



令和元年 8 月 23 日

(注意：本研究の報道解禁日時は 8 月 22 日午前 11 時(U.S.ET) (日本時間 23 日午前 1 時)です)

医療ビッグデータで免疫チェックポイント阻害剤誘発副作用の ハイリスク患者を明らかに

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，岡山大学臨床薬学分野の小山敏広助教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 に掲載されます。

(報道概要)

(研究の背景)

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様々な副作用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副作用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，ハイリスク患者の把握の必要性が高まり，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実施されている，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レセプトデータベースや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。

(研究の成果)

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。

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期間を必要とします。しかし本研究で用いたような医療ビッグデータを解析データとして活用することで、すでに蓄積された症例の既存情報を用い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出来ます。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、今後本研究の結果をベースに、より詳細な検討を行うことで、発展的な検証が求められます。



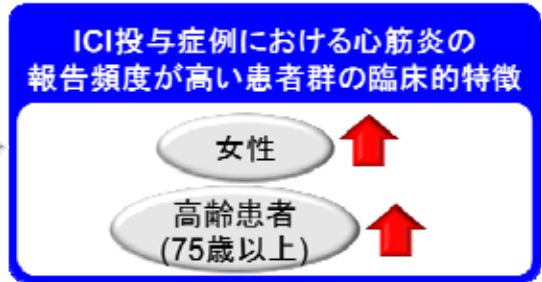
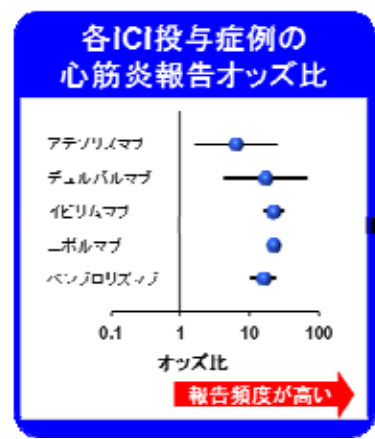
患者

医療関係者

製薬企業



データ解析



図：医療ビッグデータ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。

掲載誌名：JAMA Oncology

論文題目：Factors associated with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis

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

お問い合わせ先

部局名 臨床薬理学分野

責任者 座間味義人

担当者 同上

電話番号 088-633-7471

メールアドレス zamami@tokushima-u.ac.jp