

記入日（西暦）2023年1月20日

一般社団法人日本医療薬学会 学術委員会委員長 殿

医療薬学学術小委員会 研究活動報告書（継続）

1. 小委員会の番号、研究テーマ

小委員会の番号	2021年度医療薬学学術第2小委員会
研究テーマ	免疫チェックポイント阻害薬の多施設共同患者レジストリを用いた、免疫関連有害事象の早期発見に資する研究

2. 小委員会の委員長、構成委員

委員長	フリガナ	ワタナベ ヒロユキ
	氏名	渡邊 裕之
	所属施設の名称 (正式名称)	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院

構成委員	氏名	所属	次年度
	秦 晃二郎	九州大学病院 薬剤部	継続
	松金 良祐	九州大学病院 薬剤部	継続
	龍田 涼佑	大分大学医学部附属病院 薬剤部	継続
	浦田 修平	宮崎大学医学部附属病院 薬剤部	継続
	大山 高廣	熊本大学病院 薬剤部	継続
	木村 早希子	佐賀大学医学部附属病院 薬剤部	継続

注)「次年度」には、継続、新規(次年度から追加)、退任(今年度を以て退任)のいずれかを記入すること。

3. 研究の目的

がん患者に対する「第4の治療法」として注目される免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)は、適応が急速に拡大し、今やがん治療の主軸となっている。ICIはがんに対する自己免疫を活性化させ抗腫瘍効果を発揮するが、免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)を多臓器で発症させることから、多くの施設において医療チームが形成され、ICI投与に係るサポートツールを作成するなど、ICI適正使用の推進やirAEへの適切な対処のための様々な取り組みが行われている。

九州大学病院(以下、当院)では、このような動きに先立ち、2016年より診療科・職域横断的な体制として、免疫チェックポイント適正使用委員会(Team ICI)を立ち上げた。その成果として、irAE対策アルゴリズム・検査項目の標

準化とオーダーセット化・患者用 irAE 確認シートを作成し、現在臨床応用している。また、これらの活動はインターネット上で公開・配布 (https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/case-report-kyushu_univ.xhtml) することで、全国に広く普及している。さらに、福岡県下のがん拠点病院に対して、Team ICI がこれまで蓄積したノウハウを共有するための勉強会(irAE-management seminar for pharmacists with Team ICI: irAE-MSP)を、2019 年より開催し一定の成果を示している。

ICI 治療中の患者の約半数に irAE が生じ、そのうち 1 割程度の患者において重篤な irAE が生じる。irAE は適切な対応無しには副作用関連死も含め重篤な転機を辿ることから、irAE のリスク因子及び早期発見マーカーの探索が重要である。ICI の適応拡大に伴い ICI 投与患者数が急増しているが、irAE に対応可能な知識を有する薬剤師が十分でないこと、日常臨床上に応用可能なリスク因子が未だ明らかでないこと、患者・家族への教育以外 irAE の予防的対策が確立されていないことが現状の課題である。したがって、がん専門・認定資格取得者に加え、経験年数の浅い薬剤師においても、より簡便な方法でかつ確実に irAE を早期発見するシステムの構築が急務であるといえる。

この課題解決のため当院では 2018 年から、ICI 治療患者の患者背景、併用薬、irAE 発生時期や重症度、さらには治療前後の臨床検査値など、日常診療情報を網羅した ICI 投与患者レジストリ(以下、レジストリ)の構築を進めてきた。レジストリには 2021 年 3 月現在、癌種横断的に 818 例が登録(図 1)され、この情報は臨床・研究で活用している。すなわち、レジストリから irAE 早期発見の際に重要な検査値や他疾患との鑑別に必要な情報のみを抽出した「ICI レポート」を自動作成し、当院における ICI 投与前チェックリストとして活用している(図 2)。さらに、レジストリから抽出した各種データを活用し、irAE の中でも頻度が高く重篤な転機に至る間質性肺炎に対して、早期発見・重症度予測マーカーを明らかにしたことは特筆すべきことである。

