

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（最終報告）

1. 小委員会名、研究テーマ

小委員会名	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
	秦 晃二郎	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院 薬剤部
	松金 良祐	九州大学病院 薬剤部
	龍田 涼佑	大分大学医学部附属病院 薬剤部
	浦田 修平	宮崎大学医学部附属病院 薬剤部
	大山 高廣	熊本大学病院 薬剤部
	木村 早希子	佐賀大学医学部附属病院 薬剤部

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.msconnect.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 I C I 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、日常临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となる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 I C I 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
悪性黒色腫	133	ICI単独	
メルクル細胞癌	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
悪性胸腺中皮腫	5	ICI併用療法	
腎細胞癌	100	抗PD-1抗体 + 抗CTLA-4抗体	47
尿路上皮癌	36	ICI + 化学療法	
頭頸部癌	142	抗PD-1抗体 + 化学療法	30
胃癌	65	抗PD-L1抗体 + 化学療法	18
食道癌	28	抗PD-1抗体 + 抗CTLA-4抗体 + 化学療法	5
乳癌	3	ICI + 分子標的薬	
ホジキンリンパ腫	4	抗PD-1抗体 + 分子標的薬	8
MSI-High	14	抗PD-L1抗体 + 分子標的薬	28
肝細胞癌	26	ICI + 化学療法 + 分子標的薬	
その他	1	抗PD-L1抗体 + 化学療法 + 分子標的薬	5
総計	818	総計	818

(図 2) ICI レポート

The screenshot shows a web-based report titled "ICI Registry report". It includes fields for "Registry ID", "Patient ID", "Registration Date", and "Last Update". Below these are sections for "Patient Information" (Name, Sex, Age, etc.), "Treatment Information" (ICI type, combination, etc.), and "Clinical Data" (Lab results, vital signs, etc.). The interface is designed for easy navigation and data extraction.

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. 研究活動の総括

・研究活動の内容及び研究成果

2021年度～2023年度の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。以下に多施設共同研究の倫理審査、解析課題提起、症例収集、本解析の結果について研究活動の総括を示す。

① 多施設共同研究における倫理審査

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、倫理審査を通過した。各施設の倫理審査委員会にも提出を行い、各分担施設において症例収集を行える環境を整えた。

② 研究課題の提起

多施設共同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ションについて 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「高齢の肺癌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 多施設共同レジストリ構築用のCRF (Case Report Form)の作成

上記予備検討で定めた解析に必要な患者情報、irAE 発現情報を、多施設間で齟齬なく収集するため、情報の入力が統一されるCRFを作成した。

④ 症例集積および本解析

③で作成したCRFを用いて、各施設調査者による症例集積を実施した。結果、九州大学病院294例、熊本大学病院81例、大分大学病院54例、佐賀大学医学部附属病院51例、福岡徳洲会病院41例、宮崎大学医学部附属病院13例の計534症例が集積され、多施設共同レジストリに登録された。症例解析・本解析にあたっては局所進行非小細胞肺癌治療に用いるデュルバルマブを除き、ICI治療を導入した進行再発の非小細胞肺癌患者436例を対象とした。以下にその結果を示す。

【方法】

本多施設共同観察研究は、STROBE（コホート研究）ガイドラインに準拠して実施した。2014年9月から2022年3月までに九州大学病院で、2020年4月から2022年3月までに佐賀大学医学部附属病院、熊本大学医学部附属病院、宮崎大学医学部附属病院、大分大学医学部附属病院、福岡徳洲会病院でICI療法を受けた進行・転移性NSCLC患者を対象とした。投与されたICIは、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブであった。臨床試験中に追跡不能となった患者およびICIを投与された患者は本試験から除外された。追跡調査期間は2023年10月31日に終了した。日本肺癌学会肺癌診療ガイドラインに則り、75歳以上の患者を高齢者と定義した。治療開始時に収集した患者データは、年齢、性別、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）、病期、腫瘍組織型、転移部位、programmed cell death ligand-1（PD-L1） tumor proportion score（TPS）、治療ライン、投与されたICIレジメンであった。治療開始後、治療結果（病勢進行日、死亡日、最終生存確認日）およびirAE情報（発症日、重症度、ステロイドまたは免疫抑制剤の使用法と使用量、irAE発症後の経過（ICIの継続または再投与、経過観察、次治療への切り替え、best supportive care（BSC）への切り替え）を収集した。irAEはガイドラインに従って分類し、その重症度はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0を用いて決定された。ICIの再投与は休薬期間に関わらず、irAE発現後のICI治療再開と定義した。irAEはステロイドのピーク投与量に基づき、無投与、低投与（プレドニゾン（PSL）換算で0.5mg/kg未満）、高投与（PSL換算で0.5～2.0mg/kg）、メチルプレドニゾン（mPSL）パルス静注療法に分類した。

