

博士論文

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

2024 年 3 月

北海道科学大学 大学院

橋野 泰良

指導教員

佐藤 秀紀

目次

| | |
|---|-----------|
| 図のリスト | 5 |
| 表のリスト | 5 |
| 略語 / 略号表 | 7 |
| 緒言 | 14 |
| 第 1 章 VEGFR-TKI による左心室機能に関する解析 | 15 |
| 第 1 節 目的 | 15 |
| 第 2 節 方法 | 18 |
| 2.1. 研究デザイン | 18 |
| 2.2. 調査項目 | 18 |
| 2.3. 統計解析 | 19 |
| 2.4. 倫理的配慮 | 20 |
| 第 3 節 結果 | 21 |
| 3.1. 患者集団 | 21 |
| 3.2. 患者背景 | 22 |
| 3.3. VEGFR-TKI 投与前後の左心室収縮機能マーカーの比較 | 23 |
| 3.4. VEGFR-TKI 投与前後の左心室拡張機能マーカーの比較 | 24 |
| 3.5. その他の副作用 | 26 |
| 第 4 節 考察 | 26 |
| 第 5 節 小括 | 32 |
| 第 2 章 EGFR 遺伝子変異陽性肺癌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 | 32 |
| 第 1 節 目的 | 32 |
| 第 2 節 方法 | 35 |
| 2.1. 対象患者 | 35 |
| 2.2. データ収集 | 36 |
| 2.3. 血液検体の収集と血清濃度測定 | 37 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2. 4. | 統計解析 | 38 |
| 2. 5. | 倫理的配慮 | 38 |
| 第 3 節 | 結果 | 39 |
| 3. 1. | 対象患者および患者背景 | 39 |
| 3. 2. | 患者背景 | 40 |
| 3. 3. | 対象患者における PFS の比較 | 42 |
| 3. 4. | 対象患者における臨床検査値の比較および血中濃度との相関 | 43 |
| 3. 5. | 単変量・多変量解析 | 45 |
| 3. 6. | 対象患者における副作用の発現状況および発現頻度 | 46 |
| 第 4 節 | 考察 | 48 |
| 第 5 節 | 小括 | 53 |
| 第 3 章 | 肺がんの三剤併用療法における栄養指標と副作用および治療成功期間 (TTF) との関連性 | 54 |
| 第 1 節 | 目的 | 54 |
| 第 2 節 | 方法 | 56 |
| 2. 1. | 対象患者 | 56 |
| 2. 2. | エンドポイント | 58 |
| 2. 3. | 調査項目 | 59 |
| 2. 4. | 統計解析 | 60 |
| 2. 5. | 倫理的配慮 | 60 |
| 第 3 節 | 結果 | 61 |
| 3. 1. | 患者背景と GNRI と PNI の相関性 | 61 |
| 3. 2. | 高 PNI 群と低 PNI 群の治療失敗期間 (TTF) を比較した Kaplan-Meier 曲線 | 63 |
| 3. 3. | TTF におけるリスク因子の単変量および多変量 Cox 比例ハザード回帰分析 | 64 |

| | |
|----------------------|----|
| 3. 4. 副作用の発現状況 | 65 |
| 第 4 節 考察 | 67 |
| 第 5 節 小括 | 73 |
| 第 4 章 本研究の総括 | 73 |
| 謝辞 | 75 |
| 参考文献 | 76 |

図のリスト

- 図 1：フローチャート
- 図 2：患者選定のフローチャート
- 図 3：オシメルチニブ血中濃度別における無増悪生存期間（PFS）の比較
- 図 4 A, B：オシメルチニブ C_{min} と血清アルブミン値 (A) と NLR (B) の相関関係
- 図 5：三剤併用療法のレジメン表
- 図 6：GNRI と PNI の相関関係
- 図 7：治療成功期間（TTF）の Kaplan-Meier 曲線（High 群と Low 群の比較）

表のリスト

- 表 1：患者背景
- 表 2：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
- 表 3：VEGFR-TKI 治療前後の心エコーによる左室収縮機能パラメータの変化量の比較

- 表 4：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
- 表 5：VEGFR-TKI 治療前後の心エコーによる左室拡張機能パラメータの変化量の比較
- 表 6：患者背景
- 表 7：オシメルチニブ服用患者における臨床検査値の比較
- 表 8：無増悪生存期間における Cox-比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析
- 表 9：有害事象
- 表 10：患者背景
- 表 11：治療成功期間（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
- 表 12：PNI 群における副作用

略語 / 略語表

本文においては以下の略語を用いた（アルファベット順）

- AF : atrial fibrillation
- ALT : alanine aminotransferase
- AST : aspartate aminotransferase
- Alb : albumin
- AUC_{ss} : area under the plasma concentration-time curve from drug administration to just before the next dose under steady state conditions
- BMI : body mass index
- BNP : Brain Natriuretic Peptide
- Ccr : creatinine clearance
- Cre : creatinine
- CI : Confidence interval
- CK : Creatine Kinase

- CNS meta: central nervous system metastasis
- Cre: creatinine
- CRP: C-reactive protein
- C_{ss} : plasma concentration at steady state
- $C_{ss,max}/C_{ss,min}$: (C_{ss} maximum concentration)/ (C_{ss} minimal concentration)
- CTCAE: common terminology criteria for adverse events
- CTRCD : cancer treatment-related cardiovascular disease
- DcT : deceleration time
- e' : peak velocity of e' -wave.
- E/A: peak velocity of E-wave/peak velocity of A-wave
- E/e' : peak velocity of E-wave/peak velocity of e' -wave
- EGFR-TKI : epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor
- ECOG-PS : eastern cooperative oncology group performance status

- eGFR : estimated glomerular filtration rate
- FGFR : fibroblast growth factor receptors
- GNRI : geriatric nutritional risk index
- GTP : glutamyl transpeptidase
- Hb : hemoglobin
- HR : hazard ratio
- HT : hypertension
- ICI : immune checkpoint inhibitor
- irAE : immune-related adverse event
- LDH : lactate dehydrogenase
- LMR : lymphocyte-to-monocyte ratio
- LVDD : left ventricular end-diastolic diameter
- LVDs : left ventricular end-systolic diameter
- LVEF : left ventricular ejection fraction
- NLR : neutrophile lymphocyte ratio

- OS : overall survival
- PD : progressive disease
- PD-1 : programmed death receptor-1
- PD-L1 : programmed cell Death ligand 1
- PD-L1-TPS: PD-L1-tumor proportion score
- PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor
- PFS : progression-free survival
- PNI: prognostic nutritional index
- Pop-PK: population-pharmacokinetics
- ROC : receiver operating characteristic
- RR: risk ratio
- Treg: regulatory T cell
- TTF: time to treatment failure
- VEGFR-TKI : Vascular endothelial growth factor receptor- tyrosine
kinase inhibitor

緒言

がん化学療法は、日進月歩で進化しており、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。一方でこれらの薬剤では、全く新しい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。そこで本研究では、がん患者の実臨床データを用いて、患者の予後や副作用発現に影響を与える因子について検討した。

近年、人口の高齢化に伴い、高血圧や糖尿病、脂質異常症などの心血管リスク因子を有する患者への抗がん剤治療が増えており、『腫瘍循環器学』という領域が注目を集めている。がん治療に関連する心血管毒性は、心不全や心筋炎、高血圧、血管毒性など多岐にわたり、なかでも心不全や心機能障害をもたらす『がん治療関連心血管疾患：CTRCD』は、もっとも注意すべき心血管合併症と考

えられている。古くは、アントラサイクリン系抗がん剤などにおいて心機能障害が確認されることが多かったが、近年では分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新世代の薬剤が、心機能に影響を及ぼすことが判明している。

また心不全自体も、左心室収縮機能が保たれた心不全 (HFpEF) などの新たな病態が確認されるようになり、抗がん剤との関連について現状の把握と対策が急務となっている。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は、高血圧や左心室障害など心血管系に深刻な有害事象を引き起こすことが知られている。しかし、VEGFR-TKI 誘導高血圧と HFpEF との関連性について調査した研究は少ない。そこで第 1 章では、薬剤師による CTRCD に対するモニタリング体制の構築を目指して腎細胞がんに対する VEGFR-TKI の使用による高血圧の発症が、左心室機能に与える影響について調査した。

オシメルチニブは、T790M 変異を標的として開発された EGFR-TKI である。オシメルチニブは固定用量であるが、血中薬物濃度の患者間での変動が大きいと言われている。過去の研究においてエルロチニブやアファチニブなど他の EGFR-TKI における血中濃度と有効性および副作用発現との関係性が明らかに

なっている。しかし、オシメルチニブについては血中濃度と副作用の関連は指摘されているが有効性との関連は示されてはいない。またオシメルチニブの血中濃度に影響を与えるリスク因子についても、調査した研究が少ない。そのため、第2章ではオシメルチニブの曝露と有効性および副作用について調査し、血中濃度に影響を与えるリスク因子を探索することを目的とした。

免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブは、ヒト型抗ヒト Programmed cell death 1 (PD-1)モノクローナル抗体としてがん免疫療法に用いられている。しかし ICI 単剤での治療は十分な効果が得られず、再発するケースも見られた。そこで、ICI に殺細胞性抗がん剤や白金製剤などを併用した治療法も導入されている。ICI の予測因子の1つに、PD-L1 の発現状況を測定する方法がある。しかし PD-L1 の発現率が高いにも関わらず、がん治療の奏効率が低いなど、予後予測因子としては精度が不十分である可能性が示唆されている。非小細胞肺癌患者における治療効果と患者の栄養状態を評価するための指標として GNRI と PNI などが用いられ、過去の研究においても、がん患者の予測因子だと考えられている。しかし、ICI 単剤に殺細胞性抗がん剤などを併用し

たがん化学療法で、GNRI および PNI を指標とする治療期間や副作用発現について検討した報告はない。よって第 3 章では、非小細胞肺癌における、カルボプラチン、ペメトレキセド、ペムブロリズマブの三剤併用療法を受けた患者の GNRI・PNI と治療成功期間および副作用発現との関連性について調査した。

第 1 章 VEGFR-TKI による左心室機能に関する解析

第 1 節 目的

腎細胞がんは、腎実質の細胞ががん化したものであり、特徴的な症状はないまま進行し、発見されることも少なくない。腎細胞がんは、健康診断の画像診断などにより偶然発見されることが多いが¹⁾、手術不能である場合が多く、薬物療法が選択される。これまで薬物療法では、インターフェロン- α (IFN- α) やインターロイキン-2 などを用いたサイトカイン療法が主流であったが、治療効果は不十分であり、新しい治療薬の開発が望まれていた²⁾。その後 2008 年に Vascular endothelial growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) のソラフェニブが登場し、以降様々な VEGFR-TKI が腎細胞がんの使用できるようになった。

VEGFR-TKI は、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) や血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) に対する抗体薬と VEGFR、繊維芽細胞増殖因子受容体 (Fibroblast Growth Factor Receptors: FGFR)、血小板由来増殖因子受容体 (Platelet-Derived Growth Factor : PDGFR) などのキナーゼ活性を阻害するマルチキナ

一ゼ阻害薬に大別され、10 種類以上の薬剤が様々ながん種に用いられている。

VEGFR-TKI は、広範囲の固形悪性腫瘍の治療に用いられ有益な効果を示している³⁾。

近年、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬など新規治療法の登場でがん治療成績が向上しているが、がん治療関連心血管疾患（cancer treatment-related cardiovascular disease：CTRCD）の合併が、がん治療継続の妨げになることから、がん治療完遂と予後向上を共通の目的とした腫瘍循環器学（Onco-Cardiology）の必要性が叫ばれるようになった⁴⁾。そのため、がん治療を適切かつ安全に進める上で、循環器系合併症のモニタリングや治療介入の必要性が強調されるようになった。CTRCD は、がん治療における最も憂慮すべき心血管合併症であり、心不全症状の有無にかかわらず左室駆出率（LVEF）が 10%以上低下し、かつ正常下限値（一般的には 53%未満）と定義されている⁵⁾。アントラサイクリン系の薬剤は、心血管毒性の有害事象を誘発するが、これは管理されており、十分な注意が払われている。

一方で、VEGFR-TKI は高血圧や心筋梗塞、大動脈解離など従来のアントラサ

イクリン系薬剤と異なる機序により心血管系に深刻な有害事象を発生させる⁴⁾

⁶⁾ ⁷⁾。過去に、VEGFR-TKI のスニチニブがマウス心筋細胞へ与える悪影響について実験を行った結果、正常血圧のマウスと比較して高血圧マウスにおいて心筋細胞のアポトーシス発生率が7倍高かったことが報告されている⁷⁾。この点から、高血圧は VEGFR-TKI 由来の心機能障害を誘発する可能性がある。また、高血圧の発現頻度は TKI 群の全般において高く、TKI 由来の高血圧に誘発される左室収縮機能障害は、重度の心不全を引き起すケースがある⁶⁾ ⁸⁾。そのため、血圧の上昇は VEGFR-TKI の減量や休薬になる場合がある。

心不全の要因は収縮障害だけではなく、左室拡張機能障害も要因の 40%を占めている⁹⁾。左室拡張機能障害は、高血圧などの併存疾患が関係しており、VEGFR-TKI の有害事象でもある高血圧が左心室の拡張機能に影響を与える可能性がある。しかしながら、薬剤師による VEGFR-TKI 投与後の血圧や心機能のモニタリング体制が構築されておらず、さらに腎細胞がんにおける VEGFR-TKI 投与に伴う、実臨床における血圧と左心室機能の関係については報告されていない。

本研究では、薬剤師による CTRCD に対するモニタリング体制の構築を目指して腎細胞がんに対する VEGFR-TKI の使用による高血圧の発症が、左心室機能に与える影響について調査した。

第 2 節 方法

2.1 研究デザイン

本研究は、2009 年 5 月 1 日～2021 年 10 月 31 日の間に北海道がんセンター泌尿器科を受診し、1) VEGFR-TKI（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）による単剤療法を行った患者、2) 心エコー検査を VEGFR-TKI の治療前後において実施している患者、3) 治療開始前の EF \geq 50%である患者を対象とした。除外基準は、1) 心房細動を有する患者、2) 腫瘍による心臓組織への浸潤がある患者、3) 心エコー検査期間に VEGFR-TKI 以外の抗がん剤に変更した患者とした。（図 1）

2.2. 調査項目

データは、後ろ向きに診療録より収集した。調査した患者背景の項目は、年齢、性別、Body mass index (BMI)、合併症（高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、脂

質異常症の有無)、投与された VEGFR-TKI の種類とした。心機能マーカーの評価には、拡張機能障害のマーカー[E/A(E 波流速÷A 波流速の比)、Dct (ms)(僧帽弁口血流速波形の E 波減衰時間)、Mean E/e(E 波流速÷e 波流速の比)、septal e' (僧帽弁の弁輪部の移動速度波形)]および収縮機能障害のマーカー[LVEF(左室駆出率)、LVDd(左室拡張末期径)、LVDs(左室収縮末期径)]を用いた。また、高血圧以外の副作用についても調査を実施した。

