

平成 30 年 2 月 7 日

## オプジーボ®による甲状腺副作用の高リスク患者を 治療前に判別できる指標を解明！

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）糖尿病・内分泌内科学の小林 朋子（こばやし ともこ）大学院生（筆頭著者）、同大総合保健体育科学センターの岩間 信太郎（いわま しんたろう）講師（責任著者）、同大医学系研究科の有馬 寛（ありま ひろし）教授らの研究グループは、がん免疫治療薬ニボルマブ(オプジーボ®)の副作用に関する臨床研究を実施し、甲状腺ホルモン異常\*1を呈する副作用のリスクが高い患者を治療前に判別できる指標を明らかにしました。

免疫チェックポイント阻害薬\*2であるニボルマブは、がんに対する免疫力を高めることにより、抗がん作用を発揮する新しい薬で、進行悪性腫瘍において効果が示されています。近年、日本では、悪性黒色腫、肺癌、腎癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、胃癌で保険が適用され、使用が拡大していますが、その一方で、薬剤による免疫反応が自己の臓器で発生した際の副作用が問題となっています。本研究では、ニボルマブによる内分泌ホルモンに関する副作用の特徴を明らかにするため、名古屋大学医学部附属病院で 2015 年 11 月以降にニボルマブを使用した全患者を対象として、投与後 24 週間までの内分泌ホルモンを解析しました。その結果、甲状腺の副作用はニボルマブ治療者 66 名中 4 名(6.1%)で認められました。また、甲状腺副作用を発症した患者は、発症しなかった患者に比べ、ニボルマブ治療前の血液中に存在する抗甲状腺抗体\*3の陽性率が有意に高値でした。さらに、ニボルマブによる甲状腺副作用の発症率は、治療前の抗甲状腺抗体が陽性であった患者で 50%、陰性であった患者で 1.7%と、大きく異なることが明らかとなりました。この結果から、治療前に抗甲状腺抗体を評価することは、ニボルマブによる甲状腺副作用を発症しやすい患者を判別できるバイオマーカーとなる可能性が示唆されました。本結果は、現在、急速に拡大しているがん免疫治療の副作用マネジメントにおいて極めて重要と考えられます。

本研究成果は、アメリカ内分泌学会（Endocrine Society）より発行されている科学誌『Journal of the Endocrine Society』（2018 年 2 月 6 日付け（米国東部時間）の電子版）に掲載されました。

# オブジーボ®による甲状腺副作用の高リスク患者を 治療前に判別できる指標を解明！

## ポイント

- 近年、がん免疫治療薬が悪性腫瘍の治療に広く使用されるようになり、がん患者の生命予後が著しく改善した。
- 一方で、がん免疫治療薬には種々の副作用もあり、治療を行う際の問題となっている。
- 名古屋大学医学部附属病院では、免疫チェックポイント阻害薬を投与される全ての患者を登録し、調査研究を行っている。
- 今回、がん免疫治療薬のひとつであるニボルマブ(オブジーボ®)によって生じる甲状腺機能障害は、治療前の血液中に存在する抗甲状腺抗体が陽性である患者において、高率(50%)に発症することが判明した。
- 一方で、甲状腺機能障害に対して適切な治療を行えば、がん免疫治療薬による治療を継続することも示された。
- がん免疫治療薬による副作用が生じやすい患者を事前に把握して治療することが可能となった。

## 1. 背景

免疫チェックポイント阻害薬はTリンパ球を活性化させ、がんに対する免疫反応を高めることで抗腫瘍効果を示すがん免疫治療薬です。免疫チェックポイント阻害薬の一つであるニボルマブは、進行悪性腫瘍でその効果が示されたことにより、近年、日本では、悪性黒色腫、肺癌、腎癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、胃癌で保険が適用され、使用が拡大しています。一方、ニボルマブによる免疫反応亢進が自己の臓器で発生した際の副作用(irAEs<sup>\*4</sup>)が問題となっています。irAEsは肺、消化管、皮膚、神経・筋、内分泌器官など全身の様々な部位で認められ、内分泌障害の頻度は高いと考えられていますが、その詳細は明らかではありません。また、ニボルマブ投与前にirAEsを発症しやすい人を判別できれば注意して使用することができますが、そのような指標は明らかではありませんでした。