本研究は、九州大学大学院医学研究院（承認番号22232-00）、佐賀大学医学部附属病院（承認番号2022-C-63）、熊本大学医学部附属病院（承認番号2686）、宮崎大学医学部（承認番号O-1286）、大分大学医学部附属病院（承認番号2453-C65）、福岡徳洲会病院（承認日2023年1月21日）の施設審査委員会の承認を得て実施した。本研究はヘルシンキ宣言の原則に従って実施された。

irAEの累積発生率の算出には競合リスク分析を用いた。統計解析は、グレイの検定とボンフェローニ補正を用い、irAEを伴わない死亡を競合リスクとして定義した。生存確率はKaplan-Meier法で解析し、群間差はBonferroni補正を加えたlog-rank検定で比較した。傾向スコアマッチングには、性別、PS、治療ライン、投与されたICIレジメンを共変量として組み込んだロジスティック回帰モデルを用いた。キャリパー幅0.2の最近接マッチングを用いて、患者を1対1に群分けした。2群のデータは、Mann-Whitney U検定および対応のないt検定を用いて比較した。年齢で二分された患者の臨床背景の比較にはFisherの正確検定を用いた。検定はすべて両側検定とし、p値<0.05を統計的に有意とみなした。

【結果】

患者背景

集積された患者内訳は若年群(<75歳)が332名(76.1%)、高齢群(≥75歳)が104名(23.9%)であった。これらの患者背景をtable1に示す。両群において、性別、Performance status、組織型、PD-L1発現率、各臓器転移(脳・骨・肝)、治療ラインには差がなかった。一方で、高齢群では有意にICI単剤治療の導入が多く(<75 49.4% vs. ≥75 73.1%)、ICIと化学療法の併用(<75 35.8% vs. ≥75 21.2%)や複合免疫療法(<75 14.8 vs. ≥75 5.8%)の導入は少なかった。

Table 1 Patient cohort characteristics

Characteristics	<75 years age (n = 332)		≥75 years age (n = 104)		<i>p</i>
Age, median—years (range)	66	(36 - 74)	78	(75 - 89)	<0.001
Sex—no. (%)					0.405
Male	260	(78.3)	86	(82.7)	
Female	72	(21.7)	18	(17.3)	
ECOG PS—no. (%)					0.999
0-1	291	(87.7)	91	(87.5)	
≥ 2	41	(12.3)	13	(12.5)	
Histology—no. (%)					0.303
Adenocarcinoma	209	(63.0)	61	(58.7)	
Squamous	84	(25.3)	34	(32.7)	
Other	39	(11.7)	9	(8.7)	
PD-L1 status—no. (%)					0.577
TPS ≥50%	111	(33.4)	37	(35.6)	
TPS 1-49%	101	(30.4)	37	(35.6)	
TPS <1%	67	(20.2)	16	(15.4)	
not investigated	53	(16.0)	14	(13.5)	
Common sites of metastasis—no. (%)					
brain	88	(26.5)	22	(21.2)	0.302
bone	103	(31.0)	32	(30.8)	0.999
liver	32	(9.6)	7	(6.7)	0.435
Treatment line—no. (%)					0.724
1st line	198	(59.6)	63	(60.6)	
2nd line	72	(21.7)	25	(24.0)	
3rd line or more	62	(18.7)	16	(15.4)	
Administrated ICIs—no. (%)					<0.001
Anti-PD-1/PD-L1 monotherapy	164	(49.4)	76	(73.1)	
nivolumab	76	(22.9)	20	(19.2)	
pembrolizumab	76	(22.9)	46	(44.2)	
atezolizumab	12	(3.6)	10	(9.6)	
Anti-PD-1/PD-L1 with chemotherapy	119	(35.8)	22	(21.2)	
pembrolizumab + chemotherapy	93	(28.0)	17	(16.3)	
atezolizumab + chemotherapy	26	(7.8)	5	(4.8)	
Anti-PD-1 + anti-CTLA-4 combination	49	(14.8)	6	(5.8)	
nivolumab + ipilimumab	10	(3.0)	3	(2.9)	
nivolumab + ipilimumab + chemotherapy	39	(11.7)	3	(2.9)	