調査対象を、VEGFR-TKI 投与中に高血圧症を発症した群を血圧上昇群[TKI-HT (+)]、発症しなかった群は血圧正常群[TKI-HT (-)]の 2 群に分類した。急性および慢性心不全の診断と治療のためのガイドライン (JCS 2017 / JHFS 2017) に従って、それぞれの群において VEGFR-TKI 使用前後の心機能マーカーの数値の変化について調査した。心エコー検査の間隔は、VEGFR-TKI 使用開始前と使用終了後の 2 回が多く、動悸や息切れなど心不全特有の自覚症状を発症した場合は、使用期間中に心エコー検査を実施した。

2.3. 統計解析

データが名義尺度の場合には、患者数 (%)、連続尺度の場合には平均値±標

準偏差で示した。統計分析は、エクセル統計 2015 ver.4.0 (Social Survey Research Information Co., Ltd., 東京) および JMP® Pro ver.16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用して解析した。患者背景、心機能マーカーの比較には Fisher の直接確率検定または t 検定を、対応のあるデータの場合には対応のある t 検定を用いて、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

2.4. 倫理的配慮

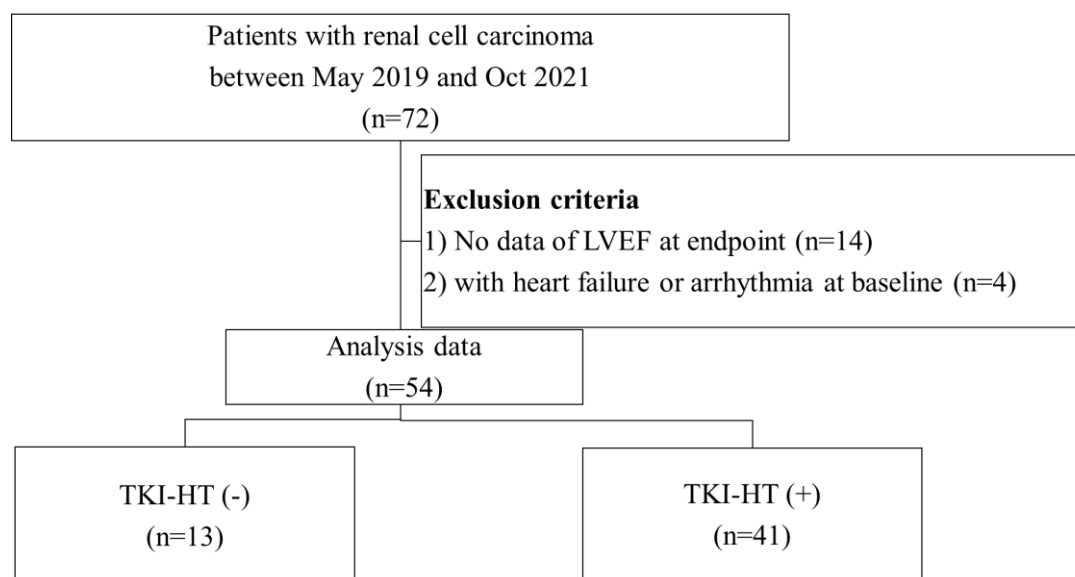
研究計画書およびインフォームド・コンセントは、ヘルシンキ宣言およびその改訂版、ならびにヒトを対象とする医学・健康研究に関する倫理指針に従って実施した。倫理的承認は、北海道科学大学研究倫理委員会より得た（承認番号 22-12）。本研究は後方視的研究であるため、研究対象者から書面または口頭による同意は得ず、研究対象者には本研究に関する情報を提供し、本研究の実施を拒否する機会を保障した。すべての患者は、本研究への参加について書面によるインフォームド・コンセントを提供した。データは匿名化されてから取り扱われた。

第3節 結果

3.1. 患者集団

選択基準を満たした患者は72名であった。このうち、VEGFR-TKI投与後の心エコーのデータがない患者 (n=14)、心房細動または VEGFR-TKI 投与前に心機能障害を有している患者 (n=4) を除外した 54 例を解析対象とした。VEGFR-TKI 投与後に高血圧症を発症していない群 [TKI-HT (-)] は 13 例 (24.0%)、発症した群 [TKI-HT (+)] は 41 例 (75.9%) であった。(図 1)。

図 1 フローチャート



スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブなどの血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (VEGFR-TKI) による治療を受けた患者 72 例から、組み入れ基準および除外基準に従って試験対象者を選択した。LVEF は左室駆出率、AF は心房細動を示す。

3.2. 患者背景

患者背景は、年齢平均は 67 歳、性別は男性 13 名、女性 41 名、既往歴として、高血圧症が 18 名、糖尿病が 8 名、脂質異常症が 5 名であった。過去に冠動脈疾患を患った患者は存在しなかった。また、がんに対する治療歴（アントラサイクリン系の投与、放射線（胸骨）の照射）を受けた患者は存在しなかった。

投与された VEGFR-TKI は、スニチニブが 29 名、アキシチニブが 8 名、ソラフェニブが 6 名、パゾパニブが 6 名、カボザンチニブが 6 名であった。TKI-HT (-) 群と TKI-HT (+) 群の間に有意差は認められなかった（表 1）。TKI-HT (+) 群で、男女間に有意差は見られなかった。

表 1. 患者背景

| | ALL (n=54) | TKI-HT (-) (n=13) | TKI-HT (+) (n=41) | <i>p value</i> |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| Age, mean (SD) | 67.0 | 60.3(13.0) | 68.1 (8.4) | 0.06 |
| ≥ 65, n (%) | 35(64.8) | 6(46.2) | 29 (70.7) | 0.08 |
| Sex (male/female), n(%) | 13/41(24.0/75.9) | 2/11(15.3/84.6) | 11/30(26.8/73.1) | 0.48 |
| BMI (kg/m ²), mean (SD) | 21.5 | 21.8 (3.5) | 21.2 (3.8) | 0.58 |
| BMI ≥ 25, n (%) | 9(16.7) | 1(7.7) | 8 (19.5) | 0.43 |
| Medical history | | | | |
| Hypertension, n (%) | 18(33.3) | 2 (15.4) | 16(39.0) | 0.18 |
| Diabetic mellites, n (%) | 8(14.8) | 2 (15.4) | 6(14.6) | 1.00 |
| Hyperlipidemia, n (%) | 5(9.3) | 1(7.7) | 4(9.8) | 1.00 |
| VEGFR-TKIs | | | | |
| Sunitinib, n (%) | 29(53.7) | 4 (50.0) | 25(61.0) | 1.00 |
| Axitinib, n (%) | 8(14.8) | 2(12.5) | 6(14.6) | 1.00 |
| Sorafenib, n (%) | 6(11.1) | 1 (12.5) | 5(12.2) | 1.00 |
| Pazopanib, n (%) | 6(11.1) | 1 (12.5) | 5(12.2) | 1.00 |
| Cabozantinib, n (%) | 1(1.9) | 1 (12.5) | 0 | 0.24 |
| EF (%), mean (SD) | 72.2 | 67.6 (8.6) | 70.7 (6.9) | 0.18 |

Values are median (range) or n (%). VEGFR-TKI: vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; BMI: body mass index.

3.3. VEGFR-TKI 投与前後の左心室収縮機能マーカーの比較

TKI-HT (+)群では、LVEF が 70.7 ± 6.8 から 68.3 ± 7.8 と有意に低下した ($p = 0.03$)。しかし、LVDd および LVDs では、変化が認められなかった (表 2)。

一方、TKI-HT (-)群では、すべての項目において有意差は認められなかった。

VEGFR-TKI 投与前後の心室収縮機能マーカーの変化量を両群で比較したところ、

いずれの項目も有意差は認められなかった（表 3）。

表 2. 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 | <i>p</i> value | Baseline | Endpoint | <i>p</i> 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 ± standard deviation. VEGFR-TKI: 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 3. VEGFR-TKI 治療前後の心エコーによる左室収縮機能パラメータの変化量の比較

| | TKI-HT (-) | TKI-HT (+) | <i>p</i> value |
|--------|------------|------------|----------------|
| | (n=13) | (n=41) | |
| Δ LVEF | -0.5 (8.4) | -2.4 (6.9) | 0.42 |
| Δ LVDd | 0.3 (5.9) | -0.5 (3.5) | 0.67 |
| Δ LVDs | 0.5 (5.9) | 0.5 (2.9) | 0.99 |

Values are mean ± standard deviation. VEGFR-TKI: 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. The amount of change was defined as the value obtained by subtracting the value before VEGFR-TKI use and the value after administration.

3. 4. VEGFR-TKI 投与前後の左心室拡張機能マーカーの比較

TKI-HT (+) 群では、E/e ‘が有意に低下した ($p = 0.02$)。その他の項目では変化は見られなかった。一方、TKI-HT (-) 群では、いずれの心室拡張機能マーカーにおいても変化は認められなかった（表 4）。VEGFR-TKI 投与前後の心室拡張

張機能マーカーの変化量を両群で比較したところ、いずれの項目も有意差は認められなかった（表 5）。

表 4. 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 | <i>p</i> value | Baseline | Endpoint | <i>p</i> 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: 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.

表 5. VEGFR-TKI 治療前後の心エコーによる左室拡張機能パラメータの変化量の比較

| | TKI-HT (-) | TKI-HT (+) | <i>p</i> value |
|--------------------|-------------|-------------|----------------|
| | (n=13) | (n=41) | |
| Δ E/A | -0.02 (0.4) | -0.04 (0.2) | 0.79 |
| Δ Dct | -3.2 (93) | 4.5 (49) | 0.80 |
| Δ E/e' | 3.7 (10) | -1.6 (3.6) | 0.14 |
| Δ septal e' | -0.7 (1.8) | 0.07 (2.4) | 0.52 |

Values are mean \pm standard deviation. VEGFR-TKI: 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.

The amount of change was defined as the value obtained by subtracting the value before VEGFR-TKI use and the value after administration.

3.5. その他の副作用

27 人の患者が、副作用を経験した。対象患者の副作用は、手足症候群 2 名 (3.7%)、血小板減少 2 名 (3.7%)、甲状腺機能低下症 6 名 (11.1%)、蛋白尿 2 名 (3.7%)、食欲低下 5 名 (9.3%)、倦怠感 2 名 (3.7%)、嘔気 2 名 (3.7%)、肝機能障害 4 名 (7.4%)、肺炎 1 名 (1.9%)、高カルシウム血症 1 例 (1.9%)、胃潰瘍 1 名 (1.9%) であった。TKI-HT (+) と TKI-HT (-) の患者の間で発現に TKI-HT (+) 群と TKI-HT (-) 群の 2 群間で有意差は見られなかった。

第 4 節 考察

本研究では、VEGFR-TKI により血圧上昇を示した患者では、LVEF の低下など心機能に悪影響を与える可能性が示唆された。

VEGFR-TKI は、VEGFR や PDGFR などのチロシンキナーゼ活性を阻害することで、腫瘍血管新生と腫瘍細胞の増殖を抑制し抗腫瘍効果を発揮する。しかしこれらの受容体の阻害効果が、血管内皮における内皮一酸化窒素シンターゼの不活性化およびエンドセリン-1 などの産生による血管収縮の促進および毛細血管の希薄化が生じることで、高血圧を発生させることが報告されている¹⁰⁾。本

研究においても高血圧を発症した患者の割合は、全体の 75% (41/54) であり、VEGFR-TKI の使用により高い割合で血圧上昇が認められた。

また、VEGF 受容体の阻害は、心筋毛細血管の減少や心筋における低酸素症を誘発して心機能障害を引き起こされる¹⁰⁾。今回の対象患者では、LVEF が 30% 台まで低下するケースや、冠動脈狭窄の兆候が確認されるなどの心機能に影響を及ぼしたケースが、存在した。そのため、高血圧は VEGFR-TKI 由来の心機能障害を誘発する可能性がある。

患者背景の比較をしたところ、両群で差が見られなかったことから VEGFR-TKI により生じる血圧上昇には患者因子との関連性は低いと考えられる(表 1)。

Liu らは、全グレードの高血圧イベント発症リスクが、スニチニブ Risk Ratio (以下 RR) : 7.91 (95% Confidence interval (以下 95%CI) : 5.4—11.57)、アキシチニブで RR : 9.17 (95%CI : 0.72—116.54)、パゾパニブで RR : 9.17 (95%CI : 3.08—18.62) と報告している。この既存研究では、コントロールされていない高血圧患者を除外した臨床試験をメタ分析に含んで解析しているため、上記のリスクを過大評価している可能性が報告されている¹¹⁾。しかし、本研究におい

ては、両群間で VEGFR-TKI 毎に血圧上昇を発症した患者数に有意差は見られなかったため、特定の TKI で血圧上昇に影響はないと考えられる。

VEGFR-TKI には、高血圧以外にも手足症候群、高血圧、下痢に加え、スニチニブでは血小板減少、甲状腺機能低下、食欲低下、肝機能障害、蛋白尿がある¹²⁾。

本研究では、甲状腺機能低下症や食欲低下などの発生率が 10% 台であったが、それ以外に重篤な副作用は見られていない。

TKI-HT (-) 群と比べて TKI-HT (+) 群は VEGFR-TKI 投与後に LVEF と E/e' が有意に低下した (表 2, 3)。LVEF は、収縮期の左室機能を反映する指標である。

CTRCD の基準においては、LVEF がベースライン値と比較して、10% 以上低下してかつ 53% を下回るとされている⁵⁾。今回の対象患者では、VEGFR-TKI 投与後

に 10% 以上低下したケースは存在したが、収縮機能低下の基準である LVEF が 53 未満となった患者は 1 例もいなかった。LVEF を指標とする心不全を対象と

した臨床試験では、追跡期間は約 6.5 年間であり、測定間隔も 3 か月ごとに実施しているが¹³⁾、本研究の観察期間の中央値 (範囲) は、6 か月 (0.5 - 59.7)

