考察する。これらの結果は、早期の多発性 irAEs の最適なマネジメントが、治療効果を維持する上でも重要であることを示唆するものと考える。

本研究での研究限界を下記に示す。第一に単施設での後ろ向き観察研究であり、サンプルサイズは小さいことが挙げられる。よりサンプル数の多い集団で

の臨床試験が必要である。第二に、irAEsの重症度を評価できていない。重症なirAEs は軽度の irAEs より予後が悪いことから、多発性 irAEs における重症度評価が治療効果を考えるうえで必要である。第三に、本解析には複数のがん種とICI 治療が含まれており、これらの要因が ICI の治療効果に影響を与えた可能性がある。したがって、統一されたがん種、治療内容での検討が必要である。第四に、腫瘍への免疫反応に影響を与える、PD-L1 の発現量やステロイドの併用に関する情報が不足している。第五に、前治療歴や後治療の有無が考慮できていない。これらは PFS や OS に影響を与える可能性がある。第六に、landmark 解析では landmark 以前の病勢悪化や死亡といったイベントを除外してしまうため、これらのイベントを潜在的に過小評価してしまう可能性がある。

第 5 節　小括

本項において、全期間での解析では irAEs 発症患者では治療効果が向上していることが示唆されたが、ITB は除外できない結果となった。むしろ 12 週以内の多発性 irAEs が治療効果減弱と関連する可能性が示され、その一因として、多発性 irAEs における治療中断が影響していることが提起された。

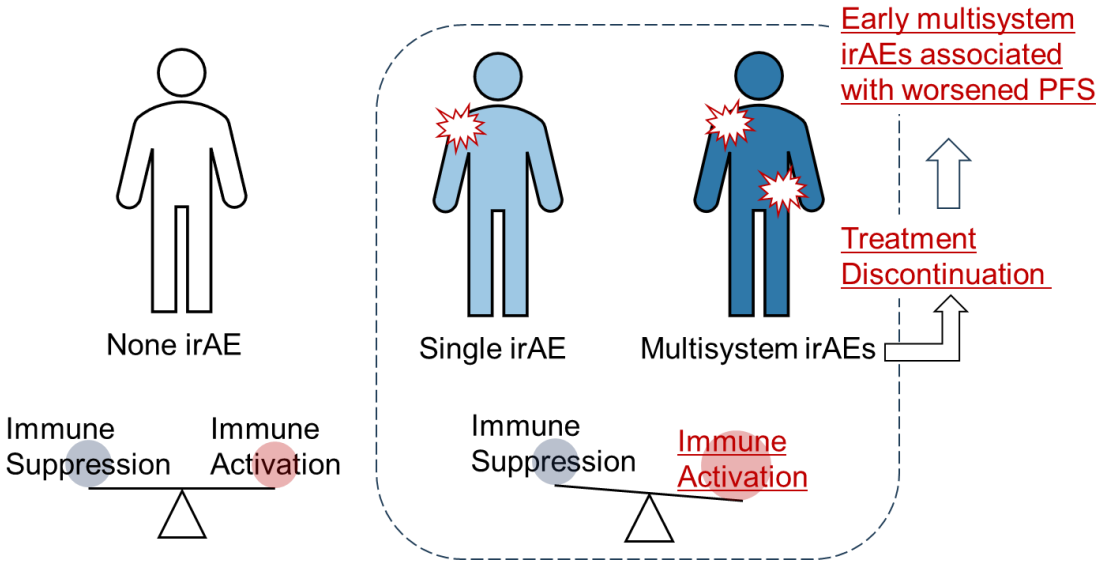


Figure 18. Summary of section 3.