本研究では、ニボルマブによる内分泌irAEsの特徴を明らかにするため、名古屋大学医学部附属病院で、2015年11月2日以降にニボルマブを使用する全患者を対象に副作用を解析しました。

## 2. 研究成果

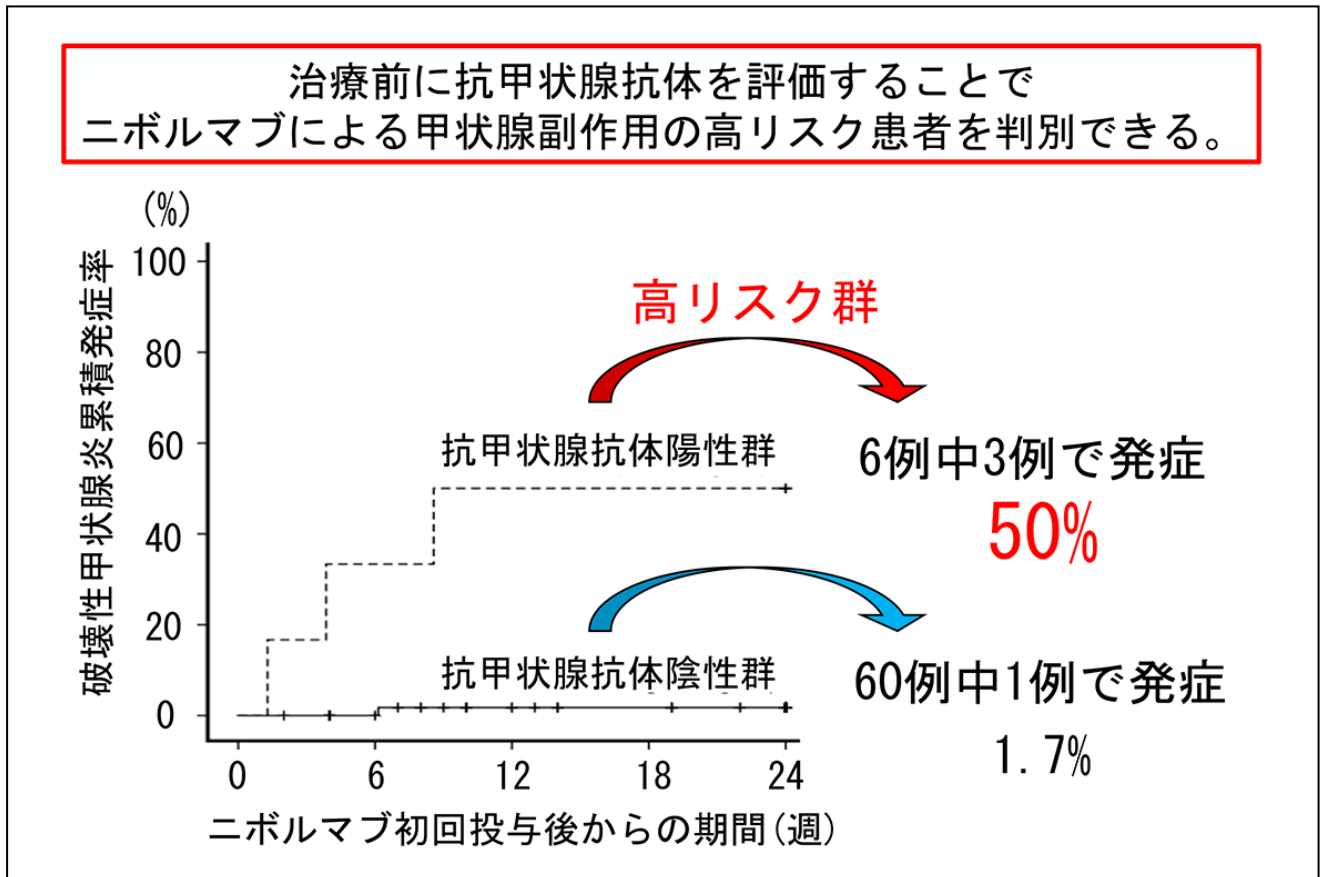
副作用に関する解析対象は、ニボルマブにより治療を受けた患者66名です(肺癌39名、悪性黒色腫19名、腎癌7名、ホジキンリンパ腫1名)。内分泌irAEsの評価のため6週毎に下垂体、甲状腺および副腎関連検査と血糖値を24週間観察した結果、4名(6.1%)で甲状腺ホルモン異常の副作用(破壊性甲状腺炎<sup>\*5</sup>)が発生しました。また、甲状腺副作用を発症した患者は、発症しなかった患者に比べ、ニボルマブ治療前の血液中に存在する抗甲状腺抗体(抗サイログロブリン抗体; TgAb または抗サイロペルオキシダーゼ抗体; TPOAb)の陽性率が有意に高値となりました。ニボルマブによる甲状腺副作用の累積発症率は、治療前の抗甲状腺抗体が陽性であった患者で50%、陰性であった患者で1.7%でした(図1)。この結果から、治療前に抗甲状腺抗体を評価することは、ニボルマブによる甲状腺副作用を発症しやすい患者を判別できるバイオマーカーとなる可能性が示唆されました。本結果は、現在、急速に拡大しているがん免疫治療の副作用マネジメントにおい