(図 1) 当院における ICI レジストリ構築状況

原発部位	患者数	薬剤	患者数
ICI 単独			
悪性黒色腫	133		
メルケル細胞癌	3	抗PD-1抗体 (nivolumab, pembrolizumab)	606
非小細胞肺癌	251	抗PD-L1抗体 (atezolizumab, durvalumab, avelumab)	62
小細胞肺癌	7	抗CTLA-4 (ipilimumab)	9
悪性胸膜中皮腫	5		
腎細胞癌	100		
尿路上皮癌	36	抗PD-1抗体 + 抗CTLA-4抗体	47
頭頸部癌	142		
胃癌	65		
食道癌	28		
乳癌	3		
ホジキンリンパ腫	4		
MSI-High	14		
肝細胞癌	26		
その他	1		
総計	818		818

(図 2) ICI レポート



今後の課題は、より信頼性の高い irAE 対策のシステム構築と、irAE のリスク因子の解明である。この課題解決のためには当院と複数施設の薬剤師が中心となり、irAE に関する種々のデータの取得・分析が必要である。本研究では、当院が推進してきたレジストリの構築とそのノウハウを九州全域で共有したいと考える。多施設共同のレジストリを構築し、そして irAE リスク因子の解析から、より早期からの irAE 発見、予防対策の構築、さらなる ICI 治療の質向上を目指す。

注) 枠の大きさは必要に応じて修正し、詳細に記載すること。

4-1. 研究活動報告（これまでの研究成果と達成度）

1. 今年度の研究活動の内容及び研究成果

① 多施設共同研究における倫理審査

本年度も新型コロナウイルス感染状況を鑑み、Microsoft Teams を用いた Web 会議にて第2小委員会を開催した。研究活動の開始にあたり、多施設共同観察研究を開始するための各施設の倫理審査委員会の状況について情報を共有し、倫理審査資料を作成した。主施設である九州大学病院にて一括審査を行い、倫理審査を通過、研究を施行する準備を整えた。

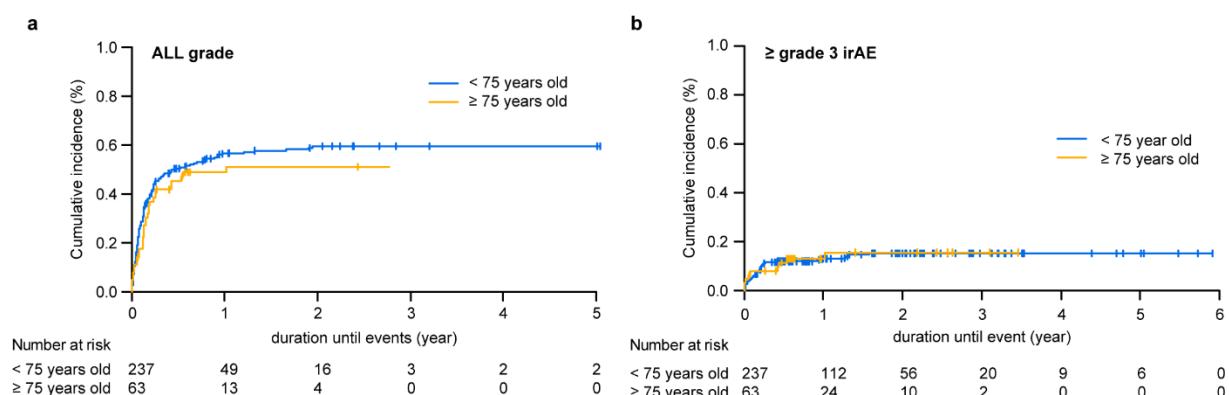
② 研究課題の提起

多施設共同の免疫関連有害事象の研究を実施するにあたり、幅広い癌種・適応の中から現在臨床で問題になっており、かつ情報が不足しているクリニカルクエスチョンについて Web 会議等にて討議を行った。複数の案が上がったが、最初の研究課題として「高齢の肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬の安全性」について検討していくことが決定した。背景として、がん患者の高齢化に伴い 75 歳以上に対し、免疫チェックポイント阻害薬を使用する例が非常に多くなっている。しかしながら、肺癌診療ガイドライン 2022 年版 (CQ63-65)、高齢者のがん薬物療法ガイドライン(CQ9)において高齢者集団における安全性の評価は明らかになっていないと記載されている。実臨床下の多施設データにおいて高齢者、非高齢者の安全性を評価することは、高齢がん患者の診療において非常に有益な情報であると考え、本課題を提起した。

