

## 学位論文の内容の要旨

学位論文題目    がん化学療法による分子標的薬が有効性および安全性におよぼす影響についての研究

指導教員    佐藤 秀 紀  
学位申請者    橋 野 泰 良



がん化学療法は、日進月歩の勢いで進化しており、殺細胞性抗がん薬以外に分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬など新世代の抗がん薬が多種多様ながん種に使用されている。それにより、がん患者の生存期間が延長されるなど有益な面もあるが、一方でこれらの薬剤では、全く新しい病態の副作用が報告されており、それによってがん治療を中断せざるを得ない事態も生じている。適切ながん治療を継続する上で、検査値などの患者情報や、副作用のモニタリングが重要となる。本研究では、分子標的薬の VEGFR-TKI による、高血圧発症と新たな副作用であるがん治療関連心血管障害 (CTRCD) の関係や、EGFR-TKI であるオシメルチニブの血中濃度測定による患者の治療予後や副作用発現の予測の探索、栄養状態が免疫チェックポイント阻害薬を含むがん化学療法を受けている患者の予後や副作用発現へ与える影響について検討した。

### 第 1 章

#### VEGFR-TKI による左心室機能に関する解析

##### 【目的】

経口分子標的薬である血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (VEGFR-TKI) は、高血圧や左室不全などの重篤な心血管有害事象を引き起こすことが報告されている。VEGFR-TKI によって生じた高血圧と左室駆出率 (LVEF) が保たれた心不全 (HFpEF) との関連性についての検討が少ない。そこで、VEGFR-TKI 使用による高血圧発症とそれに伴う心拡張機能障害との関係を調査した。

## 【方法】

北海道がんセンター泌尿器科で VEGFR-TKI（対象薬剤：スニチニブ、アキシチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、カボザンチニブ）を使用した患者を 2009 年 5 月から 2021 年 10 月までに募集した。正常血圧群と血圧上昇群において、左室拡張機能マーカー（E/A、Dct (ms)、平均 E/e'、中隔 e'）および左室収縮機能マーカー（LVEF、LVDd、LVDs）の数値の変化を VEGFR-TKI 使用前後で評価した。

## 【結果】

血圧上昇群（n = 41）の LVEF と Mean E/e' は、治療前後で有意な変化がみられた。TKI-HT（+）群の LVEF 値（収縮機能マーカー）は、治療前の  $70.7 \pm 6.8\%$  から治療後の  $68.3 \pm 7.8\%$  に有意に減少した（ $p = 0.03$ ）（表 1）。TKI-HT（-）群では、いずれの心室収縮機能マーカーにおいても有意差は認められなかった。E/e'（拡張機能マーカー）は、TKI-HT（+）群で有意に低下した（ $p = 0.02$ ）（表 2）。しかし、TKI-HT（-）群では、いずれの心室拡張機能マーカーにも変化は認められなかった。

表 1. VEGFR-TKI 投与前後での心エコーによる左室収縮機能パラメータの比較

	TKI-HT (-)			TKI-HT (+)		
	(n=13)			(n=41)		
	Baseline	Endpoint	p value*	Baseline	Endpoint	p value*
LVEF	67.6 (8.6)	67.1 (11)	0.83	70.7 (6.8)	68.3 (7.8)	0.03
LVDd	46.8 (4.7)	47.0 (7.6)	0.88	44.6 (5.3)	44.1 (5.0)	0.36
LVDs	29.1 (4.5)	29.7 (8.2)	0.75	26.6 (3.9)	27.2 (4.2)	0.24

Values are mean  $\pm$  standard deviation. VEGFR-TKI indicates vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVDs, left ventricular end-systolic diameter.

表 2. VEGFR-TKI 投与前後での心エコーによる左室拡張機能パラメータの比較

	TKI-HT (-)			TKI-HT (+)		
	(n=13)			(n=41)		
	Baseline	Endpoint	p value*	Baseline	Endpoint	p value*
E/A	1.02 (0.4)	1.00 (0.4)	0.82	0.90 (0.3)	0.86 (0.2)	0.12
Dct	227.3 (53.7)	224.1 (79.8)	0.92	226.6 (60.7)	231.2 (44.9)	0.58
E/e'	9.7 (3.1)	13.3 (10.8)	0.29	11.9 (3.6)	10.3 (3.0)	0.02
septal e'	8.2 (2.1)	7.5 (1.3)	0.40	6.9 (1.4)	7.1 (2.3)	0.92

Values are mean  $\pm$  standard deviation. VEGFR-TKI indicates vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; E/A, peak velocity of E-wave/peak velocity of A-wave; Dct, deceleration time; E/e', peak velocity of E-wave/peak velocity of e'-wave; e', peak velocity of e'-wave; and HR, heart rate.

