



## PRESS RELEASE

本リリースは以下の宛先に送付しています。

岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、  
厚生労働記者会

令和元年 9 月 27 日  
岡 山 大 学

### 医療ビッグデータを活用し、免疫チェックポイント阻害剤が誘発する 副作用のハイリスク患者を明らかに

#### ◆発表のポイント

- ・ 進行したがんへの治療効果が期待されている「免疫チェックポイント阻害剤(ICI : Immune Checkpoint Inhibitors、注 1)」には、一部で重篤な副作用が報告されていましたが、その具体的な発生リスク因子は分かっていませんでした。
- ・ 約 200 万件の副作用症例を解析し、ICI は心筋炎の報告が他の薬剤に比べ高頻度であることと、75 歳以上の高齢者や女性で特に ICI 関連心筋炎の報告頻度が高い傾向が認められました。
- ・ 今後の ICI 関連心筋炎に対する治療方針に有益な知見を与えると考えられます。

岡山大学医歯薬学総合研究科医薬品臨床評価学分野の小山敏広助教、徳島大学臨床薬理学分野の座間味義人准教授、新村貴博大学院生、石澤啓介教授、徳島大学病院薬剤部の岡田直人博士、生命薬理学分野の福島圭穂助教、AWA サポートセンターの石澤有紀准教授らの研究グループは、約 200 万症例の医療ビッグデータを解析することで、免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎のリスクが高い患者群を明らかにしました。この研究成果は日本時間 8 月 22 日付で米国医学雑誌「*JAMA Oncology*」に掲載されました。

進行したがんへの治療効果が期待されている免疫チェックポイント阻害剤(ICI : Immune Checkpoint Inhibitors)の使用にあたっては、発症する頻度は非常に低いものの重篤な有害事象として心筋炎が生じる可能性が報告されてきました。本研究は国際的に大規模な副作用データベースを分析したことにより、稀な心筋炎の発症頻度は他の薬剤より高いという知見を得ました。さらに、ICI 使用者に関して、年齢や性別が心筋炎の発現に与える影響を評価したところ、75 歳以上の高齢者や女性で特に ICI 関連心筋炎の報告頻度が高い傾向が認められました。ICI 関連心筋炎のリスク因子に関する知見は少ないため、本研究結果は、今後の ICI 関連心筋炎に対する治療方針に有益な知見を与えるものであると考えられます。

#### ◆研究者からのひとこと

今回の研究は国際的な副作用データベースを用いて、発症頻度の低い有害事象に関連する潜在的なリスク因子を明らかにしました。この成果は、より安全な薬物治療に貢献する知見を提供するものです。また、今後は他の医療データベースを用いた臨床研究や基礎科学研究と組合せることで、研究を発展させることを期待しています。



小山助教



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

免疫チェックポイント阻害剤(ICI: Immune Checkpoint Inhibitors)の使用にあたっては、特徴的な有害事象が起こることが知られています。特に ICI 関連心筋炎は、発症する頻度は非常に低いものの、発症後の致死率が高く、重篤な病態です。一方で、このように致死的な有害事象であるにも関わらず、現状では確立した治療法がありません。そのため、ICI 関連心筋炎を発症させない予防的取り組みとして、ハイリスク患者の特徴を把握する必要性が高まり、ICI 関連心筋炎の発症に影響を与えるリスク因子の解明が研究課題となりました。

本研究課題に取り組むにあたっては、近年、臨床研究において利用が進む、実臨床を反映した薬剤使用の有効性・安全性を評価するための診療報酬明細情報データベースや、自発報告副作用データベースなどの医療ビッグデータの活用に着目しました。医療ビッグデータを活用した研究では、多様な患者層および広範囲の観察地域を網羅することが可能です。特に、ICI 関連心筋炎のように、重篤であっても発症頻度が極めて低い副作用に対する症例数の集積は困難であるため、このような症例に対する医療ビッグデータの活用により、その特徴を明らかにする臨床研究は大変意義の高いものであるといえます。

本研究では、医療ビッグデータを活用することで、ICI 関連心筋炎の発症に影響するリスク因子を評価することを目的としました。

#### <研究成果の内容>

米国 FDA(Food and Drug Administration)が公開している副作用の自発報告データベース (FAERS : FDA Adverse Event Reporting System)から約 200 万件の副作用症例をピックアップし、解析しました。まず、現在日本で使用されている 5 種類の ICI(アテゾリズマブ、デュルバルマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ)が投薬されている患者症例より、心筋炎の報告頻度を算出したところ、それぞれの ICI 投与患者は心筋炎の報告頻度が有意に高いという結果が得られました。さらに、ICI 使用者に関して、年齢や性別が心筋炎の発現に与える影響を評価したところ、75 歳以上の高齢者や女性で特に ICI 関連心筋炎の報告頻度が高い傾向が認められました。ICI 関連心筋炎のリスク因子に関する知見は少ないため、本研究結果は、今後の ICI 関連心筋炎に対するリスク低減に有益な知見を与えるものであると考えられます。