て極めて重要と考えられます。

### 3. 今後の展開

本研究は、ニボルマブによる甲状腺の副作用発症を治療前から予測することができる可能性のある指標を明らかにしました。抗甲状腺抗体を評価して甲状腺副作用の高リスク患者をスクリーニングできるようになることが期待されます。今後、他の irAEs についても同様の指標を解明することで、免疫チェックポイント阻害薬の安全使用法の確立に寄与したいと考えています。

図 1



### 4. 用語説明

1. 甲状腺のホルモン：甲状腺は身体の恒常性維持に必須な甲状腺ホルモンを産生する。
2. 免疫チェックポイント阻害薬：免疫反応の活性化を介して、がんに対する効果を示す新しいがん免疫治療薬の一つ。
3. 抗甲状腺抗体：甲状腺に自己免疫性の炎症が生じる疾患である慢性甲状腺炎（橋本病）の患者血中で高率に陽性となる自己抗体で、抗サイログロブリン抗体（TgAb）と抗サイロペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）が用いられる。
4. irAEs：免疫チェックポイント阻害薬によって発生する副作用の総称。免疫チェックポイント阻害薬では、自己免疫反応による臓器障害が肺、消化管、皮膚、神経・筋、内分泌器官など全身の様々な部位で報告されており、死亡に至る重篤な症例も報告されている。
5. 破壊性甲状腺炎：甲状腺における炎症により甲状腺が破壊され、一過性に甲状腺ホルモン

値が上昇した後に甲状腺機能低下症となることが多い疾患。機能低下症になった場合は、甲状腺ホルモンの補充療法が必要となる。

## 5. 発表雑誌

Tomoko Kobayashi<sup>1</sup>, Shintaro Iwama<sup>\*1, 2</sup>, Yoshinori Yasuda<sup>1</sup>, Norio Okada<sup>1</sup>, Taku Tsunekawa<sup>1</sup>, Takeshi Onoue<sup>1</sup>, Hiroshi Takagi<sup>1</sup>, Daisuke Hagiwara<sup>1</sup>, Yoshihiro Ito<sup>1</sup>, Yoshiaki Morishita<sup>1</sup>, Motomitsu Goto<sup>1</sup>, Hidetaka Suga<sup>1</sup>, Ryoichi Banno<sup>1</sup>, Kenji Yokota<sup>3</sup>, Tetsunari Hase<sup>4</sup>, Masahiro Morise<sup>4</sup>, Naozumi Hashimoto<sup>4</sup>, Masahiko Ando<sup>5</sup>, Hitoshi Kiyoi<sup>6</sup>, Momokazu Gotoh<sup>7</sup>, Yuichi Ando<sup>8</sup>, Masashi Akiyama<sup>3</sup>, Yoshinori Hasegawa<sup>4</sup>, Hiroshi Arima<sup>1</sup>

\*Corresponding author

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>5</sup>Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

<sup>6</sup>Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>7</sup>Department of Urology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>8</sup>Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital

" Patients with anti-thyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: a prospective study "

Journal of the Endocrine Society (米国東部時間 2018 年 2 月 6 日付けの電子版に掲載)

DOI : doi.org/10.1210/js.2017-00432

### English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Journal\\_of\\_the\\_E\\_20180207en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Journal_of_the_E_20180207en.pdf)