総括

がん治療において免疫療法の重要性が高まっており、ICIs を含む多くの新規治療法は治験においてその有効性が示されている。一方で実臨床では医師、薬剤師、看護師等の多職種による副作用マネジメントが必須となっている。ICIs に特有の副作用である irAEs は全身の様々な臓器で発症する可能性があり、QOL の低下や治療中止につながるため、より一層のモニタリングが必要である。本研究では、irAEsの特性をより詳細に評価することで、臨床に還元できるようなエビデンスの構築を目指した。第一章では、自己免疫疾患を有する患者ではirAEsの発症リスクが高いことを見出した[82]。自己免疫疾患の既往のある特有の患者群について評価した、リアルワールドで有用な情報であると考える。また、irAEs発症における因子として、患者の免疫状態が関与していることが推察された。第二章では、irAEs 発症率が最も高い臓器である、皮膚 irAEs に着目し、後ろ向き観察研究にて情報を収集した。本成果として、早期に発症する皮膚irAEs は他の臓器での irAEs の予測マーカーとなり得ることを示唆した [83]。最後に、irAEs へのマネジメントに加えて、ICIs 治療を最適化することもがん治療における欠かせない観点であることから、第三章では irAEs 発症と ICIs 治療の有効性との関連性を評価した。その結果、12 週以内の早期の多発性 irAEs では治療中断率が高く、治療効果も減弱していることが確認された [84]。このことは、12 週以内の早期多発性 irAEs を防ぎ、治療を継続することで治療効果を維持できる可能性を示しており、ICI 治療において irAEs マネジメントが高い意義を持っていることを提起した。以上の研究では、irAEs発症のリスク因子の一部を解明し、治療効果への影響を解明した。これらのエビデンスは臨床におけるirAEs マネジメントの最適化に貢献するものであると考える。

参考文献

1. 国立研究開発法人国立がん研究センター. がん統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html.

2. 厚生労働省. 令和４年(2022)人口動態統計.

3. Baguley BC, Drummond CJ, Chen YY, Finlay GJ. DNA-Binding Anticancer Drugs: One Target, Two Actions. Molecules. 2021;26.

4. Saijo N. [History of cancer chemotherapy; from cytotoxic drugs to molecular targeted therapy]. Nihon Rinsho. 2012;70 Suppl 8:18–23.

5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646–74.

6. Carlino MS, Larkin J, Long G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. Lancet. 2021;398:1002–14.

7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. J Clin Oncol. 2021;39:2339–49.

8. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. Front Pharmacol. 2017;8:561.

9. Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, Zitvogel L, Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17:725–41.

10. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med. 2018;378:158–68.

11. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of

toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33:1217–38.

12. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2021;39:4073–126.

13. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer. 2021;9:e002435.

14. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16:563–80.

15. オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド.

16. Coleman EL, Olamiju B, Leventhal JS. The life-threatening eruptions of immune checkpoint inhibitor therapy. Clin Dermatol. 2020;38:94–104.

17. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor–Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer. JAMA Oncol. 2016;2:1607.

18. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19:254–67.

19. Poto R, Troiani T, Criscuolo G, Marone G, Ciardiello F, Tocchetti CG, et al. Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. Front Immunol. 2022;13:804597.

20. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. The Lancet.

2017;389:255–65.

21. Kogure Y, Hashimoto H, Oki M. A Randomized Phase III Study of Pembrolizumab Versus Pembrolizumab-Carboplatin-Pemetrexed for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small-cell Lung Cancer with PD-L1 50% or more (LAPLACE-50): Study Protocol. Clin Lung Cancer. 2021;22:e921–4.

22. Calvo V, Fernández MA, Collazo-Lorduy A, Franco F, Núñez B, Provencio M. Use of immune checkpoint inhibitors in patients with solid tumors and pre-existing autoimmune or inflammatory disease: real-world data. Lung Cancer Manag. 2021;10:LMT51.

23. Xie W, Huang H, Xiao S, Fan Y, Deng X, Zhang Z. Immune checkpoint inhibitors therapies in patients with cancer and preexisting autoimmune diseases: A meta-analysis of observational studies. Autoimmun Rev. 2020;19:102687.

24. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. JAMA Oncol. 2016;2:1507–8.

25. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339:b2700.

26. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000;283:2008–12.

27. Bair SM, Strelec LE, Feldman TA, Ahmed G, Armand P, Shah NN, et al. Outcomes and Toxicities of Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitors in Hodgkin Lymphoma Patients in the United States: A Real-World, Multicenter Retrospective Analysis. Oncologist.

