

| | |
|-------------|---|
| 氏 名 | 岸本 恵美 |
| 学 位 の 種 類 | 博士 (医学) |
| 学 位 記 番 号 | 乙第 802 号 |
| 学位授与年月日 | 令和 3 年 6 月 16 日 |
| 学位授与の要件 | 自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当 |
| 学 位 論 文 名 | 乾癬患者に対する生物学的製剤 6 剤の drug survival～自治医科大学附属 病院皮膚科における 315 例の検討～ |
| 論 文 審 査 委 員 | (委員長) 教授 佐 藤 浩 二 郎 (委 員) 教授 興 梶 貴 英 准教授 長 嶋 孝 夫 教授 井 川 建 |

論文内容の要旨

1 研究目的

本邦における乾癬治療は、2010 年の生物学的製剤の登場により飛躍的に進み、現在までに使用可能な薬剤は 10 剤と増えている。本来、第一選択薬の効果と安全性が高く、長期間継続可能であることが理想的であるが、実際には選択された薬剤が種々の理由で中止、変更されることも少なくない。生物学的製剤の効果と安全性については数々の臨床試験で十分に検討されており、寛解状態を維持した継続率も多くの薬剤で高く安定していることが報告されている。ただし、臨床試験で長期の安定した継続率が報告されている薬剤であっても、実臨床における継続率は臨床試験のそれとは一致していない。なぜならば、臨床試験の主な評価項目は効果と安全性であるが、実臨床において薬剤の継続に影響を与える因子は、それらのみならず、利便性、コストパフォーマンス、患者満足度、患者の都合や医師の好みなど多岐にわたっているからである。

Drug survival はリウマチ領域で生物学的製剤に対して使われ始めた語句で、ある薬剤の継続状態について生存分析を用いて検討する方法である。コックス回帰分析を用いたハザード比の推定により、drug survival に影響を与える因子も検討できる。

国内において乾癬に対する生物学的製剤の drug survival の報告は 3 例と少なく、また IL-17 阻害薬 3 剤を含めた drug survival の報告は海外からの報告を含めても少数であった。そのため、自治医科大学附属病院皮膚科における 300 例を超える治療例について実臨床の継続状態を検討することは有意義であり、各薬剤の特徴をより明確にできると考えた。本研究では、当科において乾癬患者に対して投与された生物学的製剤のうち、先行の 6 剤の drug survival を明らかにすることを目的とした。

2 方法

自治医科大学附属病院皮膚科において、2010 年 1 月 1 日から 2018 年 11 月 21 日までの間に生物学的製剤 6 剤 (TNF 阻害薬のアダリムマブ、インフリキシマブ、IL-12/23 阻害薬のウスティヌマブ、IL-17 阻害薬のセクキヌマブ、プロダルマブ、イキセキズマブ) を投与された中等症から

重症の乾癬患者について、年齢、性別、Body mass index (BMI)、乾癬の病型、治療歴、薬剤の中止理由をそれぞれカルテから抽出した。この研究には期間中少なくとも 1 回の生物学的製剤の投与を受け、かつ少なくとも 1 回のフォローアップに来院した日本人患者すべてを含んだ。

Drug survival を検討するに当たって、薬剤開始日と中止日を抽出する必要があるが、薬剤を変更した場合はその変更日を前薬剤の中止日とし、また患者の都合で通院が中断された場合は最終来院日を中止日と定義した。

統計分析については、各薬剤の分類変数の群間比較はカイ二乗検定、連続変数の群間比較は一元配置分散分析により行った。**Drug survival** はカプラン・マイヤー法で求め、薬剤間の **drug survival** はログランク検定を用いて比較した。検定の多重性を考慮し、P 値の補正にはチューキー・クレーマー法を用いた。また治療中止の予測因子の検討にはコックス回帰分析を用いた。

3 研究成果

本研究では、2010 年 1 月 1 日～2018 年 11 月 21 日の間に自治医科大学附属病院皮膚科において日本人乾癬患者に対して投与された生物学的製剤 6 剤の **drug survival** を明らかにした。中等症から重症の乾癬患者 205 名、315 治療例（アダリムマブ 103 例、インフリキシマブ 70 例、ウステキヌマブ 66 例、セクキヌマブ 38 例、プロダルマブ 12 例、イキセキズマブ 26 例）の情報をカルテより抽出し、後方視的に検討した。その結果として、**drug survival** は、ウステキヌマブが上記 6 剤の中で最も高い傾向にあった。ウステキヌマブは、インフリキシマブに比べ、全患者及びバイオナীব患者（過去に生物学的製剤の投与歴のない患者）において有意に **drug survival rate** が高かった。GPP を除いた 290 例における検討でもウステキヌマブの **drug survival** が最も優れている傾向にあったが、いずれの薬剤とも統計学的な有意差は認められなかった。各製剤をバイオナীব患者と非ナীব患者（過去に 1 剤以上の生物学的製剤の治療歴がある患者）で比較したところ、バイオナীব患者で **drug survival rate** が高い傾向にはあったが、統計学的には有意な差はなかった。