若年群と高齢群における irAE 累積発生率

若年群 (n=332) と高齢群 (n=104) を比較した結果、無増悪生存期間 (PFS) の中央値はほぼ同等であった (<75 years: 5.6 months vs. ≥75 years: 5.0 months, p=0.139, Fig. 1a)。観察期間を通じて、若年群 181 名に 275 件 (患者一名当たり 1.52 件)、高齢群 50 名に 67 件 (患者一名当たり 1.34 件) の irAE が発生した。All grade irAE の累積発生率は両群間で同程度であり、3 カ月後では若年群 38.6%、高齢群 33.2%、12 カ月後では若年群 51.1%、高齢群 45.6%であった (Fig. 1b)。同様に、Grade≥3 irAE の累積発現率は両群間で一致しており、3 カ月後では若年群で 10.9%、高齢群で 9.7%、12 カ月後では若年群で 15.8%、高齢群で 15.9%であった (Fig. 1c)。皮膚障害は若年群で多く発生したが、その他の irAE 発生臓器は両群で同程度の発現率であった (Fig. 1d)。さらに、Grade≥3 irAE の発現臓器は、両群間で有意差は認められなかった (Fig. 1e)

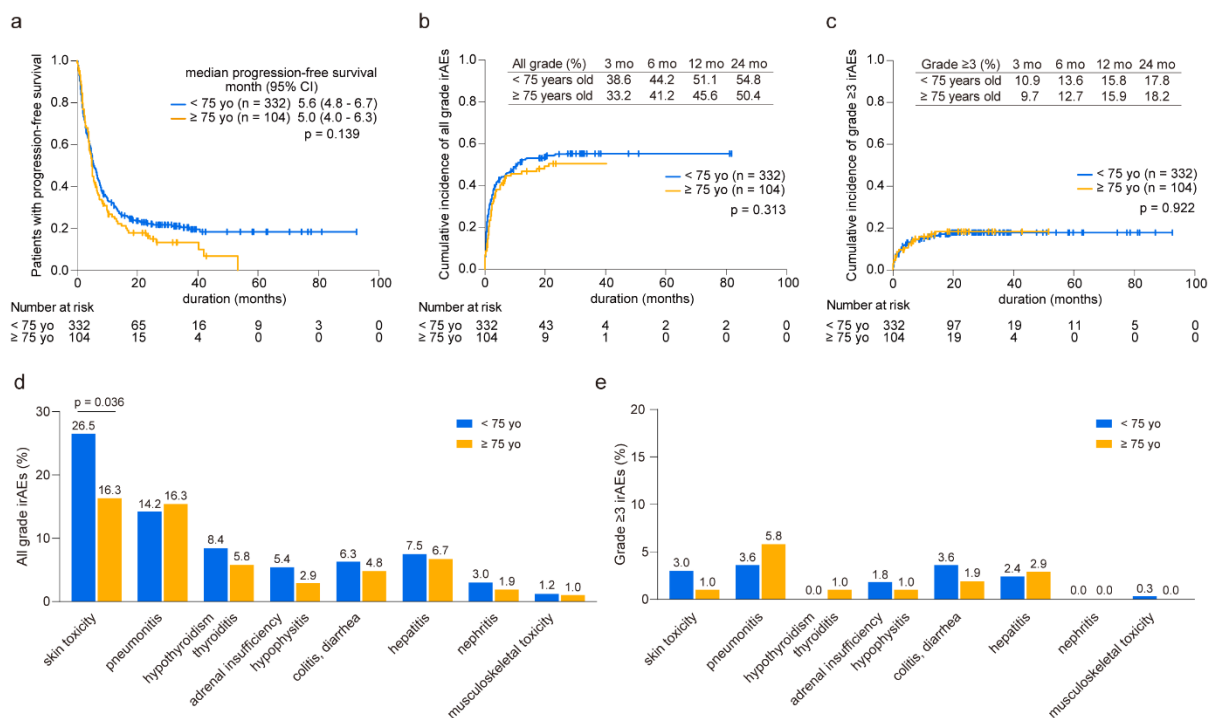


Figure 1. Prevalence of immune-related adverse events in younger and older patients.

(a) Kaplan-Meier curve analysis depicting progression-free survival in younger (<75 years old, n = 332) and older (≥75 years old, n = 104) patients. (b) Cumulative incidence of all-grade and (c) grade ≥3 immune-related adverse events (irAEs). The prevalence of irAEs is calculated at 3, 6, 12, and 24 months. (d) Comparison of organ-specificity in all grades and (e) grade ≥3 irAEs between younger and older patients. Significance was determined using the (a) log-rank test, (b, c) Gray's test, and (d, e) Fisher's exact test.