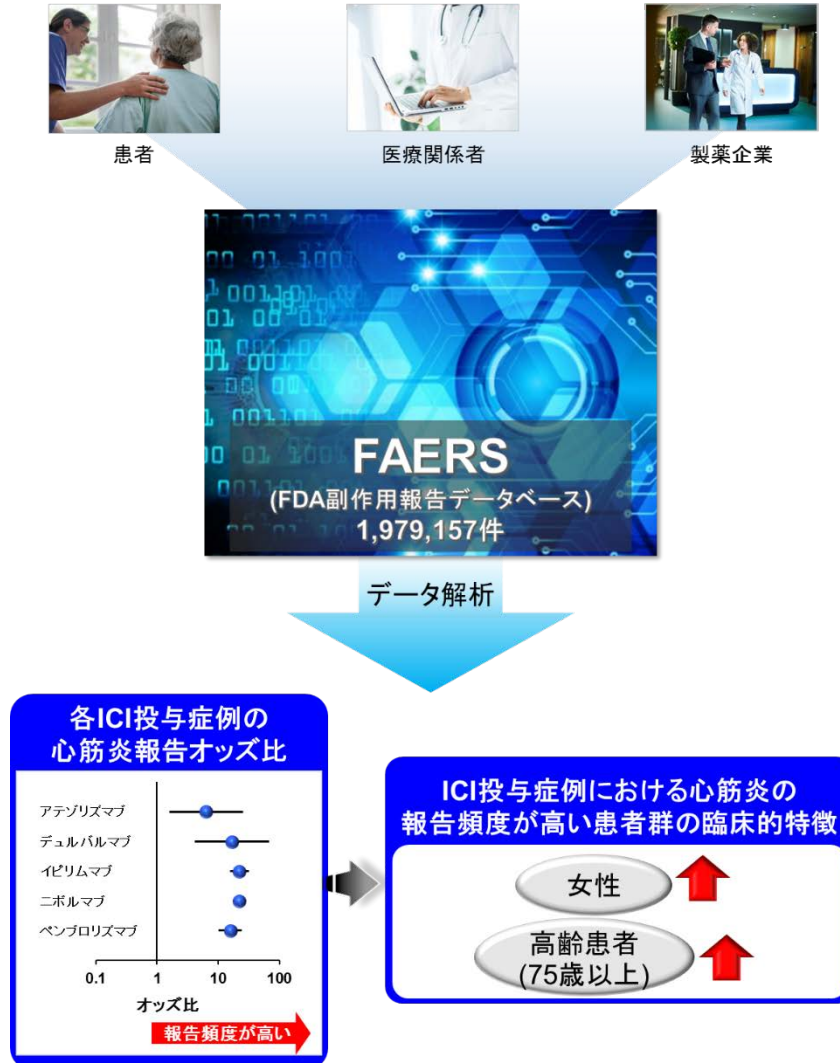
一般に、発症頻度の低い副作用に対するリスク因子の解析は、必要な症例数を確保するために長いデータ収集期間を必要とします。しかし、本研究で用いた国際的に大規模な自発報告副作用データベースを活用することで、これまでの手法に比べて迅速に副作用のリスクやその特徴を明らかにすることが可能になります。本研究結果は、心筋炎発症のリスク因子を解明したことにより、今後ますます需要の高まりが予測される免疫チェックポイント阻害剤の投与に伴う心筋炎の発症について、ハイリスク患者に対する注意喚起や個別対応などの予防策に寄与することが期待されます。

一方で、本研究で用いた副作用データベースは、患者の基礎疾患や治療歴などに関する情報が十分でなく、これらの影響を考慮しきれていない点が課題として残りました。そのため、今後本



## PRESS RELEASE

研究の結果を基に、異なる医療データベースによる詳細な検討や、基礎科学研究によるメカニズム解明などを組み合わせ、信頼性を確かなものにするための発展的な検証が求められます。



図：国際的な自発報告副作用データベースの解析から得られた副作用発症のリスク患者や医療関係者、製薬企業等から米国 FDA に報告された副作用症例約 200 万件を用いて、各 ICI の使用が心筋炎の発症に与える影響を解析しました。

### <社会的な意義>

本研究の成果は、国際的な自発報告副作用データベースを活用したことで、これまでの研究手法では困難であった、非常に頻度は低いが発症すると重篤な有害事象に関する知見を得ることができました。このような研究手法は、新しい角度から医薬品の安全性に関する知見を提供することによって、患者さんに高度な医療を一層安全に提供するために貢献できるものと考えています。さらに、既存情報を活用する特性は研究の持続的な実施を可能にする点でも社会的意義が大きいと考えます。



## PRESS RELEASE

### ■論文情報

論文名：Factors associated with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis.

掲載紙：JAMA Oncology

論文種別：Research Letter

著者：Yoshito Zamami, Takahiro Niimura, Naoto Okada, Toshihiro Koyama, Keijo Fukushima, Yuki Izawa-Ishizawa, Keisuke Ishizawa.

DOI：10.1001/jamaoncol.2019.3113

[https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2748891?guestAccessKey=b38576fe-edbf-458d-af49-0f6c5b0210c1&utm\\_source=jps&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=author\\_alert-jamanetwork&utm\\_content=author-author\\_engagement&utm\\_term=1m](https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2748891?guestAccessKey=b38576fe-edbf-458d-af49-0f6c5b0210c1&utm_source=jps&utm_medium=email&utm_campaign=author_alert-jamanetwork&utm_content=author-author_engagement&utm_term=1m)

### ■語句説明

注1：免疫チェックポイント阻害剤

免疫系細胞を抑制するはたらきに関与する「免疫チェックポイント分子」の機能を阻害する薬剤で、がん治療に用いられる。がん細胞は免疫チェックポイント分子を利用し、自身を攻撃しようとする免疫を抑制させる機能をもつが、これを阻害することで免疫を活性化させ、がん細胞を排除する。進行したがんへの治療効果が認められている。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

助教 小山敏広

(電話番号) 086-235-6585



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標（SDGs）」を支援しています。