

氏名 (生年月日) はた ひろき
畑 裕基 (1985年10月16日)

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 博薬 第220号

学位授与の日付 2023年3月18日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 免疫チェックポイント阻害薬の有効性と免疫関連有害事象発症に対する
影響因子の解明と副作用経過に関する後ろ向きコホート研究

論文審査委員 (主査) 教授 矢野 義孝

(副査) 教授 芦原 英司

(副査) 教授 村木 優一

論文内容の要旨

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors; ICI) は、非小細胞肺癌 (non-small-cell lung carcinoma; NSCLC)、胃がんや悪性黒色腫など多くのがんに効果を示し、入院・外来患者に対し単剤あるいは併用療法で広く使用されている。一方、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAE) と呼ばれる炎症性の副作用を引き起こし、時に重篤な転帰をたどる。ICI 治療の有効性に関連する因子として programmed death-ligand 1 (PD-L1) の発現、腫瘍細胞におけるマイクロサテライト不安定性、腫瘍遺伝子変異の量などが報告されているが明確な因子は未だ不明である。ICI 治療の有効性と irAE 発症の関係についても明確になっておらず、irAE の転帰について実臨床で検討した報告は少ない。そこで、ICI の適正使用推進のために実臨床でのデータを用いて有効性・安全性について検証することを目的とし、ICI 治療を受けた患者情報を収集・解析し有効性と irAE 発症に対する臨床的影響因子の解明、および irAE の詳細と転帰について検討した。

第1章 NSCLC 患者におけるニボルマブ療法の有効性と間質性肺疾患の発症因子に関する検討

NSCLC 治療において programmed death-1 (PD-1) 阻害薬であるニボルマブは、irAE として間質性肺疾患が顕著に発生することが知られているが、その発症の因子は明らかにされていない。そこで ICI と irAE との代表的な組み合わせとしてニボルマブと間質性肺疾患について注目し、NSCLC でニボルマブ単剤療法時の有効性と間質性肺疾患発症について検討した。

国立病院機構京都医療センターで NSCLC 治療を受けた患者のうち performance status (PS) が 0 もしくは 1 の患者 94 名を対象とし、電子カルテ情報を用いて後方視的に検討した。有効性について全生存期間 (overall survival; OS) を指標として影響因子をみたところ、治療開始前の PS 1 の患者は 0 の患者と比較して有意に OS が短かった。安全性について、50 名 (53.2%) の患者が何らかの irAE を発症し、そのうち 22 名が Grade 3-4 の irAE を発症した。Grade 3-4 の irAE のうち最も多いものは間質性肺疾患 (11 名) で、その発症因子として間質性肺疾患の既往歴が検出された。さらに患者 94 名のうち観察期間終了時点で治療継続が可能であった群 (Group A: 11 名)、病勢増悪により治療を中止した群 (Group

B: 54名)、ニボルマブによる間質性肺疾患にて治療を中止した群 (Group C: 15名) で治療開始後の検査値の変動について検討した。その結果、Group A と比較して B と C は albumin (ALB) が治療開始後に有意に低下することが示され、ALB の変化が病態の進行や間質性肺疾患発症に関係する可能性が示唆された。

以上、ニボルマブ療法においては特に重篤な間質性肺疾患の発症があることに注意し、その既往歴やALBの変動を把握することが適切な薬学的介入に重要であることが示された。

第2章 ICI 使用患者における有効性と irAE 発症の因子、irAE の詳細と経過に関する検討

第1章では、ニボルマブ単剤療法を使用した患者において Grade 3-4 になりやすい irAE である間質性肺疾患を精査し、ICI 治療において irAE の因子として患者情報を詳細に把握することが必要であることが確認できた。そこで第2章では、広く ICI 治療患者における有効性と安全性について臨床的な影響因子を把握する目的で、国内で薬価収載されている ICI、すなわち PD-1 阻害薬、PD-L1 阻害薬、cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) 阻害薬のいずれかを使用した患者情報にもとづき、各がん種における有効性と irAE 発症との関係、それらへの影響因子および irAE の経過について検討を加えた。

国立病院機構大阪医療センターでICIを使用した患者200名を対象とし、そのうち113名 (56.5%) が何らかの irAE を発症した。IrAE を2回以上発症した患者は46名 (23.0%)、Grade 3以上の irAE を発症した患者は37名 (18.5%) であった。有効性と irAE 発症の関連について、各がん種で OS を有効性の指標として irAE の発症の回数 (発現なし、1回、2回以上) で群分けして比較したところ、irAE を発症した患者の OS は irAE を発症しなかった患者と比較して長い傾向にあり、irAE を2回以上発症した患者の OS はさらに長い傾向がみられた。次に OS に関連する因子を Cox 重回帰分析により検討したところ、治療開始前の ALB が高いほど (≥ 3.5 g/dL) OS が延長し、一方で年齢が高いこと (≥ 75 歳)、転移部位数が多いこと、肝転移があること、PS ≥ 2 であること、治療開始前の LDH が高いこと (≥ 400 IU/L) が OS 短縮と関連することが示唆された。さらに、irAE 発症に関連する因子についてロジスティック重回帰分析を行った結果、年齢が高いこと (≥ 75 歳)、喫煙習慣があること、治療開始前の ALB が高いこと (≥ 3.5 g/dL) が irAE の発症と関連することが示唆された。

