

	ウエノヤマ カズヤ
氏 名（本籍）	上ノ山 和弥（大阪府）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第59号
学位授与年月日	令和7年3月6日
学位授与の条件	学位規程第3条第1項該当者
学位論文の題名	免疫チェックポイント阻害薬による有害事象と その関連因子に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 小山 豊
	副 査 教 授 力武 良行
	副 査 准教授 河野 裕允

論文内容の要旨

（緒言）

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor：ICI）は、さまざまながん種においてその有効性が示されている。一方で、ICI 投与時には免疫関連有害事象（immune-related adverse event：irAE）を生じることが知られており、発現の多様性から臨床上しばしば問題となる。腎障害も irAE の 1 つであり、腎障害発現によって治療介入を余儀なくされるだけでなく、後治療の使用薬剤選択にも影響を及ぼし、長期予後が極めて不良となることから、頻度は少ないものの特に注意が必要な irAE と考えられている。抗がん薬による腎障害は、薬剤性腎障害の 15%を占めると報告されており、代表的な抗がん薬は、白金製剤やメトトレキサートであり、急性尿細管壊死や腎後性尿細管障害などが発症する。一方で、ICI による腎障害発現については不明な点が多い。ICI が関連する腎障害の問題点として、典型的な臨床所見が乏しいことや抗がん薬治療によって易感染状態にあることから腎生検での確定診断に至らないこと、被疑薬の中止や病勢の進行によって特定されにくいことなどがあげられ、他の irAE に比べて正確な実態が把握できていない状況にある。腎障害の発現時期はさまざまで、その範囲は広く、長期的な ICI 投与が腎機能にどのような影響を与えるかは不明である。そこで今回、ICI が関連する腎障害の発症率や発症時期、長期的な ICI 投与による腎機能の変動、ICI 薬剤間の差異について調査した。さらに、ICI による有害事象を調査する過程においてワルファリンによるプロトロンビン時間-国際標準比（prothrombin time-international normalized ratio：PT-INR）の延長した例を認めたため、ICI との因果関係に関しても解析を行った。

1. がん免疫応答と免疫チェックポイント阻害薬

免疫応答には、免疫系を活性化するアクセルと抑制するブレーキが存在する。がん細胞は抗腫瘍免疫応答にブレーキをかけ、免疫細胞の攻撃を阻止していることが明らかとなっており、ICI はがん細胞によるブレーキを解除することでT細胞を中心とした免疫細胞の働きを再活性化し、がん細胞を攻撃できるようにする作用機序を有する治療薬である。免疫チェックポイントと呼ばれているブレーキ役として、PD-1 (programmed cell death-1)、PD-L1 (programmed cell death ligand 1)、CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) などいくつかの種類の存在が明らかとなっており、それぞれのブレーキ役に対する抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体などが ICI として開発されている。ICI による腎障害は急性尿細管間質性腎炎が代表的で、その発生機序は、自己免疫の活性化による過剰な免疫反応が関与していると報告されている¹⁾。ICI の投与によって制御性 T 細胞の免疫抑制機能が低下することで自己反応性 T 細胞が増殖し、種々のサイトカインを放出して組織に炎症を生じさせ、増殖した自己反応性 T 細胞が腎臓に浸潤し正常組織まで障害されることが考えられている。

2. 免疫チェックポイント阻害薬による有害事象と実態調査

ICI は、従来の細胞障害性抗がん薬とは異なる作用機序をもつため、有害事象も異なる²⁾。一般に、ICI による免疫抑制解除に伴う有害事象は、T 細胞が全身の各臓器に浸潤して免疫反応を起こし、免疫反応が過剰になることで起こるとされ、irAE とよばれている³⁾。irAE では、全身のあらゆる臓器に炎症性の免疫反応が発現することが報告されているが⁴⁾、発症の予測が困難であることが臨床上問題となっている。安全で効果的な治療を継続していくためにも、ICI 投与による有害事象の正確な把握は重要である。そこで ICI 投与中の有害事象発現の傾向を解析するため、実態調査を行った。公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院（以下、当院）において、2016 年 11 月～2021 年 11 月の間に、ICI（pembrolizumab：PEM、nivolumab：NIVO、durvalumab：DUR）のいずれかが投与された肺癌患者を対象とした。患者背景を Table 1 に、器官別大分類別の有害事象の件数を Table 2 に示す。PEM 110 例中 98 例（473 件）、NIVO 44 例中 41 例（96 件）、DUR 30 例中 30 例（128