#### 【考察】

今回の結果から VEGFR-TKI を使用する患者は、心機能の影響を及ぼす可能性があることから、適切な降圧治療と定期的な心エコー検査による早期モニタリングの実施は、症状の有無にかかわらず、VEGFR-TKI による収縮期・拡張期機能の悪化を防ぐのに役立つと考えられる。

## 第 2 章

### EGFR 遺伝子変異陽性肺がん患者におけるオシメルチニブ血中濃度の有効性および安全性の関係

#### 【目的】

オシメルチニブは固定用量であるが、その薬物動態パラメータは、個体差が大きい。曝露量と有効性や有害事象との関係については、報告されているもののオシメルチニブの実臨床における血中薬物濃度や治療継続に与える影響について明らかにされていない。本研究では、血中濃度と治療継続に影響を与えるリスク因子に関して調査を行った。

#### 【方法】

2016 年 10 月 1 日から 2021 年 8 月 31 日の間に、オシメルチニブ（1 日 1 回 80 mg 連日服用）を導入した再発および手術不能の Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん患者 56 名を対象とした。血中濃度のカットオフ値である 155 ng/mL を用いて 2 群に分類した。主要評価項目は、オシメルチニブの曝露と有効性の関係、副次評価項目は、オシメルチニブの曝露と副作用の関係、有効性および血中濃度に対する共変量の影響について調査した。

#### 【結果】

評価対象患者の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、定常状態におけるトラフ濃度 ( $C_{min ss}$ )  $\geq 155$  ng/mL 群および  $C_{min ss} < 155$  ng/mL の患者で、それぞれ 18.7 ヶ月 (95% confidence interval (CI): 15.5 - 21.9) および 31.2 ヶ月 (95%CI: 26.3 - 36.2;  $p = 0.040$ ) であった (図 1)。また血清アルブミン (Alb) 値は、それぞれ  $3.73 \pm 0.40$  g/dL および  $3.93 \pm 0.28$  g/dL ( $p = 0.030$ ) であり (表 3)、多変量解析においても、Alb  $< 3.7$  g/dL は、ハザード比: 5.304 (95% CI: 1.431-19.66;  $p = 0.013$ ) であることから (表 4)、PFS を有意に短縮することが示された。一方、有害事象発現において差は見られなかった。

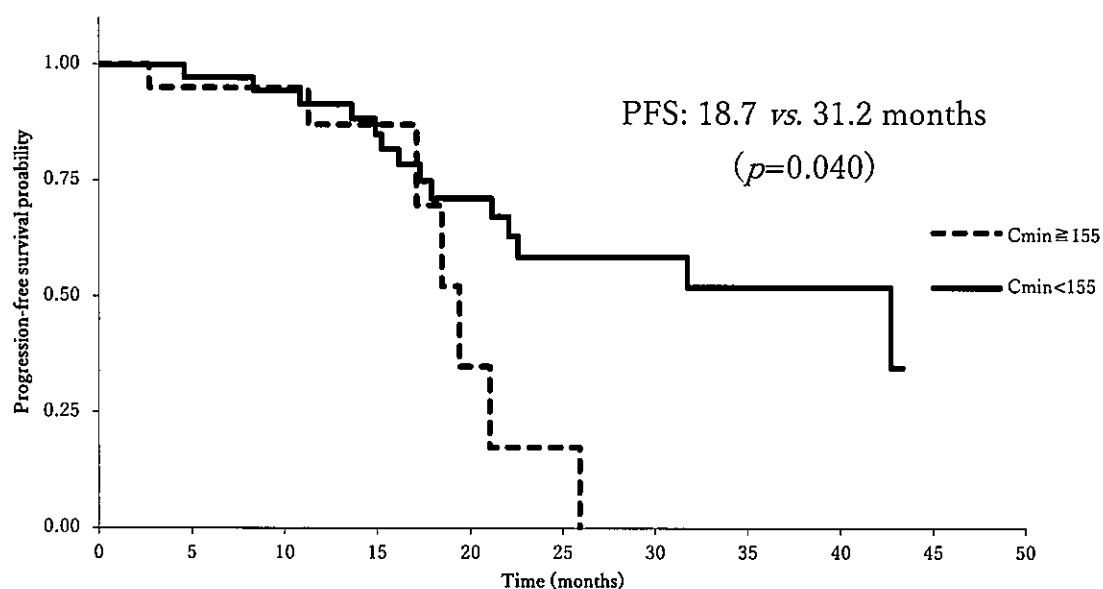


図 1. オシメルチニブ血中濃度別における PFS の比較

Kaplan–Meier curve of PFS in patients treated with osimertinib, in patients with median  $C_{min,ss}$  below the population median of 155 ng/ml (solid line) and in patients with a median osimertinib  $C_{min,ss} \geq 155$  ng/ml (dotted line).  $C_{min,ss}$ : trough plasma concentration.