であり、測定回数も一定ではなく、少ないため顕著な LVEF 低下を発見すること

に至らなかったと考える。左室収縮機能障害は、VEGFR-TKI 使用患者の 3.2%に発生し¹⁴⁾、症状の発症までの期間の中央値は、約 3～34 週間であると報告されている¹⁵⁾。VEGFR-TKI は、アントラサイクリン系など心機能障害を誘発する他の抗悪性腫瘍薬と異なり、心機能障害が可逆的であると報告されている⁷⁾。TKI 使用後の測定タイミングの多くが、治療終了後であったことから、顕著な低下が確認されなかったと考えられる。TKI-HT (+)群の E/e' が VEGFR-TKI 投与後に低下したことは、拡張機能の改善を示しているが、これが TKI の使用による影響が原因しているのかについては、本研究では後ろ向き研究であるため因果関係まで調査することはできなかった。先行研究においては、E/e' は有意差を認めなかったが、TKI の投与後において数値の上昇が確認された^{15) 16)}。近年、Catino らは、スニチニブが血圧の上昇に伴って血管機能の障害を引き起こし、それらのベースライン血管機能（総末梢抵抗、動脈エラスタンスおよび大動脈インピーダンス）は拡張機能障害と関連していることを示した¹⁷⁾。左室拡張障害が、左室収縮障害よりも先行して発生することは以前より指摘されているが¹⁵⁾、拡張障害の方が収縮障害に比べて冠動脈狭窄に伴う心筋虚血の影響を受け

やすいと言われている¹⁸⁾。また、従来は高血圧の増加で動脈硬化の進行が促進すると考えられてきたが、実際には動脈硬化が先行して発生することで高血圧が生じる可能性も示唆されている¹⁹⁾。本研究の患者群における左室拡張機能は、E/e⁺の数値がベースラインの時点で14を超える患者が複数存在していた。これは、複数の対象患者が降圧薬の使用を治療開始前から実施しており、また年齢層も高いことから、治療開始前から左室拡張障害が進行していた可能性がある。TKIは、治療開始から早い段階で拡張障害が発生し、開始3か月で変化が見られなくなると報告されている¹⁵⁾。そのため、拡張障害は時間経過とともに回復傾向に転じ、収縮機能が低下したと考えられる。

VEGFR-TKIの心エコー検査は、心不全の自覚症状が出現しない場合、実施されないことが現状である。実際、TKIの使用開始から心エコーの次回測定までの間隔の中央値は6か月と大幅に期間が開いていた。このことから、無症候性の患者は、心機能の変化について把握していない点も課題となった。そのため、今後は治療開始から短い間隔で心エコー検査を実施するように医師に進言するなど、検査頻度を多くする必要がある。

本研究の限界点として、VEGFR-TKI 投与後の心エコー検査は、息切れや動悸など顕著な左室収縮障害に伴う症状が出現した場合にのみ実施しているため、無症候性の心機能障害を発症した患者層を反映していない、LVEF と E/e' の因果関係を明確にできていないことが挙げられる。これらについては、前向き研究を実施することが必要であり、今後の課題である。

本研究では、VEGFR-TKI により血圧上昇を生じると LVEF の低下などの心機能に影響を与えることが示唆された。薬剤師は、腎細胞がんに対して VEGFR-TKI を使用している患者に対して、血圧や LVEF の低下により生じる症状（動悸、倦怠感、易疲労感、手足の冷感、チアノーゼ、呼吸困難、浮腫、意識障害）について服薬指導時に確認し、必要に応じて心エコー検査や脳性ナトリウム利尿ペプチド（Brain Natriuretic Peptide: BNP）のようなマーカーの測定を医師に提案することで VEGFR-TKI 投与による心機能障害の早期発見に繋がる可能性がある。本研究により Cardio-oncology 領域における薬剤師の薬学管理の一助になることを期待する。

第 5 節 小括

VEGFR-TKI によって上昇した血圧は、左心室収縮障害の悪化に影響を与えることが示された。

第 2 章 EGFR 遺伝子変異陽性肺癌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

第 1 節 目的

肺がんは、がんの主要な死亡原因の一つであり、米国では 2021 年に約 235,760 名の新規症例と約 131,880 名の死亡が報告されている²⁰⁾。進行性の非小細胞肺癌患者において上皮成長因子受容体 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) の遺伝子変異が認められる場合、一般的に EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) であるゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブによる治療が行われてきた。しかし、ほとんどの患者では治療開始から 14 ヶ月以内に EGFR-TKI に対する耐性が生じ、患者の病勢が進行すると報告されている²¹⁾。現在までに、EGFR-TKI に対する耐性変異の様々な機序が検証されている。そして最も一般的な機序は、EGFR T790M 変異であり、NSCLC 患者における EGFR

TKI 耐性の約 50%を占めている^{22, 23)}。そのため、耐性変異 (T790M) と活性型変異 (De119、L585R) の両方に対して強力に作用する第三世代のオシメルチニブが、治療に使用されるようになった²⁴⁾。

オシメルチニブは固定用量で投与されるが、オシメルチニブの薬物動態パラメータは、患者間の差が大きく、オシメルチニブの定常状態における薬物投与から次回投与直前までの血中濃度時間曲線下面積 (AUCss) が 20~78%の範囲で変動することが報告されている²⁵⁾。Brown らは、Osimertinib の曝露量 (AUCss) と奏功期間あるいは腫瘍サイズ減少効果の間に関係性は認められないことを報告している²⁶⁾。一方、オシメルチニブの血中濃度が高い患者は、全生存期間 (OS) が短縮する傾向が見られると報告されており、治療における予後不良因子については特定されていない^{27, 28)}。

さらに、オシメルチニブによる非小細胞肺がんの治療において、副作用により服用を中止せざるを得ないケースが見られる。抗がん剤の治療においては、副作用の早期発見・対応が、治療の継続あるいは治療効果の向上に重要な因子である。オシメルチニブの曝露量と毒性には関連が指摘されている。Brown ら

は AUC_{ss} と副作用（発疹・下痢の発現率および QT 間隔）の間に相関性が認められたことを報告している²⁶⁾。しかし、AUC は複数時点での採血が必要であるため臨床上で実施するのは困難である。定常状態到達時のオシメルチニブの $C_{ss,max}/C_{ss,min}$ は 1.5 程度であり²⁵⁾、投与間隔を通じて平坦な血中濃度-時間推移プロファイルを示すと考えられるため、トラフ値は AUC の代替指標となりうる可能性がある。したがって、トラフ値を測定することは、早期の副作用発見と対応が可能となり、投薬中断など治療効率の低下を未然に防ぐと考えられる。一方で、Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR)、Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)、Prognostic Nutritional Index (PNI) などの栄養指標が EGFR-TKI の生存期間の延長や副作用発現に影響を与えていることが複数報告されている^{29, 30, 31, 32)}。そのため、適切に栄養評価を実施することは、治療を継続する上で重要なポイントとなる。しかし、血中濃度と栄養指標との関連性について報告されていない。本研究では、オシメルチニブの曝露と有効性および毒性について調査し、血中濃度に影響を与えるリスク因子を探索することを目的とした。

第 2 節 方法

2.1. 対象患者

対象は、2016 年 10 月 1 日から 2021 年 8 月 31 日の間に札幌南三条病院を受診し、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 EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者とした。除外基準は、オシメルチニブ服用中の血液検体を入手できなかった患者とした。さらに解析対象は、国際共同第 III 相試験（AURA3 試験）の Progression Free Survival（PFS）を参考に、ROC 曲線で算出した血中濃度のカットオフ値の 155 ng/mL に基づき、血中トラフ濃度（C_{min ss}）が 155 ng/mL 以上の群（C_{min ss} ≥ 155）と 155 ng/mL 未満の群は（C_{min ss} < 155）の 2 群に分類した。

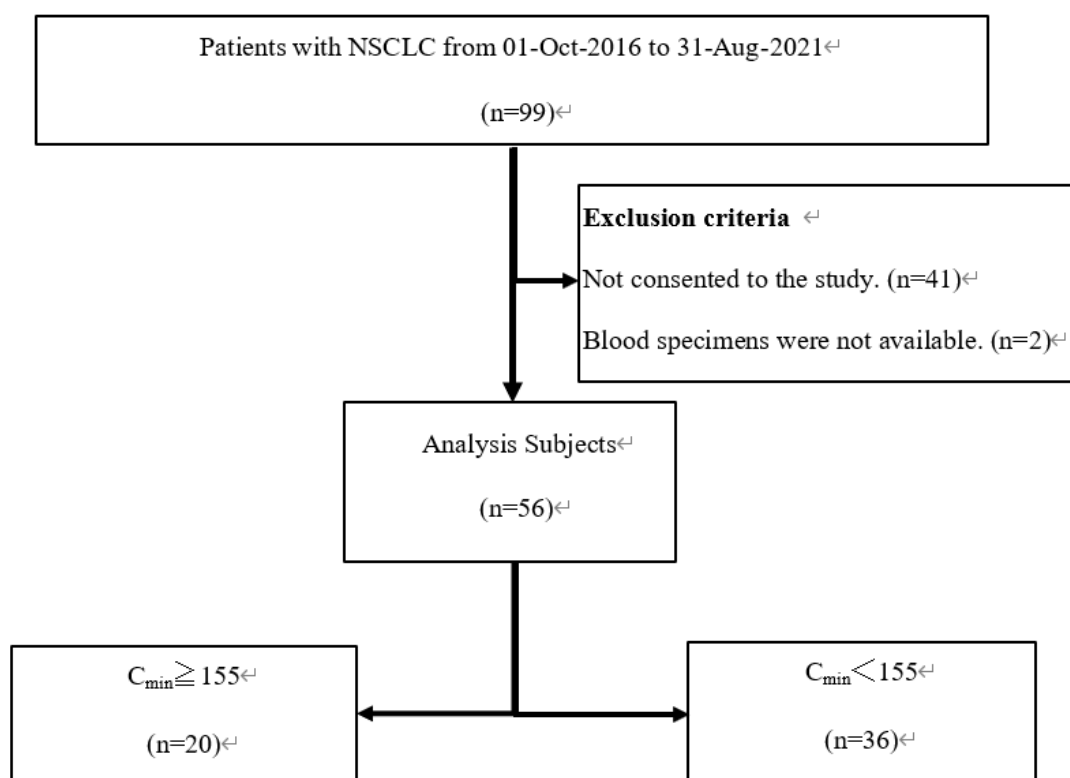


図 2. 患者選定のフローチャート

2.2. データ収集

本研究の主要評価項目は、オシメルチニブの曝露と有効性の関係である。副次評価項目が、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を調査することであった。有効性のエンドポイントは、オシメルチニブの治療を受けた患者の PFS として定義された。

データは、診療録より収集した。患者背景は、年齢、性別、喫煙状況、EGFR 遺伝子変異の有無、腫瘍の病期、中枢神経系への転移、治療継続状況、減量の

有無、前回の治療薬剤と定義した。またオシメルチニブの有効性評価のために PFS (Cut-off date: 31-Aug-2021) を算出した。さらに栄養・炎症状態の評価には、採血時点におけるアルブミン (Alb)、Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR)、Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)、Prognostic Nutritional Index (PNI)、Body Mass Index (BMI)、C-reactive protein (CRP) を用いた。安全性評価には、ざ瘡用皮疹、皮膚掻痒、皮膚乾燥、爪囲炎、肺炎、下痢、口内炎、食欲減退、Aspartate aminotransferase (AST)・Alanine aminotransferase (ALT) 上昇、血小板減少、好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、嘔気有害事象について調査し、重症度判定には Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 5.0 を用いた。

2.3. 血液検体の収集と血清濃度測定

血液検体は、臨床検査実施のために採取された血液の残余分から得た。サンプルは、遠心分離後に血清を回収し、測定まで -20°C で保存した。オシメルチニブの血清中濃度は、検証済みの液体クロマトグラフィー法とタンデム質量

分析法³³⁾を使用して測定した。キャリブレーション範囲は、10 ～ 1000 ng/mL の範囲であり、定量下限 (LL0Q) は 10 ng/mL であった。推定トラフ濃度の算出には、最終服用時刻および採血時間から Pop-PK パラメータを用いたアルゴリズムから推定した²⁶⁾。

2.4. 統計解析

統計解析には、JMP® Pro ver.16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。患者背景には t 検定または Fisher の直接確率検定、PFS の比較にはカプラン=マイヤー法を利用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。また、Cmin_{ss} と PFS または栄養評価指標の相関関係には、ピアソンの相関行列を用いて評価した。単変量および多変量解析には、COX 比例ハザードモデルを用いて、PFS に対する個々の共変量の影響を評価した。多変量解析で使用する説明変数には、単変量解析における $p < 0.05$ の因子を導入した。血中濃度に対する共変量の評価には Cmin を目的変数として重回帰分析を実施した。

2.5. 倫理的配慮

研究計画書およびインフォームド・コンセントは、ヘルシンキ宣言およびその

改訂版、ならびにヒトを対象とする医学・健康研究に関する倫理指針に従って実施した。倫理的承認は北海道札幌南三条病院より得た（承認番号 19-06-021）。本研究は前向き観察研究であるため、研究対象者には研究内容を説明し、研究参加を選択する機会を保証した上で、書面または口頭による同意を得た。すべての患者は、本研究への参加について書面によるインフォームド・コンセントを行った。患者の機密情報は確実に保護された。データは処理前に匿名化された。

第 3 節 結果

3.1. 対象患者および患者背景

研究期間中にオシメルチニブが導入になった患者は、99 名であり、このうち 43 名は血液検体を入手できなかったため、解析対象者は 56 名となった。オシメルチニブの $C_{min ss}$ が 155 ng/mL 以上の群【 $C_{min ss} \geq 155$ 】は 20 名（35.7%）、155 ng/mL 未満の群【 $C_{min ss} < 155$ 】は 36 名（64.3%）であった（図 2）。]

3.2. 患者背景

研究対象患者の年齢は 73 歳 (range : 67~77 歳)、性別は男性 16 名 (29%)、女性 40 名 (71%) であった。EGFR 遺伝子変異の内訳は、EX19(19Del)が 24 名 (43%)、EX21(L858R)が 28 名 (50%) であり、その他が 4 名 (7%) であった。

がんの病期は、stage IVが 33 名 (59%)、再発が 23 名 (41%) であった。中枢神経系 (CNS) 転移は、18 名 (32%)、減量した患者は、9 名 (16%)、1st line の患者が 35 名 (63%)、2nd line の患者は 21 名 (38%) であった。【Cmin ss \geq 155】と【Cmin ss < 155】の間で治療開始前の背景に差は認められなかった (表 6)。

表 6. 患者背景

| | ALL (n=56) | C _{min} ≥ 155 (n=20) | C _{min} < 155 (n=36) | p-Value |
|--|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| Age, mean (SD) | 73(67,77) | 74(72,77) | 72(67,77) | 0.091 |
| Sex (male/female), n(%) | 16(29%)/40(71%) | 5(25%)/15(75%) | 11(31%)/25(69%) | 0.534 |
| BMI | 20.8 | 21.3 ± 3.3 | 20.8 ± 2.9 | 0.559 |
| Smoking | | | | |
| Never (%) | 38(68%) | 14(57%) | 24(67%) | 0.560 |
| Former and current (%) | 18(32%) | 6(30%) | 12(33%) | |
| EGFR mutation, n(%) | | | | |
| EX19del | 24(43%) | 5(26%) | 19(51%) | 0.079 |
| L858R | 28(50%) | 13(68%) | 15(41%) | |
| Others | 4(7%) | 2(6%) | 2(8%) | |
| Stage, n(%) | | | | |
| IV | 33(59%) | 11(58%) | 22(59%) | 1.000 |
| Recurrent | 23(41%) | 9(45%) | 14(39%) | |
| CNS meta, n(%) | | | | |
| YES | 18(32%) | 12(45%) | 9(25%) | 0.129 |
| Ongoing, n(%) | | | | |
| YES | 31(55%) | 13(65%) | 18(50%) | 0.256 |
| Reduce, n(%) | | | | |
| YES | 9(16%) | 4(20%) | 5(14%) | 0.470 |
| Previous lines of therapy, n(%) | | | | |
| 1st | 35(63%) | 12(60%) | 23(64%) | 0.782 |
| ≥ 2nd | 21(38%) | 8(40%) | 13(36%) | |
| Pretreatment, n(%) | | | | |
| Cytotoxic | 10(18%) | 4(20%) | 6(17%) | 1.000 |
| EGFR-TKI | 11(20%) | 4(20%) | 7(19%) | |

BMI: Body mass index; C_{min}: predicted trough plasma concentration; EGFR: epidermal growth factor receptor; CNS meta: central nervous system metastasis ; Patients were classified as having received more than one previous line of therapy if they received any of the following : adjuvant or neoadjuvant chemotherapy administered less than 6 months before the start of EGFR-TKI therapy; more than one EGFR-TKI (switching from a first-generation EGFR-TKI to a second-generation EGFR-TKI, or restarting EGFR-TKI after >12 months off treatment) administered sequentially; or the addition of anticancer agents such as cytotoxic chemotherapy or a c-Met monoclonal antibody toward the end of a previous monotherapy EGFR-TKI regimen.

