

論文審査の結果の要旨

免疫チェックポイント阻害薬の有効性・安全性に対する併用薬の影響と免疫関連有害事象への免疫抑制薬使用実態

Studies on Impact of Concomitant Medications on Clinical Outcomes in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors and Implementation Status of Immunosuppressive Drugs on Immune-related Adverse Events

論文提出者 三浦 華歩 (Miura, Kaho)

近年がん薬物療法では殺細胞性抗がん薬や分子標的薬に加え、免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) が使用されている。ニボルマブに代表される PD-1 阻害薬は代表的な ICIs であり、非小細胞肺癌など様々ながん種に使用されているが、ICIs による抗腫瘍免疫応答の促進に伴い、自己抗原に対する免疫応答の活性化による自己免疫疾患様の免疫関連有害事象 (irAE) が特徴的な副作用として出現することが知られている。PD-1 阻害薬の効果は、腫瘍細胞の PD-L1 発現率、組織型、Performance Status、Epidermal growth factor receptor 遺伝子変異など様々な因子の影響を受けることが報告されている一方、免疫調節作用を持つ薬剤による効果や irAE 発現への影響に関しては実臨床においてほとんど報告されていない。そこで本研究の第 1 章において、実臨床における ICIs 治療の有効性および安全性に対す

る免疫調節作用を持つとされる併用薬の影響を検討した。その結果、単設の後ろ向き研究であり、併用薬の使用期間やアドヒアランスが不明な点や今回検討したいくつかの併用薬については使用患者数が少ない点が限界点ではあるが、検討した免疫調節作用を持つとされる併用薬は、ICI治療奏効およびirAEs発現への影響は認めなかった。特に、*in vitro*や動物実験では報告のある慢性疾患治療薬であるスタチン系薬剤、メトホルミン、アンギオテンシンII受容体拮抗薬等では影響がなかったことは、実臨床における有効かつ安全なICI治療実施のための薬学的管理の一環として、併用薬の中止や変更を検討する必要性は低いと考えられ、臨床現場においては有意義な結果である。一方、ICI治療開始時のオピオイド使用は治療成功期間および全生存期間の短縮に関連する独立因子であったが、オピオイドは病勢進行による疼痛に対し使用され、病勢進行状況による予後不良が反映された結果の可能性も考えられ、今後の研究が期待される。

また、irAEの対症療法として免疫抑制薬ミコフェノール酸モフェチル(MMF)が使用される場合があるが、有効性および安全性は症例報告のみであり、明確な有効性を示すエビデンスはない。MMFの活性代謝物であるミコフェノール酸(MPA)の体内動態は個人差が大きく、臓器移植時では治療薬物モニタリング対象薬となっているが、irAEに対するMMF使用時に血中濃度をモニタリングした報告はない。そこで、第2章においては、免疫調節作用を考慮した相互作用や対症療法に対する薬学的管理の必要性を明らかにすることを目的に、irAEsに対するMMF使用の実態を明らかにするとともに、MPAの体内動態への影響を検討した。本研究での対象患者全5例でステロイド不応irAEs肝胆道系障害に対してMMFが使用され、MMF有効例が認められたが、5例中3例はMMF不応である実態を示した。MPAの体内動態影響因子として、MMF不応例では胆汁うっ滞による腸肝

循環阻害による MPA の血中濃度低下の可能性が考えられた。そのため、irAEs 肝胆道系障害に対する MMF 使用時に、実際の MPA 血中濃度を明らかにする必要性を示した。しかし、残念なことに研究期間中に実際に MPA の血中濃度を測定するには至らなかったが、現在、前向き観察研究を実施中であり、MPA の体内動態への影響因子解明に対する今後の進展が期待される。

以上のことより、本研究は、臨床現場における ICI 治療の薬学的管理に有用な成果であり、また、今後のさらなる研究により ICI 治療における薬剤師としての新たな介入へ発展できる可能性が期待され、学術的に高く評価できる。したがって、博士（薬学）に相当するものである。

令和 4 年 3 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授

三田 充男 印

副査 明治薬科大学 教授

松井 勝彦 印

副査 明治薬科大学 教授

大野 恵子 印