2019;24:955–62.

28. Cortellini A, Buti S, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M, et al. Clinical outcomes of patients with advanced cancer and pre-existing autoimmune diseases treated with anti-programmed death-1 immunotherapy: a real-world transverse study. Oncologist. 2019;24:e327–e337.

29. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. Eur J Cancer. 2018;91:21–9.

30. Kartolo A, Sattar J, Sahai V, Baetz T, Lakoff JM. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. Current Oncology. 2018;25:e403–e410.

31. Loriot Y, Sternberg CN, Castellano D, Oosting SF, Dumez H, Huddart R, et al. Safety and efficacy of atezolizumab in patients with autoimmune disease: Subgroup analysis of the SAUL study in locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma. Eur J Cancer. 2020;138:202–11.

32. Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen J, Espinosa E, Demidov L, Garbe C, et al. Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: A single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). Eur J Cancer. 2019;121:144–53.

33. Kehl KL, Yang S, Awad MM, Palmer N, Kohane IS, Schrag D. Pre-existing autoimmune disease and the risk of immune-related adverse events among patients receiving checkpoint inhibitors for cancer. Cancer Immunol Immunother. 2019;68:917–26.

34. Bender DA, Spina C, Heilbroner SP, Xanthopoulos E, Wang TJC, Reuscher P, et al. Rates of immunosuppressive treatment and hospitalization after checkpoint inhibitor therapy in melanoma and lung cancer patients with autoimmune diseases. J Clin Oncol.

2019;37:e14140–e14140.

35. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, Ono H, Kawashima Y, Aiba T, et al. Profiling Preexisting Antibodies in Patients Treated with Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2019;5:376–83.

36. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:1982–92.

37. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol. 2018;70:1544–54.

38. Goodman RS, Johnson DB, Balko JM. Corticosteroids and Cancer Immunotherapy. Clin Cancer Res. 2023;29:2580–7.

39. Ma B, Anandasabapathy N. Immune Checkpoint Blockade and Skin Toxicity Pathogenesis. J Invest Dermatol. 2022;142:951–9.

40. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. JAMA Dermatol. 2015;151:1206.

41. Quach HT, Dewan AK, Davis EJ, Ancell KK, Fan R, Ye F, et al. Association of Anti–Programmed Cell Death 1 Cutaneous Toxic Effects With Outcomes in Patients With Advanced Melanoma. JAMA Oncol. 2019;5:906.

42. Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic Significance of Cutaneous Adverse Events Associated With Pembrolizumab Therapy. JAMA Oncol. 2015;1:1340.

43. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. Clin Cancer Res. 2016;22:886–94.

44. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse

effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16:563–80.

45. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13:473–86.

46. Phillips GS, Freites-Martinez A, Hsu M, Skripnik Lucas A, Barrios DM, Ciccolini K, et al. Inflammatory dermatoses, infections, and drug eruptions are the most common skin conditions in hospitalized cancer patients. J Am Acad Dermatol. 2018;78:1102–9.

47. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. Am J Clin Dermatol. 2018;19:345–61.

48. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2020;6:1952–6.

49. Thompson LL, Krasnow NA, Chang MS, Yoon J, Li EB, Polyakov NJ, et al. Patterns of Cutaneous and Noncutaneous Immune-Related Adverse Events Among Patients With Advanced Cancer. JAMA Dermatol. 2021;157:577–82.

50. Rose LM, DeBerg HA, Vishnu P, Frankel JK, Manjunath AB, Flores JPE, et al. Incidence of Skin and Respiratory Immune-Related Adverse Events Correlates With Specific Tumor Types in Patients Treated With Checkpoint Inhibitors. Front Oncol. 2020;10:570752.

51. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. Ann Oncol. 2017;28:2377–85.

52. Gülave B, Hew MN, de Groot JS, Rodwell L, Teerenstra S, Fabriek BO. High body

mass index and pre-existing autoimmune disease are associated with an increased risk of immune-related adverse events in cancer patients treated with PD-(L)1 inhibitors across different solid tumors. ESMO Open. 2021;6:100107.