3.3. 対象患者における PFS の比較

【 $C_{min\ ss} \geq 155$ 】および【 $C_{min\ ss} < 155$ 】の患者で、それぞれ 13 人 (23.2%)、18 人 (32.1%) がオシメルチニブ投与中に PD となった。両群の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。【 $C_{min\ ss} \geq 155$ 】および【 $C_{min\ ss} < 155$ 】の患者で、PFS の中央値はそれぞれ 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) であり、【 $C_{min\ ss} < 155$ 】群で有意に PFS が延長した (図 3)。

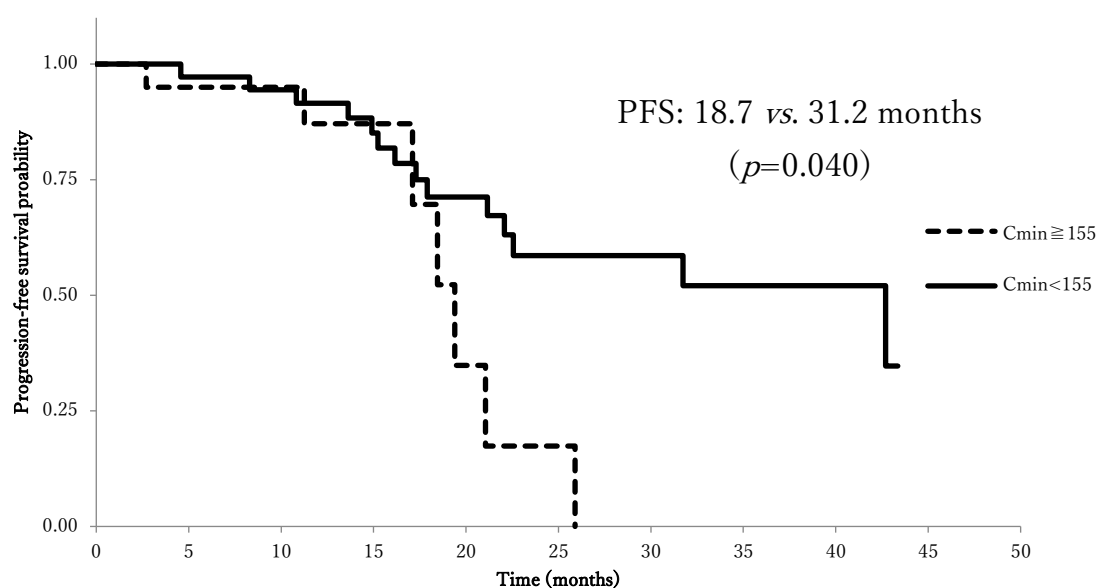


図 3. オシメルチニブ血中濃度別における無増悪生存期間 (PFS) の比較

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

3.4. 対象患者における臨床検査値の比較および血中濃度との相関

血清 Alb は、【Cmin ss \geq 155】および【Cmin ss<155】の患者で、それぞれ 3.7 \pm 0.4 g/dL および 3.9 \pm 0.3 g/dL (p = 0.04)であり、【Cmin<155】方が有意に高かった。CRP は、【Cmin ss \geq 155】および【Cmin ss<155】の患者で 0.4 \pm 0.7 および 0.08 \pm 0.1 (p=0.04)であった。NLR、LMR、GNRI および PNI では両群間で差は見られなかった（表 7）。

表 7. 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.

また、Cmin ss と Alb の相関係数は r = - 0.408 (P = 0.009)、Cmin ss と NLR の相関係数は r = 0.343 (P = 0.010)、それぞれ相関が示された（図 4-A, B）。

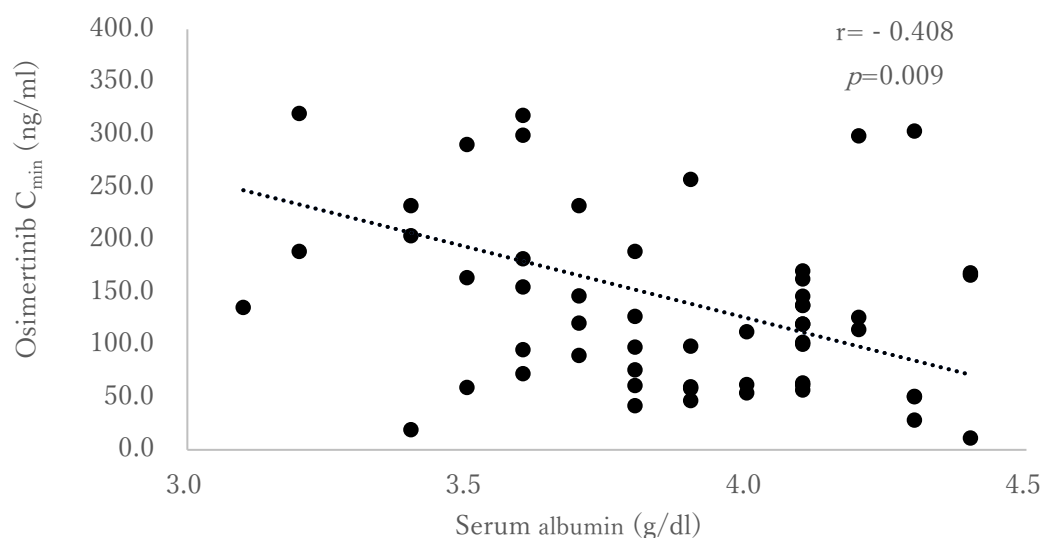


図 4-A オシメルチニブ C_{min} と血清アルブミン値の相関関係

The r - and p -values provided above each graph represent Pearson's correlation coefficient and the p -value, respectively. The Serum albumin were strongly correlated with the osimertinib C_{min} ($r = -0.408$, $p = 0.009$).

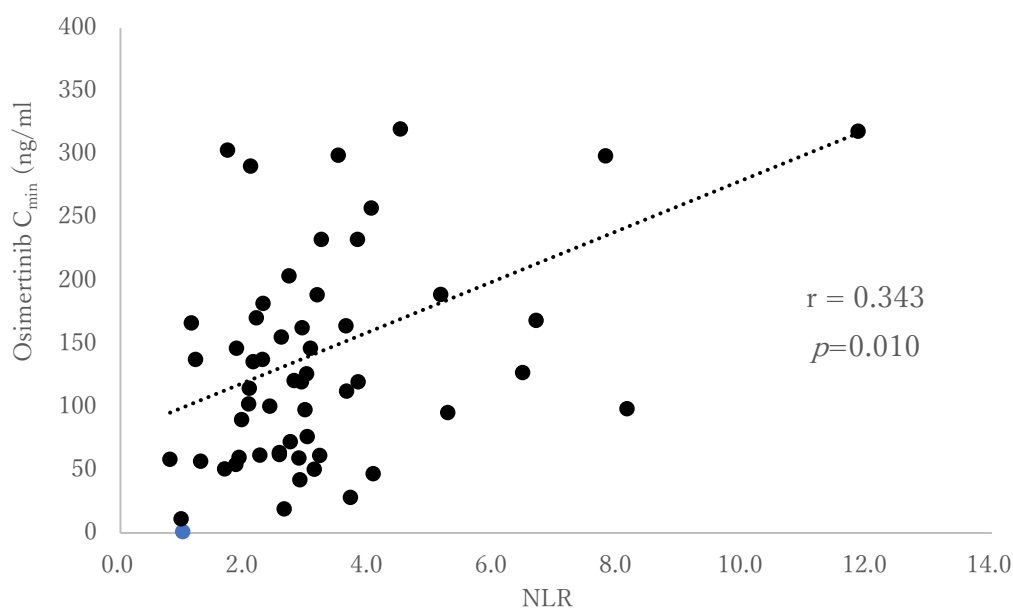


図 4-B. オシメルチニブ C_{min} と NLR の相関関係

The r - and p -values provided above each graph represent Multiple regression analysis and the p -value, respectively. The NLR levels were correlated with the osimertinib C_{min} ($r = -0.343$, $p = 0.010$). NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio

3.5. 単変量・多変量解析

オシメルチニブの有効性に影響を与える可能性のある共変量は、性別、年齢、BMI、Cmin ss (≥ 155)、Alb (< 3.7 g/dL)、NLR (≥ 3.9)、LMR (< 2.8)、GNRI (< 92)、Stage IV、CNS 転移、CRP、前治療歴なしとした。表 8 に PFS の単変量および多変量 Cox 回帰分析の結果を示す。単変量解析において、 $p < 0.05$ を示した因子は、Cmin ss ≥ 155 、Alb (< 3.7 g/dL)、CNS 転移の有無、CRP の 4 項目であった。多変量解析においては、CNS 転移の存在は、HR (ハザード比) : 3.59 (95% CI: 1.35 - 9.57; $p = 0.01$)、Alb < 3.7 g/dL は、HR : 5.30 (95% CI: 1.43 - 19.7; $p = 0.01$)であり、これらの因子が PFS の短縮をもたらすことが示された。一方で、Cmin ss と CRP は、PFS との関連について有意差は認められなかった。また、Cmin を目的変数として重回帰分析を実施した結果は、(傾き = -119.1、標準化回帰係数 = -0.350, $p = 0.009$) であり、自由度で調整された重相関係数は 0.189 であった(図 4-A)。このことからアルブミンが、オシメルチニブの Cmin ss を予測する独立因子として抽出された。

表 8. 無増悪生存期間における 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(≥ 155 ng/ml) | 2.695 (1.013~7.172) | 0.047 | 0.681 (0.185~2.502) | 0.563 |
| Alb(< 3.7 g/dl) | 4.257 (1.672~10.84) | 0.002 | 5.304 (1.431~19.66) | 0.013 |
| NLR(≥ 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) | 0.024 | 3.596 (1.351~9.574) | 0.010 |
| CRP | 3.989 (1.252~12.71) | 0.019 | 2.026 (0.482~8.519) | 0.335 |
| No, of previous lines | 2.316 (0.882~6.081) | 0.088 | | |

3.6. 対象患者における副作用の発現状況および発現頻度

対象患者全体において副作用が確認された。対象患者全体における副作用を表 9 に示す。ざ瘡様皮疹 20 名 (35.7%)、皮膚掻痒 8 名 (14.3%)、皮膚乾燥 6 名 (10.7%)、爪囲炎 20 名 (35.7%)、肺炎 5 名 (8.9%)、下痢 24 名 (42.9%)、口内炎 13 名 (23.2%)、食欲低下 2 名 (3.6%)、ALT 上昇 8 名 (14.3%)、AST 上昇 10 名 (17.9%)、嘔気 2 名 (3.6%)、血小板減少 13 例 (23.2%)、好中球減少 5 名 (8.9%)、白血球減少 17 例 (30.4%)、ヘモグロビン(Hb)減少 13 例 (23.2%)

であった。Grade3以上の重篤な副作用が【Cmin \geq 155】では、下痢が1例見られ、【Cmin<155】では、口内炎・血小板減少・Hb減少がそれぞれ1例ずつ見られた(表9)。

表9. 有害事象

| | Overall (n=56) | | Cmin \geq 155 (n=20) | | Cmin<155 (n=36) | | p-Value |
|--------------------|-------------------|----------------|---------------------------|----------------|--------------------|----------------|---------|
| | Any Grade | Grade \geq 3 | Any Grade | Grade \geq 3 | Any Grade | Grade \geq 3 | |
| Acneiform eruption | 20(35.7%) | | 9(45.0%) | | 11(30.6%) | | 0.384 |
| Skin itching | 8(14.3%) | | 3(15.0%) | | 5(13.9%) | | 1.000 |
| Dry skin | 6(10.7%) | | 2(10.0%) | | 4(11.1%) | | 1.000 |
| Paronychia | 20(35.7%) | | 6(30.0%) | | 14(38.9%) | | 0.571 |
| Pneumonia | 5(8.9%) | | 3(15.0%) | | 2(5.6%) | | 0.336 |
| Diarrhea | 24(42.9%) | 1(2.8%) | 7(35.0%) | 1(2.8%) | 17(47.2%) | | 0.413 |
| Stomatitis | 13(23.2%) | 1(2.8%) | 5(25.0%) | | 8(22.2%) | 1(2.8%) | 1.000 |
| Loss of appetite | 2(3.6%) | | 1(5.0%) | | 1(2.8%) | | 0.470 |
| ALT elevation | 8(14.3%) | | 3(15.0%) | | 5(13.9%) | | 1.000 |
| AST elevation | 10(17.9%) | | 4(20.0%) | | 6(16.7%) | | 0.733 |
| Thrombocytopenia | 13(23.2%) | 1(2.8%) | 3(15.0%) | | 10(27.8%) | 1(2.8%) | 0.339 |
| Neutropenia | 5(8.9%) | | 0(0.0%) | | 5(13.9%) | | 0.148 |
| Leukopenia | 17(30.4%) | | 4(20.0%) | | 13(36.1%) | | 0.242 |
| Anemia | 13(23.2%) | 1(2.8%) | 6(30.0%) | | 7(19.4%) | 1(2.8%) | 0.510 |
| Nausea | 2(3.6%) | | 0(0.0%) | | 2(5.6%) | | 1.000 |