Table 1. Patient characteristics and clinical outcomes

ICI	Pembrolizumab (n=110)	Nivolumab (n=44)	Durvalumab (n=30)
Age, years	71 [86-37]	70 [84-47]	67 [83-42]
Male sex	79 (72)	32 (73)	25 (83)
ECOG PS			
0	56 (51)	15 (34)	17 (57)
1	41 (37)	23 (52)	12 (40)
2	10 (9)	5 (11)	1 (3)
3	2 (2)	1 (2)	0 (0)
4	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Treatment line			
1st	51 (46)	0 (0)	4 (13)
2nd	30 (27)	10 (23)	26 (87)
≥ 3rd	29 (26)	34 (77)	0 (0)
Disease stage			
I	8 (7)	3 (7)	2 (7)
II	8 (7)	4 (9)	2 (7)
III	18 (16)	11 (25)	22 (73)
IV	72 (65)	24 (55)	3 (10)
NA	4 (4)	2 (5)	1 (3)
Dose of ICI	200 mg/body ³ 110	3 mg/kg ³ 37 240 mg/body ³ 7	10 mg/kg ³ 26 1500 mg/body ³ 4
Continuation of ICI administration			
< 6 months	69 (63)	34 (77)	17 (57)
≥ 6 months	41 (37)	10 (23)	13 (43)
Outcome			
CR	6 (5)	0 (0)	8 (27)
not CR	91 (83)	42 (95)	20 (67)
NA	13 (12)	2 (5)	2 (7)

件)に有害事象の発現を認めた。PEMでは、「胃腸障害」と「皮膚および皮下組織障害」が84件と最も多く、重篤な有害事象は55件認められた。NIVOでは「一般・全身障害および投与部位の状態」と「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が21件と最も多く、重篤な有害事象は8件認められた。DURは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が34件と最も多く、重篤な有害事象は全体で15件認められた。全184例中11例で「腎および尿路障害」を認めた。

Table 2. Adverse Events by System Organ Class

ICI (Number of cases/total side effects)	Pembrolizumab (98/473)		Nivolumab (41/96)		Durvalumab (30/128)	
	All Grades	≥ Grade 3	All Grades	≥ Grade 3	All Grades	≥ Grade 3
Infections and infestations	6	0	3	0	3	1
Blood and lymphatic system disorders	55	28	0	0	6	2
Endocrine disorders	11	2	4	0	5	0
Metabolism and nutrition disorders	27	4	11	0	6	1
Nervous system disorders	19	0	1	0	3	0
Eye disorders	5	0	0	0	1	0
Cardiac disorders	13	3	1	0	3	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	47	0	21	0	34	1
Gastrointestinal disorders	84	5	13	1	27	3
Hepatobiliary disorders	17	5	3	2	3	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	84	3	5	1	7	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16	2	4	0	4	1
Renal and urinary disorders	4	0	4	0	3	2
General disorders and administration site conditions	78	3	21	1	22	1
Investigations	7	0	5	3	1	0

3. ICIによる腎障害の調査

「腎および尿路障害」を認めた11例中8例(4%)にICIに関連すると考えられる腎障害が認められた(Table 3)。全例が男性であった。薬剤別の腎障害の発現数、Grade分類(G1~3)は、PEM 2例(G1/G2/G3: 0/2/0)、NIVO 4例(G1/G2/G3: 2/2/0)、DUR 2例(G1/G2/G3: 0/1/1)であった。PEM 2例の発現時期は、20日と380日であった。NIVO 4例の発現時期は中央値46日、DUR 2例の発現時期は195日であった。全例でICI投与が中断され、うち6例では再開に至らなかった。PEM 1例を除いて、単剤でのICI投与かつ何らかの化学療法や放射線治療の前治療歴があった。ICI投与開始時の併用薬については、8例中7例(88%)でproton pump inhibitor (PPI)かnon-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)を使用していた。