全患者中、13 名 25 治療例が、乾癬の病型の中で重症型とされる汎発性膿疱性乾癬 (Generalized pustular psoriasis、以下 GPP) の患者であり、GPP であることは生物学的製剤治療中止の予測因子であった（ハザード比 1.81、95%信頼区間 1.11-2.94、 $p=0.016$ ）。一方で、性別、バイオナীব患者であること、乾癬性関節炎の合併、投与間隔が短い薬剤であることは **drug survival** に影響を与える因子ではなかった。

4 考察

本研究においても、過去の報告同様にウステキヌマブがほかの薬剤に比べて優れた **drug survival** を有していたことが示された。本研究においては、寛解による中止例は局面型乾癬では 1 例のみ (0.3%、1/315) であったが、GPP においては 5 例 (20%、5/25) と割合が高かったため、GPP を除いた **drug survival** を別に求めたところ、その場合もウステキヌマブの優位性が示された。GPP に関しては、25 治療例のうち、研究期間において何らかの生物学的製剤の投与を続けていたのは 5 例のみであった。生物学的製剤治療を中止した割合は GPP 80% (20/25)、局面型乾癬 48% (138/290) であり、中止例のうち効果不十分例は、GPP 55.0% (11/20)、局面型乾癬 61.6% (85/138) であった。乾癬の病型の中で唯一指定難病に含まれ、医療費助成が認められてい

る稀な疾患である GPP 患者に対する生物学的製剤の最適な使用については、さらなる症例の蓄積と研究が必要であると考えられる。

観察期間が短く症例数も少ないが、ブロダルマブの最初の約 2 年間の drug survival はウステキヌマブに匹敵するものであった。セクキヌマブの 1 年目の drug survival はアダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブと同等かまたは優れてさえいたが、セクキヌマブの 3 年目の drug survival はそれら 3 剤と比較して最も劣っていた。興味深いことに、我々の研究で得たセクキヌマブの survival curve の形が海外の大規模研究のセクキヌマブの survival curve の形とよく似ており、比較的早期に survival curve が下降していた。このことの原因として、セクキヌマブは導入初期の頻回の投与により強力で迅速な効果が得られるため、導入初期に薬剤への期待が大きくなり、維持期における多少の再燃が実際以上に強く感じられてしまい早目の薬剤変更につながるのではないかと考察した。

5 結論

当科における生物学的製剤の drug survival は、過去の報告同様、ウステキヌマブが最も高い傾向にあった。各薬剤の drug survival をバイオナীব患者と非ナীব患者で比較したところ、全例が非ナীব患者であったブロダルマブを除く 5 剤において、バイオナীব患者で drug survival rate が高い傾向にはあったが、両者に統計学的な有意差はなかった。GPP であることは、生物学的製剤中止の予測因子であった。

論文審査の結果の要旨

本学位論文では、乾癬に対して高い効果を示す生物学的製剤 6 種類の drug survival を調査し、薬剤間に差異があるかどうかを検討している。それらの製剤は IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬、IL-12/23 阻害薬、TNF 阻害薬の 4 種類に大別される。自治医科大学附属病院皮膚科における乾癬患者（205 名）を対象に解析したところ、(1) IL-12/23 阻害薬であるウステキヌマブ群の drug survival rate が高く、インフリキシマブと比較した場合有意であった。また、(2)薬剤中止リスクとしては汎発性膿疱性乾癬(GPP)例が有意に高いハザード比を示した。

(1)の結果の考察として、(a)ウステキヌマブは既報でも drug survival が優れていること (b)安全性が高く、投与間隔が長いことなどが挙げられているが、原因にはまだ不明の点が多い。

(2)の考察としては、中止理由として、GPP では改善のため中止した例が他の疾患(局面型乾癬・乾癬性関節炎)に比べて多かったことも原因となっている可能性が挙げられている。

論文の主な修正点としては、(1) 多重検定の問題 (2) GPP の特殊性（前述のように改善のため中止する例が多いこと及び、ウステキヌマブの適応がないこと）から、GPP 例を除いて再解析することなどが提案され、それらの点が修正されている。論文の主張に大きな変更はない。乾癬の治療は近年急速に進歩しており、今後さらなる病態解明が期待される。本研究には十分な意義が認められると判断し、学位論文として適切であるという結論に至った。

試問の結果の要旨

申請者の発表は、提出した学位論文に沿って行われた。それに対する審査員の質疑としては、具体的には

- (1)GPP において、改善による中止が含まれているため、**drug survival** が短いことは、悪いことではなく却って良いことと考え得るのではないか
 - (2)多重検定になっているため、何らかの補正が必要ではないか
 - (3) 患者の満足度について評価されているのか
 - (4) 多施設間のデータを解析する必要があるのではないか
 - (5) 投与間隔が長い製剤のほうが **drug survival** が長いという報告、あるいは、**drug survival** に投与間隔が影響を与えている、というような論調のものがこれまでであるのか
 - (6) 表皮角化細胞が $\text{TNF-}\alpha$ を産生するのか
- などである。

それぞれに対して申請者は学位論文の内容に沿った回答をした。(1)については GPP 症例を除いた解析を追加することになった。また(2)についても多重検定の補正を行うことになった。(3)は後方視研究であるため解析が難しいということが結論であり、また(4)は今後の課題として記述することになった。以上のように学位論文に追記が必要であるが、総合的に判断して、学位取得に十分な内容であるという点で審査員全員の意見の一致をみた。