第 4 節 考察

本研究では、オシメルチニブ 80 mg で治療された 56 人の患者のオシメルチニブの PFS と血中濃度に影響を与えるリスク因子について調査した。曝露反応分析のトラフ値のカットオフ値は、複数の先行研究において投与量から算出したトラフ濃度の幾何平均である 166 ng/mL が用いられてきたが^{27,28)}、これは有効性に裏付けされたものではなく、オシメルチニブの薬物動態学的閾値は探索的である。そこで本研究では、有効性に関連するトラフ濃度の可能性を探索するため、国際共同第 III 相試験（AURA3 試験）の PFS の 10.1 ヶ月を境界にして対象患者を 2 群に分け、ROC 曲線で算出した 155 ng/mL の値を使用した³⁴⁾。

オシメルチニブの血中トラフ濃度が、【 $C_{\min ss} \geq 155$ 】と比較して【 $C_{\min ss} < 155$ 】において PFS が有意に延長した（18.7 か月 vs 31.2 か月； $p = 0.04$ ）（図 3）。また【 $C_{\min ss} < 155$ 】におけるアルブミン値は有意に高値であった（ 3.7 ± 0.4 g/dL vs 3.9 ± 0.3 g/dL； $p = 0.04$ ）（表 7）。しかし、多変量解析の結果では、PFS を短縮させる要因として CNS 転移および $Alb < 3.7$ g/dL が抽出されたため、低アルブミン値が非小細胞肺癌を進行させる可能性が示された（表 8）。そのため、

オシメルチニブの血中濃度の高値 ($C_{\min ss} \geq 155$) が PFS に影響を与える可能性は少ないと考えられる。CNS 転移は、進行性非小細胞肺癌における遠隔転移において最もよく見られる部位であり、重度の臨床症状とこれらの患者の生活の質に深刻な影響を与えるため、CNS 転移は NSCLC 患者の主な予後因子の 1 つであり、Boosman らの研究結果と一致していた²⁸⁾。

オシメルチニブの $C_{\min ss}$ とアルブミンの間に有意な負の相関があり、($r = -0.408$ ($p = 0.002$)) (図 4-A) 重回帰分析においてもオシメルチニブの $C_{\min ss}$ を予測する独立因子であることが確認された。Fiala らは、低アルブミン血症がエルロチニブで治療された NSCLC 患者の転帰不良と関連したことを報告している³⁵⁾。オシメルチニブは、タンパク結合率が高くアルブミンとの親和性が高いとされており、経口投与後 21 日間は、オシメルチニブとアルブミンの結合体がヒト血漿中に残ることが報告されている³⁶⁾。また、オシメルチニブにおいて治療標的部位での遊離薬物濃度が、薬理作用と相関していると考えられている³⁷⁾。Liu らと Dickinson らは、オシメルチニブとヒト血漿アルブミン間の共有結合は不可逆的であると報告している^{38, 39)}。このことから、患者が低アルブミ

ン血症の場合は、オシメルチニブが結合するアルブミンが減少するため、遊離体のオシメルチニブが増加すると考えられる。また Yokota らは、オシメルチニブの AUC (0-24) と血清アルブミン値の間に有意な負の相関があり、重回帰分析において血清アルブミン値のみがオシメルチニブの AUC (0-24) を予測する独立因子であると報告している⁴⁰⁾。そのため、血清アルブミンの濃度によってオシメルチニブの分布量が大きく影響を受ける可能性がある。ただし、遊離率が上昇した場合には肝固有クリアランスも上昇することで、肝臓における代謝機能が保たれるため、クリアランスが上昇する可能性が考えられるが、実際には低アルブミン血症の患者で血中濃度が上昇している。この理由は、炎症による代謝機能に対する影響が考えられる。

オシメルチニブの高い遊離血中濃度が、患者の予後に悪影響を及ぼす理由として、遺伝子のオフターゲット効果が挙げられる。オフターゲット効果とは、分子標的薬などで本来の標的 (on-target) とは異なる別の分子 (off-target) を阻害、あるいは活性化する現象であり⁴¹⁾、非小細胞肺癌患者のオシメルチニブの薬剤耐性の一因として指摘されている⁴¹⁾。実際に、BRAF 変異転移性黒

色腫患者を対象としたダブラフェニブ/トラメチニブの研究において、高濃度のダブラフェニブが一部のキナーゼに有害な薬力学的影響を及ぼし、全生存期間（OS）の短縮など薬物療法の有効性を低下させる可能性があることが報告されている³⁹⁾。また Rodier らは、オシメルチニブの C_{min} が高い群の全生存期間（OS）は、低い群よりも約 2 倍短かったことを報告している²⁷⁾。この点から、低アルブミン濃度の患者では、オシメルチニブの血中濃度が高濃度となり、オフターゲット効果を誘発し、薬理効果の低下を引き起こしたと考えられるが、高濃度条件下でオフターゲット効果が誘発されるメカニズムについては詳細が解明されていない。

オシメルチニブのトラフ濃度が高濃度になる理由は、がんの炎症に伴う CYP 活性の低下が考えられる。CRP の上昇が P450 の代謝酵素の活性を低下させることが報告されており^{43, 44)}、オシメルチニブの代謝酵素である CYP3A4 も活性低下すると考えられる。本研究では、CRP は、【 $C_{min ss} \geq 155$ 】において有意に高値であった（表 7）。この点から、CYP 酵素の活性が低下すると、血中に残留するオシメルチニブ量が増加し、オシメルチニブの曝露量にも影響を及ぼすと考えら

れる。また、NLR は CRP と同様に全身性炎症の指標としても最も評価されているが⁴⁵⁾、代謝酵素との因果関係について評価した研究は報告されていない。本研究では、 $C_{\min \text{ ss}}$ と NLR の相関関係は 0.343 ($p = 0.010$) であり、炎症反応の増加とともに $C_{\min \text{ ss}}$ が上昇する正の相関関係が示された(図 4-B)。そのため、NLR などの新しい炎症性バイオマーカーが、薬物動態への影響の指標となるかは検討が必要である。

本研究では、オシメルチニブの血中濃度が上昇したにも関わらず、生存期間短縮の因子にならなかった理由は、炎症による代謝酵素活性低下が原因で、見かけの薬物のクリアランスが低下することで、有効性とは独立して血中濃度が上昇した可能性がある。したがって、この薬剤の血中濃度と PFS に関連は見られなかったと考えられる。

一方で、オシメルチニブへの曝露は、毒性の発生と統計的に有意な関連はなかった(表 9)。Brown らは、定常状態の AUC の増加と皮膚発疹や下痢の発現率、QTc 延長などの有害事象リスク増加との関係について報告している²⁶⁾。一方で、Rodier らは、本研究と同様に曝露量と有害事象との間に相関性は見られなかつ

たことを報告している²⁷⁾。しかし、既報の第2相試験では1日160 mgの用量で安全性が報告され、対象患者のうち17%しか用量調整がなされなかった点から^{46, 47)}、現在使用される投与量において用量制限毒性が発現しにくいと考えられる。

本研究における限界として、単一施設における調査であったため、患者数が少なく、すべての患者において複数点の検体を採取できなかったため、時系列の変化を追跡することが難しかった。今後、複数点の検体を採取できる体制を整備することが必要である。また、多剤併用によるCYPの競合阻害については、該当する患者がいなかったため、今回検討できてはいない。

第5節 小括

本研究では、がん患者の全身性炎症により生じた肝代謝機能の低下およびアルブミンの産生低下などの複合的な要因によって、オシメルチニブの血中濃度が上昇したと考えられる。この点から、アルブミン値はオシメルチニブの血中濃度に影響を与えることが示唆された。低アルブミン血症の人ほど、血中濃度

が上昇する可能性がある。一方で、PFS にオシメルチニブの $C_{\min ss}$ の影響は見られなかった。アルブミン値と血中濃度の関係についての評価は、さらなる検討が必要である。

第3章 肺がんの三剤併用療法における栄養指標と副作用および治療成功期間(TTF)との関連性

第1節 目的

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は、ヒトプログラム細胞死-1（PD-1）に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドとの結合を阻害することにより、細胞傷害性 T 細胞が活性化して腫瘍増殖を抑制すると考えられている⁴⁸⁾。

国際的 III 相試験（KEYNOTE-189 試験）では、切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、ペムブロリズマブ 200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併

用療法を対象に二重盲検比較試験が行われた^{49, 50)}。その結果、全生存期間 (OS) と無増悪生存期間 (PFS) が有意に延長することが示された。

ICI の予後予測因子の一つに PD-L1-TPS (Tumor proportion score) による発現率の測定がある。しかし、PD-L1 の発現率が高いにも関わらず奏効率が低いなど、予後予測因子としては精度が不十分であることが示唆されている⁵¹⁾。近年、がん患者において栄養状態が予後と関連することが報告されており、治療前の栄養状態が、治療に対する抵抗性や有害事象の発生率、さらに腫瘍学的な予後に関連することが報告されている^{52, 53)}。そのため、がん化学療法開始前に栄養状態を評価することにより、がん化学療法の有効性および安全性が確保することが可能となり、がん患者の Quality of life および予後改善につながることを期待される。患者の栄養状態を評価するための指標として Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) と Prognostic Nutritional Index (PNI) などが用いられ⁵⁴⁾、がん患者の予測因子と考えられている^{55, 56)}。GNRI は血清アルブミンと現在の体重と理想体重の比率から計算されるため、高齢者の栄養状態を評価するのに有用な指標である⁵⁷⁾。PNI は、1987 年に Onodera らによっ

て初めて報告され、アルブミンレベルと末梢リンパ球数に基づいて、患者の免疫状態と栄養状態を反映する栄養指標である⁵⁸⁾。過去の複数研究において、非小細胞肺癌患者における PNI と治療効果の関係性について検討され、治療前の高 PNI 群において OS と PFS の有意な延長が報告されている^{59, 60)}。しかし、非小細胞肺癌において、ICI 単剤または殺細胞性抗がん剤を併用したがん化学療法で、GNRI および PNI を指標とする治療期間や副作用発現について検討した報告は存在するが^{61, 62)}、最近の治療法は ICI とプラチナ製剤に殺細胞性抗がん剤をさらに 1 剤を加えた 3 剤併用が増えており、それらとの関係については不明である。

本研究では、非小細胞肺癌患者における、カルボプラチン、ペメトレキセド、ペムブロリズマブの三剤併用療法を受けた患者の GNRI・PNI と治療成功期間および副作用発現との関連性について調査した。

第 2 節 方法

2.1. 対象患者

2019 年 11 月から 2022 年 9 月 30 日の期間に、札幌南三条病院において、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 例を調査対象とした。電子カルテ上の医師・看護師・薬剤師の記録をもとに調査対象患者の背景や副作用発現状況について後方視的に調査した。

本治療法は 4 コース目までが導入療法として 3 剤で治療を行い、5 コース目以降は維持療法として 2 剤が用いられる。4 コース目まで実施されるカルボプラチン、ペメトレキセド、ペムブロリズマブの 3 剤併用療法のレジメン、5 コース目以降実施されるペメトレキセド、ペムブロリズマブの 2 剤維持療法のレジメンは図 5 に示した。

図 5. 三剤併用療法のレジメン表

| | | 1st cycle (21days) | 2nd cycle | 3rd cycle | 4th cycle | 1st cycle | 2nd cycle | Repeat every 4 cycles |
|---------------|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------|
| Pembrolizumab | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Pemetrexed | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Carboplatin | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |

2.2. エンドポイント

治療失敗までの時間（TTF）は、カルボプラチン、ペメトレキセド、ペムブロリズマブによる三剤併用療法の開始から治療中止日または試験期間の最終日（2022年9月30日）までの期間として定義された。

薬物有害反応は、有害事象共通用語基準（CTCAE）バージョン 5.0 に基づいて評価された。各ケースの重症度は、コース全体の最高グレードによって決定された。

栄養指標の評価には、GNRI および PNI 評価を用い、Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線で算出したカットオフ値に基づき、GNRI 93 以上を High GNRI 群、93 未満を Low GNRI 群に、PNI 37.1 以上を High PNI 群、37.1 未満を Low PNI 群と分類し 2 群間の治療成功期間 (TTF)、患者背景、副作用発現状況を比較した。GNRI および PNI は以下の式より算出した。

$$\text{GNRI} = (14.89 \times \text{Alb (g/dl)}) + 41.7 \times (\text{現在の体重 (kg)} / \text{理想体重 (kg)})$$

$$\text{PNI} = 10 \times \text{Alb (g/dl)} + 0.005 \times \text{総リンパ球数 (/mm}^3\text{)}$$

2.3. 調査項目

患者背景は年齢、性別、ECOG- Performance Status (PS)、治療レジメン数、病期分類、Body Mass Index (BMI)、Neutrophil / Lymphocyte ratio (NLR)、投与日の主要検査値(血清クレアチニン値、クレアチニークリアランス、C-reactive protein (CRP))を調査した。

副作用の調査項目は、皮膚障害、口腔内障害、間質性肺炎、筋炎、末梢神経障害、副腎皮質機能低下症、下垂体機能低下症、甲状腺機能亢進・低下症、インフュージョンリアクション(IF)、全身倦怠感、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、便秘、関節痛・筋肉痛、味覚異常、浮腫、発熱、頭痛、食欲不振、血液検査（低Alb血症、AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、GTP上昇、CK上昇、Cre上昇、eGFR低下、高尿酸血症、高血糖、白血球減少、Hb減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少）とした。

副作用発現状況は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 に基づき評価した。なお、各症状の重症度は全コース中、最も高かった Grade を採用した。

2.4. 統計分析

患者背景と副作用には t 検定または Fisher の直接確率検定、TTF の比較には Kaplan-Meier 法を利用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。また、GNRI と PNI の相関関係には、ピアソンの相関行列を用いて評価した。単変量および多変量解析には、COX 比例ハザードモデルを用いて、TTF に対する個々の共変量の影響を評価した。多変量解析で使用する説明変数には、単変量解析における $p < 0.1$ の因子を導入した。統計解析には、JMP® Pro ver.16 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

2.5. 倫理的配慮

本研究の実施においては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、札幌南三条病院倫理委員会の承認を得て実施した。（承認番号：R4-4）。また、本研究は個人情報保護に十分配慮し、データは匿名化した上で取り扱った。すべての研究参加者は研究について周知され、オプトアウトする機会が保証された。すべての患者は、研究開始前に研究に参加するための書面によるインフォームド・コンセントを提供した。私たちは患者の機密情報が確実に保護

されるようにした。データは処理前に匿名化された。

第 3 節 結果

3.1 患者背景と GNRI と PNI の相関性

調査対象は全体が 72 名で、Low GNRI 群が 34 名、High GNRI 群が 38 名、Low PNI 群が 35 名、High PNI 群が 37 名であった。