PEMによる腎障害の発現頻度は、KEYNOTE-407試験では3.9%、KEYNOTE-024試験では1.9%、KEYNOTE-042試験では1.9%と報告されている⁵⁻⁷⁾。当院では110例中2例(1.8%)であり、既存の報告と大きな差はなかった。発現時期が20日と380日と大きく異なっていたことから、遅発性と即発性の両方に注意する必要がある。NIVO単剤投与による腎障害の発現頻度は1.9%と報告されていることから⁸⁾、当院での発現頻度は44例中4例(9%)と既報より高い傾向にあった。さらに発現時期については中央値90日とされる既報⁸⁾と比べ、当院では比較的早期に発現していることが分かり、導入後から比

較的早期の段階で発現に注意すべき irAE と考えられた。DUR では白金製剤との併用群を対象とした POSEIDON 試験での腎障害の発現頻度は 0.6%と報告されているが⁹⁾、頻度としては 30 例中 2 例 (7%) と当院で高い傾向にあった。発現時期については中央値 195 日であったことから、遅発性の発現に注意する必要がある。また、PPI もしくは NSAIDs を ICI と併用している患者において、尿細管間質性腎炎のリスクが上昇するとの報告があり¹⁰⁻¹¹⁾、当院で腎障害が発現した 8 例中 7 例において、PPI もしくは NSAIDs が併用されていた。このことから、これらの薬剤との併用が腎障害発現のきっかけとなった可能性が考えられた。

Table 3. Characteristics of patients with AKI

No	ICI treatment regimen	Age (y)	Sex	PS	Development day	AKI Grade	ICI re-administration	Chemotherapy (administered drugs)	Prior chemotherapy or irradiation before ICI	PPI use	NSAIDs use	Outcome
1	Nivolumab	72	m	2	28	2	No	—	GEM	Yes	Yes	PD
2	Nivolumab	68	m	1	14	2	No	—	DTX	Yes	Yes	PD
3	Nivolumab	72	m	1	61	1	No	—	RT	Yes	No	PD
4	Nivolumab	78	m	1	118	1	Yes	—	CBDCA+PTX	No	Yes	Adverse Event (pneumonia) discontinued
5	Pembrolizumab	80	m	1	380	2	No	CBDCA+Pemetrexed	—	Yes	No	PD
6	Pembrolizumab	68	m	0	20	2	No	—	S-1	No	Yes	Adverse Event (AKI) discontinued
7	Durvalumab	66	m	1	205	2	No	—	CBDCA+PTX+RT	Yes	No	Adverse Event (myositis) discontinued
8	Durvalumab	62	m	0	185	3	Yes	—	CBDCA+PTX+RT	No	No	PD

4. 長期的な ICI 投与による sCr と未補正 eGFR の推移

6 ヶ月以上 ICI が投与された患者 63 例を抽出し、血清クレアチニン値 (serum creatinine : sCr) と体表面積未補正推算糸球体濾過値 (未補正 estimated glomerular filtration rate : 未補正 eGFR) の推移を調査した。その結果、sCr は投与開始時と比べて 3 ヶ月後 ($P<0.01$) および 6 ヶ月後 ($P<0.001$) において有意な上昇を認め、未補正 eGFR は投与開始時と比べて 3 ヶ月後 ($P<0.01$) および 6 ヶ月後 ($P<0.001$) において有意な低下を認めた (Figure 1)。薬剤別では、PEM 41 例で、sCr は投与開始時と比べて 3 ヶ月後 ($P<0.05$) および 6 ヶ月後 ($P<0.01$) において有意な上昇を認め、未補正 eGFR は投与開始時と比べて 3 ヶ月後 ($P<0.05$) および 6 ヶ月後 ($P<0.001$) において有意な低下を認めた。NIVO 10 例では、投与開始時と比べて 3 ヶ月後、6 ヶ月後において sCr と未補正 eGFR には有意な変化を認めなかった。DUR 12 例では、投与開始時と比べて投与開始 6 ヶ月後において sCr の有意な上昇を認めた ($P<0.05$) が、未補正 eGFR には有意な変化を認めなかった。以上から、6 ヶ月以上の ICI 投与によって腎機能低下のリスクが高まる可能性が示唆された。薬剤間別では、PEM 投与 3 カ月後、6 カ月後の sCr・未補正 eGFR、DUR 投与 6 ヶ月後の sCr は、投与前に比べ有意な変化を認めたことから、徐々に腎機能低下を来していることが示唆された。