53. Kostine M, Mauric E, Tison A, Barnetche T, Barre A, Nikolski M, et al. Baseline co-medications may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse events. Eur J Cancer. 2021;157:474–84.

54. Almutairi AR, McBride A, Slack M, Erstad BL, Abraham I. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020;10:91.

55. Blum SM, Rouhani SJ, Sullivan RJ. Effects of immune-related adverse events (irAEs) and their treatment on antitumor immune responses. Immunol Rev. 2023;318:167–78.

56. Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies. Nat Rev Drug Discov. 2022;21:495–508.

57. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, Maleki Vareki S, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2021;92:102134.

58. Ebi N, Inoue H, Igata F, Okuma R, Kinoshita E, Kawabata T, et al. Clinical Association Between Immune-related Adverse Events and Treatment Efficacy in Patients With Non-small-cell Lung Cancer Treated With Nivolumab-Ipilimumab-based Therapy. Anticancer Res. 2024;44:3087–95.

59. Blazek J, Hosek P, Hrabcova K, Bratova M, Kultan J, Hrnciarik M, et al. Serious Immune-related Adverse Events Are Associated With Greater Efficacy of Nivolumab Therapy Against Non-small Cell Lung Cancer. In Vivo. 2023;37:2229–36.

60. Kato T, Tomiyama E, Koh Y, Matsushita M, Hayashi Y, Nakano K, et al. A Potential Mechanism of Anticancer Immune Response Coincident With Immune-related Adverse Events in Patients With Renal Cell Carcinoma. Anticancer Res. 2020;40:4875–83.

61. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer. JAMA Oncol. 2020;6:1952–6.

62. Cortellini A, Chiari R, Ricciuti B, Metro G, Perrone F, Tiseo M, et al. Correlations between the immune-related adverse events spectrum and efficacy of anti-PD1 immunotherapy in NSCLC patients. Clin Lung Cancer. 2019;20:237–47.e1.

63. Cortellini A, Friedlaender A, Banna GL, Porzio G, Bersanelli M, Cappuzzo F, et al. Immune-related adverse events of pembrolizumab in a large real-world cohort of patients with NSCLC with a PD-L1 expression ≥ 50% and their relationship with clinical outcomes. Clin Lung Cancer. 2020;21:498–508.e2.

64. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2019;145:479–85.

65. Hata H, Matsumura C, Chisaki Y, Nishioka K, Tokuda M, Miyagi K, et al. A retrospective cohort study of multiple immune-related adverse events and clinical outcomes among patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. Cancer Control. 2022;29:10732748221130576.

66. Shimozaki K, Sukawa Y, Beppu N, Kurihara I, Suzuki S, Mizuno R, et al. Multiple Immune-Related Adverse Events and Anti-Tumor Efficacy: Real-World Data on Various Solid Tumors. Cancer Manag Res. 2020;12:4585–93.

67. Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ.

Multiorgan immune-related adverse events during treatment with atezolizumab. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18:1191–9.

68. Paderi A, Giorgione R, Giommoni E, Mela MM, Rossi V, Doni L, et al. Association between immune related adverse events and outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. Cancers (Basel). 2021;13:860.

69. Washino S, Shirotake S, Takeshita H, Inoue M, Miura Y, Hyodo Y, et al. Association between immune-related adverse events and survival in patients with renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab: immortal time bias-corrected analysis. Int J Clin Oncol. 2023;28:1651–8.

70. Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. Challenges of guarantee-time bias. J Clin Oncol. 2013;31:2963–9.

71. Yadav K, Lewis RJ. Immortal Time Bias in Observational Studies. JAMA. 2021;325:686.

72. Levesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. BMJ. 2010;340:b5087.

73. Morgan CJ. Landmark analysis: A primer. Journal of Nuclear Cardiology. 2019;26:391–3.

74. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16:563–80.

75. Kono Y, Choda Y, Nakagawa M, Miyahara K, Ishida M, Kubota T, et al. Association between immune-related adverse events and the prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with nivolumab. Target Oncol. 2021;16:237–48.