GNRI の 2 群間において治療開始時では Low GNRI 群は BMI が統計学的に有意に低く ($p < 0.001$)、NLR、病期分類、CRP が有意に高かった ($p < 0.001$) (表 10)。また PNI の 2 群間において治療開始時では、Low PNI 群で NLR、病期分類および CRP が有意に高かった ($p < 0.001$) (表 10)。一方で GNRI 群・PNI 群双方において、年齢、性別、PS、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランスについてはいずれも有意差は認められなかった。

また、GNRI と PNI ($r=0.689$) には正の相関関係が見られた (図 6)。

表 10. 患者背景

| | All Patients n=72 | GNRI<93 n=34 | GNRI \geq 93 n=38 | PNI<37.1 n=35 | PNI \geq 37.1 n=37 | <i>p</i> -Value (<i>GNRI</i>) | <i>p</i> -Value (<i>PNI</i>) |
|----------------------------------|----------------------|-----------------|------------------------|------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Age | 70(64-73) | 71(66-73) | 68(63-73) | 71(65-73) | 68(63-74) | 0.274 | 0.229 |
| Sex : male(%) | 47(65.3) | 20(58.8) | 27(71.1) | 21(60.0) | 26(70.2) | 0.2 | 0.459 |
| ECOG-PS(0/1/2/3) | 66/4/1/1 | 30/2/1/1 | 36/2/0/0 | 29/2/1/1 | 35/2/0/0 | 0.285 | 1 |
| Stage(I/II/III/IV)* | 1/4/20/47 | 0/0/8/26 | 1/4/12/21 | 0/0/8/27 | 1/4/12/20 | <0.001 | <0.001 |
| BMI* | 21.9(19.8-24.2) | 20.3(18.1-21.6) | 22.4(19.6-26.4) | 21.6(20.0-23.7) | 22.4(19.6-24.3) | <0.001 | 0.345 |
| NLR* | 2.9(2.3-3.5) | 3.3(2.3-8.1) | 2.7(2.1-3.6) | 3.8(2.6-7.7) | 2.6(2.0-3.5) | <0.001 | <0.001 |
| Serum albumin level (g/dL)* | 3.3(2.9-3.5) | 2.9(1.3-3.5) | 3.4(3.2-3.6) | 3.4(3.1-3.5) | 4.1(3.8-4.2) | <0.001 | <0.001 |
| Creatinine clearance (ml/min) | 85.2(70.1-98.3) | 85.9(54.7-96.2) | 84.8(71.5-99.1) | 88.6(56.7-97.1) | 84.9(70.5-98.6) | 0.245 | 0.952 |
| CRP* | 0.62(0.21-2.99) | 2.30(0.42-5.94) | 0.32(0.22-1.00) | 3.45(0.80-6.36) | 0.32(0.13-0.56) | <0.001 | 0.002 |

PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, BMI: Body Mass Index, NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio, CRP: C-reactive protein * $p < 0.05$

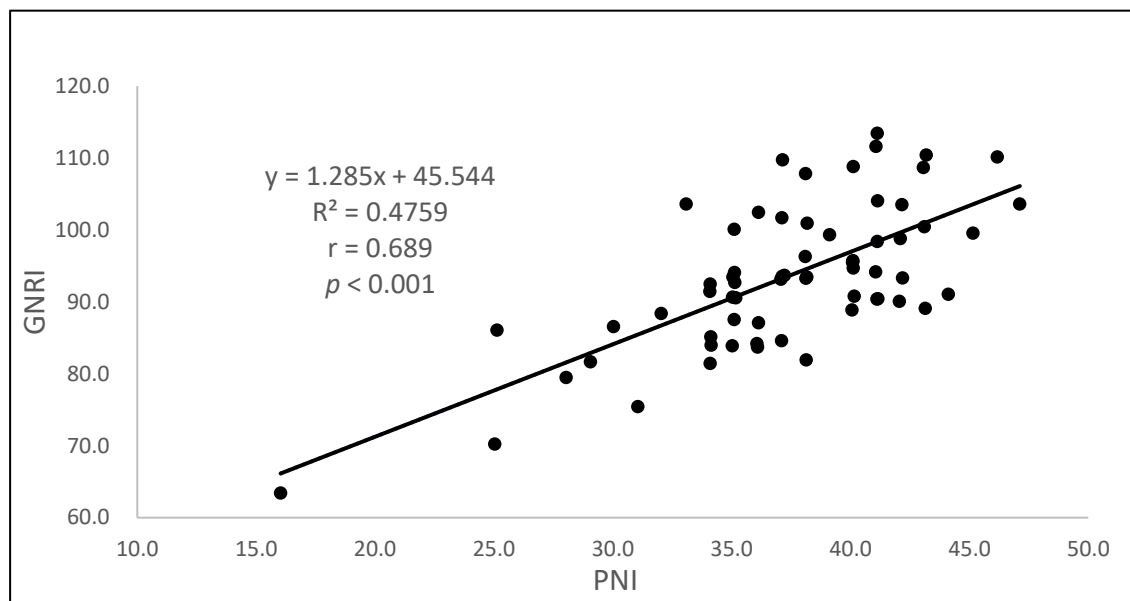


図 6. GNRI と PNI の相関関係

3.2. 高 PNI 群と低 PNI 群の治療失敗期間（TTF）を比較した Kaplan-Meier 曲線

High PNI 群は 12.0 ヶ月 (95%CI: 8.3-15.7)、Low PNI 群は 4.9 ヶ月 (95%CI: 3.2-6.8) であり、Low PNI 群は統計学的に有意に TTF が短かった ($p = 0.006$) (図 7-a)。一方で、High GNRI 群は 9.6 ヶ月 (95%CI: 6.8-12.4)、Low GNRI 群は 6.9 ヶ月 (95%CI: 3.7-10.2) であり、Low GNRI 群が短かったが、統計学的に有意差は見られなかった ($p = 0.091$) (図 7-b)。

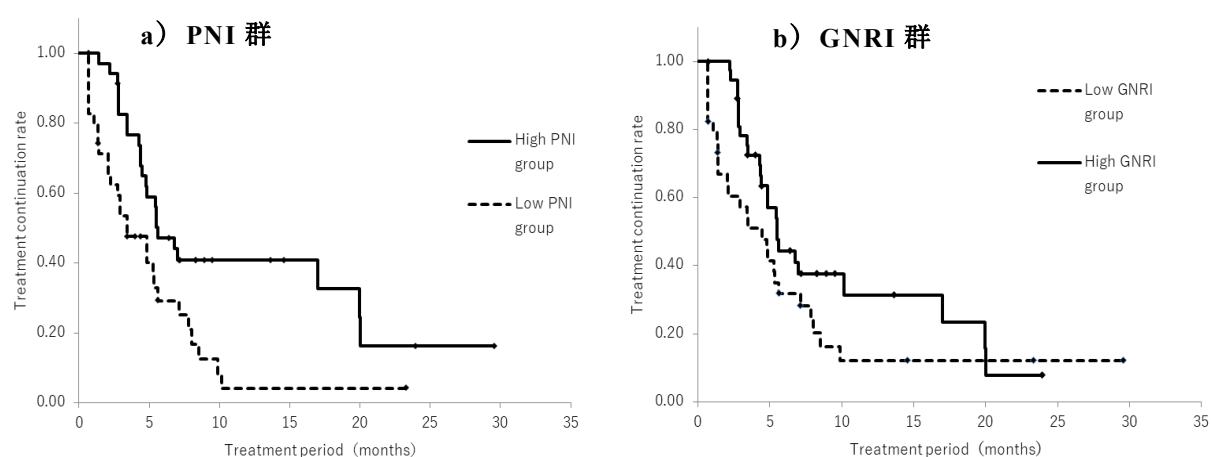


図 7. 治療成功期間（TTF）の Kaplan-Meier 曲線（High 群と Low 群の比較）

(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: Treatment success period.

3.3 TTF リスク因子の単変量および多変量 Cox 比例ハザード回帰

分析

ICI の有効性に影響を与える可能性のある共変量は、年齢、病期分類(≥ IV)、GNRI(< 93)、クレアチニンクリアランス(<92.4mL/min)、PNI(< 37.1)、BMI(<21.9)、NLR(≥3.1)とした。単変量解析では、PNI と BMI に有意な差が示された（表 11）。

多変量解析では、単変量解析において $P < 0.1$ となった年齢、GNRI、BMI、および PNI の 4 つの因子を基に行った結果、PNI (HR: 2.791, 95%CI: 1.362-5.721, $p=0.005$) および BMI (HR: 2.548, 95%CI: 1.255-5.175, $p=0.009$) に有意差が認め

られた（表 11）。

表 11. 治療成功期間（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

| | HR | Univariate analysis | | HR | Multivariate analysis | |
|--------------------|-------|---------------------|-----------------|-------|-----------------------|-----------------|
| | | 95% CI | <i>p</i> -value | | 95% CI | <i>p</i> -value |
| Age(≥ 69) | 1.654 | 0.944-2.898 | 0.079 | 1.479 | 0.832-2.626 | 0.182 |
| Stage($\geq IV$) | 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 |
| 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, Ccr : creatinine clearance, PNI: Prognostic Nutritional Index, BMI: Body Mass Index, NLR: Neutrophil-Lymphocyte, * $p < 0.05$

3. 4. 副作用の発現状況

免疫関連有害事象（irAE）を含む副作用は、間質性肺炎、食欲不振、疲労、発熱に関して、Low PNI 群の方が High PNI 群よりも有意に高かった（ $p < 0.05$ ）（表 12）。グレード 3 以上の GTP 上昇において Low PNI 群は High PNI 群よりも統計学的に有意に高かった（ $p = 0.033$ ）。一方、GTP 上昇以外の全 Grade の血液毒性についてはいずれも有意差は認められなかった（表 12）。Low PNI 群と High PNI 群の間で皮膚症状に有意差はなかった（表 12）。

GNRI 群では、Low GNRI 群は High GNRI 群よりも Grade3 のヘモグロビン低下

が有意に高かった ($p = 0.030$)。それ以外の副作用はいずれも有意差が認め

られなかった (data not shown)。

表 12. PNI 群における副作用

| | PNI < 37.1 (n = 35) | | PNI ≥ 37.1 (n = 37) | | p-value | |
|------------------------------|---------------------|-----------|---------------------|----------|-------------------|--------------|
| | All grade (%) | ≥ G3 (%) | All grade (%) | ≥ G3 (%) | All grade | ≥ G3 |
| Skin disorders | 20 (57.1) | 0 (0) | 22 (59.5) | 0 (0) | 1.000 | |
| Oral disorders | 6 (17.1) | 0 (0) | 8 (21.6) | 0 (0) | 0.768 | |
| Interstitial pneumonia | 9 (25.7) | 0 (0) | 2 (5.4) | 0 (0) | 0.022 | |
| Myositis | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.7) | 0 (0) | 1.000 | |
| Peripheral neuropathy | 3 (8.6) | 0 (0) | 9 (24.3) | 0 (0) | 0.113 | |
| Hypoadrenocorticism | 3 (8.6) | 0 (0) | 3 (8.1) | 0 (0) | 1.000 | |
| Hypopituitarism | 4 (11.4) | 0 (0) | 7 (18.9) | 0 (0) | 0.516 | |
| Hyperthyroidism | 1 (2.9) | 0 (0) | 1 (2.7) | 0 (0) | 1.000 | |
| Hypothyroidism | 1 (2.9) | 0 (0) | 4 (10.8) | 0 (0) | 0.358 | |
| Diabetes mellitus | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.7) | 0 (0) | 1.000 | |
| Infusion reaction | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.7) | 0 (0) | 1.000 | |
| Tiredness* | 35 (100) | 1 (2.9) | 21 (56.8) | 0 (0) | < 0.001 | |
| Nausea/Vomiting | 22 (62.9) | 0 (0) | 17 (45.9) | 0 (0) | 0.165 | |
| Abdominal pain | 2 (5.7) | 0 (0) | 5 (13.5) | 0 (0) | 0.430 | |
| Diarrhea | 8 (22.9) | 3 (8.6) | 7 (18.9) | 1 (2.7) | 0.775 | 0.351 |
| Constipation | 21 (60.0) | 3 (8.6) | 27 (73.0) | 0 (0) | 0.319 | |
| Arthritis/Muscle pain | 4 (11.4) | 0 (0) | 3 (8.1) | 0 (0) | 0.707 | |
| Taste disorder | 9 (25.7) | 0 (0) | 9 (24.3) | 0 (0) | 1.000 | |
| Edema | 13 (37.1) | 0 (0) | 15 (40.5) | 0 (0) | 0.813 | |
| Fever* | 13 (37.1) | 0 (0) | 5 (13.5) | 0 (0) | 0.029 | |
| Headache | 5 (14.3) | 0 (0) | 7 (18.9) | 0 (0) | 0.754 | |
| Loss of appetite* | 28 (80.0) | 0 (0) | 18 (48.6) | 0 (0) | 0.007 | |
| Hypoalbuminemia | 35 (100) | 3 (8.6) | 37 (100) | 1 (2.7) | 1.000 | 0.351 |
| AST increase | 34 (97.1) | 3 (8.6) | 36 (97.3) | 0 (0) | 1.000 | 0.110 |
| ALT increase | 29 (82.9) | 6 (17.1) | 27 (73.0) | 1 (2.7) | 0.399 | 0.052 |
| Increased LDH | 30 (85.7) | 0 (0) | 32 (86.5) | 0 (0) | 1.000 | |
| GTP increase* | 22 (62.9) | 10 (28.6) | 22 (59.5) | 3 (8.1) | 0.813 | 0.033 |
| CK increase | 4 (11.4) | 0 (0) | 10 (27.0) | 1 (2.7) | 0.137 | 1.000 |
| Increase in Cre | 14 (40.0) | 1 (2.9) | 10 (27.0) | 0 (0) | 0.319 | 1.000 |
| Low eGFR | 22 (62.9) | 2 (5.7) | 22 (59.5) | 1 (2.7) | 0.813 | 0.609 |
| Hyperuricemia | 7 (20.0) | 0 (0) | 16 (43.2) | 1 (2.7) | 0.045 | 1.000 |
| Hyperglycemia | 6 (17.1) | 0 (0) | 5 (13.5) | 0 (0) | 0.750 | |
| Leukopenia | 19 (54.3) | 4 (11.4) | 18 (48.6) | 4 (10.8) | 0.646 | 1.000 |
| Anemia | 35 (100) | 8 (22.9) | 35 (94.6) | 4 (10.8) | 0.493 | 0.215 |
| Decrease in good neutrophils | 21 (60.0) | 4 (11.4) | 24 (64.9) | 2 (5.4) | 0.808 | 0.423 |
| Lymphopenia | 23 (65.7) | 6 (17.1) | 28 (75.7) | 3 (8.1) | 0.440 | 0.301 |
| Reduced platelets | 22 (62.9) | 2 (5.7) | 25 (67.6) | 2 (5.4) | 0.805 | 1.000 |

AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase, GTP: γ -Glutamyl transferase, CK: Creatine kinase, Cre: Creatinine, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, Hb: Hemoglobin, * $p < 0.05$

第4節 考察

今回、免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブに殺細胞性抗がん剤であるカルボプラチン、ペメトレキセドを併用するがん化学療法を実施した非小細胞肺癌患者を対象に、GNRI および PNI と治療成功期間 (TTF) 及び副作用発現との関連性について検討した。GNRI および PNI のカットオフ値はそれぞれ ROC 解析結果より、93 と 37.1 に定義した。これらの値は、他の報告と同様の結果となった^{59, 61)}。

患者背景 (表 10) に関して、Low GNRI 群・PNI 群は High GNRI 群・PNI 群よりも病期分類 ($p < 0.001$)、NLR ($p < 0.001$)、CRP ($p < 0.002$) が有意に高かった。単変量および多変量 COX 回帰比例ハザード解析 (表 11) においては、PNI が TTF に影響を及ぼす因子であることが示された。GNRI、NLR、および CRP は、PNI と同様に生存期間に影響を与える因子として有用であることが、過去の研究において報告されている^{63, 64, 65)}。したがって、栄養状態のより正確な評価を可能にするために、PNI 以外の栄養指標と炎症マーカーの組み合わせを検討した。

Sambataro らは、CRP は栄養失調のリスクを示す炎症パラメータであると報告

している⁶⁶⁾。Low PNI 群において CRP が上昇した原因は、がんによる全身性炎症に由来すると考えられ、NLR の上昇もそれを裏付けている（表 10）。Low PNI 群で TTF が短縮した理由について考えられるのは、制御性 T 細胞（Treg）の活性化である。Treg は、自己に対する免疫応答を回避する「免疫寛容」に重要な役割を果たす一方で、がん細胞の「免疫回避」にも関与し抗腫瘍免疫応答を抑制する。Treg は、酸化ストレス下では免疫抑制応答が活性化し、PD-1 受容体阻害による抗腫瘍活性を無効にすると報告されている⁶⁷⁾。全身性炎症が生じると活性酸素が産生され、酸化ストレスが発生するため⁶⁸⁾、Treg 活性化に伴う免疫抑制応答に繋がると考えられる。低栄養状態の場合には、CRP などの炎症マーカーも併せて評価することで、患者の予後の改善につながる可能性がある。

BMI も TTF に影響を与える因子であり、この研究と同様に、非小細胞肺癌患者の予後予測因子であることが以前に報告されていた⁶⁹⁾。がん関連の栄養失調は罹患率と死亡率の増加と関連している⁶⁴⁾。肥満は、BMI が高い患者ほど肺がんの発生率が低く、死亡率が低いことが示唆されている^{70, 71)}。これはおそらく、肥満が T 細胞の機能不全を誘発し、レプチン産生を通じて PD-1 陽性 T

細胞の数を増加させるためであると考えられる^{72, 73)}。したがって、がんの進行に伴い代謝異常や全身性炎症を引き起こし、その結果免疫機能が低下する^{69, 74)}。そのため低 BMI の状態が、PD-1 陽性 T 細胞の数を減少させることで、免疫チェックポイント阻害剤の有効性が低下し、TTF の短縮につながった可能性が考えられる。

治療成功期間(TTF)は、カプランマイヤー曲線より、Low PNI 群は High PNI 群よりも有意に短かった(図 7-a)。また、単変量および多変量の Cox 回帰比例ハザード分析(表 11)において、PNI は TTF に影響を及ぼす因子であることが示された。また PNI は、がん化学療法の開始前のみではなく、手術患者の予後予測因子としても有用であることが報告されている^{75, 76)}。そのため、がん治療全般において PNI は予測因子として有用であると考えられる。一方で GNRI は、Low 群と High 群で TTF に有意差はなく、単変量解析と多変量解析の双方で TTF に影響を及ぼす因子として認められなかった(図 7-b)。

GNRI は PNI と正の相関関係が認められたことから(図 6)、栄養状態の向上に伴い治療予後の予測に有用である推測された。しかし、過去の研究において、

High GNRI 群は Low GNRI 群より PFS が有意に長いことが示されたが、多変量解析において GNRI は独立した予後因子ではなかったと報告されている。GNRI が、予後因子ではない理由として、PS が PFS に強く影響を与えるため、Low GNRI 群において **PS 不良の患者**が有意に多かったと報告されている⁵⁶⁾。本研究では、High 群と Low 群の間に TTF の有意差が認められず、また PS の有意差も見られないことから(表 11)、GNRI は TTF の予後因子とはならなかったと考えられる。また GNRI は、従来の殺細胞性抗がん剤や ICI 単剤のみであれば予後予測因子として有用である報告があるが^{61, 62)}、複数の薬剤を併用するがん化学療法における GNRI を対象とした予後因子の報告はない。本研究においては、GNRI が予後予測因子として認められなかったため、今後更なる検討が必要であると考えられる。

TTF は、PD と診断された後でも予後改善の目的で治療を継続する「Beyond PD」の影響も考慮する必要がある。しかし、本研究では「Beyond PD」に該当する患者は存在しなかったため、治療延長に寄与した可能性はないと考えられる。

副作用発現状況においては、Low PNI 群と High PNI 群の両群で副作用が発生

し、そのうち間質性肺炎に有意差が認められた。本研究では、間質性肺炎や発熱、食欲不振、倦怠感の副作用に関して、低 PNI 群において発生率が有意に高かった(表 12)。また、Grade 3 以上の副作用では、Low PNI 群において γ -GTP が有意に上昇しており、肝機能の悪化を反映していると考えられる。

免疫関連有害事象 (irAE) は、ICI の効果により、免疫の調整が正常に機能せず、自己免疫疾患の形で発現する副作用のことであり、皮膚、胃腸管、肝臓、皮膚、肺、および内分泌器官などで比較的多く発生するとされている⁷⁷⁾。発現した副作用の中で、irAE の可能性が高いと診断された副作用は、間質性肺炎と肝機能障害であった。発熱、食欲不振、倦怠感については、irAE 由来の副作用か否かは不明である。

しかし、本研究では、有意に高い発現率を示した副作用はいずれも Low PNI 群であり、TTF の延長が観察された High PNI 群では確認されなかった。また Zhong らは、皮膚や内分泌器官、胃腸管の irAE は有効性と相関関係が高く、肺炎、肝臓・胆道系の irAE は有効性との間に相関関係が見られなかったと報告している⁷⁸⁾。したがって間質性肺炎や肝機能障害の γ -GTP 上昇は、有効性

と関連が無いと考えられる。一方で、ICI を使用した際に出現する皮膚症状は、有効性と強く相関することが複数の研究で報告されている⁷⁸⁾。これは皮膚 irAE が、T 細胞が腫瘍組織と正常組織の両方に存在する抗原に対して攻撃することで、治療効果と毒性の両方を引き起こす可能性が考えられている⁷⁹⁾。しかし、本研究では、Low PNI 群と High PNI 群の双方において皮膚症状の発生率に有意な差が確認されなかった。ただし、発生率は両方群において 50% 以上だったことから、High PNI 群においても相応の効果があつた可能性がある。しかし、ICI と併用するペメトレキセドの皮膚症状は高頻度で発現するため、irAE による皮膚症状がマスキングされた可能性が考えられる⁸⁰⁾。

本研究の限界としては、単一施設の研究であり、症例数が少なかったことが挙げられる。症例数を増加させることでより多くのデータを集積することができ、精度の高いデータを抽出することが可能となると考えられる。

さらに、ICI を含む多剤併用療法における CRP や NLR などの各種栄養指標の予後因子については研究されていない。最適な栄養指標を解明するにはさらなる研究が必要です。

第 5 節 小括

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）に影響を与える独立した予後因子であった。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。しかし治療開始時の PNI は、irAE 発現の予後予測因子として示すことが出来なかった。

第 4 章 本研究の総括

がん化学療法の進化は目覚ましく、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。しかしながらこれらの薬剤では、全く新しい副作用が報告されており、それによってがん治療進行の妨げとなるケースもある。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。第 1 章では、VEGFR-TKI による収縮機能障害を引き起こす可能性を示した。第 2 章では、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。しかし、血中濃度は副作用発現には影響を与えなかった。第 3 章では、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、がん化学療法の有効性と安全性に与える影響を明らかにした。今後、さらなる実臨床の情報収集と検証を実施する必要がある。

本研究で得られた知見は、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。

謝辞

本研究に際して、終始温かい御指導と激励を賜りました北海道科学大学 佐藤秀紀教授に謹んで深甚なる感謝の意を表します。また、本論文をまとめるにあたり、数々の有益な御助言と御指導を賜りました北海道科学大学 江川祥子教授、北海道科学大学 山下美紀教授に謹んで感謝いたします。また、本研究の遂行にあたり、温かい御支援、御協力、多くの御理解をいただきました札幌南三条病院ならびに国立病院機構 北海道がんセンターの薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

また、臨床情報の提供等多くのご協力を賜りました恵愛会 札幌南三条病院ならびに国立病院機構 北海道がんセンターの各診療科の先生方に感謝致します。

参考文献

1. Yoshimura K, Miyagawa Y, Yamada R, Nishimura K, Miyoshi S, Mizutani S. Clinical study on incidental renal cell carcinoma, *Hinyokika Kiyo*. 1992 Feb;38(2):143-7.
2. Mitsuaki Matsuoka, Renal Cancer Clinical Practice Guideline 2017 Edition, The Japanese Urological Association 2017, pp74-76,118, ISBN978-4-7792-1864-4
3. Qin S, Li A, Yi M, Yu S, Zhang M, Wu K. (2019) Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy, *Journal of Hematology & Oncology*, 12(1):27.
4. Yeh ET, et al. (2016) Oncocardiology-Past, Present, and Future: A Review, *JAMA Cardiology*. 1:1066-1072.
5. Ohte N, Ishizu T, et al. (2022) JCS 2021 Guideline on the Clinical Application of Echocardiography, *Circulation Journal*. 86(12):2045-2119.
6. Takada M, Yasui T, Oka T, et al. (2018) Aortic dissection and cardiac dysfunction emerged coincidentally during the long-term treatment with angiogenesis inhibitors for metastatic renal cell carcinoma, *International Heart Journal*, 59: 1174-1179.
7. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, Woulfe K, Prayda E, Cassiola F, Desai J, George S, Morgan JA, Harris DM, Ismail NS, Chen JH, Schoen FJ, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Force T, Chen MH. (2007) Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib, *Lancet*, 370:2011–2019.
8. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, Trent J II, Champion JC, Durand JB, Lenihan DJ. (2008) Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor, *Cancer*. Jun;112(11):2500-8.
9. Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T, Takeda Y, Mano T. (2009) Heart failure with preserved ejection fraction, *Circulation Research*, 73: 404-10.
10. Ky B, Vejpongsa P, Yeh ET, Force T, Moslehi JJ. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies, *Circ Res*. 2013 Aug 30;113(6):754-64.
11. Liu B, Ding F, Liu Y, Xiong G, Lin T, He D, Zhang Y, Zhang D, Wei G. (2016) Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients, *Oncotarget*, 7(41):67661-67673.
12. Kondo T. The role of VEGFR-TKIs in the treatment of renal cell carcinoma, *Nihon Jinzo Gakkai*

Shi. 2012;54(5):574-80. PMID: 22991835

13. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, Domchek S, DeMichele A, Fox K, Shah P, Clark A, Bradbury A, Matro J, Adusumalli S, Carver JR, Ky B. (2020) Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy, *JACC Cardiovasc Imaging*. 13(1 Pt 2):198-210.
14. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. (2014) Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(4):748-62.
15. Wada T, Ando K, Naito A.T, Nakamura Y, Goto A, Chiba K, Nur Jaharat Lubna , Cao X, Hagiwara-Nagasawa M, Izumi-Nakaseko H, Nakazato Y, Sugiyama A. (2018) Sunitinib does not acutely alter left ventricular systolic function, but induces diastolic dysfunction, *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 82: 65-75.
16. Yokoyama H, Shioyama W, Shintani T, Maeda S, Hirobe S, Maeda M, Sakata Y, Fujio Y. (2021) Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Impair Left Ventricular Diastolic Functions, *International Heart Journal*, 62(6):1297-1304.
17. Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, Townsend R, Keefe S, Haas NB, Puzanov I, Fang JC, Agarwal N, Hyman D, Smith AM, Gordon M, Plappert T, Englefield V, Narayan V, Ewer S, ElAmm C, Lenihan D, Ky B. (2018) Longitudinal Assessment of Vascular Function With Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma, *Circulation Heart Failure*, 11(3): e004408.
18. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. (1985) Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia, *Circulation*, 71(5):889-900.
19. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. (2012) Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension, *JAMA*, 308(9): 875–881. [https://doi.org/ 10.1001/2012.jama.10503](https://doi.org/10.1001/2012.jama.10503)
20. Siegel RL, Miller KD, Fuchs H, Jemal A: Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71(1): 7-33, 2021. DOI: 10.3322/caac.21654
21. Matsuo N, Azuma K, Sakai K, Hattori S, Kawahara A, Ishii H, Tokito T, Kinoshita T, Yamada K, Nishio K, Hoshino T: Association of EGFR Exon 19 Deletion and EGFR-TKI Treatment Duration with Frequency of T790M Mutation in EGFR-Mutant Lung Cancer Patients. *Sci Rep*. 2016 Nov 4;6:36458. DOI: 10.1038/srep36458.
22. Gao J, Li HR, Jin C, Jiang JH, Ding JY: Strategies to overcome acquired resistance to EGFR TKI in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 21(10): 1287-1301, 2019.