③ 予備検討の実施

上記研究課題の達成に向け、まずは九州大学病院の単施設におけるレジストリデータを用いて予備検討を行った。肺癌ガイドラインの基準に即し、75 歳以上を高齢者と定義し、免疫関連有害事象の発現について調査した。75 歳未満の患者 237 名に対し、75 歳以上の患者は 63 名であった。免疫関連有害事象の重症度は CTCAT Ver5.0 に基づき決定した。治療開始後の全グレードおよび重症グレード(\geq grade3)の免疫関連有害事象の累積発現率の解析を行った (Figure 1a, b)。

Figure 1



また、各臓器における有害事象発現の比較を行った (Figure 2a, b)。

多施設共同研究においては取得するデータを均一化し質の高いデータを構築することが重要であり、有害事象の決定や重症度の評価について議論を行った。また事前に解析時の統計解析の方法などについて議論を行いデータ集積後から公表までを迅速に行えるように準備を行った。

④ 症例の集積

九州大学病院において過去の研究において収集していた肺癌患者 244 例に加え、本研究の倫理審査取得後に新たに 103 例の症例を収集し、現在 347 症例の集積を終えている。また、現在各共同研究施設において倫理審査結果のオプトアウトの手続きを行い、症例の集積を準備している。

2. 当初立案した研究計画に対する達成度

多施設共同観察研究を進めるにあたって最大の問題点となる、倫理審査の取得を終え、各施設でのオプトアウトの手続きまで終了することができた。また、同時進行で研究課題の選出、既存のデータを用いた予備検討を実施し、最終年度にエビデンスを創出するための準備を整えることができた。概ね順調に進んでいとを考える。

3. 次年度の向けた研究課題

各施設において症例の集積を継続し、提起した研究課題および予備検討に沿った解析を実施する。これらの結果に関しては、研究期間内に論文化、また学会にて報告を行うことを目標とする。

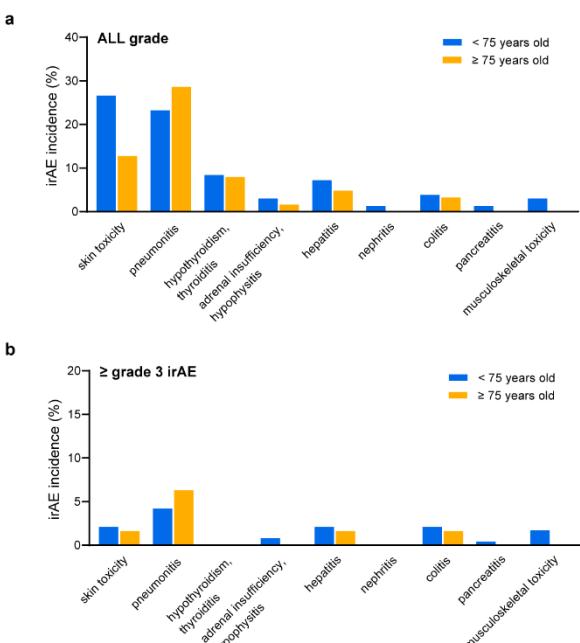
また、集積した多施設レジストリは「高齢者における安全性評価」以外の臨床問題の解決に応用可能であり、新たなクリニカルクエスチョンにも柔軟に対応し、追加の解析を行っていく。

4. その他

特記事項なし。

注) 枠の大きさは必要に応じて修正し、各項目について詳細に記載すること。

Figure 2



4－2. 研究業績（学会発表、論文等）

(報告論文)

Matsukane, R., Watanabe, H., Hata, K., Suetsugu, K., Tsuji, T., Egashira, N., Nakanishi, Y., Okamoto, I., Ieiri, I.