76. Chen Y, Shi Y, Ding H, Feng Y, Zhang T, Liang Y, et al. Different associations between

organ-specific immune-related adverse event and survival in non-small cell lung cancer patients treated with programmed death-1 inhibitors-based combination therapy. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231210678.

77. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. JAMA Oncol. 2018;4:374–8.

78. Naqash AR, Ricciuti B, Owen DH, Florou V, Toi Y, Cherry C, et al. Outcomes associated with immune-related adverse events in metastatic non-small cell lung cancer treated with nivolumab: a pooled exploratory analysis from a global cohort. Cancer Immunol Immunother. 2020;69:1177–87.

79. Hsiehchen D, Naqash AR, Espinoza M, Von Itzstein MS, Cortellini A, Ricciuti B, et al. Association between immune-related adverse event timing and treatment outcomes. Oncoimmunology. 2022;11:2017162.

80. Ksienski D, Truong PT, Croteau NS, Chan A, Sonke E, Patterson T, et al. Immune related adverse events and treatment discontinuation in patients older and younger than 75 years with advanced melanoma receiving nivolumab or pembrolizumab. J Geriatr Oncol. 2022;13:220–7.

81. Olsson Ladjevardi C, Koliadi A, Rydén V, El-Naggar AI, Digkas E, Valachis A, et al. Multiple immune-related adverse events secondary to checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced cancer: association with treatment effectiveness. Front Oncol [Internet]. 2024;14. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2024.1399171/full

82. Yamaguchi A, Saito Y, Okamoto K, Narumi K, Furugen A, Takekuma Y, et al. Preexisting autoimmune disease is a risk factor for immune-related adverse events: a meta-analysis. Support Care Cancer. 2021;29:7747–53.

83. Yamaguchi A, Saito Y, Narumi K, Furugen A, Takekuma Y, Shinagawa N, et al. Association between skin immune-related adverse events (irAEs) and multisystem irAEs during PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149:1659–66.
84. Yamaguchi A, Saito Y, Okamoto K, Furugen A, Narumi K, Takekuma Y, et al. Association Between Multisystem Immune-related Adverse Events and Progression-free Survivals in PD-1/PD-L1 Inhibitor Monotherapy. In Vivo. 2024;38:2886–96.

謝辞

本研究を遂行し学位論文を作成するにあたり、終始ご懇篤なご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 小林 正紀 教授に深く感謝し、厚く御礼申し上げます。

本論文の副査としてご審査を賜りました北海道大学大学院薬学研究院薬剤分子設計学研究室 山田 勇磨 教授、北海道大学病院薬剤部 武隈 洋 准教授・副部長、ならびに北海道大学大学院薬学研究院臨床薬学剤研究室 鳴海 克哉 講師に深く感謝いたします。

臨床研究の立案および遂行にあたり、多くの御指導、ご協力をいただきました北海道科学大学薬学部 齋藤 佳敬 教授に心より御礼申し上げます。

研究活動および薬剤師業務の両方においてご指導、ご助言を賜りました北海道大学大学院薬学研究院薬物動態解析学研究室および北海道大学病院薬剤部 菅原 満 教授・部長に厚く御礼申し上げます。

研究の遂行にあたり、日頃より多くのご助言をいただきました慶應義塾大学薬学部 古堅 彩子 准教授、北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 岡本 敬介 助教に謹んで感謝いたします。

薬学部在籍時より長期にわたりご指導賜りました北海道大学大学院薬学研究院臨床薬学教育研究センター 井関 健 招聘（名誉）教授に深く感謝いたします。

研究室での活動においてご助力いただきました 向井 悠斗 学士、佐久間 智也 学士、菅沼 雄大 氏、松本 憲之 氏をはじめ、北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室で関わったすべての方々に感謝いたします。

多忙な業務の中、研究継続へご配慮いただきました北海道大学病院薬剤部のスタッフの方々に感謝いたします。

最後に、日頃より大きな支えとなってくださった妻と両親に、心からの感謝の意を表します。