傾向スコア分析による交絡因子の調節

高齢群は若年群と比較し ICI と化学療法の併用や、複合免疫療法の使用が少なかったことから、傾向スコアマッチング法を用いて同等の背景を持つ患者における irAE 発症率を比較した。性別、PS、治療ライン、投与された ICI レジメンを共変量として使用し、103 組の患者を選択した。その結果、両群とも PFS 中央値は同等であった (<75 years: 5.3 months vs. ≥75 years: 5.0 months,

p=0.359)。All grade irAE の累積発生率は両群間で同程度であり、3 カ月後の発生率は若年群で 31.4%、高齢群で 33.5%、12 カ月後の発生率は若年群で 45.8%、高齢群で 46.0%であった。Grade \geq 3 irAE の発現率は、3 カ月後では 8.8%と 9.8%、12 カ月後では 9.8%と 16.0%と高齢者群でやや高かったが、有意な差はなかった。irAE 発生臓器は、両群間で有意差は認められなかった。

irAE 発生後のステロイド治療

332 名の若年患者のうち、181 名(54.5%)が irAE を発症し、90 名(27.1%)がステロイド治療を受けた。45 名(13.6%)が低用量(<0.5mg/kg 未満 PSL 換算)、28 例(8.4%)が高用量(\geq 0.5mg/kg PSL 換算)、17 例(5.1%)が mPSL パルス療法を受けた。104 名の高齢患者のうち、50 名(48.1%)が irAE を発症し、23 名(22.1%)にステロイド治療が施行された。9 名(8.7%)が低用量、11 名(10.6%)が高用量を投与され、3 名(2.9%)が mPSL パルス療法を施行された。また、irAE 発生臓器とステロイドの使用・投与量は 2 群間で差がなかった (Table 2)。

Table 2. Comparison of steroid treatment after irAE in younger and older patients

Characteristic	n	steroid usage			p
		any dose	p	high dose	
Skin toxicity					
<75 years old	88	20 (22.7)	0.759	7 (8.0)	>0.9999
\geq 75 years old	17	3 (17.6)		1 (5.9)	
Pneumonitis					
<75 years old	47	31 (66.0)	>0.9999	20 (42.6)	0.7818
\geq 75 years old	17	11 (64.7)		8 (47.1)	
Hypothyroidism, thyroiditis					
<75 years old	28	0 (0.0)	>0.9999	0 (0.0)	>0.9999
\geq 75 years old	6	0 (0.0)		0 (0.0)	
Adrenal insufficiency					
<75 years old	18	17 (94.4)	>0.9999	3 (16.7)	>0.9999
\geq 75 years old	3	3 (100.0)		0 (0.0)	
Colitis, diarrhea					
<75 years old	21	12 (57.1)	>0.9999	7 (33.3)	>0.9999
\geq 75 years old	5	3 (60.0)		1 (20.0)	
Hepatitis					
<75 years old	25	4 (16.0)	0.5896	4 (16.0)	>0.9999
\geq 75 years old	7	2 (28.6)		1 (14.3)	
Nephritis					
<75 years old	10	2 (20.0)	>0.9999	1 (10.0)	>0.9999
\geq 75 years old	2	0 (0.0)		0 (0.0)	
Musculoskeletal toxicity					
<75 years old	4	2 (50.0)	>0.9999	0 (0.0)	>0.9999
\geq 75 years old	1	0 (0.0)		0 (0.0)	

予後良好因子としての irAE 発症

過去の研究で irAE は予後良好因子であることが確立されている。本研究では、若年群と高齢群において、患者の生存期間に対する irAE の影響を調査した。若年群において、irAE 発症患者は、irAE 非発症患者と比較して、PFS (ハザード比 (HR) 0.45、95%信頼区間 (CI) 0.35-0.58、 $p < 0.0001$ 、Fig. 2a) と全生存期間 (OS) (HR 0.49、95%CI 0.37-0.65、 $p < 0.0001$ 、Fig. 2b) の有意な延長が観察された。また irAE の時間依存的発生を考慮するため、12 ヶ月をランドマークとした全生存期間 Kaplan-Meier 解析を実施したが、irAE の予後良好因子としての結果は一貫していた (HR 0.59、95%CI 0.38-0.89、 $p = 0.013$ 、Fig. 2c)。一方で、高齢群では irAE 発症患者は非発症患者と比較して PFS (HR 0.33、95%CI 0.21-0.52、 $p < 0.0001$ 、Fig. 2d) と OS (HR 0.39、95%CI 0.24-0.64、 $p = 0.0002$ 、Fig. 2e) が延長したものの、12 ヶ月ランドマーク解析では、高齢群の irAE 発症患者は予後良好な結果が得られなかった (HR 0.80、95%CI 0.36-1.78、 $p = 0.588$ 、Fig. 2f)。