Prognostic significance of pre-treatment ALBI grade in advanced non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint therapy. Scientific Reports. (2021) 11, 15057

(学会発表)

・松金 良祐

非小細胞肺癌患者の肝予備能に着目した免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測

第5回 日本臨床薬理学会 九州・沖縄地方会 (2021.07.03)

・松金 良祐

免疫チェックポイント阻害薬使用患者の癌種横断的レジストリの構築、ならびに治療効果・免疫関連有害事象発現の予測に関する研究

九州先進的薬剤師育成推進プロジェクト 第6回講演会＆研究発表会

(2021.09.11)

・松金 良祐

irAEを早期発見するためのレジストリ活用の勘所

第31回日本医療薬学会年会 シンポジウム39 (2021.10.10)

注) 本研究活動の成果に関する学会発表や論文情報を記載すること。枠の大きさは必要に応じて修正し、各項目について詳細に記載すること。

5. 次年度の活動計画及び到達目標

1. 学術小委員会としての研究活動期間

2023 年 4月 1日 ~ 2024 年 3月 31日まで 通算 3 年間の 3 年目

・会議の開催予定回数 4 回

2. 次年度の活動計画及び到達目標

(前年度の活動計画又は到達目標を変更する場合は、その理由を記載)

承認された倫理審査に基づき、今年度の小委員会で議論を行った研究課題についてデータの集積を継続し、予備検討での議論に従い解析を実施する。

学術誌への論文投稿によるエビデンスの創出に加え、次年度の医療薬学会年会にて発表を行う準備を進める。

3. その他

特記事項なし

注) 枠の大きさは必要に応じて修正し、各項目について詳細に記載すること。

6. 共同研究、他学会・団体からの支援（C O I 申告を含む）

特記事項なし

注) 提出済みの研究計画書又は研究活動報告書の記載事項から変更がある場合にのみ記載すること。

7. 倫理指針、科学者の行動規範、個人情報保護法等への適合状況（倫理審査等の受審及び承認取得状況を含む）

今年度、多施設共同研究を実施するため、九州大学を主施設とする一括審査として倫理審査を受診し承認を取得した。主施設での承認後、各共同研究施設においてオプトアウトの手付けを行った。

注) 前回提出済みの研究計画書又は研究活動報告書の記載事項から変更がある場合にのみ記載すること。

8. 研究費支出計画

次年度の研究費支出希望額 500,000円

費　目	過年度	次年度	全期間
(1)データベースの利用料	0	0	0
(2)アンケート調査費	0	0	0
(3)会場使用料、映像・音響等機材利用料、装飾・案内看板等作成費	0	0	0
(4)機器等のリース、レンタル費	0	0	0
(5)印刷、製本費	0	0	0
(6)通信、運搬費用	0	0	0
(7)講師謝金、旅費等(本学会旅費、謝金規程の範囲内に限る)	0	0	0
(8)運営スタッフ雇用費	0	0	0
(9)支払手数料	0	10,000	10,000
(10)消耗品費	0	10,000	10,000
(11)業務委託費	0	0	
(12)小委員会活動に直接関連する学会・研修会等への参加費およびそのための旅費	0	250,000	250,000
(13)倫理審査の受審料	0	0	
(14)論文投稿料、掲載料	0	200,000	200,000
(15)雑費	0	30,000	30,000
合　計	0	500,000	500,000

注) 過年度の支出額(過去に支出した金額)、次年度(単年度)及び全期間の支出見込みを記載すること。

9. 次年度支出計画の内訳

次年度は多施設共同観察研究を進めるための経費を計上する。具体的には用紙・データ移動用USBなど消耗品費、また研究成果を論文化するための英文校正・出版にかかる費用、さらに小委員会活動に直接関連する学会・研修会等への参加費および旅費の計上を想定している。

注) 費目ごとに詳細な支出計画を記載すること。