IrAE 発症の詳細について、発症までの期間は概ね治療開始後3か月間であったが、副腎皮質機能低下症などは3か月間を超えて発症する症例が多かった。また副作用の転帰について、甲状腺炎、副腎皮質機能低下症については、回復・軽快した患者数よりも未回復の患者数は同等またはそれ以上と示された。ICI 治療が終了した後12週間以上継続した irAE (long-term irAE) が35名 (35/113 = 31.0%) で観察され、甲状腺炎 (13名が発症、うち8名が long-term irAE、8/13 = 61.5%)、副腎皮質機能低下症 (7名が発症、うち3名が long-term irAE、3/7 = 42.9%) は long-term irAE の割合が高かった。

以上、ICI 治療においては OS を指標とする有効性と irAE の発生回数が逆相関することが確認され、また第1章の結果に加えて irAE 発症に対する臨床的因子が示唆され、このことは適切な薬学的介入に有用と考える。

総括

本研究では、ICI 治療の有効性や安全性に関連する因子として臨床で測定可能な項目を検出でき、また ICI 治療において有効性の指標である OS と安全性の指標である irAE 発症との関係性や影響因子を検出できた。さらに irAE 発症の詳細を調べたことで、今後の治療において特に ICI 治療開始後3か月間に重点的な薬学的介入を行うことが必要であること、ICI 治療開始後3か月を超えて irAE を発症する症例が存在すること、甲状腺炎や副腎皮質機能低下症などは ICI 治療終了後も症状が継続しやすい

いことを明らかにし、症例によっては薬学的介入を長期間必要とすることが示された。

以上の知見は ICI の適正使用のための薬学的介入を行う上で有益な知見を与えるものと考えられる。

審査の結果の要旨

《緒言》

がん免疫において T 細胞は主たる活躍をしているが、がん細胞は様々な機序により免疫から逃避している。その過程の一部として programmed death-1 (PD-1) や cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) などの免疫チェックポイント分子による免疫抑制がある。免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors; ICI) は、免疫チェックポイント分子を阻害し、細胞傷害性 T 細胞による抗腫瘍免疫作用を賦活する薬剤である。ICI を用いた免疫療法は、非小細胞肺癌 (non-small-cell lung carcinoma; NSCLC) や胃がんなど様々ながん種に奏効することが報告されており、ICI を使用する患者は今後さらに増加すると考えられる。

しかし、ICI 治療は全ての患者に有効ではなく、治療効果を精度高く予測できるバイオマーカーの同定が必要とされている。一方、ICI は免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAE) と呼ばれる多様な炎症性の副作用を引き起こすが、irAE 発症を予測する明確な因子は不明であり、irAE と抗腫瘍効果の関係についても明確ではない。ICI を安全かつ有効的に使用するためには ICI が有効な患者の選別と irAE の早期発見、早期対応、および治療終了後も irAE が継続する症例への長期的な対応といったマネジメントが必要となるが、実臨床における ICI の有効性、irAE のリスク因子および ICI の治療終了後の irAE の転帰についての検討は少ない。

以上のことから、本研究では ICI の適正使用推進のために実臨床でのデータを用いて有効性・安全性について検証することを目的とし、ICI 治療を受けた患者の情報を収集・解析し、有効性と irAE 発症に対する臨床的影響因子の解明、および irAE の詳細と転帰について検討した。

《審査結果の要旨》

第 1 章では、対象患者を performance status (PS) が良好な NSCLC 患者として、ニボルマブ単剤療法の有効性と安全性、特に間質性肺疾患の発症に関する因子を明らかにした。治療中のアルブミン濃度 (ALB) の低下は、有効性と間質性肺疾患の発症に関与していることが示唆された。ICI 治療の有効性や間質性肺疾患の発症について、臨床検査値の関連を経時的に検討した報告は少なく、病勢進行と間質性肺疾患の発症を早期に発見するための新たな知見を提供できた。

第 2 章では、対象薬剤を国内で薬価収載されている ICI に広げ、対象患者を PS が不良な患者を含む調査可能な全がん種に拡大した。有効性と irAE 発症に関する因子として、ICI 治療開始前の ALB や PS など、臨床治療の場において観察可能な因子が示された。これらの患者情報を詳細に把握し薬学的介入を行うことは、ICI 治療の有効性と安全性に対して有用であると考えられる。IrAE と有効性との関係、irAE の発症時期と経過について、irAE を発症した患者は発症しない患者と比較して全生存期間と無増悪生存期間が長いこと、irAE は ICI 治療開始後 3 ヶ月以内に発症しやすいが、3 ヶ月を超えて発症する症例もあり、また ICI 治療終了後も継続する long-term irAE を 17.5%の患者が経験することが示された。薬剤師は、特に治療開始初期 3 ヶ月間に、重点的な薬学的介入を行うことが有用と示された一方、症例によっては薬学的介入が長期間必要であることが示された。

なお、副査と主査からのコメントと質疑に対して申請者は本論文に補足説明や新たな考察を加え、

また図表の訂正、適切な表現への訂正を行い本論文を適切に修正した。

《審査の結論》

ICI 治療は様々ながん種で術後補助化学療法や一次治療としての適応が拡大されている。本研究により ICI 治療の有効性や安全性に関連する因子を検出し、また ICI 治療において有効性の指標である生存期間と安全性との指標として irAE 発症との関係性や影響因子を検出できた。さらに irAE 発症の詳細を調べたことで、ICI 治療開始後 3 か月間に重点的な薬学的介入が必要であること、ICI 治療開始後 3 か月を超えて irAE を発症する症例が存在することが明らかとなった。これらの結果は ICI 治療に対する有効的な薬学的介入の方法を示したものであり、ICI 治療の有効性と安全性の向上に寄与できると考える。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。