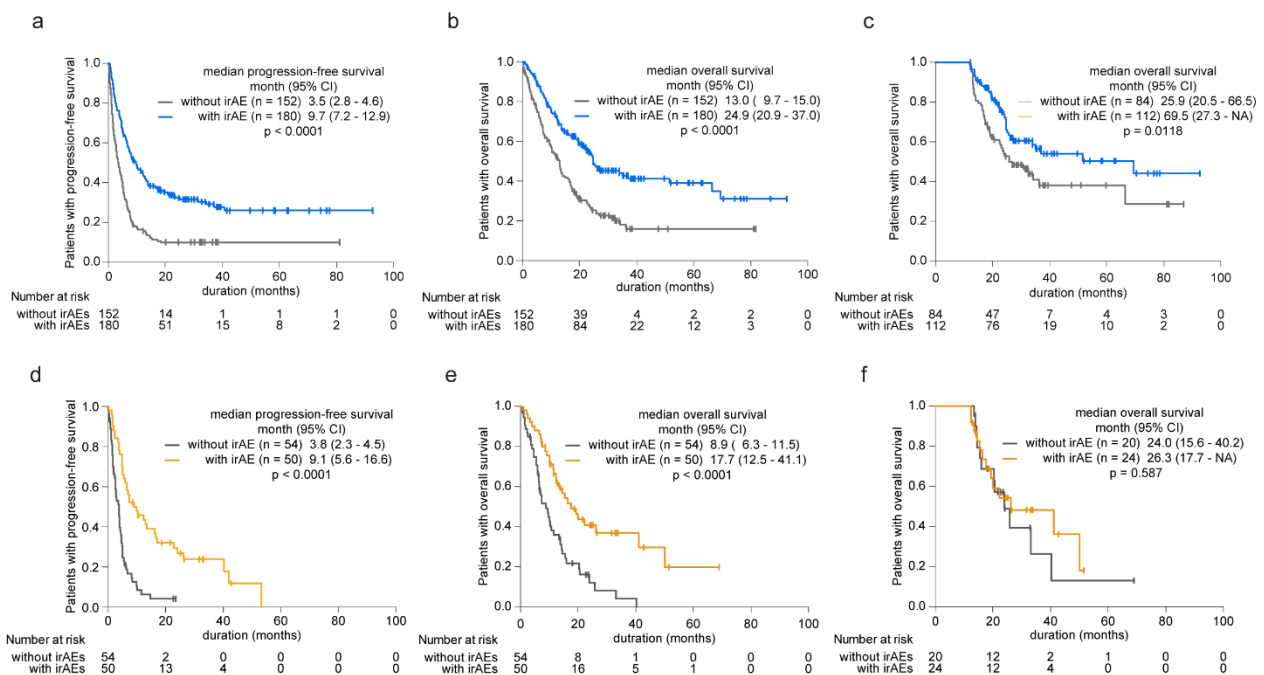


Figure 2. Influence of irAE onset on patient prognosis in younger and older patients.

(a) Kaplan-Meier curve analysis depicting progression-free survival (PFS) and (b) overall survival (OS) in younger patients (<75 years old) with or without irAE development. (c) 12-month landmark Kaplan-Meier analysis assessing OS in younger patients with or without irAE development. (d) Kaplan-Meier curve analysis for PFS and (e) OS in elderly patients (≥75 years old) with or without irAE development. (f) 12-month landmark Kaplan-Meier analysis assessing OS in elderly patients with or without irAE development. Significance was determined using the log-rank test.

irAE 発症後の臨床転帰

irAE 発症後の臨床経過を調査し、ICI 継続または再投与、ICI 中止と次治療移行、ICI 中止と無治療経過観察、ICI 中止と BSC 移行以下の 4 群に分類した。irAE 発症後に ICI 継続または再投与、次治療移行、無治療経過観察となった症例は若年群、高齢群で差は認められなかった。しかし、BSC 移行を要した irAE 症例の割合は、高齢群で有意に上昇した (<75 years: 11.3% vs. ≥75 years:

22.4%, $p=0.026$, Fig. 3a)。ICI 治療を継続または再投与した症例において、irAE の重症度(Fig. 3b) およびステロイド使用量 (Fig. 3c) では、年齢による差は認められなかった。すべての irAE の中で、皮膚障害が両群ともに治療再開率が高かった (Fig. 3d)。一方で、BSC 移行症例において、Grade ≥ 3 irAE を経験した高齢群は、若年群よりも BSC 移行率が高かった (<75 years: 22.6% vs. ≥ 75 years: 47.4%, $p=0.046$, Fig. 3e)。irAE 発症後に高用量のステロイドを投与された患者では、両群とも BSC 移行率は同程度であったが、ステロイド未投与、もしくは低用量を投与された患者では、高齢群が若年群よりも BSC 移行率が有意に高かった (<75 years: 6.7% vs. ≥ 75 years: 20.8%, $p=0.004$, Fig. 3f)。両群において、間質性肺炎が BSC への移行が最も多い irAE であった (Fig. 3g)。

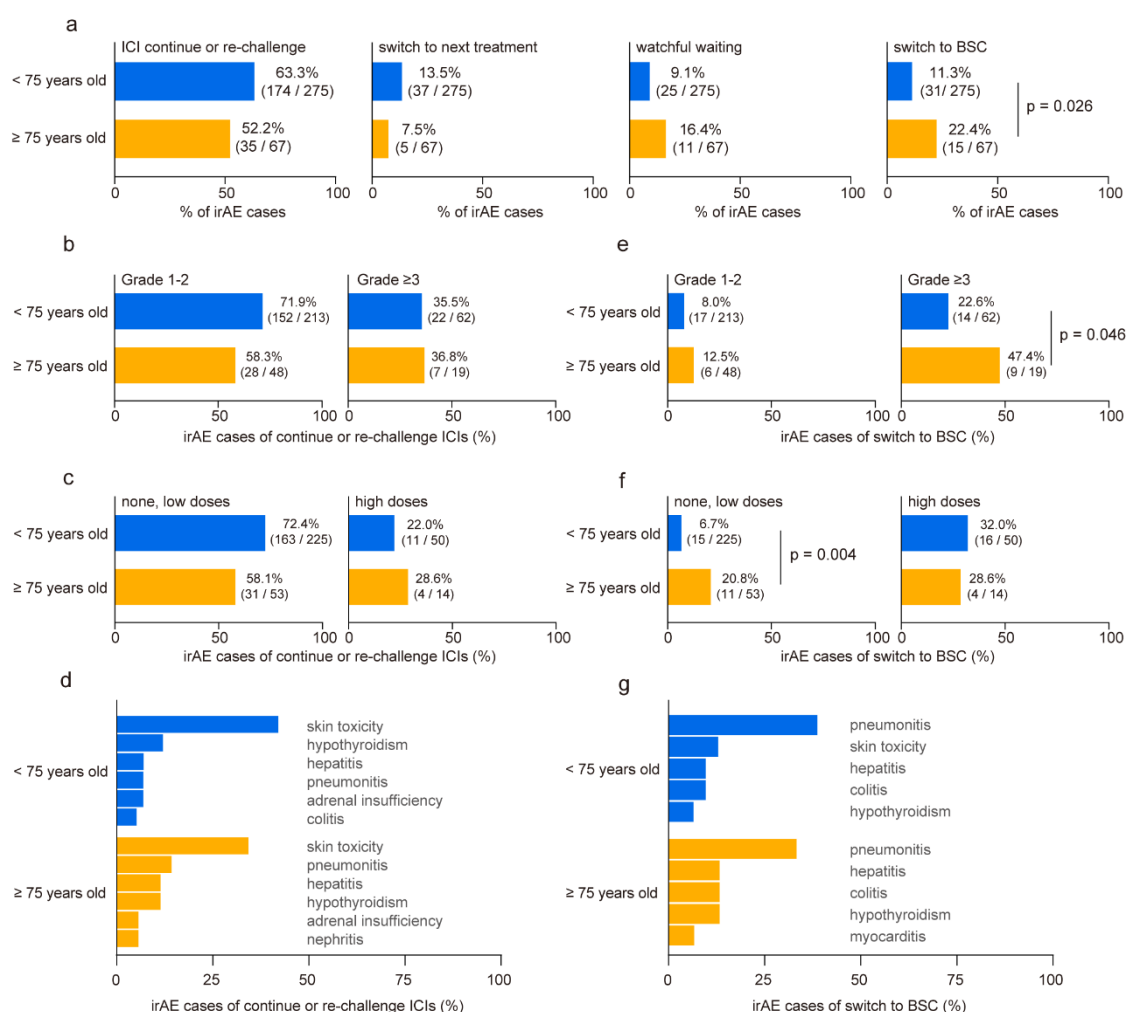


Figure 3. Comparison of clinical outcome post-immune-related adverse event occurrence in younger and older patients.