5. 長期的な PEM 投与による腎機能低下の要因

カルボプラチン (carboplatin : CBDCA) を含む細胞障害性抗がん薬が投与された 21 例の腎機能の推移を調査したところ、投与開始時と投与 3 ヶ月後、投与 6 ヶ月後の sCr・未補正 eGFR については変化を認めなかった。PEM 単独群 25 例においても、sCr と未補正 eGFR には有意な変化を認めなかった。一方で、PEM と CBDCA を含む細胞障害性抗がん薬を併用した 16 例において、投与開始時と比べて 6 ヶ月後に sCr は有意な上昇を認め ($P<0.05$)、未補正 eGFR は有意な低下を認めた ($P<0.05$)。以上のことから、腎機能低下のリスクは PEM 単独あるいは、CBDCA を含む細胞障害性抗がん薬のみでは高まらないが、PEM と CBDCA を含む細胞障害性抗がん薬を併用することで高まると考えられた。

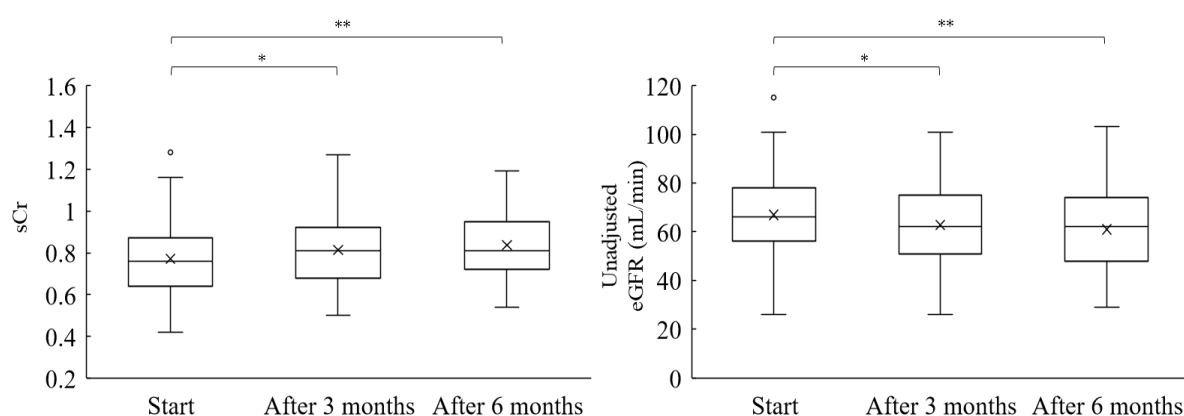


Figure 1. Comparison of sCr and unadjusted eGFR at the start of all ICIs and after 3 and 6 months of treatment. The sCr and unadjusted eGFR showed a significant difference using the Friedman test ($P<0.0001$). The sCr and unadjusted eGFR showed significant differences between the start and after 3 months of treatment (* $P<0.01$) and between the start and 6 months of treatment (** $P<0.001$) (using the Bonferroni correction, $P<0.05$). ○: outlier. ICI; immune checkpoint inhibitor, sCr; serum creatinine, eGFR; estimated glomerular filtration rate.

6. ワルファリン服用患者における ICI 投与による PT-INR の変動

ワルファリンは多くの薬剤との相互作用によって PT-INR の変動をきたすことが明らかとなっている。PT-INR が延長する要因として抗がん薬との相互作用も報告されている¹²⁾ものの、ICI との直接的な因果関係を示した報告例は少ない。そこでワルファリン服用患者の ICI 投与における PT-INR 延長の有無に関して調査した。2013 年 4 月から 2023 年 3 月までに当院、淀川キリスト教病院、住友病院、大阪国際がんセンター、大阪赤十字病院において、継続的にワルファリンを服用されたがん患者 26 例を対象とした。調査の結果、PT-INR は ICI 併用後に延長を認めた（併用前[範囲]vs.併用後[範囲]：1.54 [1.24-2.10] vs. 2.49 [1.98-4.73], $P<0.001$) (Figure 2)。Grade 分類したところ、Grade 1 は 8 例、Grade 2 は 5 例、Grade 3 は 8 例だった (Table 4)。ワルファリンの減量もしくは中止が 12 例 (46%)、ビタミン K が投与された患者は 5 例 (19%) であった。併用前後の肝機能や腎機能、アルブミン、血小板数については有意な変化は認めなかった。これらの結果からワルファリン服用患者への ICI 併用は、PT-INR 延長を引き起こすことが示唆された。甲状腺ホルモン製剤の併用は Grade 0-1 で 0 例、Grade 2-3 で 6 例だった ($P=0.01$) ことから、ICI に起因する甲状腺機能の変動が PT-INR に影響した可能性が考えられた。以上のことからワルファリン服用患者への ICI 投与は、著しい PT-INR の延長に注意が必要であると考えられた。