表 3. オシメルチニブ服用患者における臨床検査値の比較

	$C_{min} \geq 155$ (n=20)	$C_{min} < 155$ (n=36)	p-Value
Alb (g/dl)*	$3.73 \pm 0.40$	$3.93 \pm 0.28$	0.030
NLR	$3.96 \pm 2.45$	$2.83 \pm 1.43$	0.069
LMR	$2.83 \pm 1.11$	$3.58 \pm 1.72$	0.051
GNRI	$95.5 \pm 9.82$	$97.5 \pm 7.69$	0.405
PNI	$42.9 \pm 5.54$	$44.8 \pm 3.36$	0.191
CRP *	$0.45 \pm 0.73$	$0.08 \pm 0.13$	0.045

NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; LMR: Lymphocyte-to-monocyte ratio; GNRI: Geriatric Nutritional Risk Index;

PNI: Prognostic Nutritional Index \* $p < 0.05$ .

表 4. PFS における Cox-比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	p-Value	HR (95%CI)	p-Value
Sex	1.221 (0.465~3.204)	0.685		
Age	0.993 (0.941~1.047)	0.791		
BMI	0.958 (0.822~1.117)	0.583		
Cmin( $\geq 155$ ng/ml)	2.695 (1.013~7.172)	<b>0.047</b>	0.681 (0.185~2.502)	0.563
Alb(< 3.7 g/dl)	4.257 (1.672~10.84)	<b>0.002</b>	5.304 (1.431~19.66)	<b>0.013</b>
NLR( $\geq 3.9$ )	2.057 (0.790~5.357)	0.139		
LMR(< 2.8)	1.186 (0.500~2.811)	0.698		
GNRI(< 92)	1.442 (0.596~3.492)	0.417		
Stage IV	2.856 (0.959~8.506)	0.059		
CNS metastases yes	2.699 (1.137~6.405)	<b>0.024</b>	3.596 (1.351~9.574)	<b>0.010</b>
CRP	3.989 (1.252~12.71)	<b>0.019</b>	2.026 (0.482~8.519)	0.335
No. of previous lines	2.316 (0.882~6.081)	0.088		

#### 【考察】

多変量解析の結果、アルブミン濃度は PFS のリスク因子として認められたが、オシメルチニブの  $C_{min ss}$  は認められなかった。血中濃度が上昇した要因として、がん患者の全身性炎症により生じた代謝酵素の活性低下およびアルブミンの分布量低下などの複合的な要因で、オシメルチニブの血中濃度が上昇したと考えられる。アルブミン値と血中濃度の関係について評価するには、さらなる検討が必要である。

### 第 3 章

非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の併用療法を受けた患者の Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), Prognostic Nutritional Index (PNI) と副作用発現および治療成功期間との関連性

#### 【目的】

最近の肺癌治療では、免疫チェックポイント阻害薬（ICI/Immune Checkpoint Inhibitor）であるペムブロリズマブとプラチナ製剤に加えて殺細胞性抗がん剤をさらに 1 剤を加えた 3 剤併用療法が増えている。またがん化学療法の予後との関連について Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) と Prognostic Nutritional Index (PNI) などの栄養指標が、報告されている。本研究では、3 剤併用療法における栄養指標と治療成功期間および副作用発現の関連性について検討した。

#### 【方法】

2019 年 11 月から 2022 年 9 月 30 日の期間に、カルボプラチン、ペメトレキセド、ペムブロリズマブの併用療法を実施した非小細胞肺癌患者 72 名を調査対象に、GNRI と PNI を High 群と Low 群の 2 群に分類し、後方視的調査を実施した。

#### 【結果】

治療成功期間 (TTF)、単変量解析および多変量 COX 回帰比例ハザード分析において、Low PNI 群は High PNI 群よりも有意に TTF が短く ( $p = 0.006$ ) (図 2)、多変量解析結果より PNI は TTF に影響を及ぼす因子であることが示された (HR: 2.791, 95%CI: 1.362-5.721,  $p = 0.005$ ) (表 5)。一方で、GNRI は TTF に影響を及ぼす因子とは示されなかった。