(a) Comparison of clinical outcomes after immune-related adverse events (irAEs) in younger (<75 years old) and older (≥ 75 years old) patients. Post-irAE management is classified as follows: continuation or re-challenge of immune checkpoint inhibitors (ICIs), discontinuation of ICIs followed by switching to a subsequent treatment, discontinuation of ICIs with a period of watchful waiting, and discontinuation of ICIs with the transition to best supportive care (BSC). (b) Relationship between age group and irAE severity, and (c) steroid doses in cases where ICIs were continued or re-challenged after irAE onset. (d) Ratio of irAE toxicity in cases that continued or re-challenged ICI treatment. (e) Relationship between age group

and irAE severity, and (f) steroid doses in irAE cases necessitating transition to BSC without further anti-cancer treatment. (g) Ratio of irAE toxicity leading to BSC conversion. Significance was determined using Fisher's exact test.

【考察】

この多施設研究は、高齢者における irAE を包括的に調査し、ICI 治療の安全性と忍容性を評価するために実施された。先行研究では、患者の年齢に基づいて irAE の発症と重症度を解析しているが、本研究は、高齢患者群が irAE 発症後にどのような経過を辿っているか、また irAE 発症を克服し予後良好な結果を得られているかに着目した。本研究の解析結果より、irAE の発生率、臓器特異性、重症度には年齢による差は生じなかった。

irAE 発症は予後良好因子であることが分かっているが、重篤な irAE は時に治療中止を促し、また患者生命を脅かす可能性があることを認識することは極めて重要である。我々の解析では、irAE を経験した若年患者は PFS、OS、12 カ月ランダム解析による OS が延長した。一方、高齢の患者では、12 カ月ランダム OS において同様の予後延長は認められなかった。irAE 発症後の臨床経過について検討したところ、ICI 治療継続または再投与、次治療移行、無治療経過観察については、年齢群で同程度の割合であったが、高齢者では irAE 発症後に BSC に移行する傾向が有意に高かった。これらの所見から、一部の高齢者では若年者と比較し irAE に対する忍容性が低いため、irAE が予後良好因子とならないことが示唆された。

臨床試験において高齢患者の割合が少なく、治療高価や安全性のデータは若年患者のデータから外挿されることが多い。過去の臨床試験の統合解析では、ICI 療法を受けた未治療の高齢 NSCLC 患者の予後は、化学療法のみを受けた患者と比較して有意に延長しており、これは若年患者にみられる転帰を反映している。さらに、実臨床下においても、若年層と高齢層の治療効果は同等であることが過去の研究により示唆されている。我々の結果は、ICI 治療開始後の PFS に年齢が影響しないことも示しており、これらの結果と一致している。これらの結果は、国際的なエキスパートパネルが推奨するように、ICI 治療の有効性において年齢そのものは制限にはならないことを示している。

高齢患者における ICI 治療の安全性を評価した研究もいくつかある。Nebhan らは、80 歳以上の高齢患者における ICI 単剤療法の安全性を検討し、irAE の発生率は 41.3%、重症 irAE の発生率は 12.2%と報告している。さらに、フランスとカナダの実臨床データから、NSCLC における irAE の有病率と臓器特異性は年齢による差はないことが明らかにされている。これらの研究結果は、日本人集団におけるわれわれの結果と一致している。対照的に、FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) データベースを用い医薬品安全性監視解析では、高齢群にて irAE 報告数の数が有意に増加しており、特に心血管系障害と肺障害が多いことが報告されている。医薬品安全性監視研究は、医療従事者による報告バイアスや irAE と他の治療関連有害事象との鑑別の困難さなど、一定の限界が存在する。しかし、irAE 心筋炎・心血管障害のような稀少な irAE に関する情報は、実臨床で収集・分析することが困難であり、重要な情報である。

これまでの研究では、間質性肺炎、肝炎、心筋炎が患者の生命を脅かすことが強調されている。また、Grade \geq 3の肝障害や間質性肺炎に対してステロイドパルス療法を受けた患者の予後は不良であることも示されている。irAE発生はICI療法の予後良好因子であるが、この有益性を得るためには、患者はirAEの臓器毒性やステロイドによる免疫抑制療法を克服する必要がある。したがって、irAEの真の忍容性は、その発症率や発症臓器特異性だけではなく、irAE発現後の臨床転帰に基づいて評価されるべきである。本研究では、若年群と高齢群でirAE発生率や重症度に有意差は認められなかったが、BSCへの移行を余儀なくされたirAE症例数は高齢群で有意に多かった。特に高齢群では、Grade \geq 3 irAEと、高用量ステロイドを必要としない軽度のirAEにおけるBSC移行率が上昇していた。すなわち、若年群ではICI再投与やICI継続が可能であるような軽症irAEであっても、一部の高齢群ではBSCへ移行していることを意味する。irAEを発症した高齢患者において、12カ月をランドマークとした全生存期間が延長しなかったという知見と合わせて考えると、我々の結果は、高齢群の中にirAEを克服してICIの臨床的ベネフィットを得ることができない可能性のあるICI不適応患者が存在することを示している。