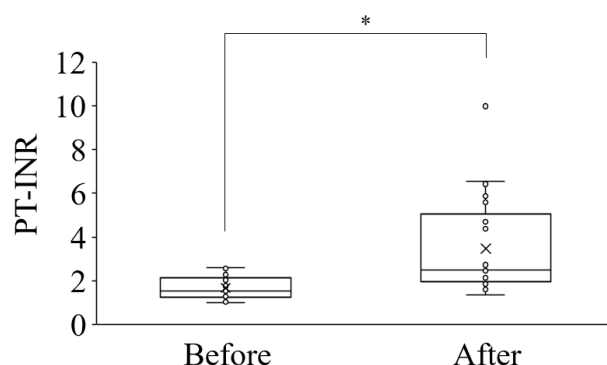


Fig. 2. PT-INR Before and After Treatment with ICI in Patients Who Received Warfarin. PT-INR, prothrombin time international normalized ratio; ICI, immune checkpoint inhibitor. *Wilcoxon signed-rank test, $*P<0.001$.

Table 4. Outcomes of Patients Treated with a Combination of Warfarin and ICI

Outcomes	Patients (n=26)
Elevations in PT-INR, n (%)	21 (81)
Grade 1, n (%)	8 (31)
Grade 2, n (%)	5 (19)
Grade 3, n (%)	8 (31)
Discontinuation or dose reduction of warfarin, n (%)	12 (46)
Vitamin K rescue, n (%)	5 (19)

引用文献

- 1) Murakami N, et al : Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma, Clin Kidney J, 2016, 9, 411-417.
- 2) 日本臨床腫瘍学会：がん免疫療法ガイドライン第3版. 2023.
- 3) Postow MA, et al : Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects, Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015, 76-83.
- 4) Okiyama N, et al : Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors, Allergol Int, 2022, 71, 169-178.
- 5) Mok TSK, et al : Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial, Lancet, 2019, 393, 1819-1830.
- 6) Reck M, et al : Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell Lung cancer, N Engl J Med, 2016, 375, 1823-1833.
- 7) Paz-Ares L, et al : Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer, N Engl J Med, 2018, 379, 2040-2051.
- 8) Cortazar FB, et al : Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors, Kidney Int, 2016, 90, 638-647.
- 9) Johnson ML, et al : Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: The Phase III POSEIDON Study, J Clin Oncol, 2023, 41, 1213-1227.
- 1 0) Shirali AC, et al : Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients, Am J Kidney Dis, 2016, 68, 287-291.
- 1 1) Seethapathy H, et al : Incidence and clinical features of immune-related acute kidney injury in patients receiving programmed cell death ligand-1 inhibitors, Kidney Int Rep, 2020, 5, 1700-1705.
- 1 2) Saif MW, et al : An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited, Clin Colorectal Cancer, 2005, 5, 175-180.

論文審査の結果の要旨

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor : ICI）は、さまざまながん種において高い有効性が示されており、今日のがん治療において欠かせない治療薬である。高い有効性の一方で、ICI には免疫関連有害事象（immune-related adverse event : irAE）と呼ばれる特有の有害事象が発生しうることが臨床上の大きな問題点となっている。本学位論文では、ICI による有害事象としてしばしばみられる腎障害とワルファリンコントロールの悪化について調査研究を行った。その結果、長期的な ICI 投与が腎機能低下をもたらしうること、ICI の 1 つであるペムブロリズマブとカルボプラチンを含む細胞障害性抗がん薬との併用が腎機能低下のリスク因子となることを明らかにした。また、ICI をワルファリンと併用すると、ワルファリンコントロールの指標となる PT-INR が延長することを明らかにした。

本学位論文に示されている研究成果は、ICI 投与時における腎障害の発現やワルファリンコントロールの悪化といった有害事象が発現する恐れがあることを明らかにし、このような有害事象を防止するために薬剤師が今後注意を払うことで、安全ながん治療を遂行することに貢献することが期待できることから、本研究の臨床的有益性は高く、重要な知見を得たものとして価値ある研究であると考えられる。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。