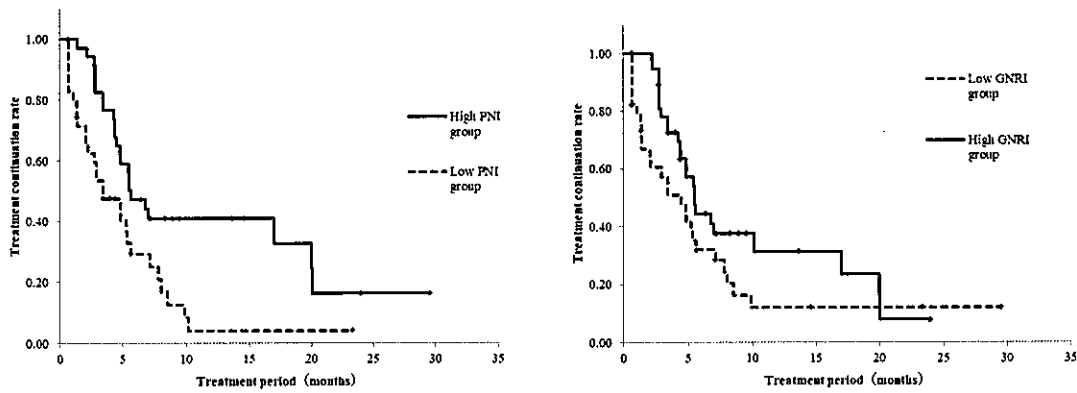


図 2. TTF の Kaplan-Meier 曲線 (High 群と Low 群の比較)

(a) Kaplan-Meier curves of TTF for pembrolizumab triple-treated patients in patients with PNI <37.1 (dotted line) and in patients with PNI ≥37.1 (solid line). PNI: Prognostic Nutritional Index. (b) Kaplan-Meier curves of TTF for pembrolizumab triple-treated patients in patients with GNRI <93 (dotted line) and in patients with GNRI ≥93 (solid line). GNRI: geriatric nutritional risk index. TTF: time to treatment failure

表 5. TTF に関する単変量および多変量 Cox 比例ハザード回帰分析

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age(≥ 69)	1.654	0.944-2.898	0.079	1.479	0.832-2.626	0.182
Stage(≥ IV)	1.487	0.824-2.683	0.189			
GNRI(≥ 93)	1.597	0.925-2.756	0.093	0.554	0.246-1.249	0.155
LDH(≥ 199U/L)	1.543	0.877-2.713	0.132			
CheE(≥ 284U/L)	0.751	0.427-1.324	0.322			
Ccr(<92.4mL/min)	1.616	0.896-2.917	0.111			
PNI (<37.1)*	2.154	1.238-3.747	0.007	2.791	1.362-5.721	0.005
BMI (<21.9)*	1.849	1.061-3.223	0.030	2.548	1.255-5.175	0.009
pre NLR	0.995	0.905-1.093	0.914			

GNRI: geriatric nutritional risk index, LDH: lactate dehydrogenase, CheE: cholinesterase, Ccr: creatinine clearance, PNI: prognostic nutritional index, BMI: body mass index, NLR: neutrophil-lymphocyte, \* $p < 0.05$



## 【考察】

治療開始時の PNI と BMI は、ICI 細胞傷害性抗がん剤であるペムブロリズマブによる 3 剤併用療法を受けた非小細胞肺癌患者の治療成功期間 (TTF) に影響を与える予後因子であった。治療開始時の栄養状態は、副作用の発生や治療成功期間 (TTF) に影響を与える可能性がある。

## 総括

本研究は実臨床の情報を基に、がん化学療法を進行する上で適切な抗がん剤の使用に貢献する研究結果を報告した。最初に、VEGFR-TKI による収縮機能障害を引き起こす可能性を示した。悪化の抑制には、定期的な心エコー検査などの早期のモニタリングが重要である。また、オシメルチニブの血中濃度では、Alb 濃度が影響を及ぼす可能性が示された。さらに、治療開始時の PNI は、ICI 細胞傷害性抗がん剤であるペムブロリズマブによる 3 剤併用療法を受けた非小細胞肺癌患者の治療成功期間 (TTF) に影響を与える独立した予後因子であった。以上のことから、今回得られた知見は、日常診療で利用できる検査値などの診療情報を用いる点で価値があり、今後も実臨床データを活用し、より精度の高いものとなるよう検証を積み重ねていく必要がある。

## 倫理的配慮について

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、北海道科学大学倫理委員会、札幌南三条病院倫理委員会の承認を得て実施した。(第 1 章：22-12、第 2 章：19-06-021、第 3 章：R4-4)