本研究にはいくつかの制約がある。この多施設共同研究では、irAEと年齢との関係を比較したが、個々のirAEの症例数は少なく、稀少なirAEを解析することができなかった。またirAE発現頻度の高い抗PD-1抗体療法と抗CTLA-4抗体療法の併用など、レジメン毎での比較は行うことができなかった。各レジメンのirAE忍容性を明らかにするためには、より大規模な集団での追加解析が必要である。本研究では、日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインに従って75歳以上の患者を高齢者と定義した。しかし、高齢患者におけるICI治療を評価するエキスパートパネルでは、高齢者はフレイルを表す臨床的指標を用いて考慮すべきであると言及している。実際に、高齢者におけるirAEの危険因子としては、年齢ではなく、認知機能と生活空間範囲であることが報告されている。本研究は後方視的な解析であるため、高齢患者における他の代用マーカーを検討することはできなかった。高齢者集団における虚弱を適切に同定するためには、さらなる研究が必要である。

【結論】

以上の結果から、irAEの発生率と重症度、臓器特異性は、高齢患者と若年患者で有意差は無かった。しかし、高齢者ではirAE発現後のBSCへの移行率が高いことが示された。これらの結果は、年齢そのものがICI治療の妨げになるわけではないが、irAEは特定の高齢者では忍容性が低く、この集団では良好な予後因子とならない可能性を示唆している。irAEを乗り越え、ICI治療から臨床的利益を得ることができる患者を正確に同定するために、年齢に加えて、サルコペニアや悪液質のようなフレイルの代用となる指標を評価することが不可欠である。

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。

－ 2. 研究業績（学会発表、論文等）

(論文発表)

Matsukane R, Ohyama T, Tatsuta R, Kimura S, Hata K, Urata S, Watanabe H

Real-world prevalence and tolerability of immune-related adverse events in older adults with non-small cell lung cancer: A multi-institutional retrospective study

Cancers 2024, 16(11), 2159; <https://doi.org/10.3390/cancers16112159>

(学会発表)

松金 良祐、大山 高廣、龍田 涼佑、木村 早希子、秦 晃二郎、浦田 修平、渡邊 裕之

高齢者における免疫チェックポイント阻害薬治療の安全性と忍容性の評価：多施設共同後方視的研究
第 34 回 日本医療薬学会年会（2024.11.02-04）

その他、本研究に関する学会発表、論文等は以下のとおりである。

(報告論文)

Matsukane R, Suetsugu K, Hata K, Matsuda K, Nakao S, Minami H, Watanabe H, Hirota T,

Egashira N, Ieiri I. Systematic surveillance of immune-related adverse events in clinical practice and impact of subsequent steroid medication on survival outcomes.

Int J Clin Oncol. 2023 Jul;28(7):860-871.

(学会発表)

・ **松金 良祐**

リアルワールドにおける免疫関連有害事象の実態および、発現後のステロイド治療が予後に与える影響 第 20 回 日本臨床腫瘍学会学術集会（2023.03.16）

・ **松金 良祐**

ICI レジストリから紐解く irAE マネジメントの勘所

第 8 回 九州肺がん治療懇話会（2023.04.25）

・ **渡邊 裕之、松金 良祐、秦 晃二郎**

免疫チェックポイント阻害薬使用患者におけるレジストリ構築と治療効果及び免疫関連有害事象発現の予測 日本薬剤学会 第 38 回年会（2023.05.18）

・ **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 第 33 回 日本医療薬学会年会（2023.11.05）

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。本報告書の提出後、本研究の成果を以

て得られた新たな研究業績(学会発表や論文等)が生じた際には、本項目を更新した報告書を提出すること。
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. 共同研究、他学会・団体からの支援（COI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。

6. 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）

九州大学病院が研究代表機関として九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会より研究計画の承認を得た。その後、共同研究機関である佐賀大学医学部附属病院、大分大学医学部附属病院、熊本大学病院、宮崎大学医学部附属病院、福岡徳洲会病院の各施設における倫理審査委員会の承認を得た。

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。