DOI: 10.1007/s12094-019-02075-1

23. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M, Riely GJ: Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res. 2013 Apr 15;19(8):2240-7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
24. Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, Morise M, Daga H, Goto Y: The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV. Int J Clin Oncol 24(7): 731-770, 2019. DOI: 10.1007/s10147-019-01431-z
25. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. **Tagrisso Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review.** 2015:available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000ClinPharmR.pdf.
26. Brown K, Comisar C, Witjes H, Maringwa J, de Greef R, Vishwanathan K, Cantarini M, Cox E: Population pharmacokinetics and exposure-response of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer, Br J Clin Pharmacol 83(6):1216-1226, 2017. DOI: 10.1111/bcp.13223.
27. Rodier T, Puszkiel A, Cardoso E, Balakirouchenane D, Narjoz C, Arrondeau J, Fallet V, Khoudour N, Guidi M, Vidal M, Declèves X, Csajka C, Alexandre J, Cadranet J, Fabre E, Wislez M, Goldwasser F, Blanchet B: Exposure-Response Analysis of Osimertinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Pharmaceutics 14(9):1844, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14091844.
28. Boosman RJ, Jebbink M, Veldhuis WB, Groenland SL, van Veggel BAMH, Moeskops P, de Langen AJ, Beijnen JH, Smit EF, Huitema ADR, Steeghs N: Exposure–Response Analysis of Osimertinib in EGFR Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in a Real-Life Setting, Pharmaceutical Research 39(10):2507-2514, 2022. DOI: 10.1007/s11095-022-03355-2.
29. Yun NK, Rouhani SJ, Bestvina CM, Ritz EM, Gilmore BA, Tarhoni I, Borgia JA, Batus M, Bonomi PD, Fidler MJ: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Predictive Biomarker in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy, Cancers (Basel) 13(6):1426, 2016. DOI: 10.3390/cancers13061426.
30. Sheng J, Yang YP, Ma YX, Qin T, Hu ZH, Hong SD, Zhou T, Huang Y, Zhao HY, Zhang L: Low Prognostic Nutritional Index Correlates with Worse Survival in Patients with Advanced NSCLC

- following EGFR-TKIs. *PLoS One* 11(1), 2016:. DOI: 10.1371/journal.pone.0147226.
31. Yang M, Liu Z, Li G, Li B, Li C, Xiao L, Zhou J: Geriatric Nutritional Risk Index as a Prognostic Factor of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis, *Horm Metab Res.* 54(9):604-612, 2022. DOI: 10.1055/a-1903-1943
 32. Jokic V, Savic-Vujovic K, Spasic J, Stanic N, Marinkovic M, Radosavljevic D, Cavic M: Hematological parameters in EGFR-mutated advanced NSCLC patients treated with TKIs: predicting survival and toxicity. *Expert Rev Anticancer Ther* 21(6):673-679, 2021. DOI: 10.1080/14737140.2021.1893694.
 33. Mukai Y, Wakamoto A, Hatsuyama T, Yoshida T, Sato H, Fujita A, Inotsume N, Toda T,: An liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of afatinib, alectinib, ceritinib, crizotinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, and osimertinib in human serum, *Ther Drug Monit* 43(6):772-779, 2021. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000895.
 34. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, *N Engl J Med.* 376:629-640, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674.
 35. Fiala O, Pesek M, Finek J, Racek J, Minarik M, Benesova L, Bortlicek Z, Sorejs O, Kucera R, Topolcan O: Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib, *Neoplasma.* 63(3):471-6, 2016. DOI: 10.4149/318_151001N512.
 36. Wu Y, Chen L, Chen J, Xue H, He Q, Zhong D, Diao X: Covalent binding mechanism of Furmonertinib and Osimertinib with human serum albumin, *Drug Metab Dispos* 51(1):8-16, 2023. DOI: 10.1124/dmd.122.001019.
 37. Gong S, Zhuo Y, Chen S, Hu X, Fan XX, Wu JL, and Li N: Quantification of Osimertinib and Metabolite-Protein Modification Reveals Its High Potency and Long Duration of Effects on Target Organs. *Chem Res Toxicol* 34(11):2309-2318, 2021. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.1c00195.
 38. Liu X, Feng D, Zheng M, Cui Y, and Zhong D: Characterization of covalent binding of tyrosine kinase inhibitors to plasma proteins. *Drug Metab Pharmacokinet* 35(5):456-465, 2020. DOI:

10.1016/j.dmpk.2020.07.002.

39. Dickinson PA, Cantarini MV, Collier J, Frewer P, Martin S, Pickup K, Ballard P: Metabolic disposition of osimertinib in rats, dogs, and humans: insights into a drug designed to bind covalently to a cysteine residue of epidermal growth factor receptor. *Drug Metab Dispos* 44(8):1201–1212, 2016. DOI: 10.1124/dmd.115.069203.
40. Yokota H, Sato K, Sakamoto S, Okuda Y, Fukuda N, Asano M, Takeda M, Nakayama K, Miura M: Effects of CYP3A4/5 and ABC transporter polymorphisms on osimertinib plasma concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer, *Invest New Drugs* 40(6):1254-1262, 2022. DOI: 10.1007/s10637-022-01304-9.
41. Schoenfeld A.J., Yu H.A: The Evolving Landscape of Resistance to Osimertinib. *J. Thorac. Oncol* 15(1):18–21, 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.11.005.
42. Balakirouchenane D, Guégan S, Csajka C, Jouinot A, Heidelberger V, Puszkiel A, Zehou O, Khoudour N, Courlet P, Kramkimel N, Lheure C, Franck N, Huillard O, Arrondeau J, Vidal M, Goldwasser F, Maubec E, Dupin N, Aractingi S, Guidi M, Blanchet B: Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel)* 12(4):931, 2020. DOI: 10.3390/cancers12040931.
43. Rivory LP, Slaviero KA, Clarke SJ: Hepatic cytochrome P450 3A drug metabolism is reduced in cancer patients who have an acute-phase response, *Br J Cancer*. 87(3):277-80, 2002. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600448.
44. White CM: Inflammation Suppresses Patients' Ability to Metabolize Cytochrome P450 Substrate Drugs. *Ann Pharmacother*. 56(7):809-819, 2022. DOI: 10.1177/10600280211047864.
45. Shinko D, Diakos CI, Clarke SJ, Charles KA: Cancer-Related Systemic Inflammation: The Challenges and Therapeutic Opportunities for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther* 102(4):599-610, 2017. DOI: 10.1002/cpt.789.
46. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown KH, Dickinson PA, Ghiorghiu S, Ranson M: AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 72(18), 2015:1689-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1411817.
47. Park S., Lee M.-H., Seong M., Kim S.T., Kang J.-H., Cho B.C., Lee K.H., Cho E.K., Sun J.-M.,

- Lee S.-H., , Ahn JS, Park K, Ahn MJ: A phase II, multicenter, two cohort study of 160 mg osimertinib in EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease who progressed on prior EGFR TKI therapy. *Ann. Oncol.* 31(10):1397–1404. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.01
48. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824.
 49. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
 50. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, De Angelis F, Dómine M, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Kurata T, Yang J, Pietanza MC, Souza F, Garassino MC. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol.* 2021 Jul;32(7):881-895. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.04.008.
 51. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, Barlesi F, Yu W, Matheny C, Ballinger M, Park K: Atezolizumab versus docetaxel in pretreated patients with NSCLC: final results from the randomized phase 2 POPLAR and phase 3 OAK clinical trials. *J Thorac Oncol* 16(1): 140-150, 2021. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.09.022
 52. Castillo-Martínez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, Pérez-Camargo DA, Reyes-Torres CA, Ávila EA, López-Córdova G, Fuentes-Hernández MR, Cetina-Pérez L, Milke-García MDP: Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment. *Rev Invest Clin.* 2018;70(3):121-125. DOI:

10.24875/RIC.18002524.

53. Aprile G, Basile D, Giaretta R, Schiavo G, La Verde N, Corradi E, Monge T, Agustoni F, Stragliotto S: The Clinical Value of Nutritional Care before and during Active Cancer Treatment. *Nutrients*. 2021 Apr 5;13(4):1196. DOI: 10.3390/nu13041196.
54. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C: Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*. 2005 Oct;82(4):777-83. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.777.
55. Lv GY, An L, Sun DW: Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Adverse Outcomes in Human Malignancy: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2019 Nov 19;2019:4796598. DOI: 10.1155/2019/4796598.
56. Sonehara K, Tateishi K, Araki T, Komatsu M, Yamamoto H, Hanaoka M: Prognostic value of the geriatric nutritional risk index among patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer who subsequently underwent immunotherapy. *Thorac Cancer*. 2021;12:1366–1372. DOI: 10.1111/1759-7714.13909
57. Shoji F, Matsubara T, Kozuma Y, Haratake N, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Toyokawa G, Okamoto T, Maehara Y: Preoperative Geriatric Nutritional Risk Index: A predictive and prognostic factor in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Surg Oncol*. 2017 Dec;26(4):483-488. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.09.006.
58. Onodera T, Goseki N, Kosaki G: Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984 Sep;85(9):1001-5.
59. Oku Y, Toyokawa G, Wakasu S, Kinoshita F, Takamori S, Watanabe K, Haratake N, Nagano T, Kosai K, Takada K, Fujimoto A, Higashijima K, Shiraishi Y, Tanaka K, Takeoka H, Okamoto M, Yamashita T, Shimokawa M, Shoji F, Yamazaki K, Okamoto T, Seto T, Ueda H, Takeo S, Nakashima N, Okamoto I, Takenaka T, Yoshizumi T: Impact of the pretreatment prognostic nutritional index on the survival after first-line immunotherapy in non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Medicine*. 2023;00:1–10. DOI: 10.1002/cam4.6110
60. Shao Y, Cao W, Gao X, Tang M, Zhu D, Liu W: Pretreatment “prognostic nutritional index” as an indicator of outcome in lung cancer patients receiving ICI-based treatment Systematic review and meta-analysis. *Medicine (2022)* 101:43, DOI: 10.1097/MD.00000000000031113.
61. Karayama M, Inoue Y, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N,

- Nakamura Y, Inui N, Suda T. Association of the Geriatric Nutritional Risk Index with the survival of patients with non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec 11;21(1):409. DOI: 10.1186/s12890-021-01782-2.rapy.
62. Karayama M, Inoue Y, Yoshimura K, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T. Association of the Geriatric Nutritional Risk Index With the Survival of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Nivolumab Therapy. *J Immunother*. 2022 Feb-Mar 01;45(2):125-131. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000396.
 63. Mitsuyoshi T, Matsuo Y, Ito H, Shintani T, Iizuka Y, Kim YH, Mizowaki T: Evaluation of a prognostic scoring system based on the systemic inflammatory and nutritional status of patients with locally advanced non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Journal of Radiation Research*, Vol. 59, No. 1, 2018, pp. 50–57 doi: 10.1093/jrr/rrx060.
 64. Park S, Park S, Lee SH, Suh B, Keam B, Kim TM, Kim DW, Kim YW, Heo DS: Nutritional status in the era of target therapy: poor nutrition is a prognostic factor in non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations. *Korean J Intern Med*. 2016 Nov;31(6):1140-1149. DOI: 10.3904/kjim.2015.062.
 65. Shimizu K, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, Nakata M: Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *World Journal of Surgical Oncology* (2015) 13:291 DOI: 10.1186/s12957-015-0710-7
 66. Sambataro D, Politi MR, Messina A, Scarpello L, Messina S, Guggino R, Carnaghi C, Caccialanza R, Gebbia V: Relationship of inflammatory parameters and nutritional status in cancer patients. *Anticancer Res* 43(6): 2821-2829, 2023. DOI: 10.21873/anticancer.16451
 67. Maj T, Wang W, Crespo J, Zhang H, Wang W, Wei S, Zhao L, Vatan L, Shao I, Szeliga W, Lyssiotis C, Liu JR, Kryczek I, Zou W: Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol* 18(12): 1332-1341, 2017. DOI: 10.1038/ni.3868
 68. Takahashi A, Hanson MG, Norell HR, Havelka AM, Kono K, Malmberg KJ, Kiessling RV: Preferential cell death of CD8⁺ effector memory (CCR7[−]CD45RA[−]) T cells by hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *J Immunol* 174(10): 6080- 6087, 2005. DOI: 10.4049/jimmunol.174.10.6080

69. Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ: Association between body mass index and overall survival with immune checkpoint inhibitor therapy for advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 6(4): 512- 518, 2020. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5241
70. Morel H, Raynard B, d'Arlhac M, Hauss PA, Lecuyer E, Oliviero G, Marty C, Gury JP, Asselain B, Grivaux M, Debieuvre D: Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2018 Dec;126:55-63. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.07.005.
71. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, Jiao Y: Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1162-9. DOI: 10.1002/ijc.27719.
72. Wang Z, Aguilar EG, Luna JJ, Dunai C, Khuat LT, Le CT, Mirsoian A, Minnar CM, Stoffel KM, Sturgill IR, Grossenbacher SK, Withers SS, Rebhun RB, Hartigan-O'Connor DJ, Méndez-Lagares G, Tarantal AF, Isseroff RR, Griffith TS, Schalper KA, Merleev A, Saha A, Maverakis E, Kelly K, Aljumaily R, Ibrahim S, Mukherjee S, Machiorlatti M, Vesely SK, Longo DL, Blazar BR, Canter RJ, Murphy WJ, Monjazeb AM: Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med*. 2019;25(1):141-151. DOI:10.1038/s41591-018-0221-5
73. Murphy KA, James BR, Sjaastad FV, Kucaba TA, Kim H, Brincks EL, Chua SC Jr, Wilber A, Griffith TS: Cutting edge: elevated leptin during diet-induced obesity reduces the efficacy of tumor immunotherapy. *J Immunol*. 2018;201(7):1837-1841. DOI:10.4049/jimmunol.1701738
74. Kobayashi S, Karube Y, Inoue T, Araki O, Maeda S, Matsumura Y, Chida M: Advanced Lung Cancer Inflammation Index Predicts Outcomes of Patients with Pathological Stage IA Lung Adenocarcinoma Following Surgical Resection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Apr 20;25(2):87-94. DOI: 10.5761/atcs.0a.18-00158.
75. Otsuka R, Hayashi H, Uesato M, Hayano K, Murakami K, Toyozumi T, Matsumoto Y, Kurata Y, Nakano A, Takahashi Y, Arasawa T, Matsubara H: Inflammatory and nutritional indices as prognostic markers in elderly patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 43(11): 5261-5267, 2023. DOI: 10.21873/ anticancer.16728
76. Miyahara N, Hiratsuka M, Okamoto Y, Teishikata T, Kamohara K: Is the preoperative Prognostic Nutritional Index a useful marker for the decision to perform limited resection in high-risk

- patients with stage I non-small cell lung cancer? *Anticancer Res* 43(8): 3659-3664, 2023. DOI: 10.21873/anticancer.16547
77. Postow MA: Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* (35): 76-83, 2015. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.76
 78. Zhong L, Wu Q, Chen F, Liu J, Xie X: Immune-related adverse events: promising predictors for efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Sep;70(9):2559-2576. DOI: 10.1007/s00262-020-02803-5.
 79. Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S, Niederer R, Ackermann CJ, Baumgaertner P, Pikor N, Cruz CG, van de Veen W, Akdis M, Nikolaev S, Läubli H, Zippelius A, Hartmann F, Cheng HW, Hönger G, Recher M, Goldman J, Cozzio A, Früh M, Neefjes J, Driessen C, Ludewig B, Hegazy AN, Jochum W, Speiser DE, Flatz L. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Jul 1;5(7):1043-1047. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0402.
 80. Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, Gregg R, Dancey J, Fisher B, Iglesias J: Multitargeted antifolate ly231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1194. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1194.