



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象のリスク因子の探索と治療効果に及ぼす影響の評価<br>[論文内容及び審査の要旨]                                        |
| Author(s)           | 山口, 敦史                                                                                                  |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(臨床薬学)                                                                                                |
| Dissertation Number | 甲第16305号                                                                                                |
| Issue Date          | 2025-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/95271">https://hdl.handle.net/2115/95271</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | Atsushi_Yamaguchi_review.pdf, 審査の要旨                                                                     |



# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学）氏 名 山 口 敦 史

|       |     |     |         |
|-------|-----|-----|---------|
| 審査担当者 | 主 査 | 教 授 | 小 林 正 紀 |
|       | 副 査 | 教 授 | 山 田 勇 磨 |
|       | 副 査 | 准教授 | 武 隈 洋   |
|       | 副 査 | 講 師 | 鳴 海 克 哉 |

## 学位論文題名

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象のリスク因子の探索と治療効果に及ぼす影響の評価

博士学位論文審査等の結果について（報告）

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitors: ICIs）は cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 や programmed cell death (ligand) -1 [PD-(L)1] といった免疫チェックポイント分子を阻害することにより、がん細胞の免疫逃避を抑制し、免疫細胞を介した抗腫瘍効果を発揮する。ICIs による T 細胞の活性化、自己抗体量の上昇、炎症性サイトカインの上昇は免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAEs）を引き起こすと考えられている。irAEs は自己免疫疾患のような症状が皮膚、肺、甲状腺、肝などの様々な臓器で多発的に発症することが知られている。多くの irAEs は軽度から中等度の症状であり、コントロール可能な症例が多いが、心筋炎などの稀な irAEs では致死的になる。そこで、発症臓器別の irAEs マネジメントに関するガイドラインが公表されている。また、irAEs 発症は ICIs の治療効果と関連することが報告されている。本研究では適切な irAEs マネジメントを志向して次の3つ研究課題に取り組んだ。初めに、irAEs が自己免疫疾患様の症状を呈することから、治療開始時に自己免疫疾患を有する（preexisting autoimmune diseases: PAD）患者は irAEs 発症のリスクとなるかをメタアナリシスの手法を用いて検討した。次に irAEs の発症臓器には多発性を有することから、臓器別 irAEs と多発性 irAEs の関連性を後方視的に検討した。同様に多発性 irAEs 発症が治療効果に及ぼす影響を後方視的に評価した。

### 1. PAD の有無が irAEs 発症に及ぼす影響

文献検索には MEDLINE/PubMed, Web of Science, Google Scholar を使用した。検索キーワードは、” neoplasm” , ” immune checkpoint inhibitors” , ” autoimmune disease” とし、スクリーニングを実施した。PAD の有無と irAEs 発症頻度に関する文献を抽出した。文献検索の結果、MEDLINE/PubMed で 600 報、Web of Science で 552 報、Google Scholar で 327 報がヒットした。スクリーニングの結果、6 報が対象論文として抽出された。次に対象論文から PAD 群、non-PAD 群における irAEs 発症頻度のデータを抽出し、フォレストプロットを作成することで、6 つの論文で報告されている結果を統合解析した。対象患者は PAD 群 206 例、non-PAD 群 3078 例となり、irAEs 発症頻度は PAD 群で 62.1%、non-PAD 群で 51.9%であった。オッズ比は 2.14 (95%CI = 1.58-2.89) と PAD は irAEs 発症のリスク因子であることが明らかとなった。以上の結果から、PAD 患者が ICIs 治療を受ける際には irAEs のモニタリングが重要であることが示唆された。

### 2. irAEs 発症臓器と多発性 irAEs との関連性

PAD が irAEs 発症のリスク因子となることから、irAEs 発症には免疫機能の亢進が関与していることが示唆された。ここで、特定の臓器で irAEs を発症した患者では、免疫機能が亢

進しているため、他の臓器での irAEs（多発性 irAEs）を発症する可能性は高いと考えた。irAEs は臓器ごとに発症頻度と好発時期が異なることが知られている。特に皮膚 irAEs は比較的高頻度かつ早期に発症するため、多発性 irAEs の予測マーカーとなるのではないかと仮説を立て、後方視的観察研究にて検証した。対象は北海道大学病院にて抗 PD-(L)1 抗体を単独で投与された肺がん、頭頸部がん、悪性黒色腫の患者とした。主要評価項目は単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群での皮膚 irAEs 発症頻度とした。本研究は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会から承認を受けて実施した（指 021-0008）。解析対象患者は単独 irAEs 群 69 例、多発性 irAEs 群 37 例であった。2 群間での皮膚 irAEs の発症頻度を評価したところ、単独 irAEs 群で 56.5%、多発性 irAEs 群で 81.0%と多発性 irAEs 群では皮膚 irAEs が有意に高い結果となった（ $p = 0.02$ ）。さらに単変量ロジスティック回帰分析により、臓器別 irAEs のうち、皮膚、甲状腺、肝 irAEs が多発性 irAEs 発症のリスク因子となることが示された。以上の結果から、高頻度かつ早期に発症する皮膚 irAEs は他臓器の irAEs を予測するマーカーとなることが示唆された。皮膚 irAEs 発症患者では他臓器の irAEs をモニタリングすることが重要であると考ええる。

### 3. 多発性 irAEs が ICI の治療効果に及ぼす影響

最後に、多発性 irAEs では ICI による免疫機能がより亢進していると予想されることから、治療効果も向上するのではないかと仮説を立て、irAEs の発症数が ICI 治療における無増悪生存期間（Progression-free survival: PFS）に及ぼす影響を評価することとした。主要評価項目は irAEs 未発症群、単独 irAEs 群、多発性 irAEs 群の 3 群間での PFS の比較とした。本研究は北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会から承認を受けて実施した（指 023-0100）。対象患者は先の研究に irAEs 未発症群 92 例を加えて再解析を行った。3 群間での PFS を比較したところ、irAEs 未発症群と比較して、単独 irAEs 群、多発性 irAEs 群で PFS の延長が認められた。一方、単独 irAEs 群と多発性 irAEs 群で有意な差は認められなかった。このことから irAEs 発症はその発症臓器数に関わらず治療効果を向上させることが示唆された。

ここで、irAEs が時間依存的なイベントであるため、全期間を対象とした解析では immortal time bias (ITB) が排除できていない可能性が考えられた。そこで、特定時点での生存患者を対象に、その時点での irAEs 発症の有無で群間比較する landmark 解析を実施した。その結果、12 週時点の landmark 解析では 3 群間で PFS に差は認められなかった。したがって、全期間での解析には ITB が含まれている可能性が示された。さらに多変量コックス回帰分析からは 12 週時点での多発性 irAEs の調整ハザード比は 2.33 (1.09-4.98) であり、PFS 短縮と関連していた。合わせて 12 週時点における irAEs による治療中断率は、単独 irAEs 群で 17.3%、多発性 irAEs 群で 62.5%と多発性 irAEs 群で有意に高いことが確認された（ $p = 0.01$ ）。したがって、早期の多発性 irAEs は治療中断のため、ICI の有効性を減弱させると考えられた。以上のことから早期の多発性 irAEs への適切なマネジメントは、ICI 治療の有効性を維持する上でも重要であることが示唆された。

これを要するに、著者は、irAEs のリスク因子と治療効果に及ぼす影響において新たな知見を得た。これらの研究成果は irAEs へのより適切なマネジメントと、ICI 治療の最適化に貢献するものと考ええる。よって著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。